

5. Ergebnisse

5.1 hIAP-1 und XIAP mRNA Konzentrationen bei Herzinsuffizienz

Die mRNA Konzentration von hIAP-1 und XIAP wurde mittels kompetitiven Standardkalibrierten RT-PCR bestimmt.

Die hIAP-1 mRNA Konzentration bei terminal herzinsuffizienten Patienten war signifikant herabreguliert um 61 % in Vergleich zu Spendern (Spender 1618 ± 124 amol/ μ g Gesamt-RNA, Patienten 635 ± 89 amol/ μ g RNA, $p = 0,0000154$). Die XIAP mRNA zeigte nur eine grenzwertig signifikante Tendenz zur Herabregulation um 31% (Spender 203 ± 50 , Patienten 140 ± 19 amol/ μ g RNA, $p = 0,0514$). (Abb. 5.1)

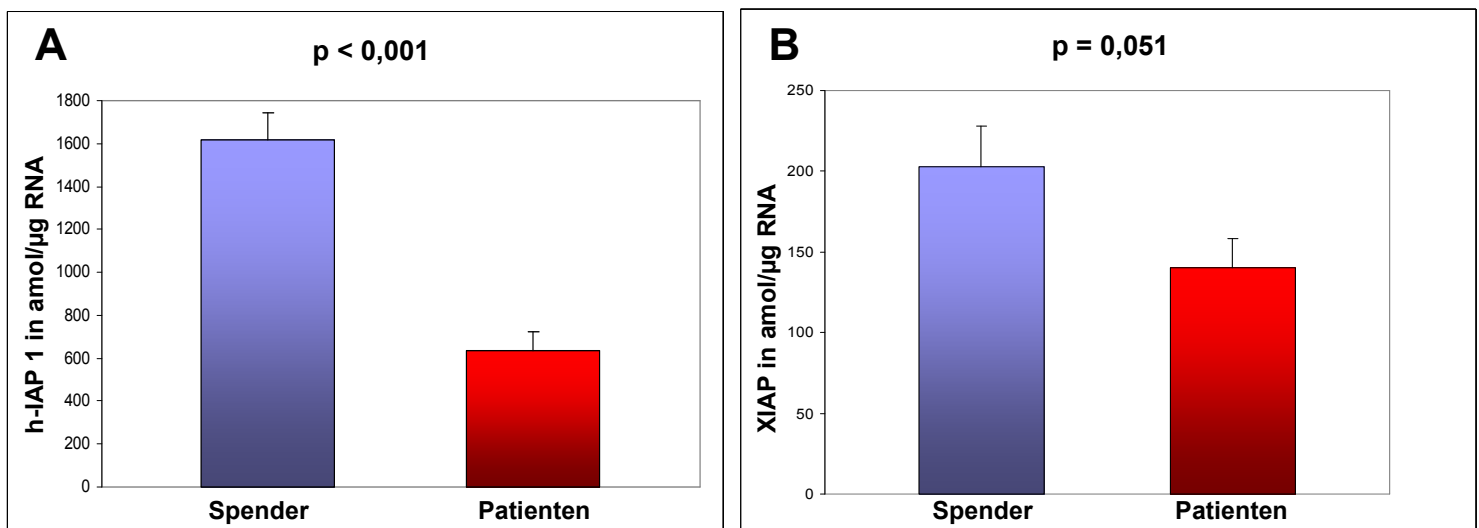


Abb. 5.1. mRNA Expression bei Spendern und Patienten mit Herzinsuffizienz für hIAP-1 (A) und XIAP (B).

