

1 Einleitung

Thrombozyten sind von entscheidender Bedeutung für die Blutstillung nach einer Verletzung des Gefäßsystems (Zucker, 1980). Natürliche Interaktionspartner der Thrombozyten bei diesem Prozess sind die Endothelzellen, die die Innenwände der Blutgefäße auskleiden. Vor kurzem wurde berichtet, daß Endothelzellen den Rezeptor CD40 exprimieren, über den eine Entzündungsreaktion ausgelöst werden kann (Karmann *et al.*; Hollenbaugh *et al.*; Yellin *et al.*, alle 1995). Der Ligand von CD40, TRAP (*TNF-related activation protein*), wurde bisher vorwiegend auf T-Lymphozyten charakterisiert und spielt eine zentrale Rolle im Immunsystem (Grewal *et al.*, 1996). Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde erstmals nachgewiesen, daß TRAP auch von humanen Thrombozyten exprimiert wird und eine Entzündungsreaktion der Endothelzellen auslösen kann.

1.1 Thrombozyten

1.1.1 Aufbau der Thrombozyten

Mit einem Durchmesser von etwa 2 µm sind Thrombozyten (oder Blutplättchen) die kleinsten Zellen des menschlichen Blutes. In einem Milliliter Blut finden sich $1,5-4 \times 10^8$ Zellen, sie sind damit etwa um den Faktor 50 zahlreicher als die deutlich größeren Leukozyten. Thrombozyten bilden eine sehr homogene Zellpopulation, d.h. alle Zellen haben im wesentlichen die gleiche Morphologie, exprimieren das gleiche Proteinrepertoire und reagieren gleich auf eine Aktivierung. Nicht alle Thrombozyten zirkulieren im peripheren Blut, eine substantielle Menge wird in der Milz gespeichert (Aster, 1966). Die Milz ist zusammen mit der Leber auch für den Abbau der Thrombozyten verantwortlich, deren Lebensdauer etwa 7 bis 12 Tage beträgt.

Thrombozyten besitzen keinen Kern, eine Ausdifferenzierung der reifen Zellen mit Hilfe der Gentranskription ist daher nicht mehr möglich. Das Zytosol enthält zwar noch geringe Mengen mRNA und einige wenige Ribosomen, jedoch konnte eine signifikante Protein-Neusynthese nicht nachgewiesen werden. Die Proteinkomponenten werden somit im wesentlichen von Megakaryozyten, den im Knochenmark lokalisierten Vorläuferzellen der Thrombozyten, synthetisiert. Zusätzlich findet in geringem Maße eine aktive Aufnahme von Substanzen aus dem Plasma statt. Dabei handelt es sich um niedermolekulare Stoffe wie Serotonin, aber auch um Proteine wie das Chemokin RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*) und die Immunglobuline der Klassen G und E (George *et al.*, 1985; Klouche *et al.*, 1997). Diese Aufnahme ist jedoch so begrenzt, daß sie keine signifikante Modifizierung der Thrombozytenfunktion bewirkt. Thrombozyten sind somit ein Zellsystem, das im Vergleich zu kernhaltigen Zellen verhältnismäßig unflexibel und undifferenziert auf physiologische Stimuli reagiert.

Im Zytosol der Thrombozyten finden sich zahlreichen Granula, die aufgrund ihrer unterschiedlichen Inhaltsstoffe in dichte Granula, α -Granula und Lysosomen unterteilt werden. In den dichten Granula sind vor allem niedermolekulare Substanzen wie Nukleotide, Metallionen und Serotonin gespeichert. In den α -Granula finden sich vorwiegend Proteine, insbesondere Matrixproteine wie Fibrinogen und Fibronectin, Wachstumsfaktoren wie PDGF (*platelet-derived growth factor*) und TGF- β (*transforming growth factor*), sowie diverse Gerinnungsfaktoren. Die Lysosomen enthalten eine Reihe von sauren Hydrolasen (Holmsen, 1994).

