

Andreas Bruno Ofenloch
Dr. med.

Expression von Heat-Shock-Proteinen früh nach klinischer Herztransplantation

Gegenüberstellung von kompliziertem und unkompliziertem postoperativem Verlauf und Vergleich mit Kontrollen

Geboren am 04.04.1973 in Lampertheim
(Staats-) Examen am 16.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Professor Dr. med. Ph. A. Schnabel

In der vorliegenden Studie sollte die Expression von Heat-Shock-Proteinen vor Implantation und im Verlauf der ersten beiden Wochen nach klinischer Herztransplantation (HTx) an rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien (RVEMB) mittels immunhistochemischer Methode untersucht werden. Diese Expression sollte dann mit den unterschiedlichen unkomplizierten bzw. komplizierten klinischen Verläufen der Patienten verglichen werden. Weiterhin wurde die Expression mit Vergleichsproben gesunder Herzen verglichen. Dabei sollten die folgenden Fragen bearbeitet werden:

1. Werden die untersuchten Heat-Shock-Proteine in den ersten beiden Wochen nach Herztransplantation exprimiert und wie ist der Verlauf der Expression innerhalb des untersuchten Zeitraums?
2. Gibt es einen Unterschied in der Expression der untersuchten Faktoren bei unterschiedlichen postoperativen Verläufen?
3. Unterscheidet sich die Expression der untersuchten Proteine in den transplantierten Herzen im Vergleich mit Herzen ohne nachgewiesene pathologische Veränderungen?
4. Lassen sich bereits in der Frühphase nach Herztransplantation mit Hilfe des untersuchten Spektrums von Heat-Shock-Proteinen Aussagen über den postoperativen Verlauf treffen und somit ein erhöhtes Risiko für bestimmte postoperative Komplikationen voraussagen?

58 herztransplantierte Patienten (50 männlich, 8 weiblich; Alter $52,2 \pm 12,1$ Jahre) wurden anhand ihres postoperativen klinischen Verlaufs im ersten Jahr nach HTx in vier Kollektive eingeteilt: Normalkollektiv (n=18), Kollektiv mit akutem/protrahiertem Rechtsherzversagen (RHV-Kollektiv) (n=12), Infektionskollektiv (n=11); Rejektionskollektiv (n=17).

An RVEMB dieser Patienten, welche direkt vor Implantation des Spenderherzens sowie eine und zwei Wochen nach HTx entnommen worden waren, wurde die Expression von Hsp27, Hsp60, Hsp70, Hsp72/73, Hsp90 α und Hsp90 β immunhistologisch mittels der indirekten Biotin-Streptavidin-alkalischen Phosphatase Methode untersucht. Die Expression wurde dann anhand eines semiquantitativen Scores von 0 bis 3 in 0,5er Schritten ausgewertet.

Als Vergleichsproben dienten RVEMB von 9 Patienten, die unter der Verdachtsdiagnose eines arrhythmogenen rechten Ventrikels biopsiert worden waren, allerdings sowohl histopathologisch als auch klinisch im Verlauf unauffällig waren.

Hierbei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Bereits in den Proben, welche vor Implantation der Spenderherzen entnommen worden waren, wurden die untersuchten Faktoren in deutlichem Ausmaß exprimiert. Dieses Expressionslevel lag für Hsp70, Hsp72/73, Hsp90 α sowie für die kardiomyozytäre Expression von Hsp90 β hier bereits höher als in den Vergleichsproben. Lediglich Hsp60 wurde in den Vergleichsproben stärker exprimiert.

Innerhalb der ersten beiden Wochen nach HTx ergaben sich deutliche Unterschiede im Verlauf der Expression in den verschiedenen Kollektiven (Längsvergleich). Zeigten sich im Normal- und RHV-Kollektiv zur zweiten Woche hin keine signifikanten Unterschiede mehr im Vergleich zu den Proben vor Implantation, war im Infektionskollektiv zwei Wochen nach HTx die Expression von Hsp90 β in Kardiomyozyten und im Bindegewebe, gegenüber den Werten vor Implantation, signifikant erhöht. Im Rejektionskollektiv war die Expression aller Heat-Shock-Proteine außer Hsp70 in der zweiten Woche nach HTx, gegenüber den Werten vor Implantation, signifikant erhöht.

Im Vergleich der einzelnen Kollektive untereinander zu gleichen Zeitpunkten (Quervergleich) ergaben sich nur vereinzelte signifikante Unterschiede welche für die wesentlichen Schlussfolgerungen nicht relevant waren.

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich aus diesen Ergebnissen ziehen:

Die Expression der untersuchten Heat-Shock-Proteine zeigte sowohl Unterschiede zu gesunden Vergleichsherzen, als auch deutliche Unterschiede innerhalb der Patienten mit einem unkomplizierten klinischen Verlauf zu denen mit Komplikationen innerhalb des ersten Jahres nach HTx. Diese Unterschiede betrafen v.a. den Längsverlauf der Expression im untersuchten Zeitraum und hier insbesondere das Patientenkollektiv mit späteren Rejektionen und in geringerem Ausmaß auch das mit späteren Infektionen. Diese Expressionsunterschiede waren hierbei nachweisbar, bevor einige der klinischen Komplikationen nachweisbar waren bzw. eintraten.

Ob diese Expressionssteigerung von Hsp's innerhalb der ersten beiden Wochen nach HTx in den Kollektiven mit späteren Komplikationen als Vorhersage für die folgenden

Komplikationen oder deren Ausbleiben gewertet werden kann, muss durch weitere prospektive Studien geklärt werden.