

Anna Sophie Scholz

Dr. med.

Quantifizierung Regulatorischer T-Zellen im Blut von Hochrisikopatienten vor nicht-kardiochirurgischen Operationen zur Risikostratifizierung für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen

Fach/Einrichtung: Anästhesiologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. habil. Johann Motsch

Kardial vorerkrankte Patienten haben ein relevant erhöhtes Risiko, perioperativ einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen zählt unter anderem die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque. Tierexperimentelle Modelle haben gezeigt, dass akuter perioperativer Stress das Immunsystem aktiviert und maßgeblich an der perioperativen Destabilisierung und Ruptur atherosklerotischer Plaques beteiligt ist. Das adaptive Immunsystem spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung und Progression der Atherosklerose. Regulatorische T-Zellen repräsentieren eine Subpopulation der CD4⁺ T-Lymphozyten, sie gelten als die Master-Regulatoren des Immunsystems. Bezogen auf die Atherosklerose wirken regulatorische T-Zellen stabilisierend und protektiv.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung, ob regulatorische T-Zellen als prognostischer Marker für perioperative kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt werden können.

Hierfür wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine prospektive Beobachtungsstudie an 220 kardialen Hochrisikopatienten durchgeführt und das Auftreten von perioperativen kardiovaskulären Komplikationen für bis zu 30 Tage nach nicht-kardiochirurgischen Operationen dokumentiert. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus den Diagnosen Tod, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Myocardial Injury after non-cardiac surgery und Schlaganfall. Die Quantifizierung der regulatorischen T-Zellen erfolgte mithilfe der Durchflusszytometrie. Ein prädiktiver Cut-off Wert für die präoperativen regulatorischen T-Zellen (0,027 Zellen/nl) wurde a priori in einer Pilotstudie ermittelt.

Die präoperativen Zahl der regulatorischen T-Zellen war bei Patienten mit einem Endpunkt signifikant geringer als bei Patienten ohne Endpunkt (0,0376 Zellen/nl versus 0,0495 Zellen/nl, $p=0,0003$). Bei Patienten mit Endpunkt war zudem die Zellzahl der naiven regulatorischen T-Zellen verringert, nicht aber der Anteil der memory oder aktivierten

regulatorischen T-Zellen. Signifikante Korrelationen der präoperativen regulatorischen T-Zellen waren mit dem Alter, Geschlecht, Raucherstatus und der Nierenfunktion zu beobachten. Der zuvor bestimmte Cut-off Wert erreichte eine Sensitivität von 36% und eine Spezifität von 85% für die Vorhersage des Endpunktes. Patienten mit präoperativen Zellzahlen unterhalb des Cut-off Wertes hatten ein über 3-fach erhöhtes Risiko für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen (OR=3,22 [1,68; 6,18], p=0,0005). In der multivariaten Analyse blieben regulatorische T-Zellen ein unabhängiger Prädiktor für den primären Endpunkt nach Anpassung an univariat assoziierte Risikofaktoren (OR=2,54 [1,22; 5,23], p=0,012).

Um zu evaluieren, ob regulatorische T-Zellen die präoperative kardiale Risikostratifizierung aktuell etablierter Risikoprädiktoren verbessern können, wurde der Revised Cardiac Risk Index allein und in Kombination mit den regulatorischen T-Zellen betrachtet. Mithilfe der regulatorischen T-Zellen konnte die prognostische Güte des Revised Cardiac Risk Index für die Vorhersage des Endpunktes, gemessen an der Area under the Curve, signifikant verbessert werden. Die beiden Risiko-Reklassifizierungsmethoden, Net Reclassification Improvement (NRI) und Integrated Discrimination Improvement (IDI), ergaben, dass die regulatorischen T-Zellen die präoperative Risikoklassifizierung für den primären Endpunkt signifikant verbessern und damit mehr Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine perioperative kardiovaskuläre Komplikation identifiziert werden können.

Die Beobachtungen aus der vorliegenden Arbeit stehen in Einklang mit Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls berichten, dass regulatorische T-Zellen mit kardialen Ereignissen assoziiert sind und diese vorhersagen können. Die Tatsache, dass die Zahl der regulatorischen T-Zellen bereits vor Eintreten einer perioperativen kardialen Komplikation vermindert ist, lässt vermuten, dass die regulatorischen T-Zellen die Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques gegenüber perioperativem Stress widerspiegeln könnten. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass mithilfe der regulatorischen T-Zellen die präoperative kardiale Risikostratifizierung verbessert werden kann.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit tragen zu einem besseren Verständnis der regulatorischen T-Zellen in der Atherosklerose bei. Regulatorische T-Zellen repräsentieren nicht nur einen neuen Ansatzpunkt für prophylaktische präoperative Therapien, sondern ermöglichen auch eine akkurate individuelle Risikostratifizierung vor nicht-kardiochirurgischen Operationen.