

Arne Nils Steinmann  
Dr. med.

**Eine Verlaufsbeobachtung transplantiertter humaner Herzen:  
Quantitative lichtmikroskopische Untersuchungen von Kardiomyozyten,  
Interstitium und intramuralen Arteriolen bis vier Jahre nach Herztransplantation**

Geboren am 08. 03. 1968 in Kiel  
Reifeprüfung am 27. 05. 1988 in Paderborn  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996/97  
Physikum am 26. 03. 1992 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Karlsruhe  
Staatsexamen am 28. 04. 1997 an der Universität Freiburg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Ph. A. Schnabel

Die histologischen Veränderungen und Anpassungsprozesse des Arbeitsmyokards in der frühen Phase nach Herztransplantation (HTx) sind vergleichsweise gut charakterisiert. Unklarheit besteht jedoch darüber, ob es im Langzeitverlauf nach HTx zu einer Progredienz der interstitiellen Fibrose, Kardiomyozytenhypertrophie und Veränderungen intramuraler Arteriolen kommt oder ob diese als Adaptationsprozesse jenseits der Frühphase nach HTx abgeschlossen sind.

In dieser Arbeit wurden rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien eines Patientenkollektivs mit stabiler Transplantatfunktion vom Zeitpunkt der Implantation bis vier Jahre postoperativ in einjährigen Abständen quantitativ und morphometrisch untersucht. Für Probengewinnung, Weiterverarbeitung und Morphometrie wurden etablierte und standardisierte Verfahren eingesetzt.

Lichtmikroskopisch wurden im subendokardialen Arbeitsmyokard als Referenzraum und im Myozytenbündel als Subreferenzraum die Volumendichten der jeweiligen Gewebestrukturen bzw. Zellen mit dem Punktzählverfahren bestimmt. An den Kardiomyozyten wurden der minimale Durchmesser auf Höhe des Zellkerns sowie der Durchmesser, die Fläche und der Umfang der Zellkerne ermittelt. An den intramuralen Arteriolen wurden das Wand zu Lumen-Verhältnis und der Quotient der Fläche des perivaskulären Bindegewebes und der Fläche des Gefäßlumens berechnet. Die lichtmikroskopischen Längen-, Flächen- und Umfangsmessungen an Kardiomyozyten und Arteriolen wurden rechnerunterstützt mit Hilfe eines Bildanalysesystems durchgeführt.

Der intraindividuelle Vergleich der zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten gewonnenen quantitativen und morphometrischen Daten wurde mit dem Wilcoxon-Paar-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Die Korrelation dieser Ergebnisse mit den vorliegenden klinischen Daten erfolgte mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

Ein Jahr nach Transplantation kam es im Vergleich mit den Ausgangswerten vor Implantation zu einer jeweils statistisch signifikanten Verdoppelung des perimysialen Bindegewebes und Zunahme des endomysialen Bindegewebes auf ungefähr das 1,5-fache.

Im weiteren Verlauf blieben die Volumenanteile des perimysialen und des endomysialen Bindegewebes bis vier Jahre postoperativ weitgehend unverändert.

Ein Jahr nach Herztransplantation war somit eine überwiegend perimysial betonte Myokardfibrose nachzuweisen, die bis zum vierten Jahr post operationem im vorliegenden Patientenkollektiv nicht progredient war. Die Ursache dieser Fibrose scheint multifaktoriell zu sein. Als mögliche Ursachen hierfür werden eine Vorschädigung der Spenderherzen, ein Ischämie/Reperfusionsschaden, die Immunsuppression (insbesondere Cyclosporin A) sowie Abstoßungsepisoden (je nach Häufigkeit und Schweregrad) diskutiert.

Eine Korrelationsanalyse der morphometrischen Ergebnisse mit den klinischen Daten konnte solche Zusammenhänge im untersuchten Kollektiv nur teilweise nachweisen. Dies kann allerdings auch mit dem Umfang der Stichprobe bei einer relativ großen Streuung der untersuchten Meßwerte zusammenhängen.

Gegenüber den Referenzbiopsien vor Implantation war über den Untersuchungszeitraum von vier Jahren eine kontinuierliche Zunahme des minimalen Kardiomyozytendurchmessers zu beobachten, die bereits ein Jahr nach HTx statistisch signifikant war. Postoperativ bestand somit zu allen Untersuchungszeitpunkten eine gegenüber den Ausgangswerten vor HTx signifikante Kardiomyozytenhypertrophie.

Parallel dazu nahmen die Fläche und der Durchmesser der Kardiomyozytenzellkerne zu. Dies dürfte einer vermehrten Bildung von RNS im Zellkern und einer verstärkten Proteinbiosynthese entsprechen.

Eine signifikante Veränderung des Wand zu Lumen-Verhältnisses der Arteriolen über den Untersuchungszeitraum war im vorliegenden Patientenkollektiv in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe nicht nachweisbar. Dies kann einerseits damit erklärt werden, daß es sich um ein Patientenkollektiv mit stabiler Transplantatfunktion und einer Nachbeobachtungsdauer von vier Jahren handelt. Andererseits dürfte eine Quantifizierung der Alterationen an den kleinen intramuralen Koronargefäßen anhand von Endomyokardbiopsien wahrscheinlich nur bei hochgradig ausgeprägten Veränderungen und aufgrund des "sampling error" nur bei einer größeren Zahl von Biopsaten möglich sein.

In den Jahresbiopsien nach Transplantation war eine Zunahme des perivaskulären Bindegewebes um die intramuralen Arteriolen des Arbeitsmyokards festzustellen. Diese Zunahme war allerdings erst nach vier Jahren statistisch signifikant. Somit zeigt die perivaskuläre Fibrose offensichtlich eine kontinuierliche und nach vier Jahren signifikante Entwicklung im Gegensatz zur interstitiellen Fibrose, die sich im ersten Jahr deutlich und signifikant entwickelt und danach weitgehend konstant bleibt.

Die quantitativ und morphometrisch objektivierten histopathologischen Veränderungen des rechtsventrikulären subendokardialen Arbeitsmyokards legen folgende Schlußfolgerungen nahe: Die peri- und endomysiale Fibrose entsteht als Reaktion auf unterschiedliche Noxen überwiegend im ersten Jahr und nimmt danach bei unkompliziertem Verlauf nicht wesentlich zu. Die Hypertrophie der Kardiomyozyten und die perivaskuläre Fibrose entwickeln sich davon unabhängig progredient im Rahmen fortschreitender Prozesse.

Die in der vorliegenden Arbeit an einem Patientenkollektiv mit stabiler Transplantatfunktion aufgezeigten und über vier Jahre nach HTx morphometrisch objektivierten histopathologischen Alterationen zeigen die differente Entwicklung einer Myokardfibrose in unter-

schiedlichen Lokalisationen und einer Hypertrophie der Kardiomyozyten. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven mit unkompliziertem vs. kompliziertem Langzeitverlauf könnten aufzeigen, ob z.B. eine vermehrte perivaskuläre Fibrose und/oder Hypertrophie der Kardiomyozyten mit einer früher bzw. stärker ausgeprägten Transplantatvaskulopathie einhergehen.