

Martina Hüging

Dr. med.

## **Morphologie links- und rechtsventrikulärer Endomyokardbiopsien bei Transposition der großen Arterien**

Geboren am 13.05.1976 in Borken (Westf.)

Staatsexamen am 09.12.2002 an der Universität Berlin (Humboldt Universität)

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Ph. A. Schnabel

Die d-Transposition der großen Gefäße ist ein angeborener Herzfehler, bei dem die Aorta aus dem morphologisch rechten, die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel entspringt. Ohne assoziiertes Vitium sind dabei Lungen- und Systemkreislauf vollständig voneinander getrennt. Bis in die späten 80er Jahre galt die Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning mit Umleitung des Blutflusses auf Vorhofebene als Therapie der Wahl. Bei erwachsenen d-TGA-Patienten, welche nach diesem Verfahren behandelt wurden, ist ab der dritten Lebensdekade aufgrund einer zunehmenden Dysfunktion des rechten Ventrikels als Systemventrikel die Prognose erheblich eingeschränkt. Um diese längerfristig zu verbessern, kommt neben der Herztransplantation eine sekundäre arterielle Switch-Operation in Frage. Hierbei wird in einem ersten operativen Schritt durch die Einengung der Pulmonalarterie (Banding) eine konzentrische Hypertrophie des bis dahin im Pulmonalkreislauf untrainierten linken Ventrikels induziert, um ihn an Systemdrücke zu adaptieren. Anschließend werden mit Umsetzung der großen Gefäße und der Coronararterien konkordante anatomische Verhältnisse geschaffen. Bei einem Teil der so behandelten Patienten kommt es jedoch bereits während des Pulmonalarterienbandings zu einer linksventrikulären Dekompensation unter der akuten Druckbelastung. Insgesamt wird eine Mortalität von bis zu 15% nach Pulmonalarterienbanding oder sekundärer arterieller Switch-Operation beschrieben.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand von Endomyokardbiopsien zu untersuchen, ob es histologische Veränderungen im untrainierten linken Ventrikel gibt, die ursächlich für das Scheitern der Hypertrophieinduktion und/ oder der sekundären Switch-Operation sein könnten. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob der rechte Ventrikel als Systemventrikel

aufgrund der chronischen Druckbelastung histologische Veränderungen aufweist, die eine Dysfunktion im Langzeitverlauf begünstigen. Dazu wurden links- und rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien von zwölf nach Mustard oder Senning voroperierten d-TGA-Patienten histomorphologisch und morphometrisch analysiert und mit Kontrollen verglichen. Bestimmt wurden die Volumenanteile von Kardiomyozyten, Gefäßen, Binde- und Fettgewebe mittels Punktezählverfahren. Die Ermittlung der Hypertrophieparameter der Kardiomyozyten erfolgte mit Hilfe halbautomatischer Bildanalyseysteme. Die so gewonnenen Daten wurden statistisch mit etablierten Verfahren ausgewertet.

Im Ergebnis konnten histopathologische Veränderungen in beiden Ventrikeln der d-TGA-Patienten nachgewiesen werden. Im linken Ventrikel fanden sich Lipozyten bei sechs der zwölf Patienten sowohl perimysial als auch innerhalb der Kardiomyozytenbündel, beides in signifikantem Unterschied zum rechten Ventrikel und zu den Kontrollen. Der Anteil des Fettgewebes korrelierte bei den betroffenen Patienten positiv mit dem Volumenanteil des Bindegewebes. Insgesamt fand sich in den links- und rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien der d-TGA-Patienten ein signifikant höherer Volumenanteil des Bindegewebes im Vergleich zu den Kontrollen. Je größer dabei der Anteil perimysialen Bindegewebes bei den einzelnen Patienten war, desto mehr Anteil am Volumen nahmen die Fibrozyten auch innerhalb der Kardiomyozytenbündel ein. Kapillaren und Kardiomyozyten waren im Myokard der d-TGA-Patienten eher rarefiziert. Die Kardiomyozyten des langjährig im Pulmonalkreislauf unterforderten linken Ventrikels waren bei einem vergleichsweise geringen Durchmesser deutlich hypotroph und hatten vergrößerte Zellkerne, letzteres als Zeichen unspezifischer pathologischer Veränderungen. Eine statistisch signifikante Hypertrophie der rechtsventrikulären Kardiomyozyten aufgrund der Funktion im Systemventrikel konnte nicht nachgewiesen werden. Deren Durchmesser waren jedoch im Mittel tendenziell größer als die des zugehörigen linken Ventrikels.

In dieser Arbeit konnten histologische Veränderungen in den Endomyokardbiopsien beider Ventrikel von d-TGA-Patienten nach Vorhofumkehroperation mit Hilfe morphometrischer Verfahren nachgewiesen werden. Insbesondere der in beiden Ventrikeln erhöhte Bindegewebsanteil, die Hypotrophie der Kardiomyozyten im langjährig unterforderten linken Ventrikels und die auftretende fibrös-fettige Degeneration des linksventrikulären Myokards könnten dabei mögliche Hinweise auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten geben. Ob sich die hier erhobenen Befunde als prognostisch einsetzbare Faktoren bei der Evaluierung des für die sekundäre arterielle Switch-Operation geeigneten Patientenkollektivs erweisen, müssen weitere Längsschnittstudien zeigen. Vor allem

prospektive Untersuchungen an Endomyokardbiopsien oder explantierten Herzen von d-TGA-Patienten vor und nach sekundärer Switch-Operation könnten zur detaillierteren Klärung der histopathologischen Zusammenhänge beitragen.