Eine starke Aktivierung der Thrombozyten hat zur Folge, daß die Granula innerhalb von Sekunden mit der Oberflächenmembran fusionieren und ihre Inhaltsstoffe in das Blutplasma ausschütten. Die Wachstums- und Gerinnungsfaktoren werden so freigesetzt und können ihre biologische Aktivität entfalten. Zusätzlich werden durch die Fusion der Membranen auch Transmembranproteine wie CD63 (Nieuwenhuis *et al.*, 1987) und das P-Selektin (Stenberg *et al.*, 1985) aus den Granula auf die Oberfläche transportiert. Auf diese Weise verändern Thrombozyten sehr schnell die Eigenschaften ihrer Oberflächenmembran, so daß sie im direkten Kontakt mit anderen Zellen deren Aktivierung induzieren können (Nagata *et al.*, 1993). Die Granulaausschüttung ist daher ein wesentlicher Bestandteil der Effektorfunktion der Thrombozyten.

1.1.2 Aktivierung der Thrombozyten

Thrombozyten werden durch diverse Agonisten aktiviert, wie z.B. durch Faktoren der Gerinnungskaskade, Komponenten der subendotheliären Matrix, proinflammatorische Lipidmediatoren, Komplementfaktoren und Immunkomplexe. Aktivierte Thrombozyten finden sich *in vivo* unter vielfältigen Bedingungen, jedoch vor allem bei einer Verletzung der Blutgefäße. In letzterem Fall sorgen zwei Mechanismen für eine Thrombozytenaktivierung: Durch eine Schädigung der Endothelschicht wird die subendotheliale Matrix exponiert, und der Kontakt mit den Matrixkomponenten Collagen und von-Willebrand-Faktor induziert die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten (Savage *et al.*, 1998). Weiterhin führt der Ablauf der Gerinnungskaskade zur Bildung von Thrombin, das schon in geringen Mengen eine vollständige Aktivierung der Thrombozyten auslöst. Auf diese Weise wird sichergestellt, daß *in vivo* eine Verletzung der Blutgefäße zu einer Aktivierung von Thrombozyten führt.

Trotz der Vielzahl unterschiedlicher Agonisten folgt die Aktivierung der Thrombozyten in der Regel einem einheitlichen Schema (Holmsen, 1994). Dabei werden sequentiell eine Reihe von Aktivierungszuständen durchlaufen, deren Abfolge stets gleich bleibt. Von der Stärke des agonistischen Signals hängt es ab, welche Stufe der Aktivierung jeweils erreicht wird. Zuerst verändern die Thrombozyten ihre Gestalt, dann kommt es zu einer Aggregationsreaktion. Diese Aggregation kann reversibel sein, d.h. nach wenigen Minuten lösen sich die Aggregate wieder auf und die Thrombozyten kehren in den Ruhezustand zurück. Nach sehr starker Stimulation wird die Aggregation jedoch irreversibel und es kommt zur Ausschüttung der Granula. Dieser Schritt stellt die maximale Aktivierung der Thrombozyten dar - nach

vollständiger Ausschüttung der Granula reagieren sie nur noch sehr begrenzt auf weitere Signale. Die Thrombozyten sind dann in den Aggregaten fixiert und werden bald beseitigt. Die Thrombozytenaktivatoren können angesichts dieser Aktivierungsstufen grob in starke und schwache Agonisten unterteilt werden (Holmsen, 1994). Schwache Agonisten - z.B. ADP (Adenosindiphosphat), PAF (Plättchenaktivierender Faktor), Serotonin, Thromboxan A₂ - bewirken auch in maximaler Konzentration nur eine reversible Aggregation, während Collagen und Thrombin als starke Agonisten eine irreversible Aggregation und eine Granulaausschüttung der Thrombozyten hervorrufen. Adrenalin ist kein kompletter Agonist, da es allein keine Aktivierung hervorruft, jedoch die Wirkung anderer Agonisten deutlich verstärkt (Steen *et al.*, 1993). Fast alle Agonisten wirken synergistisch, so daß die Kombination zweier schwacher Stimulantien zu einer vollständigen Aktivierung führen kann. Einige der aufgeführten Agonisten (ADP, PAF, Serotonin, Thromboxan A₂) werden von den Thrombozyten selbst nach Aktivierung sezerniert, so daß sie als autokriner Verstärkungsmechanismus wirken.