Insgesamt zeigte sich eine interindividuell große Variation der mRNA Expression beider Gene sowohl bei Patienten (Abb 5.2) als auch, zu einem geringeren Grad, bei Spendern (nicht gezeigt) Die relativen XIAP und hIAP-1 Konzentrationen der einzelnen Patienten korrelierten miteinander, wie die Abbildung 5.3 illustriert. Dabei wurden die für das jeweilige Genprodukt bestimmten Konzentrationen in Verhältnis zum jeweiligen Mittelwert gesetzt, wobei 100% dem Mittelwert entspricht. In der linearen Regressionsanalyse war diese Korrelation sogar signifikant. (bei Patienten $r^2 = 0,48$, $p < 0,001$, (Abb 5.4) bei Spendern $r^2 = 0,41$, $p < 0,01$) (nicht gezeigt)

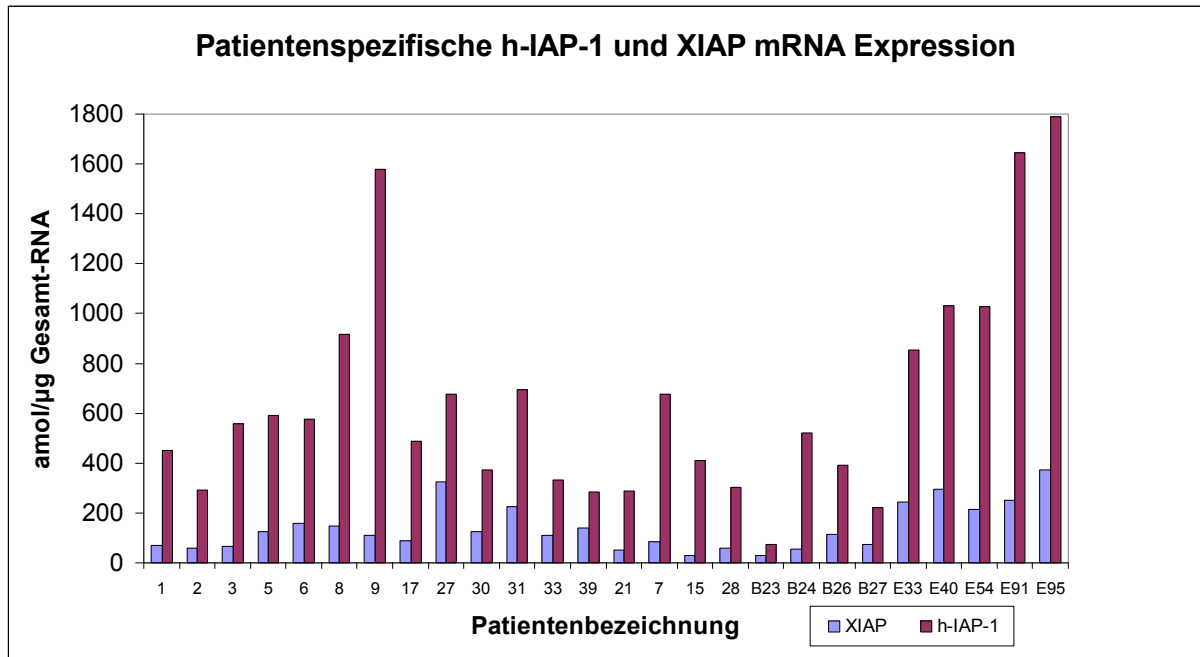


Abb. 5.2. Darstellung der absoluten jeweils pro Patient gemessenen h-IAP 1 und XIAP mRNA Konzentrationen.

