

Christian Albert Gleißner  
Dr. med.

## **Diagnostische Effizienz und Subgruppenanalyse des Abstoßungsmonitorings nach Herztransplantation mit einem hochsensitiven Troponin-T-ELISA**

Geboren am 10.02.1976 in Sindelfingen  
Reifeprüfung am 14.06.1995  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2001/02  
Physikum am 16.09.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Boston (USA), Toronto (CAN), Heidelberg, London (GB)  
Staatsexamen am 28.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Haass

Als Goldstandard der Abstoßungsdiagnostik nach Herztransplantation gilt heute die relativ aufwendige und invasive endomyokardiale Biopsie. Nicht-invasive Verfahren zur Abstoßungsdiagnostik verschiedenster Art stellen noch keine echte Alternative zur endomyokardialen Diagnostik dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe eines optimierten ELISA das kardiale Muskelprotein Troponin T im Serum von herztransplantierten, klinisch unauffälligen Patienten als Marker für eine biopsisch ermittelte Abstoßungsreaktion untersucht. Zusätzlich wurden die Spiegel auf eine Korrelation mit Alter und Geschlecht der Organspender, Alter und Geschlecht der Patienten, dem jeweiligen Zeitpunkt nach Transplantation sowie den Serumkonzentrationen für Kreatinin und Creatinkinase untersucht.

Untersucht wurden 881 Serumproben von 73 herzgesunden Probanden (mittleres Alter  $29,56 \pm 5,70$  Jahre) und 132 herztransplantierten, klinisch unauffälligen Patienten (mittleres Alter  $58,48 \pm 9,38$  Jahre, Transplantation mehr als 3 Monate zurückliegend, Diagnose vorwiegend dilatative Kardiomyopathie und ischämische Herzerkrankung). Bei 20 Patienten wurden gesondert 139 konsekutiv aufeinanderfolgende Serumproben untersucht.

Biopsien und Serumproben wurden nach einem festgelegten Schema parallel gewonnen und untersucht. Die Beurteilung der Biopsien erfolgte nach ISHLT-Klassifikation. Das Troponin T wurde mit der modifizierten Version des kommerziell erhältlichen Enzymun-Test<sup>®</sup> Troponin T (Boehringer Mannheim, Mannheim) gemessen (Nachweisgrenze 7 ng/l statt 100 ng/l, Intra-Assay-Variationskoeffizient 5,8 %, Inter-Assay-Variationskoeffizient 5,5 %).

Die Troponin-T-Werte betragen bei Probanden  $81,787 \pm 93,134$  ng/l, bei ISHLT Grad 0  $98,703 \pm 139,884$  ng/l, bei Grad 1  $109,357 \pm 142,064$  ng/l, bei Grad 2  $109,007 \pm 139,409$  ng/l, bei Grad 3A  $125,297 \pm 154,195$  ng/l und bei Grad 3B und 4  $222,072 \pm 166,993$  ng/l. Die Werte für Patienten mit Abstoßungsreaktion vom höchsten Grad 3B und 4 waren signifikant höher als die der Kontrollgruppe und der Patienten ohne Abstoßung ( $p < 0,01$ ). Als günstigster Cut-off-Wert zur Differenzierung zwischen behandlungsbedürftigen und nicht behandlungsbedürftigen Abstoßungsgraden erwies sich eine Serumkonzentration von Troponin T 200,000 ng/l mit einer Sensitivität von 62,5 %, einer Spezifität von 81,9 % und einem negativen prädiktiven Wert von 99,5 %.

Bei der Subgruppenanalyse zeigten sich generell höhere Troponin-T-Spiegel bei Patienten mit folgenden demographischen Daten: Organspender 33 Jahre oder älter (p je nach Abstoßungsgraden maximal 0,002) und weiblich (p maximal 0,01), Patienten maximal 60 Jahre alt (p maximal 0,05) und weiblich (p maximal 0,01). Beim Vergleich der Abstoßungsgrade 0 bis 2 gegenüber den Abstoßungsgraden 3 und 4 waren die Troponin-T-Spiegel von besonderem diagnostischen Wert für Patienten mit folgenden Charakteristika: Organspender 33 Jahre oder älter und weiblich, Patienten maximal 60 Jahre alt und männlich. Günstig war auch ein maximaler zeitlicher Abstand von der Transplantation von 4 Jahren (p = 0,03).

Bei der Auswertung der Messungen im Langzeitverlauf war der Zusammenhang zwischen Abstoßungsgrad und Troponin-T-Spiegel bei einigen Patienten deutlich, bei anderen mäßig oder gar nicht erkennbar. Legte man für eine Abstoßungsreaktion einen Zeitraum von 60 Tagen vor und nach einer Biopsie mit Abstoßungsgrad 3 oder 4 zugrunde, so ließ sich – je nach Berechnungsweise eines individuellen Cut-off-Wertes – eine Sensitivität von maximal 52,9 % und eine Spezifität von maximal 65,4 % erreichen. Der negative prädiktive Wert lag bei maximal 55,3 %. Die in der Subgruppenanalyse als für die Abstoßungsdiagnostik günstig erkannten Merkmale von Organspender und Patient fanden sich bei den Untersuchten mit guter Korrelation von Abstoßungsgrad und Troponin-T-Wert signifikant häufiger als bei den übrigen Patienten (p = 0,016).

Die Arbeit bestätigt die Hypothese, daß Abstoßungsepisoden in vielen Fällen mit erhöhten Troponin-T-Spiegeln im peripheren Blut einhergehen, allerdings scheinen bei klinisch unauffälligen Patienten aufgrund der Komplexität der Abstoßungsreaktion jedoch nur höhergradige Abstoßungen (Grad 3B und 4) sicher erkannt zu werden. Neben dem Ausschluß von Störfaktoren, wie der Transplantatvaskulopathie, scheinen einige Merkmale von Organspendern (Alter  $\geq$  34 Jahre, weiblich) und -empfängern (Alter  $\leq$  60 Jahre, männlich) die Verwertbarkeit des Troponin T für das Abstoßungsmonitoring zu verbessern. Vermutlich aufgrund einer dynamischeren Regulierung des Troponin T sind unter diesen Bedingungen signifikante Erhöhungen des Troponin T im Rahmen einer Abstoßungsreaktion meßbar. Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Verfahren kann die Messung von Troponin T im Serum im Rahmen einer multifaktoriellen Diagnostik bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität als ein einfacheres und preiswerteres Mittel zu frühzeitiger Erkennung von höhergradigen Abstoßungen angesehen werden.