

Jens Oberländer  
Dr. med.

## **Ultrastruktur der Kapillarendothelien humaner Spenderherzen vor und nach Transplantation**

Geboren am 06. 08. 1969 in Gießen  
Reifeprüfung am 17. 05. 1989 in Bad Hersfeld  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1997  
Physikum am 30. 08. 1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Mannheim  
Staatsexamen am 06. 11. 1997 an der Universität Mannheim

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

Mit weltweit mittlerweile über 48.000 Eingriffen hat sich die orthotope Herztransplantation zu einem Standardverfahren in der Behandlung der therapierefraktären terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Die Protektion des Myokards vor Schäden durch Ischämie und Reperfusion ist in der Herzchirurgie wesentlich, um eine adäquate postoperative Organfunktion sicherzustellen. Zur Organkonservierung sind Oberflächenkühlung und hypotherme Perfusion mit kardioplegischer Lösung fest etabliert. Veränderungen beziehungsweise Schäden der myokardialen Feinstruktur und deren Reversibilität können nur elektronenmikroskopisch beurteilt und morphometrisch objektiviert werden.

Ende der achtziger Jahre wurden dazu einige experimentelle Studien veröffentlicht, die sich aber hauptsächlich auf die Kardiomyozyten konzentrierten. Nur sehr wenige Arbeiten beschäftigen sich mit den ultrastrukturellen Alterationen der Kapillarendothelzellen im Verlauf der klinischen Herztransplantation. Die strukturelle Integrität der kapillären Endstrombahn ist wesentliche Voraussetzung für eine intakte Mikrozirkulation und somit für die ausreichende Nähr- und Sauerstoffversorgung des Myokards. Gerade in der frühen Reperfusionsphase nach Kardioplegie und kalter Ischämie ist für eine uneingeschränkte Wiederaufnahme der Organfunktion ein ungestörter Stoffwchelaustausch auch mit dem Abtransport von Metaboliten von entscheidender Bedeutung.

In dieser Arbeit wurden rechtsventrikuläre Myokardbiopsien bei 20 Patienten direkt vor Kardioplegie und Explantation, nach 30 Minuten postischämischer Reperfusion und eine Woche postoperativ für elektronenmikroskopische Analysen aufgearbeitet. Dabei diente die stereologisch anhand des Punkt-Schnittpunktzahlverfahrens bestimmte mittlere Barrierendicke der Kapillarendothelien als Parameter für ein Zellödem. Die Kapillarendothelien

wurden qualitativ und semiquantitativ (mit einem Score von null bis drei) auf Zellödem, Zellkern- und Mitochondrialalterationen, Zytoplasmavesikulation, Basalmembranbeschaffenheit, Lumenweite und "blebs" untersucht.

Die Fragestellungen der Arbeit zur qualitativen und quantitativen Ultrastruktur der Kapillarendothelzellen waren:

1. Lassen sich an Biopsien, die aus dem noch im Spender schlagenden Herzen entnommen wurden, bereits ultrastrukturelle Schäden erkennen?
2. Wie entwickeln sich die Veränderungen nach 30 Minuten postischämischer Reperfusion und eine Woche postoperativ?
3. Bestehen Beziehungen zu klinischen Parametern prä-, intra-, und postoperativ?

Vor Kardioplegie und Explantation waren qualitativ und morphometrisch allenfalls leichte ultrastrukturelle Veränderungen der Kapillarendothelzellen festzustellen. Höhergradige Alterationen fanden sich zu diesem Zeitpunkt für keinen der untersuchten Parameter.

Für die mittlere Barrierendicke der Kapillarendothelien ließ sich ein signifikanter Anstieg von  $361 \pm 26$  nm vor Kardioplegie und Explantation auf  $421 \pm 29$  nm nach 30 Minuten Reperfusion verzeichnen. Eine Woche postoperativ war dann ein signifikanter Rückgang auf  $383 \pm 40$  nm festzustellen. Alle wesentlichen qualitativ und semiquantitativ erfassten Veränderungen des Kapillarendothels zeigten einen gleichartigen Zeitverlauf.

Die Höhe der präoperativ zur Kreislaufstabilisierung gegebenen Dopamindosen korrelierte mit der mittleren Barrierendicke nach 30 Minuten Reperfusion. Nach Einteilung der Spender in Gruppen mit Schädelhirntrauma beziehungsweise intrakranieller Blutung ergab sich nach 30 Minuten Reperfusion eine signifikant ausgeprägtere mittlere Barrierendicke sowie parallel stärkere Organellenveränderungen in der erstgenannten Gruppe mit anzunehmendem schnellerem Hirndruckanstieg. So scheinen die bereits präoperativ auf das Myokard einwirkenden Noxen erst in der frühen postischämischen Reperfusionsphase mit Addition der Effekte von Vorschädigung, Ischämie und Reperfusion zu einer statistisch signifikant unterschiedlichen Manifestation ultrastruktureller Veränderungen der Kapillarendothelien zu führen. Zwischen wesentlichen ultrastrukturellen Parametern für die Erhaltung der Kapillarendothelien eine Woche postoperativ und dem mittleren Grad akuter Rejektionen im ersten postoperativen Jahr fanden sich statistisch signifikante Korrelationen. Dies könnte für eine frühzeitige Identifikation abstoßungsgefährdeter Patienten hilfreich sein.

Diese Arbeit soll anhand qualitativer und quantitativ stereologischer Parameter einen Beitrag zum besseren Verständnis ultrastruktureller Veränderungen der Kapillarendothelien vor kalter Ischämie, in der postischämischen Reperfusionphase sowie früh im Verlauf der klinischen Herztransplantation leisten. Exakte Kenntnisse der feinstrukturellen Myokardveränderungen in diesen Phasen können helfen, das perioperative Management zu optimieren und damit das postoperative Ergebnis für den Patienten zu verbessern.