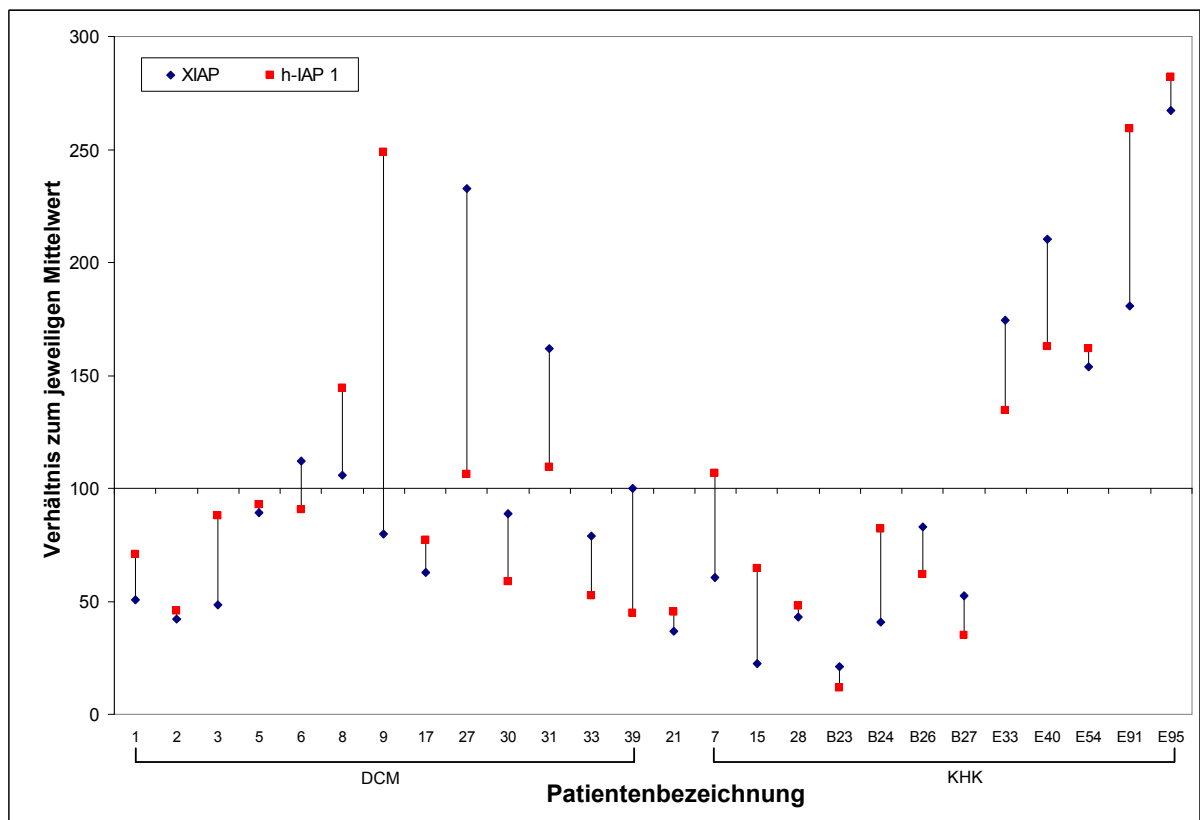


Abb. 5.3 Darstellung der relativen patientenspezifischen hIAP-1 und XIAP Konzentrationen in Verhältnis zum für das jeweilige Genprodukt ermittelten Mittelwert.

