

Stephan Feucht  
Dr.med.

## **Interstitielle Leukozyten in rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien nach Herztransplantation bei kompliziertem und unkompliziertem Verlauf**

Geboren am 12.09.1974 in Stuttgart  
Staatsexamen am 19.11.2003 an der Universität Heidelberg

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

Infektionen und Rejektionen stellen nach Herztransplantation Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in der frühen postoperativen Phase dar. Daher will diese Arbeit prüfen, ob die qualitative und quantitative Analyse verschiedener Leukozyten in Endomyokardbiopsien der ersten zwei Wochen nach Herztransplantation (HTx) schon frühzeitig Hinweise auf diese Komplikationen geben kann.

Ferner sollte herausgefunden werden, ob eine Untersuchung auch der Drittwochenbiopsie zusätzliche Aufschlüsse zu den Biopsien der ersten beiden Wochen liefern kann.

Von 51 Patienten wurden während HTx sowie eine und zwei Wochen danach Endomyokardbiopsien entnommen. Mittels Immunhistochemie wurden CD3-, CD4-, CD8-, CD15-, CD20-, CD57- und CD68-positive Zellen dargestellt.

Die entsprechenden Zellzahlen wurden auf die planimetrisch ermittelte Fläche der Biopsien hochgerechnet.

Zum Vergleich mit der Morbidität wurden die Patienten nach dem klinischen Verlauf in den ersten dreieinhalb Monaten in folgende zwei Gruppen aufgeteilt: a, unkompliziert und b, kompliziert.

Zum Vergleich mit der Mortalität wurden von den Ergebnissen der Biopsien, die während der HTx gewonnen wurden, die der Patienten, die das erste halbe Jahr nach HTx überlebten denjenigen gegenübergestellt, die im Laufe dieser Zeit verstarben.

Untersuchungen zur Morbidität: Vergleich zwischen unkompliziertem und kompliziertem Verlauf: Beim unkomplizierten Verlauf sind die Zellzahlen von CD3, CD8, CD57, CD68 in der Zweitwochenbiopsie signifikant geringer als beim komplizierten Verlauf. Für CD57 gilt dies auch in der ersten Woche.

Verlauf der einzelnen Marker innerhalb der einzelnen Kollektive: CD3, CD4 und CD8 bieten beim unkomplizierten Verlauf in der ersten Woche ein signifikantes Absinken der Zellzahlen; bei CD8 ergibt sich in der zweiten Woche ein signifikanter Anstieg der Werte. Beim komplizierten Verlauf steigen CD3-, CD4- und CD8-positive Zellen / mm<sup>2</sup> in der zweiten Woche signifikant an.

CD15 zeigt beim unkomplizierten Verlauf ein signifikantes Ansteigen der Zellzahlen in der ersten sowie einen signifikanten Abfall in der zweiten Woche.

Für CD20 gilt: Signifikant ist ein Anstieg der Zellzahlen in der ersten Woche innerhalb des komplizierten Kollektives.

CD57-positive Zellen sind in der ersten und zweiten Woche beim unkomplizierten Kollektiv signifikant niedriger als beim komplizierten.

CD68-positive Zellen steigen bei beiden Verläufen in der ersten Woche signifikant an, aber nur beim komplizierten ebenso in der zweiten Woche.

Untersuchung zur Mortalität: Bei den Patienten, die im ersten halben Jahr verstarben, sind CD3-positive Zellen unmittelbar vor bzw. bei HTx signifikant häufiger vorhanden als bei denen, die das erste Halbjahr überlebten.

Die Untersuchung der Drittwochenbiopsien konnte keine signifikanten Unterschiede zu den Werten der Voruntersuchungen zeigen.

Vermehrte T-Lymphozyten (CD3+), NK-Zellen (CD57+) und Makrophagen (CD68+) in der zweiten Woche nach Herztransplantation weisen auf eine erhöhte Morbidität hin, ebenso erhöhte CD57-positive Zellen bereits in der ersten Woche. Ein Absinken der CD3-positiven Zellen in der ersten Woche deutet auf ein geringeres Morbiditätsrisiko hin, wohingegen ein Anstieg der T-Lymphozyten auf einen komplizierten Verlauf hinweist. Für die neutrophilen Granulozyten (CD15+) gilt: Eine Zunahme in der ersten Woche sowie eine Abnahme in der zweiten Woche scheinen einen unkomplizierten Verlauf anzudeuten. Ein konstanter Anstieg der Makrophagen (CD68+) in den ersten beiden Wochen sowie daraus resultierende höhere Werte in der zweiten Woche können Hinweise auf einen komplizierten Verlauf sein.

Bei erhöhten T-Lymphozyten vor HTx ist das Mortalitätsrisiko für das erste halbe Jahr nach HTx erhöht.

Mittels der untersuchten Drittwochenbiopsien konnten keine weitergehenden Aufschlüsse gewonnen werden. Größere Patientenzahlen könnten eventuell hilfreich sein.

Die untersuchten Langzeitverläufe geben den Hinweis, dass bei Rejektion und/oder Infektion die Zahlen der Makrophagen (CD68+) entweder auf relativ hohem Niveau (ca. 100 Zellen/mm<sup>2</sup> und mehr) verharren oder zumindest kein längerfristiges Absinken (in mehr als zwei aufeinanderfolgenden Biopsien) bieten.