

Nadja Ehmke

Dr. med.

## **Durchflusszytometrische Studie zur Rolle von dendritischen Zellen, regulatorischen T-Zellen und Monozyten im Monitoring nach Herztransplantation**

Promotionsfach: Innere Medizin

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

Die Herztransplantation stellt neben dem LVAD die einzige Therapieoption der terminalen Herzinsuffizienz dar. In den letzten 20 Jahren hat sich nach Einführung der Immunsuppression mit Cyclosporin A die Prognose herztransplantiertter Patienten stark gebessert. Trotzdem sind die akute und chronische Abstoßung sowie die Komplikationen der Immunsuppression Ursache für den Tod vieler Patienten. Die Schwierigkeit der Immunsuppression besteht in der Findung der optimalen Dosis und Präparatkombination, die sowohl eine Abstoßung verhindert als auch die Nebenwirkungen der Immunsuppression gering hält. Unentbehrlich für eine optimale Immunsuppression ist ein engmaschiges Monitoring, durch das sowohl Infekte als auch Abstoßungen früh erkannt und therapiert werden können. Den gegenwärtigen Standard stellen Myokardbiopsie und Koronarangiographie dar, beides aufwendige und invasive Verfahren, die den Patienten belasten. Ideal wäre ein zusätzliches Monitoring, das zum Beispiel über eine einfache Blutentnahme erfolgen könnte.

Verschiedene Studien an herz-, nieren- und lebertransplantierten Patienten haben ergeben, dass sich dendritische Zellen, regulatorische T-Zellen und HLA-DR<sup>+</sup> Monozyten zur Überwachung des Immunstatus transplantiertter Patienten eignen und so mit einer einfachen Blutentnahme frühzeitig das Risiko für Abstoßungen bzw. Infekte bestimmt werden könnte. Diese Immunzellen spielen eine zentrale Rolle in der Toleranzentwicklung gegenüber transplantierten Organen.

Zielsetzung dieser Studie war die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit erstens des Anteils regulatorischer T-Zellen, zweitens der HLA-DR<sup>+</sup> Monozyten, drittens der Anzahl der dendritischen Zellen und viertens der Expression der Oberflächenmarker ILT3 und TLR4 auf DCs für das Auftreten von Abstoßungen und Infekten. Es wurde das periphere Blut von 67 herztransplantierten Patienten und 13 gesunden Kontrollpersonen durchflusszytometrisch

untersucht und die Anzahl bzw. der Anteil oben genannter Immunzellen bestimmt. Infekte und Abstoßungen in der Nachbeobachtung wurden als die beiden Endpunkte der Studie definiert. Patienten mit Abstoßung in der Nachbeobachtung wiesen einen signifikant höheren Anteil von  $T_{\text{regs}}$  an T-Zellen auf als Patienten ohne Abstoßung. Mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse konnte für diesen Parameter eine hohe prognostische Wertigkeit nachgewiesen werden.

Der Anteil der  $ILT3^+CD11c^+$  DCs (%) war bei Patienten mit Infekten in der Nachbeobachtung erniedrigt und der Anteil der HLA-DR<sup>-</sup> Monozyten (%) bei Patienten mit Infekten im Vergleich zu Patienten ohne diese Ereignisse und gesunde Kontrollpersonen erhöht. Für diese beiden Parameter konnte ebenfalls eine Unabhängigkeit von den Faktoren Zeitabstand zur Transplantation, Behandlung mit Glukokortikoid ja/nein und chronische Niereninsuffizienz ja/nein gezeigt werden.

Ein Zusammenhang der Anzahl der dendritischen Zellen und dem Auftreten von Abstoßungen konnte lediglich in der univariaten Analyse gezeigt werden.

Unsere Studie zeigt, dass der Anteil der  $T_{\text{regs}}$  an T-Zellen im peripheren Blut mit dem Auftreten von Abstoßungen und der Anteil der HLA-DR<sup>-</sup> Monozyten sowie der  $ILT3^+CD11c^+$  DCs mit dem Auftreten von Infekten bei herztransplantierten Patienten assoziiert ist. Diese Arbeit ist als Pilotprojekt zu betrachten. Größere prospektive Studien müssen folgen, die die prognostische Wertigkeit aller Parameter für das Monitoring herztransplantierten Patienten weiter überprüfen und gegebenenfalls bestätigen.