

Thomas Jürgen Vielfort

Dr. med.

Expression von Wachstumsfaktoren nach klinischer Herztransplantation bei Patienten mit Komplikationen gegenüber „Vergleichspatienten“. Semiquantitative immunhistologische Untersuchung rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsien ein und zwei Wochen nach Transplantation und Vergleich mit Proben vor Implantation.

Geboren am 14.05.1971 in Bühl/Baden

Reifeprüfung am 19.05.1992 in Bühl/Baden

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis WS 2000

Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Houston/ Texas

3. Staatsexamen am 27.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Ph. A. Schnabel

In der vorliegenden Arbeit wurde die Expression von Wachstumsfaktoren immunhistochemisch an rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien (RVEMB) untersucht. Ziel der Untersuchung war es, die Wachstumsfaktor-Proteinexpression im Verlauf der frühen postoperativen Phase retrospektiv in Relation zur Entwicklung von Komplikationen im ersten Jahr nach klinischer Herztransplantation zu charakterisieren.

Folgende Fragestellungen wurden anhand von RVEMB bearbeitet:

1. Werden die untersuchten Wachstumsfaktoren in den ersten beiden Wochen nach einer Herztransplantation exprimiert und wie ist der Verlauf dieser Expression verglichen mit der Expression in den Ausgangsbiopsien vor Implantation?
2. Lassen sich Unterschiede in der Wachstumsfaktorexpression in den ersten beiden Wochen nach einer Herztransplantation bei Patienten mit späterem unauffälligem Verlauf bzw. mit Komplikationen im ersten postoperativen Jahr feststellen?

58 Herzempfänger (50 männlich, 8 weiblich, Alter: $52,2 \pm 12,1$ Jahre) wurden entsprechend des klinischen Verlaufs im ersten Jahr nach einer Herztransplantation in vier Gruppen eingeteilt: Vergleichsgruppe (n = 18), Gruppen mit Transplantatversagen (n = 12), mit Infektionen (n = 11) und mit Abstoßungen (n = 17).

Mittels Immunhistochemie (Biotin-Streptavidin-alkalische Phosphatase-Methode) wurde die Expression der Wachstumsfaktoren PDGF AA, PDGF BB, PDGFR- α , PDGFR- β , FGF-2, TGF β_1 , PD ECGF und HB EGF untersucht. Mit Hilfe eines semiquantitativen Scores (0 = keine Expression bis 3 = starke Intensität fast aller Zellen der analysierten Zellart) wurde die Expression der Wachstumsfaktoren PDGF AA, PDGF BB, PDGFR- α , PDGFR- β , FGF-2 und TGF β_1 ausgewertet. Die Expression von PD ECGF und HB EGF wurde mittels des Quotienten aus der Anzahl der Zellen einer Zellart, die eine Expression zeigten, bezogen auf die Fläche des Schnittes (Zellen/mm²), wiedergegeben.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

zu 1.:

- HB EGF und FGF-2 wurde bereits vor Implantation hoch exprimiert, wobei die Expression im Verlauf der ersten beiden postoperativen Wochen unverändert blieb.
- PDGF AA, BB sowie R- α und R- β wurden eine Woche postoperativ hoch exprimiert, wobei die Expression in der zweiten postoperativen Woche wieder signifikant abnahm.
- PD ECGF wurde nach niedrigen Ausgangswerten vor Implantation in der ersten postoperativen Woche vermehrt exprimiert, wobei die Expression in der ersten Woche nach Transplantation einen Trend zu einer Erhöhung im Vergleich zu den Ausgangswerten zeigte.
- TGF- β_1 wurde im Untersuchungszeitraum gering exprimiert, ohne wesentliche Unterschiede im Verlauf.

zu 2.:

- Patienten mit Komplikationen bzw. unauffälligem Verlauf unterschieden sich in der Expression von TGF- β_1 und FGF-2 nicht.
- HB EGF wurde in der ersten Woche von Patienten mit Transplantatversagen versus Patienten mit unauffälligem Verlauf bzw. mit akuten Abstoßungen signifikant höher exprimiert.
- PD ECGF wurde bei Patienten, die Infektionen im ersten Jahr nach Transplantation erlitten, in der zweiten Woche signifikant höher exprimiert, als bei Patienten mit unauffälligem Verlauf.
- PDGF AA, BB und R- α , R- β wurden in der ersten Woche nach Transplantation bei allen Patienten unabhängig vom Verlauf, verglichen jeweils mit den Ausgangswerten, signifikant

erhöht exprimiert. In der zweiten Woche persistierte nur bei Patienten mit akuten Abstoßungen im ersten postoperativen Jahr eine gegenüber den Werten vor Implantation signifikant erhöhte Expression.

Folgende Schlussfolgerungen lassen sich daraus ziehen:

Der Verlauf der Expression bestimmter Wachstumsfaktoren in den ersten beiden Wochen nach Herztransplantation zeigte Unterschiede zwischen Patienten, die im ersten postoperativen Jahr Komplikationen entwickeln und solchen, die frei davon waren. Dabei persistierte die Expression von PDGF-Ligand und -Rezeptor in der zweiten Woche nach Transplantation bei Patienten mit vermehrten akuten Abstoßungen im Verlauf des ersten postoperativen Jahres, während sich ein Anstieg der PD ECGF-Expression in der zweiten Woche bei Patienten mit Infektionen fand. Ob diese unterschiedliche Expression ausgewählter Wachstumsfaktoren auch eine Vorhersage bestimmter Komplikationen oder deren Ausbleiben erlaubt, muss in einer prospektiven Studie geklärt werden.