

Nina Ofer
Dr. med.

Auswirkung der Induktion von Hitzeschockprotein HSP 70 auf den Ischämie-Reperfusionsschaden bei der Hinterlauftransplantation im Rattenmodell

Geboren am 23.03.1979 in Speyer
Reifeprüfung am 26.06.1997 in Speyer
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis SS 2003
Physikum am 16.09.1999 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen und Thun, Schweiz
Staatsexamen am 20.10.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. G. Germann

Die Transplantation von Organen und Körperteilen nach traumatischem Verlust, onkologischer Schädigung, Verbrennung oder destruierendem Infekt ist eine jahrhundertlange Vision des Menschen. Die immunologischen und technischen Fortschritte des zwanzigsten Jahrhunderts haben die ersten allogenen Transplantationen ermöglicht. Klinischer Höhepunkt der allogenen Transplantationen am Bewegungsapparat sind die ersten humanen Handtransplantationen (composite tissue allotransplantations (CTA)). Seit 1998 wurden 24 Handtransplantationen durchgeführt. Der klinische Erfolg hängt von der Verminderung der immunologischen Abwehr und von der Beherrschung des Ischämie-Reperfusionsschadens ab. Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von Hitzeschockproteinen auf den Ischämie-Reperfusionsschaden bei CTA.

HSP70 wurde durch einen systemischen Hitzeschock im Rattenmodell induziert und eine zeitliche Kinetik mit Hilfe des Western Blots und einer quantitativen Analyse aufgestellt. Als Transplantationsmodell für CTA diente die allogene Hinterlauftransplantation. In diesem Modell wurden sechs Methoden zur Evaluierung des Ischämie-Reperfusionsschadens etabliert (NBT-Färbung, Nass-/Trockengewichtverhältnis, Histologie des M. tibialis anterior und M. extensor digitorum longus, Serumkonzentration von Kalium und Creatinkinase) und verglichen.

Durch präkonditionierenden Hitzeschock beim Spendertier wird HSP70 als intrazelluläres Protein vermehrt synthetisiert, um die Zelle als molekulares Chaperone und Protease zu schützen und gegenüber einem erneuten Stress protektiv zu wirken. Zum Zeitpunkt der maximalen HSP70-Expression, 24 Stunden nach Hitzeschock, erfolgte die Rattenhinterlauftransplantation. Die Schutzmechanismen durch HSP70 führten zu einer signifikanten Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens am transplantierten Hinterlauf. Dies zeigte die Evaluation der Muskelschädigung durch Färbung mit Nitroblue tetrazolium und durch Bestimmung des Nass-/Trockengewichtverhältnisses. Beide Methoden korrelierten signifikant und repräsentierten im Einklang mit vorhergehenden Untersuchungen zuverlässige Evaluierungsmöglichkeiten unter der Vielfalt verschiedener Outcome Parameter. Die Histologie der Hinterlaufmuskulatur sowie Blutkonzentrationen von Kalium und Creatinkinase beschrieben keine Verminderung des Gewebesadens durch Hitzeschock-Präkonditionierung und zeigten keine signifikanten Korrelationen.

Die in der Literatur beschriebene methodische Vielfalt zur Evaluierung von Muskelschädigung erschwert Vergleiche von Studienergebnissen und ist eine mögliche Erklärung für den in der Literatur kontrovers diskutierten protektiven Effekt von HSP70.

Diese Studie vergleicht erstmalig sechs unterschiedliche Methoden, berichtet über Reliabilität dieser Parameter und über die Standardisierbarkeit der Messdurchführung.

Weiterhin zeigt diese Studie den entscheidenden Einfluss der Transplantattemperatur auf den Ischämie-Reperfusionsschaden. Deren exakte Dokumentation ist notwendig, um Studienergebnisse miteinander vergleichen zu können.

In dieser Studie wurde der Effekt eines Hitzeschocks mit gezieltem Nachweis einer HSP70-Induktion durch Evaluierung des Ischämie-Reperfusionsschadens beurteilt. Wahrscheinlich führt der Hitzeschock jedoch zu komplexen biologischen Interaktionen mit Hochregulation verschiedener Stressproteine. Nur wenige Autoren erforschten durch gezielten Gentransfer den monokausalen Zusammenhang zwischen HSP70 und der schützenden Gewebewirkung. Diese Studien belegen jedoch eine Verbesserung der Ischämietoleranz durch HSP70-Expression. Auch eine mögliche Beeinflussung der immunologischen Abstoßungsreaktion durch HSP70 ist noch ungeklärt.

Nach Beantwortung der noch offenen Fragen könnte HSP70 eine Rolle im klinischen Transplantationsalltag erlangen. Möglichkeiten der HSP70-Induktion in vivo sind Fieber, extrakorporales Erhitzen von Blut, die Entwicklung von Medikamenten, die eine Hitzeschock-Antwort hervorrufen sowie verschiedene Formen des Gentransfers.