

## 1. Einleitung

Die Herztransplantation ist ein weltweit etabliertes Verfahren bei der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz. Es ist aber notwendig, nicht nur unmittelbar postoperativ, sondern lebenslang eine medizinische Betreuung der transplantierten Patienten zu gewährleisten. Das Ziel dieser medizinischen Betreuung ist das Transplantatüberleben zu verbessern.

Während in der frühen Phase der Herztransplantation Komplikationen wie Infektionen und Rejektionen dominieren, wird das Langzeitergebnis unter anderem durch die Folgen der Auseinandersetzung des Empfängers mit dem fremden Organ und den Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie bestimmt [11, 13, 20, 29, 39, 63, 64, 81, 84, 88]. Die Immunsuppression sollte daher individuell gestaltet und dem Patienten angepasst werden [45].

Mit der Einführung einer Trippelkombination (Cyclosporin A/ Azathioprin und Prednisolon) als immunsuppressive Therapie konnte zwar die Inzidenz der Rejektionen deutlich reduziert werden, dennoch sind Abstoßungsreaktionen weiterhin ein Problem der Transplantationsmedizin. Die Abstoßungsreaktionen werden mittels hochdosierter Steroidgabe in Kombination mit Antilymphozytenglobulin (ATG) und monoklonalen Antikörpern (OKT3) behandelt [81]. Bei chronischer Abstoßung, steroidrefraktärer Therapie und bei besonders schweren Verläufen findet Methotrexat Anwendung [4]. Studien haben gezeigt, dass neuere Wirkstoffgruppen, wie die TOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), in Kombination mit Cyclosporin und Kortikosteroiden im Vergleich zur Standardmedikation Azathioprin plus Cyclosporin und Kortikosteroid Schweregrad und Vorkommen der Transplantatvaskulopathie reduzierten [5, 67].

Für die Beurteilung des Transplantates stehen eine Reihe von nichtinvasiven Untersuchungsverfahren, beispielsweise Echokardiographie und Röntgen, sowie invasiven Untersuchungsverfahren (Endomyokardbiopsie, Koronarangiographie, intravaskulärer Ultraschall [94], epikardiale Endothelfunktionsmessungen, intrakoronare Doppler-Flussmessung, laborchemische Parameter und intramyokardiales Elektrogramm) zur Verfügung, um mögliche Transplantatabstoßungen früh zu erkennen und eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Zunehmend gewinnt das sogenannte „gene expression profiling“ an Bedeutung. Bei dieser nichtinvasiven Abstoßungsdiagnostik werden Gen-Expressionsprofile

zirkulierender peripherer Leukozyten untersucht, um eine vermehrte Aktivierung zu erkennen. Während eine T-Zelle sich zur Memory T-Zelle differenziert, ändert sich ihr Gen-Expressionsprofil und somit das Profil aktiver Transkriptionsfaktoren. Es werden z.B. von Memory T-Zellen Gene teilweise aktiviert, die für Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) oder IL-4 kodieren und nicht von inaktiven T-Zellen exprimiert werden.

Eine Studie von Horwitz et al. konnte zeigen, dass das Ergebnis dieser Untersuchung vor, während und nach akuten Rejektionen sehr gut mit den Resultaten der Kontrollmyokardbiopsien korrelierte. Die Autoren beobachteten nach Abstoßungsbehandlungen zum Teil anhaltende Aktivierungen der Gen-Expressionsprofile trotz negativer Biopsie. Hieraus könnte sich eine höhere Sensitivität dieses Testverfahrens gegenüber der Endomyokardbiopsie ableiten lassen [36].

Regelmäßig durchzuführende Kontrollbiopsien gestatten es, Rejektionen und Veränderungen im Bereich der kleinen Blutgefäße nachzuweisen.

Die Transplantatvaskulopathie ist ein prognostisch ungünstiges Langzeitproblem nach Herztransplantation. Klinische Folgen sind stumme Infarkte, ischämische Kardiomyopathie sowie der plötzliche Herztod. Eine rasche, angiographisch nachweisbare Progression ist verbunden mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse im Vergleich zu Transplantierten mit langsamer Progression. Als initiale Veränderung bei der Transplantatvaskulopathie wird eine immunologisch vermittelte zelluläre und humorale Endothelschädigung angenommen. Hierbei reagieren Adhäsionsmoleküle-exprimierende Endothelzellen, subendothelial transmigrierte, aktivierte Makrophagen und T-Lymphozyten, sowie proliferierende glatte Muskelzellen auf eine Vielzahl stimulatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren.

Die Rolle der HLA-Antigene ist in diesem Zusammenhang nicht vollständig geklärt.

Während der letzten 15 Jahre wurden Versuche durchgeführt, um Marker zu finden, die helfen, den Immunstatus eines jeden einzelnen Patienten im Verlauf von Abstoßungsreaktionen einzuschätzen. Ein daraus abgeleitetes Immunmonitoring-Programm könnte die Möglichkeit geben, eine individuelle Immuntherapie für jedes Individuum zu schaffen.