

Carola Inge Schmidt
Dr. med.

Expression von Wachstumsfaktoren nach klinischer Herztransplantation

Geboren am 27.05.1977 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 19.06.1996 in Ettlingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996 bis SS 2003
Physikum am 07.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bruchsal und Paris
Staatsexamen am 29.04.2003 an der Universität Heidelberg

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

Mit weltweit über 66.200 Eingriffen (09 / 2003) hat sich die Herztransplantation mittlerweile zu einem etablierten Therapieverfahren der therapieresistenten terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Bei den nach einer Transplantation ablaufenden immunologischen Reaktionen des Empfängers scheint die Expression von Wachstumsfaktoren wie PDGF und FGF eine große Rolle zu spielen. Obwohl sich bereits mehrere Studien mit Expression von PDGF und FGF in transplantierten Herzen befasst haben, ist sehr wenig über die Expression in den ersten beiden Wochen nach Transplantation bekannt. Zu den häufigsten Todesursachen im ersten Jahr nach Herztransplantation gehören die Infektionen und Rejektionen. Es ist gezeigt worden, dass es unter anderem im Rahmen dieser Erkrankungen zu einer verstärkten Expression von PDGF und FGF kommen kann. Es gibt jedoch kaum Informationen darüber, durch welche Zellen und in welchem Ausmaß PDGF und FGF exprimiert werden, bevor sich eine Infektion oder Rejektion manifestiert.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind, mittels Immunhistochemie an Endomyokardbiopsien, die vor Implantation, in der ersten und in der zweiten Woche gewonnen worden sind, den Verlauf der Expression von PDGF A und B, den PDGF-Rezeptoren α und β sowie aFGF und bFGF semiquantitativ zu bestimmen, und diese Daten mit den weiteren klinischen Verläufen im ersten Jahr nach Transplantation in Beziehung zu setzen. Hierfür sind die Patienten in Abhängigkeit ihres klinischen Verlaufes drei Kollektiven zugeordnet worden: einem Kollektiv mit unkompliziertem Verlauf, einem Rejektionskollektiv sowie einem Infektionskollektiv. Da diese Studie die Expression von PDGF und FGF vor dem Auftreten einer Rejektion oder Infektion untersuchen will, ist Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie gewesen, dass bei keinem der Patienten im untersuchten Zeitraum, das heißt innerhalb der ersten beiden Wochen nach Transplantation, eine Infektion oder eine Rejektion \geq Grad 2 nach dem Graduierungssystem der ISHLT vorgelegen hat.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass PDGF A, PDGF B und PDGF-Rezeptor β in den ersten beiden Wochen nach HTx vor allem von Endothelzellen und etwas schwächer auch von interstitiellen mononukleären Zellen exprimiert werden. Die Hauptexpression von PDGF-Rezeptor α und bFGF findet sich in den Kardiomyozyten und in den Gefäßwänden, das heißt in Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen. In den interstitiellen mononukleären Zellen zeigt sich eine schwache Expression für PDGF-Rezeptor α und nur sehr vereinzelt eine

Expression von bFGF. Für aFGF findet diese Studie nur in mononukleären interstitiellen Zellen eine spezifische Anfärbung.

Der zeitliche Verlauf der Expression von PDGF A, B und Rezeptor β zeigt große Ähnlichkeiten: vor Transplantation findet sich fast keine Expression, in der ersten Woche steigt die Expression signifikant an, um in der zweiten Woche wieder abzufallen. Trotzdem ist die Expression auch in der zweiten Woche noch signifikant stärker als vor Transplantation.

