

Christiane Lorenz

Dr. med.

## **Durchflusszytometrische Analyse der Immunzellkompartimente bei schwerer Herzinsuffizienz**

Geboren am 05.01.1982 in Dresden

Staatsexamen am 04.06.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. T. J. Dengler

In den letzten Jahren hat die Modulation des Immunsystems als mögliches Erklärungsmodell für die Ausprägung des klinischen Bildes herzinsuffizienter Patienten zunehmend an Bedeutung gewonnen. So spielen Zytokine wie z.B. IL-6 und TNF $\alpha$  eine wichtige Rolle und können als Marker zur Risikostratifizierung herangezogen werden.

Die klinische Schweregradeinteilung der chronischen Herzinsuffizienz basiert bislang auf der NYHA-Klassifikation, welche jedoch von subjektiven Angaben zur Symptomatologie sowie von einigen klinischen Parametern abhängt. Inwiefern Veränderungen von Immunzellkomponenten bzw. der Expression bestimmter Aktivierungsmarker in der Pathogenese bedeutsam sind und eventuell als Marker zur Risikostratifizierung mit eingehen können, ist bisher kaum analysiert. Ziel dieser Studie war daher (I) die Erfassung quantitativer Veränderungen der Zusammensetzung der Zellpopulationen sowie (II) Änderungen der Expressionsstärke von Aktivierungsmarkern auf Immunzellen im Vergleich zwischen gesunden Personen und Patienten mit mittel- bis schwergradiger Herzinsuffizienz. Außerdem sollte (III) die prognostische Wertigkeit der Veränderungen der Immunzellen hinsichtlich zukünftiger Ereignisse untersucht werden.

Insgesamt wurden 90 Personen untersucht, von denen 68 dem Patientenkollektiv (NYHA I, II, III) und 22 den Kontrollpersonen entsprachen. Es wurden zum einen gesunde mit symptomatischen Personen (NYHA-Stadium II+III) verglichen, zum anderen jeweils die Patienten der einzelnen NYHA-Stadien selbst sowie Patienten mit niedrigem bzw. erhöhtem NT-proBNP. Als Endpunkte waren vor Beginn der Studie Dekompensation, Tod und Indikation zur Herztransplantation als Kombination sowie Auftreten von ventrikulären Tachykardien festgelegt worden.

Für die drei oben genannten Vergleichsgruppen konnte jeweils eine relative Lymphozytopenie aufgezeigt werden, welche sich mit Progredienz der chronischen Herzinsuffizienz manifestiert. Dies ist bereits als Prognosemarker in den Seattle Heart Failure Score aufgenommen. Weiterhin ergab sich für Patienten mit fortgeschrittener Herzschwäche eine absolute und relative Granulozytose in allen drei Vergleichen, welches die Reduktion der lymphozytären Populationen bedingt. Außerdem ist die relative Lymphozytopenie durch eine Abnahme der CD8+28+ Zellen sowie der B-Lymphozyten in absoluter und relativer Zahl zu erklären, welche sich in allen drei Vergleichsgruppen zeigte. Eine Herunterregulierung der Aktivierungsmarker konnte mit Fortschreiten der Kardiomyopathie beobachtet werden. So ist die Progredienz der Herzinsuffizienz zunächst mit einer Zunahme der CD4+69+ Zellen assoziiert, welche als früher Aktivierungsmarker nach Antigenkontakt gelten. Im Vergleich der einzelnen NYHA-Stadien bzw. im NT-proBNP-bezogenen Vergleich zeigte sich dahingegen eine Abnahme der CD4+69+ Zellen, was für eine Herunterregulierung des Aktivierungsmarkers bei zunehmender Schwere der Erkrankung spricht. Eben dieses Phänomen ist auch für das CD14-Molekül auf Monozyten zu beobachten mit einer hohen Expression bei herzinsuffizienten Patienten vs gesunden Personen sowie einer Abnahme mit steigendem NYHA-Stadium. Weiterhin korreliert die Höhe des NT-proBNPs mit der Anzahl der HLA-DR-negativen Zellen. Hinsichtlich des Einflusses der Ätiologie der Herzinsuffizienz auf die Zusammensetzung der Zellpopulation konnten in unserer Studie lediglich signifikante Unterschiede für die absolute Zahl der CD4 Zellen sowie für die HLA-DR-Expression der Monozyten im direkten Vergleich zwischen Patienten mit ICMP und DCMP gezeigt werden. Die Endpunktanalyse ergab für die Ereignisse Dekompensation, Tod oder Herztransplantation eine Abnahme der Lymphozyten sowie der Populationen von CD8+28+ und CD19 in absoluter und relativer Zahl. Für den Endpunkt ventrikuläre Tachykardie zeigte sich lediglich eine relative Abnahme der Lympho- bzw. eine relative Zunahme der Granulozyten.

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass es im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz zu deutlichen Veränderungen im Immunsystem kommt. Diese beruhen auf einer relativen Lymphozytopenie, welche auf einer Granulozytose und somit der Aktivierung des unspezifischen Immunsystems sowie auf der absoluten und relativen Abnahme einiger Subpopulationen des spezifischen Immunsystems (CD8+28+ und CD19+ Zellen) basieren. Eben diese Parameter können für zukünftige Ereignisse wie Dekompensation, Tod oder Herztransplantation als Prognosemarker wertvoll sein. Mit Progredienz der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Herunterregulierung bestimmter Aktivierungsmarker, deren Ursache jedoch ungeklärt und weiteren Studien vorbehalten ist.