1.1.3 Funktion der Thrombozyten

Die Hauptfunktion der Thrombozyten besteht in der Hämostase, also der Stillung von Blutungen. Dieser Prozeß erfordert ein koordiniertes Zusammenwirken von Blutgerinnung und Thrombozytenaggregation. *In vivo* laufen beide Prozesse in der Regel gleichzeitig ab, da Thrombin, ein Hauptelement der Gerinnungskaskade, eine starke Thrombozytenaktivierung induziert, während aktivierte Thrombozyten ihrerseits die Gerinnungskaskade auslösen und die Bildung von Thrombin erheblich beschleunigen können.

Um eine Blutung zu stillen, muß die Gefäßverletzung durch einen Thrombus verschlossen werden. Dieser besteht vor allem aus Thrombozyten, die durch Quervernetzung über das Plasmaprotein Fibrinogen irreversibel aggregieren. Stabilisiert werden diese Aggregate durch Fibrinfasern, die von der Gerinnungskaskade abgelagert werden. Je nach Entstehungsort sind Thromben unterschiedlich aufgebaut: Unter den hohen Flußgeschwindigkeiten des arteriellen Gefäßsystems besteht der Thrombus vor allem aus Thrombozyten und Fibrin ("weißer Thrombus"), im venösen System und bei vermindertem Blutfluß findet man eher "rote Thromben". Diese weisen Einlagerungen von Erythrozyten und Leukozyten in der gleichen Verteilung wie im Blut auf, wodurch ein enger Kontakt von aktivierten Thrombozyten und anderen Blutzellen möglich wird. Die Thromben bewirken schließlich einen effektiven Verschuß und durch die Thrombozytenkontraktion auch ein Zusammenziehen der Wunde (Zucker, 1980).

1.2 Endothelzellen und die entzündliche Reaktion

Die wichtigsten Interaktionspartner der Thrombozyten bei der Hämostase sind die Endothelzellen. Diese kleiden die Innenwände der Blutgefäße aus und verhindern den Austritt von Blutplasma oder Blutzellen in das umliegende Gewebe. Darüber hinaus spielen

Endothelzellen auch eine wichtige Rolle bei der Regulation der Blutgerinnung, der Leukozytentransmigration und der Entzündungsreaktion.

Die Gefäßwand ist unter normalen physiologischen Bedingungen nicht thrombogen, d.h. es wird weder eine Adhäsion noch eine Aktivierung von Thrombozyten ausgelöst. Endothelzellen tragen über diverse Mechanismen aktiv dazu bei, daß dieser Zustand aufrecht erhalten wird. So produzieren sie konstitutiv geringe Mengen PGI₂ (Prostazyklin, Moncada *et al.*, 1977) und Stickstoffmonoxid (Radomski *et al.*, 1987), die synergistisch die Thrombozytenadhäsion inhibieren. Zusätzlich wird auf der Oberfläche der Endothelzellen eine ADPase exprimiert, die eine Anreicherung von ADP im Plasma und somit eine Stimulation von Thrombozyten verhindert (Marcus *et al.*, 1991). Schließlich präsentieren unstimulierte Endothelzellen auch Inhibitoren von Thrombin und hemmen somit indirekt eine Thrombozytenaktivierung (Jaffe, 1994).

Die Auslösung der Blutgerinnung jedoch führt zur Bildung eines Thrombus und damit zum Kontakt zwischen Gefäßwand und Thrombozyten. Lange Zeit glaubte man, daß Thrombozyten ausschließlich an die subendotheliale Matrix binden, doch in den letzten Jahren wurde auch eine direkte Adhäsion an die Endothelzellen nachgewiesen. Insbesondere für Thrombin konnte gezeigt werden, daß es unabhängig von der Auslösung der Gerinnungskaskade oder der Thrombozytenaggregation eine solche Adhäsion induziert (Venturini *et al.*, 1992).

Weiterhin verändert eine Aktivierung von Endothelzellen durch Thrombin oder proinflammatorische Mediatoren die Eigenschaften ihrer Oberflächenmembran derart, daß die Gerinnung nunmehr aktiv gefördert wird (Jaffe, 1994). Auf diese Weise kann es zur Bildung von Thrombin und somit indirekt zu einer Adhäsion von Thrombozyten kommen. Weiterhin weisen aktivierte Endothelzellen membrangebundenes PAF auf, das auf direktem Wege Thrombozyten stimulieren kann (Camussi *et al.*, 1983). Letztlich führt auch eine Infektion von Endothelzellen mit Bakterien (Silverman, 1986) oder eine Transformation mit Virus-DNA (Curwen *et al.*, 1980) *in vitro* zu einer verstärkten Adhäsion von Thrombozyten.