Der Expressionsanstieg der ersten Woche könnte als eine unspezifische Reaktion auf eine Gewebeschädigung, die kurz vor, während und / oder kurz nach Transplantation entstanden ist, erklärt werden. Für diese Gewebeschädigung kann es mehrere Ursachen geben: exogene Katecholamine, die bei der Intensivtherapie von Empfänger bzw. Spender eingesetzt werden, können kardiotoxisch wirken, der Hirntod des Spenders kann durch die vermehrte Ausschüttung von endogenen Katecholaminen zur Verletzung von Kardiomyozyten führen, und Ischämie bzw. Reperfusion sowie operative Manipulationen können das Myokard schädigen. All dies kann eine Endothelzellaktivierung mit vermehrter Expression von Wachstumsfaktoren und Zytokinen zur Folge haben. Die im Vergleich zur ersten Woche verringerte Expression in der zweiten Woche könnte z.B. ein Hinweis auf die Reparatur des geschädigten Gewebes und die nachlassende Endothelzellaktivierung sein, die eine verminderte Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zur Folge hat. Trotzdem bleibt in der zweiten Woche die Expression von PDGF A und B sowie PDGF-R β größer als vor Transplantation. Dies zeigt, dass im Transplantat weiterhin geringergradige immunologische Reaktionen ablaufen. Im Gegensatz zu PDGF A, B und PDGF-R β , werden PDGF-R α , bFGF und aFGF bereits vor Transplantation exprimiert. Ihre Expression zeigt keine wesentlichen Änderungen innerhalb des untersuchten Zeitraumes.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Kollektiven finden sich nur für die Expression von PDGF A und PDGF-R α . Beide zeigen in der ersten Woche eine geringere Expression im Infektionskollektiv im Vergleich zu den anderen beiden Kollektiven. Als Ursache kommt am ehesten eine Interaktion mit immunsuppressiven Medikamenten in Frage, obwohl keine signifikante Korrelation zwischen der Expression von PDGF A bzw. PDGF-R α und der Dosierung der Immunsuppressiva gezeigt werden konnte. In der Literatur finden sich keine Studienergebnisse, die ebenfalls die Expression von PDGF A oder R α vor dem Auftreten einer Infektion untersucht haben und somit den vorliegenden Befund bestätigen oder widerlegen könnten.

In der zweiten Woche ist die PDGF A Expression in den Endothelzellen im Infektions- und Rejektionskollektiv signifikant stärker als im Kollektiv mit unkompliziertem Verlauf. Dies zeigt, dass bei Patienten, bei denen es im weiteren klinischen Verlauf zu Komplikationen wie Rejektionen oder Infektionen kommt, immunologische Reaktionen im transplantierten Herzen ablaufen, die zu einer Erhöhung der PDGF A Expression führen, und die bei Patienten mit einem komplikationslosen weiteren Verlauf nicht auftreten. Das könnte darauf hindeuten, dass PDGF A eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Infektionen oder akuten Rejektionen spielt.

Eine der Fragestellungen dieser Studie ist, ob sich einer der untersuchten Wachstumsfaktoren als ein prognostischer Marker für das Erkennen von Infektionen oder Rejektionen erweisen könnte. Für einen prognostischen Marker sind unter anderem zwei Dinge wichtig: zum einen muss er deutlich zwischen einem unauffälligen, nicht behandlungsbedürftigen klinischen Verlauf und einer Erkrankung unterscheiden, und zum anderen muss er bereits vor dem Auftreten der Krankheit nachweisbar sein. In der vorliegenden Studie zeigt sich, dass PDGF

A diese beiden Voraussetzungen für einen prognostischen Marker erfüllen würde: die PDGF A Expression ist in der zweiten Woche im Infektions- und Rejektionskollektiv signifikant gegenüber dem Kollektiv mit unkompliziertem Verlauf erhöht und der Anstieg der PDGF A Expression ist bereits vor dem Auftreten einer Rejektion oder Infektion nachweisbar. Allerdings gibt es zwischen dem Infektions- und dem Rejektionskollektiv keine signifikanten Unterschiede, der Anstieg der PDGF A Expression ist also nicht spezifisch für das Auftreten einer Rejektion oder Infektion. Eine Einschränkung für eine mögliche Tauglichkeit von PDGF A als prognostischer Marker ist jedoch die Tatsache, dass es über den weiteren Verlauf der Expression nach der zweiten Woche nach Transplantation noch keine weiteren Informationen gibt und dass es unklar ist, ob die Expressionserhöhung im Rejektions- und Infektionskollektiv bestehen bleibt, oder ob sie nur ein vorübergehendes Phänomen ist. Da es für einen prognostischen Marker wichtig ist, dass er nicht nur in einem sehr engen Zeitfenster eingesetzt werden kann, erfordert dies weitere Studien, die den weiteren Verlauf der PDGF A Expression untersuchen, um die Tauglichkeit von PDGF A als prognostischen Marker zu prüfen.