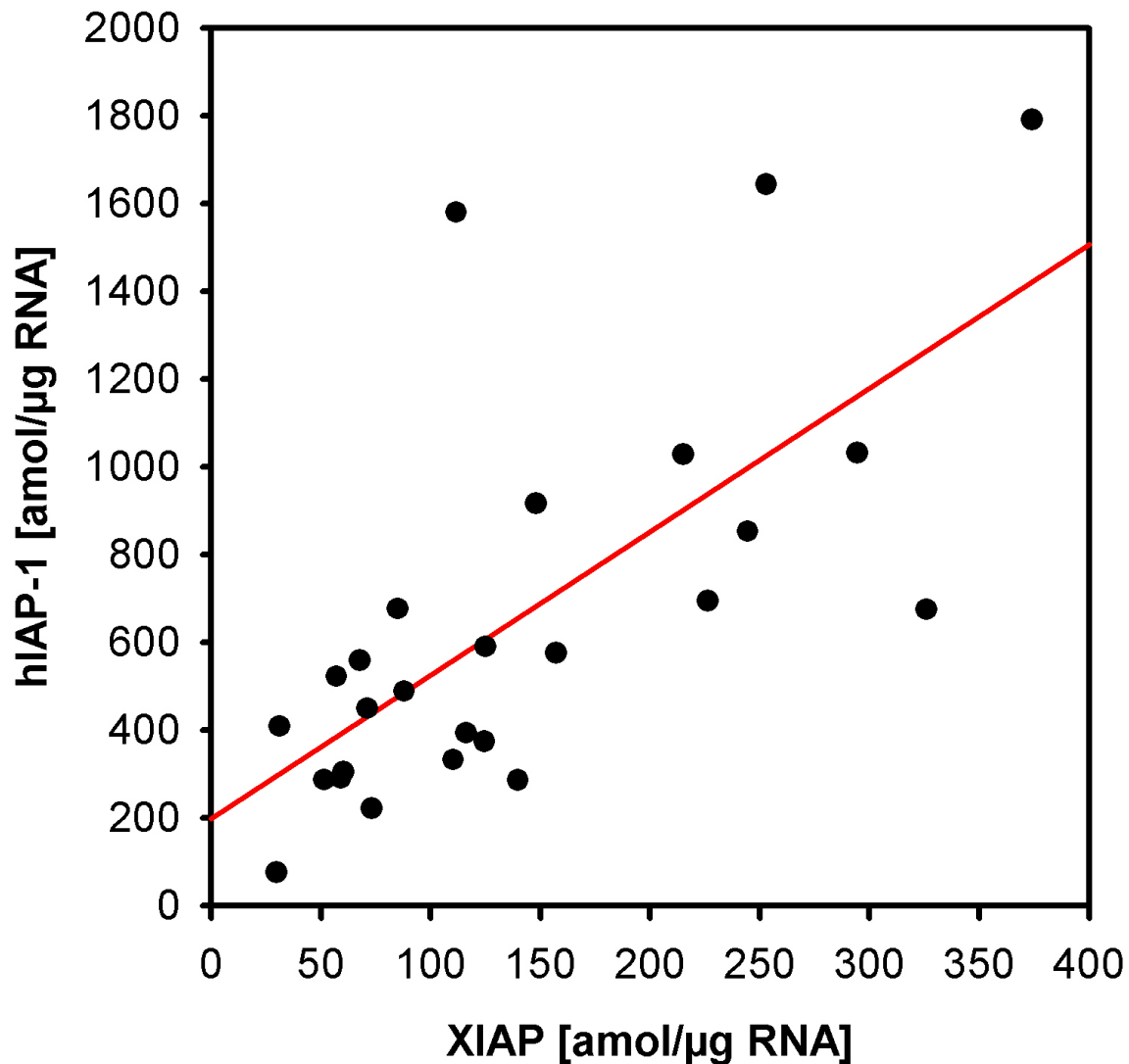


Abb 5.4 Lineare Regressionsanalyse der XIAP und hIAP-1 mRNA Expression bei Patienten $r^2 = 0,48$, $p < 0,001$

Wenn die Patienten in Untergruppen von dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und ischämischer Kardiomyopathie (ICM) getrennt werden, kommen gewisse Unterschiede zum Vorschein. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sind beide Genprodukte herabreguliert im Vergleich zu Patienten mit koronarer Herzerkrankung; diese Veränderungen sind jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 5.5).