Aufgrund der aufgeführten Berichte kann nun als gesichert gelten, daß aktivierte oder alterierte Endothelzellen einen direkten Zellkontakt mit Thrombozyten eingehen können. Somit ist eine gegenseitige Aktivierung über membranständige Moleküle möglich, was auch in einzelnen Untersuchungen bestätigt wurde (Hawrylowicz *et al.*, 1991; Kaplanski *et al.*, 1993).

Endothelzellen spielen eine zentrale Rolle bei der Einwanderung von Blutzellen in das Gewebe. Eine effektive Rekrutierung von Leukozyten findet in der Regel erst nach Auslösung einer Entzündung statt, die zwei entscheidende Reaktionen der Endothelzellen hervorruft: die Sekretion von Chemokinen und die Expression von Adhäsionsmolekülen.

Endothelzellen sezernieren eine Vielzahl von Chemokinen, mit denen fast alle Leukozytenpopulationen angelockt werden können (Mantovani *et al.*, 1997). Am besten untersucht ist die Regulation und Funktion von IL-8 und MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*), die auf Neutrophile bzw. Monozyten wirken. Die Transmigration der Leukozyten wird durch

Adhäsionsmoleküle ermöglicht. Bei Endothelzellen sind vor allem ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) und E-Selektin daran beteiligt. Der Prozeß der Transmigration ist komplex und wird in mehrere Schritte unterteilt, die Gegenstand intensiver Untersuchungen sind (Springer, 1994).

Die Leukozytentransmigration wird nur von aktivierten Endothelzellen unterstützt. Eine umfassende und starke Aktivierung der Endothelzellen wird durch TNF- α und IL-1 ausgelöst (Mantovani *et al.*, 1997), die als klassische proinflammatorische Mediatoren gelten. Sezerniert werden diese Zytokine von diversen Leukozyten und Zellen des Gefäßsystems, wobei in der Regel eine Proteinneusynthese notwendig ist.

Vor kurzem wurde auf Endothelzellen der Rezeptor CD40 nachgewiesen, der in geringen Mengen konstitutiv auf mikrovaskulärem Endothel und nach Aktivierung auch auf der Endothelschicht der größeren Gefäße zu finden ist (Karmann *et al.*; Hollenbaugh *et al.*, beide 1995). Eine Aktivierung über CD40 induziert die Expression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 (Karmann *et al.*; Hollenbaugh *et al.*; Yellin *et al.*; alle 1995). Etwas später konnte auch die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen nachgewiesen werden (Dechanet *et al.*, 1997). CD40 löst auf Endothelzellen also ähnliche Reaktionen aus wie die Entzündungsmediatoren IL-1 und TNF- α . Welchen Beitrag CD40 *in vivo* zur Entzündungsreaktion leistet und unter welchen Bedingungen dieser Signalweg wichtig sein kann, ist jedoch noch nicht geklärt.

1.3 CD40 und TRAP in Entzündung und Immunabwehr

CD40 ist ein Transmembran-Protein aus der TNF-Rezeptor-Superfamilie, deren Mitglieder wichtige Funktionen im Immunsystem erfüllen. Am besten charakterisiert sind neben CD40 die TNF- α -Rezeptoren und der Apoptoserezeptor Fas (Gruss *et al.*, 1995).

CD40 findet sich auf vielen Zellpopulationen. Auffälligerweise gehören alle antigen-präsentierenden Zellen (APZ) des Immunsystems dazu (van Kooten *et al.*, 1996). Bei Dendritischen Zellen trägt die Aktivierung über CD40 zur Reifung der Zellen bei (Caux *et al.*, 1994), im Falle von Monozyten und Makrophagen werden verschiedene Effektorfunktionen induziert, so etwa die Zytokin- und Radikalproduktion (Alderson *et al.*, 1993). Unklar ist die physiologische Funktion von CD40 bei Follikulären Dendritischen Zellen, Eosinophilen und Basophilen (Schriever *et al.*, 1989; Valent *et al.*, 1990).

