

Julia Häussler

Dr. med.

90K als potentieller Biomarker bei der koronaren Herzkrankheit

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Dengler

In der Atheroskleroseforschung haben Biomarker in den letzten Jahren durch die Ergänzung etablierter Risikokalkulationen zunehmend an Bedeutung gewonnen. 90K ist ein sezerniertes Protein mit immunmodulatorischer Funktion und klinischer Relevanz für verschiedene Infektions- und Autoimmunerkrankungen sowie Tumorentitäten.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe eines ELISA 90K-Plasmaspiegel von Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer KHK auf einen Zusammenhang mit dem Stenosegrad und der CT-angiographisch bestimmten Plaquelast hin untersucht, wobei konventionelle Risikofaktoren und etablierte Biomarker (hsCRP und hsTnT) in die Analyse miteinbezogen wurden.

Untersucht wurden 122 Proben konsekutiver Patienten (mittleres Alter 64.0 ± 10.3 Jahre), die auf Grund des Verdachts auf das Vorliegen einer KHK einer klinisch indizierten CT-Angiographie unterzogen wurden. Bei 89 Patienten bestätigte die Bildgebung das Vorliegen einer KHK, bei 33 Patienten konnte CT-angiographisch keine KHK festgestellt werden. Von den 89 Patienten mit KHK wiesen 37 Patienten mindestens eine Stenose $\geq 50\%$ auf, 52 Patienten hatten Stenosen $< 50\%$. Bei 56 Patienten mit gesicherter KHK erfolgte im Zuge einer vorangegangenen Studie eine ausführliche Plaquecharakterisierung, die für die anschließende statistische Analyse dieser Arbeit verwendet wurde.

Die Plasmaproben wurden nach einem festgelegten Schema zwei Stunden vor der CTA-Bildgebung entnommen. Die 90K-Plasmaspiegel wurden mit Hilfe des kommerziellen Human 90K/Mac-2BP Platinum ELISA von der Bender MedSystems GmbH (eBioscience, San Diego, CA) bestimmt.

Die 90K-Plasmaspiegel lagen bei allen Patienten ($n = 122$) bei $5,65 \pm 2,64 \mu\text{g/ml}$, bei Patienten mit gesicherter KHK ($n = 89$) bei $5,66 \pm 2,58 \mu\text{g/ml}$ und bei den KHK-Patienten mit CT-Plauecharakterisierung ($n = 56$) bei $5,61 \pm 2,64 \mu\text{g/ml}$.

Der Vergleich der 90K-Plasmaspiegel von Patienten mit KHK (n = 89) und ohne KHK (n = 33) zeigte keinen signifikanten Unterschied. In der Subgruppenanalyse bestand allerdings ein signifikanter Unterschied in den 90K-Plasmaspiegeln zwischen Patienten mit einem Stenosegrad < 50 % (n = 52) und Patienten mit mindestens einer Stenose \geq 50 %: Erstere wiesen signifikant höhere 90K-Plasmaspiegel auf (p = 0,044).

Die Korrelation der 90K-Plasmaspiegel der 56 Patienten mit KHK, für die eine umfassende Plauecharakterisierung vorlag, mit der CT-angiographisch bestimmten Plaueelast im Zuge einer Multivariatanalyse ergab eine signifikante inverse Korrelation zwischen den 90K-Plasmaspiegeln und dem nicht-kalzifizierten Plauevolumen (r = - 0,375, p = 0,036). In diese Analyse waren konventionelle Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen und Nikotinabusus sowie etablierte Biomarker (hsCRP und hsTnT) miteinbezogen. 90K konnte dabei als unabhängiger Prediktor für die Plaueelast identifiziert werden.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde durch die Bestimmung der 90K-Plasmaspiegel in einer exzellent charakterisierten Patientenkohorte mit KHK erstmals die potentielle Rolle des Proteins für die Atherosklerose untersucht.

Durch den Nachweis der inversen Korrelation zwischen den 90K-Plasmaspiegeln und dem nicht-kalzifizierten Plauevolumen von KHK-Patienten kann die Vermutung aufgestellt werden, dass 90K möglicherweise über die Reduktion der Plaueprogression protektive Effekte bei kardiovaskulären Erkrankungen ausübt. Die Bedeutung des Ausmaßes des nicht-kalzifizierten Plauevolumens auf das klinische Outcome von KHK-Patienten wurde vor Kurzem gezeigt. Die in dieser Arbeit gezeigte Assoziation zwischen hohen 90K-Plasmaspiegeln und verminderter Plaueelast ist, wie durch die Multivariatanalyse nachgewiesen, unabhängig von etablierten Risikofaktoren und könnte damit in Zukunft weitere wertvolle Informationen für die Risikostratifizierung von KHK-Patienten liefern.

Für die Etablierung von 90K als neuer Biomarker sind allerdings weitere auch prospektiv angelegte Studien mit größeren Patientenkohorten notwendig, um die hier erhobenen Pilotdaten zu stützen. Außerdem sollte durch weitere Forschungsbemühungen ein besseres Verständnis für die molekularen Mechanismen, mit denen 90K die Plaueerduktion bewirkt, erzielt werden, sowie die Herkunft des im Plasma von KHK-Patienten vorhandenen 90K geklärt werden.