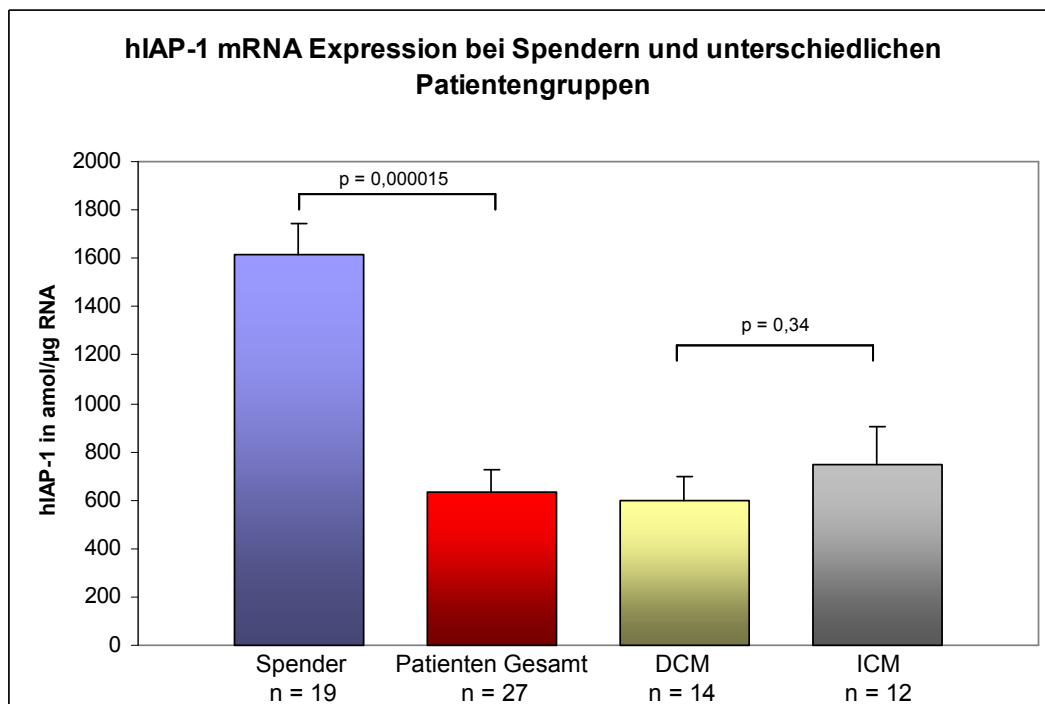
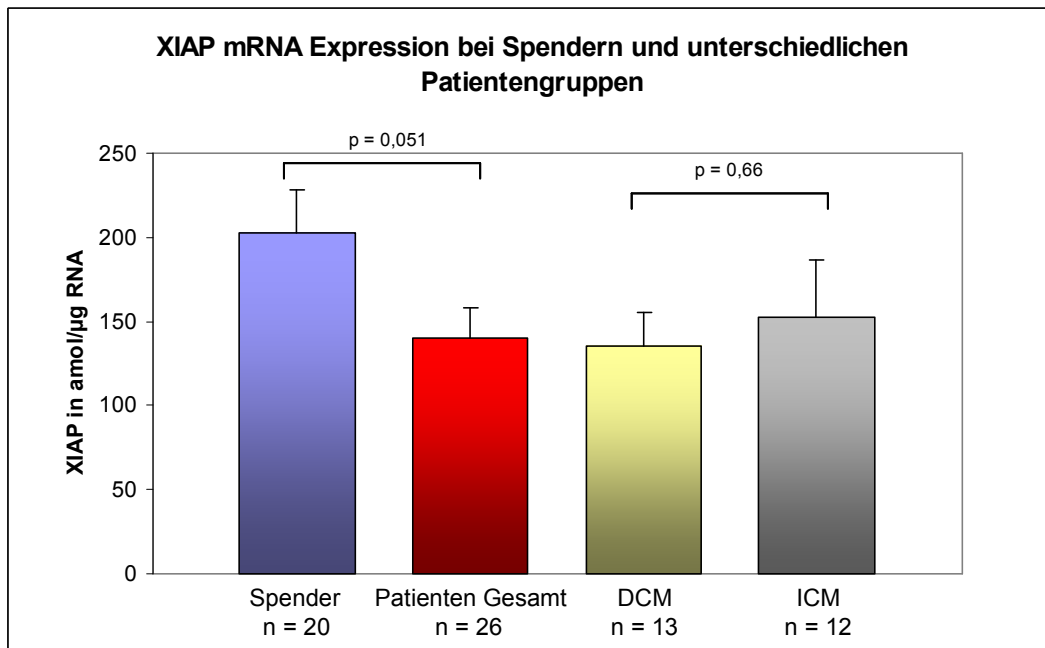


