

Jessica Handke

Dr. sc. hum.

## **Die Bedeutung von Leukozyten-Subpopulationen in der Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse nach nicht nicht-kardiochirurgischen Operationen.**

Fach/Einrichtung: Anaesthesiologie

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

Weltweit werden jährlich mehr als 312 Millionen Operationen durchgeführt und die Tendenz ist weiter steigend. Dabei stellen kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen eine der häufigsten Ursachen für perioperative Morbidität und Letalität dar. Insbesondere Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Grunderkrankung weisen ein vielfach erhöhtes Risiko auf. Eine zuverlässige und präzise Patientenevaluierung erlaubt die Abschätzung des individuellen Risikos, auf dessen Grundlage gezielt Maßnahmen zur Optimierung des Zustandes und der Prävention perioperativer kardiovaskulärer Ereignisse eingeleitet werden können.

Eine Vielzahl perioperativ auftretender Myokardinfarkte ist auf die Ruptur atherosklerotischer Plaques zurückzuführen, in deren Folge es zur Ausbildung eines gefäßverschießenden Thrombus kommen kann. Die Ursachen sind multifaktoriell, jedoch scheinen durch perioperativen Stress induzierte immunologische Vorgänge eine wesentliche Rolle in der perioperativen Plaquestabilisierung einzunehmen. Abseits chirurgischer Eingriffe korrelieren einzelne Leukozyten-Subpopulationen langfristig mit dem Auftreten kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse. Ziel der vorgelegten Arbeit war zu untersuchen, ob diese Effekte auch für die Entstehung kardiovaskulärer Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Operationen eine relevante Bedeutung einnehmen.

In der prospektiven Beobachtungsstudie LeukoKAPE-1 wurden 13 Leukozyten-Subpopulationen, dessen Auftreten langfristig mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist, in 38 kardialen Risikopatienten, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, bis einschließlich des zweiten postoperativen Tages quantifiziert. Die Kohorte entwickelte unter dem Einfluss perioperativen Stresses eine Tendenz in Richtung eines höheren kardiovaskulären Risikoprofils, was sich in Form einer konsekutiven Zunahme atherogener klassischer und intermediärer Monozyten manifestierte. Nicht-klassische Monozyten sanken hingegen kurzzeitig; lymphoide Zellpopulationen blieben gegenüber ihren präoperativen Ausgangswerten konstant. Der perioperative Monozyten-Anstieg war von einer konstanten Zunahme des Monozyten-Aktivierungsmarkers Presepsin begleitet. Patienten, die den

zusammengesetzten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Myokardischämie und thromboembolischer Schlaganfall) während des 30-tägigen Beobachtungszeitraumes erreichten, wiesen gegenüber Patienten ohne Endpunkt präoperativ höhere Presepsin-Konzentrationen auf. Presepsin oberhalb des abgeleiteten Cut-offs von 184 pg/ml war mit dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert. Diese Ergebnisse ließen sich im Rahmen einer *post-hoc* Analyse der unabhängigen LeukoKAPE-2 Kohorte (n=222) replizieren. Presepsin >184 pg/ml erwies sich unter Berücksichtigung präoperativer Einflussfaktoren als unabhängiger Prädiktor des primären Endpunktes. Sensitivitäts- und Reklassifizierungsanalysen deuteten zudem auf einen prognostischen Mehrwert der präoperativen Presepsin-Bestimmung zur leitliniengerechten Risikoevaluierung für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen nach nicht-kardiochirurgischen Operationen hin. Eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie wird zeigen (NCT03489486), ob sich Presepsin als Surrogat-Marker der inflammatorischen Disposition eines Patienten für die präoperative kardiovaskuläre Risikoprädiktion qualifiziert.

In LeukoKAPE-1 korrelierten präoperative regulatorische T-Zell-Level negativ mit der Inzidenz perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen. In Mäusen führt eine anhaltende Reduktion regulatorischer T-Zellen zur Zunahme von Plaquegröße und -vulnerabilität. Umgekehrt geht die Expansion der Zellen mit einer verminderten Bildung atherosklerotischer Plaques sowie einer stabileren Plaquearchitektur einher. Ob präoperative regulatorische T-Zell-Level in einem kausalen Zusammenhang mit der perioperativ auftretenden Destabilisierung atherosklerotischer Plaques stehen, wurde in einem etablierten atherosklerotischen Mausmodell untersucht. Dazu wurden Apolipoprotein E-defiziente Mäuse mit präoperativ moduliertem regulatorischen T-Zell-Level einer Laparotomie mit moderatem Blutverlust unterzogen. Die Antikörper-vermittelte *in vivo* Modulation regulatorischer T-Zellen erwies sich als spezifisch und resultierte in einer Reduktion der Zellen um etwa 60 % sowie in einer Expansion zirkulierender regulatorischer T-Zellen um Faktor fünf gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe. Die histomorphometrische Auswertung atherosklerotischer Plaques der Brachiozephalarterien erfolgte am dritten postoperativen Tag. Unabhängig des regulatorischen T-Zell-Levels führte die Intervention zur Abnahme des Plaque-Kollagengehaltes. Operierte Mäuse mit präoperativ reduziertem regulatorischen T-Zell-Level wiesen gegenüber Tieren mit hohem regulatorischen T-Zell-Level tendenziell instabilere Plaques auf, was sich in Form eines höheren Nekrose- und eines niedrigeren Kollagengehaltes manifestierte. Präoperativ niedrige regulatorische T-Zell-Level waren zudem mit einer numerischen Verdopplung der Anzahl verdeckter fibröser Kappen als Zeichen vergangener Plaquerupturen assoziiert. Hingegen

konnte kein Effekt des präoperativen regulatorischen T-Zell-Levels auf das postoperative Plaquevolumen, den Anteil glatter Muskelzellen, den Lipidgehalt sowie die Zellularität atherosklerotischer Läsionen nachgewiesen werden. Folgeprojekte werden zeigen, ob die Verlängerung des postoperativen Zeitraumes von drei auf zehn Tage einen deutlicheren Effekt präoperativer Treg-Level auf die perioperative Plaquestabilisierung hervorbringt.

Die in dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse geben erstmals Hinweise auf die Implikation von Tregs in der Entstehung perioperativer kardiovaskulärer Komplikationen. Sollte sich in Folgeprojekten ein protektiver Effekt präoperativ hoher Treg-Level auf die perioperative Plaquestabilisierung bestätigen, könnte dies die Grundlage neuer Therapieansätze zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nach nicht-kardiochirurgischen Operationen bilden.