Eindeutig charakterisiert ist die Rolle von CD40 bei der Interaktion von B- und T-Zellen. Aus *in vitro*-Versuchen war schon früh bekannt, daß eine Aktivierung über CD40 eine Proliferation von B-Zellen hervorruft (Clark *et al.*, 1986). Wie essentiell die Funktion dieses Rezeptors für das Immunsystem ist, wurde aber erst offenkundig, als die molekularen Ursachen eines angeborenen schweren Immundefekts aufgeklärt wurden. Bei dieser seltenen Krankheit, dem Hyper-IgM-Syndrom, wird der Ligand für CD40 nicht korrekt ausgebildet, und eine Aktivierung von Zellen über CD40 ist nicht mehr möglich (Korthäuer *et al.*; Allen *et al.*; Aruffo *et al.*; DiSanto *et al.*; Fuleihan *et al.*; alle 1993). Dies hat tiefgreifende Auswirkungen auf die B-Zell-vermittelte Immunantwort: Es werden nur noch IgM-Antikörper

produziert, die meist nur eine geringe Affinität zu ihrem spezifischen Antigen haben und keinen effektiven Schutz vor Infektionen vermitteln können. Der Klassenwechsel zu allen anderen Subtypen, der zu Antikörpern von höherer Affinität und somit zu einem wirksameren Schutz führt, bleibt nahezu vollständig aus. Hyper-IgM-Patienten sind daher stark immunsupprimiert und sehr anfällig für Infektionen; oft versterben sie bereits im Kindesalter.

Abgesehen von den Zellen des Immunsystems findet sich CD40 auch auf allen Zellen des vaskulären Systems: Endothelzellen, Glatte Muskelzellen (Mach *et al.*, 1997) und Fibroblasten (Yellin *et al.*, 1995b; Fries *et al.*, 1995). Auf allen Zellpopulationen werden durch die Aktivierung über CD40 ähnliche Effekte erzielt, im wesentlichen die Expression von Adhäsionsmolekülen, proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. Diese Prozesse tragen zur Auslösung oder Aufrechterhaltung einer Entzündungsreaktion bei und werden in ähnlicher Weise von den proinflammatorischen Zytokinen IL-1 und TNF- α induziert. Wie bedeutend der Beitrag von CD40 an der Entzündungsreaktion *in vivo* ist, ist jedoch noch unklar. Trotzdem muß das Bild von CD40, das bisher fast ausschließlich von der essentiellen und nicht redundanten Rolle im Immunsystem geprägt war, um dessen Funktion in der Entzündungsreaktion erweitert werden.

TRAP (CD154, CD40L), der Ligand von CD40, wird zur TNF-Superfamilie gerechnet; die Mitglieder dieser Superfamilie stellen jeweils die Liganden der TNF-Rezeptor-Superfamilie dar. Es existieren zwei Varianten von TRAP: eine Transmembranform und eine kleinere lösliche Form (*soluble* TRAP, sTRAP), die durch Proteolyse der Membranform entsteht (Graf *et al.*, 1995).

TRAP wurde erstmals auf CD4⁺-T-Lymphozyten beschrieben (Armitage *et al.*; Graf *et al.*, beide 1992), und fast alle publizierten Untersuchungen zur biologischen Funktion von TRAP wurden mit diesen Zellen durchgeführt. Zwar gibt es vereinzelte Berichte, daß auch andere Zellpopulationen TRAP exprimieren, die Daten wurden aber nicht von anderen Arbeitsgruppen reproduziert (Gauchat *et al.*, 1993 und 1995; Pinchuk *et al.*, 1996; Carbone *et al.*, 1997; Mach *et al.*, 1997).

Die Funktion von TRAP besteht in der Bindung an CD40, wodurch in der CD40-tragenden Zelle eine Signaltransduktion ausgelöst wird (Kehry, 1996), die im wesentlichen für alle beobachteten Effekte verantwortlich ist. In der TRAP-exprimierenden Zelle wird ebenfalls eine Signaltransduktion ausgelöst; ob diese jedoch eine Aktivierung hervorruft, ist unklar (Koppenhöfer *et al.*, 1997).