Abb. 5.5 Konzentrationen der Genprodukte XIAP und hIAP-1 bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und ischämischer Kardiomyopathie. Ein Patient konnte nicht eindeutig als DCM oder ICM angeordnet werden. Bei hIAP-1 konnte ein Spender und bei XIAP ein Patient aus technischen Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

5.2 Auswirkung der Pharmakotherapie auf hIAP-1 und XIAP mRNA Konzentrationen.

In Tabellen 5.1 und 5.2 werden die Werte der Patienten anhand ihrer Pharmakotherapie verglichen.

Pharmakotherapieauswirkung auf die XIAP mRNA Expression				
Werte in amol/ μ g RNA				
Mittelwert Patienten Gesamt				140 amol/mg RNA
Pat mit ACE Hemmer		Pat. Ohne ACE Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
16	143	10	135	0,83
DCM mit ACE-Hemmer		DCM ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
11	139	2	114	n.b.
KHK mit ACE-Hemmer		KHK ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
5	153	7	153	0,99
Pat mit Betablocker		Pat. Ohne Betablocker		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
7	115	19	149	0,33
DCM mit Betablocker		DCM ohne Betablocker		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
4	159	9	124	0,37
KHK mit Betablocker		KHK ohne Betablocker		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
2	59	10	172	n.b.
Pat mit Betablocker & ACE-Hemmer		Pat. Ohne Betablocker & ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
4	139	7	157	0,74
DCM mit Betablocker & ACE-Hemmer		DCM ohne Betablocker & ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
3	165	1	88	n.b.
KHK mit Betablocker & ACE-Hemmer		KHK ohne Betablocker & ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
1	60	6	169	n.b.
Pat mit Kalziumantagonisten		Pat. Ohne Kalziumantagonisten		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
6	71	19	161	0,0014
DCM mit Kalziumantagonisten		DCM ohne Kalziumantagonisten		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
2	74	11	146	n.b.
KHK mit Kalziumantagonisten		KHK ohne Kalziumantagonisten		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
4	69	8	195	0,025

Pharmakotherapieauswirkung auf die XIAP mRNA Expression				
Werte in amol/ μ g RNA				
Mittelwert Patienten Gesamt				140 amol/mg RNA
Pat mit Nitrate		Pat. Ohne Nitrate		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
13	88	13	192	0,005
DCM mit Nitrate		DCM ohne Nitrate		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
7	108	6	167	0,19
KHK mit Nitrate		KHK ohne Nitrate		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
5	68	7	214	0,017
Pat mit Digitalis		Pat. Ohne Digitalis		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
12	134	14	145	0,75
DCM mit Digitalis		DCM ohne Digitalis		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
10	147	3	96	0,18
KHK mit Digitalis		KHK ohne Digitalis		
n	Meßwert	n	Mittelwert	p
1	85	11	159	n.b.

Tabelle 5.1 Auswirkung der Pharmakotherapie auf die Expression des Genprodukts XIAP. p-Werte wurden erst ab $n \geq 3$ gemessen. Unter den Patienten die ACE-Hemmer einnahmen war einer nicht eindeutig als DCM oder KHK anzuordnen.