Die Funktion von membranständigem TRAP auf T-Lymphozyten ist gut charakterisiert und wurde im Zusammenhang mit dem Hyper-IgM-Syndrom bereits beschrieben. Die Funktion von sTRAP konnte jedoch noch nicht eindeutig geklärt werden. Rekombinante lösliche Fusionsproteine können zwar *in vitro* ebenfalls eine Aktivierung von B-Lymphozyten induzieren (Fanslow *et al.*, 1994), allerdings werden dafür unphysiologisch hohe Konzentrationen benötigt. Mit einem nativen sTRAP-Molekül konnten wir bei Dendritischen Zellen einen Schutz vor Apoptose feststellen (Ludewig *et al.*, 1996), die erzielten Effekte

waren allerdings deutlich schwächer als die der Membranform. Da sTRAP die Bindung von membranständigem TRAP an CD40 nicht beeinträchtigt (Ludewig *et al.*, 1996), scheint es auch keine hemmende Wirkung zu haben. Zur Aufklärung der biologischen Funktion von sTRAP sind noch weitere Untersuchungen notwendig.

Die Membranform von TRAP ist - im Gegensatz zur konstitutiven Expression von CD40 auf B-Zellen - erst nach starker Stimulation der T-Zellen auf der Oberfläche nachweisbar. Zwingend erforderlich ist dazu eine Quervernetzung des T-Zell-Rezeptors durch die Präsentation von spezifischen Antigenen. Bei schwacher Antigenpräsentation sind noch zusätzliche Signale durch kostimulatorische Moleküle wie die B7-Proteine notwendig. Im wesentlichen erfüllen nur professionelle APZ, vor allem Dendritische Zellen, die Voraussetzungen für eine effektive Stimulation von ruhenden T-Zellen (Croft *et al.*, 1992).

Nach erfolgter Aktivierung erfolgt eine *de novo* Proteinsynthese von TRAP. TRAP erscheint innerhalb weniger Stunden auf der Oberfläche von T-Zellen, wird dann aber nur für kurze Zeit exprimiert, da die Bindung an CD40 den schnellen Abbau von TRAP induziert (Yellin *et al.*, 1994; Ludewig *et al.*, 1996). Ein Kontakt von T-Zellen und APZ dauert ungefähr 18-24 h, daher kann man davon ausgehen, daß T-Zellen TRAP nur während des unmittelbaren Zellkontakts mit professionellen APZ exprimieren. Frei zirkulierende TRAP-positive T-Zellen sind daher im peripheren Blut nicht nachgewiesen worden.

Es steht außer Frage, daß T-Zellen die natürlichen Interaktionspartner für die CD40-tragenden Zellen des Immunsystems darstellen. Ob T-Zellen jedoch, wie unter anderem von Yellin *et al.* (1995a) angenommen, auch an der Aktivierung der CD40-tragenden Zellen des Gefäßsystems beteiligt sind, ist nicht schlüssig belegt worden.

1.4 Problemstellung

Aus Vorarbeiten in unserem Labor war bekannt, daß sTRAP in humanem Serum mit einem spezifischen ELISA nachgewiesen werden kann. Diese sTRAP-Freisetzung war an die Aktivierung von Thrombozyten gekoppelt. Zusätzlich haben wir im Laufe dieser Doktorarbeit festgestellt, daß Thrombozyten den Rezeptor CD40 exprimieren. Ziel meiner Arbeit war die Charakterisierung dieser Proteine, vor allem auf folgenden Gebieten:

1. Proteinstruktur

Das Molekulargewicht und posttranslationale Modifikationen von TRAP (vor allem im Vergleich zu T-Zellen) und CD40 sollten bestimmt werden.

2. Induktion und Regulation der TRAP-Varianten

Der Einfluß von unterschiedlichen Agonisten auf die Expression von TRAP und CD40 sowie die Expressionskinetik sollten charakterisiert werden.

3. Funktion der TRAP-Varianten

Das Hauptziel war es, ein Kokultur-System von Thrombozyten und Endothelzellen zu etablieren, um die biologische Funktion der membranständigen und löslichen TRAP-Varianten in der Interaktion der beiden Zellpopulationen zu ermitteln.

4. Funktion von CD40

Die mögliche Rolle von CD40 bei der Aggregationsreaktion der Thrombozyten sowie eine potentielle Mitwirkung bei der Freisetzung von sTRAP sollten untersucht werden.