Pharmakotherapieauswirkung auf die hIAP-1 mRNA Expression				
Werte in amol/ μ g RNA				
Mittelwert Patienten Gesamt				635 amol/mg RNA
Pat mit ACE Hemmer		Pat. Ohne ACE Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
16	703	11	535	0,36
DCM mit ACE-Hemmer		DCM ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
11	640	3	287	0,07
KHK mit ACE-Hemmer		KHK ohne ACE-Hemmer		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
5	842	7	677	0,64
Pat mit Betablocker		Pat. Ohne Betablocker		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
7	607	20	654	0,86
DCM mit Betablocker		DCM ohne Betablocker		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
4	784	10	476	0,35
KHK mit Betablocker		KHK ohne Betablocker		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
2	413	10	812	n.b.

Pharmakotherapieauswirkung auf die hIAP-1 mRNA Expression				
Werte in amol/ μ g RNA				
Mittelwert Patienten Gesamt				635 amol/mg RNA
Pat mit Betablocker &		Pat. Ohne Betablocker &		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
4	789	8	599	0,59
DCM mit Betablocker &		DCM ohne Betablocker &		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
3	950	2	287	n.b.
KHK mit Betablocker &		KHK ohne Betablocker &		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
1	305	6	703	n.b.
Pat mit Kalziumantagonisten		Pat. Ohne Kalziumantagonisten		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
6	332	20	721	0,0046
DCM mit Kalziumantagonisten		DCM ohne Kalziumantagonisten		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
2	390	12	593	n.b.
KHK mit Kalziumantagonisten		KHK ohne Kalziumantagonisten		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
4	303	8	967	0,011
Pat mit Nitrate		Pat. Ohne Nitrate		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
14	491	13	789	0,09
DCM mit Nitrate		DCM ohne Nitrate		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
8	593	6	526	0,75
KHK mit Nitrate		KHK ohne Nitrate		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
5	370	7	1014	0,026
Pat mit Digitalis		Pat. Ohne Digitalis		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
13	600	14	667	0,70
DCM mit Digitalis		DCM ohne Digitalis		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
11	621	3	354.9	0,07
KHK mit Digitalis		KHK ohne Digitalis		
n	Mittelwert	n	Mittelwert	p
1	676	11	752	n.b.

Tabelle 5.2 Auswirkung der Pharmakotherapie auf der Expression des Genprodukts hIAP-1. p-Werte wurden erst ab $n \geq 3$ gemessen. Unter den Patienten die ACE-Hemmer einnahmen war einer nicht eindeutig als DCM oder KHK einzuordnen.

Die Studie war statistisch nicht ausgelegt um definitive Aussagen über Expressionsveränderungen anhand der medikamentösen Therapie zu treffen, da die Anzahl der dafür benötigten Patientenproben enorm steigern würde. Trotzdem sind daraus Muster zu erkennen. Aus den oberen Tabellen sind synoptisch folgende Aussagen zu treffen:

-
- Die Pharmakotherapie beeinflusst die Expression der Apoptoseinhibitoren.
 - Insgesamt werden hIAP-1 und XIAP auf ähnlicher Weise beeinflusst.
 - Eine ACE-Hemmer-Therapie bewirkt keinen Unterschied auf die XIAP mRNA-Expression. Auf der hIAP-1 Expression jedoch war eine tendenzielle, aber statistisch nicht signifikante Erhöhung zu verzeichnen insbesondere bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie.
 - Eine Therapie mit Betablocker führt tendenziell zu einer Herabregulation der Apoptoseinhibitoren bei ischämischer Kardiomyopathie und hat den gegenteiligen Effekt bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie. Hier ist allerdings die Anzahl der Patienten mit Betablocker in der Medikation zu gering.
 - Eine Kombinationstherapie mit Betablocker und ACE-Hemmer zeigt nur eine leichte, statistisch nicht signifikante Erhöhung der hIAP-1 mRNA Expression.
 - Patienten mit Kalziumantagonist und Patienten mit Nitrat im Therapieregime zeigen eine starke, in beiden Fällen signifikante, Herabregulation der Apoptoseinhibitoren.
 - Eine Therapie mit Digitalis hat keine Auswirkung auf die Expression von XIAP und hIAP-1.