

Cornelius Geil-Bierschenk
Dr. med.

Morphometrische Veränderungen des rechten Ventrikels in den ersten beiden Wochen nach Herztransplantation: Analyse der Myokardbiopsien von Patienten mit kompliziertem oder unkompliziertem postoperativem Verlauf

Geboren am 18.10.1971 in Worms
Reifeprüfung am 04.06.1991 in Worms
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS/ 1993 bis SS/ 2003
Physikum am 27.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 12.04.2000 an der Universität Heidelberg

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

Die orthotrope Herztransplantation ist kein Experiment mehr, sondern die Standardtherapie bei konservativer austherapierter Herzinsuffizienz. Immer mehr Patienten werden auf Transplantationswartelisten gesetzt. Um den stark gestiegenen Bedarf an Organen zu decken, werden heute große Transportstrecken in Kauf genommen und die Kriterien zur Spenderauswahl gelockert.

Seit Mitte der achtziger Jahre stagnieren Langzeitüberleben und Mortalität im ersten postoperativen Jahr. Die häufigsten Ursachen für die frühe postoperative Mortalität sind Infektionen, akute Rejektionen und Transplantatversagen.

Nach einer Herztransplantation kommt es zu histopathologischen Veränderungen, wie beispielsweise der Entstehung einer Myokardfibrose und einer Kardiomyozytenhypertrophie im rechtsventrikulären Myokard des transplantierten Herzens.

Ziel dieser Arbeit war es, insbesondere die oben genannten Veränderungen morphologisch und morphometrisch in Kollektiven mit komplizierten und unkomplizierten Verläufen in den ersten 14 Tagen nach Herztransplantation qualitativ und quantitativ zu beurteilen und Unterschiede aufzuzeigen. Die zweite Zielsetzung bestand darin, Myokardproben, welche in den verschiedenen Kollektiven vor der Implantation entnommen wurden, morphologisch und morphometrisch aufzuarbeiten und jeweils miteinander zu vergleichen.

Zu diesem Zweck wurden 58 Patienten je nach ihrem postoperativen Verlauf in vier Kollektive eingeteilt:

- Kollektiv mit unkompliziertem Verlauf (Normalkollektiv)
- Kollektiv mit Infektion im Verlauf (Infektionskollektiv)
- Kollektiv mit Rejektionen größer Grad 2 (nach ISHLT) im Verlauf (Rejektionskollektiv)
- Patienten mit postoperativem Rechtsherzversagen (Rechtsherzversagenskollektiv)

Die Probengewinnung erfolgte direkt präoperativ als Trabekelprobe des rechten Ventrikels und in der ersten und zweiten Woche mittels Rechtsherzkatheter aus dem Septum interventriculare. Nach histologischer Aufarbeitung und Färbung erfolgte die stereologische Messung der Volumenanteile der einzelnen Gewebskomponenten mittels Punktzählverfahren und die quantitative morphometrische Messung mittels eines halbautomatischen Bildanalysesystems.

Die Auswertung der gewonnenen Daten zeigt einen für fast alle Kollektive signifikanten Anstieg des endo- bzw. perimysialen Bindegewebsanteils in der ersten Woche. Die Ursachen für diesen Anstieg sind: die schon präoperative Schädigung durch Katecholamine bei

Intensivtherapie und Hirntod, die kalte Ischämie, Reperfusionsschäden, Cyclosporintherapie und ein erhöhter pulmonaler Widerstand im Lungenkreislauf des Empfängers. Die Bindegewebzunahme zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven. Vergleicht man allerdings die Trabekelprobe vor Implantation zwischen den Kollektiven, so zeigt sich, dass das endomysiale Bindegewebe im Kollektiv mit Rechtsherzversagen und im Infektionskollektiv signifikant größer ist als im Kollektiv mit unauffälligem Verlauf.

Es könnte sich dabei um Normvarianten oder um pathologische Veränderungen ohne klinische Auffälligkeiten handeln. Bei den Spenderherzen sind subklinische kardiale Veränderungen nicht ausgeschlossen. Diese können zu einer verminderten Anpassungsfähigkeit des Herzens nach Transplantation führen. Dabei ist ein hoher endomysialer Bindegewebsanteil im Spenderherz verbunden mit einem hohen pulmonalen Widerstand im Lungenkreislauf des Empfängers eine besonders ungünstige Kombination. Als weiteres Ergebnis der stereologisch-morphologischen Auswertung findet sich eine Zunahme des interstitiellen Raums in allen Kollektiven. Dies ist durch einen Rückgang des ischämiebedingten Kardiomyozytenödems zu erklären. Eine Hypertrophie der Myozyten wirkt diesem Effekt zwar entgegen, hebt ihn jedoch nicht vollständig auf.

Ein beobachteter relativer Abfall der Volumenanteile der Kardiomyozyten, deren Zellkerne und der Gefäße lässt sich durch die Zunahme der Volumendichte des Interstitiums erklären.

Die Ergebnisse der morphometrischen Auswertung zeigten eine Hypertrophie der Kardiomyozyten mit einer Zunahme des minimalen Myozytendurchmessers auf Zellkernhöhe in den ersten beiden Wochen nach Transplantation. Dabei fand sich vor allem im Rechtsherzversagenskollektiv und im Rejektionskollektiv eine ausgeprägte Hypertrophie innerhalb des Untersuchungszeitraums. Als eine der maßgeblichen Ursachen für die Hypertrophie nach Herztransplantation gilt der erhöhte pulmonale Widerstand bei den Empfängern. In dieser Studie findet sich eine tendenziell größere Hypertrophie in dem Kollektiv mit Rechtsherzversagen als im Normalkollektiv. Da im Kollektiv mit Rechtsherzversagen auch die im Mittel größten pulmonalarteriellen Widerstände vorliegen, ist davon auszugehen, dass diese auch in vorliegender Studie eine der wichtigsten Ursachen für die Hypertrophie im Lungenkreislauf darstellen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es Unterschiede in den histopathologischen Veränderungen nach Herztransplantation bei Patienten mit komplizierten und unkomplizierten Verläufen gibt. Insbesondere die Entwicklung der Hypertrophie verläuft zwischen den Kollektiven unterschiedlich.

Darüber hinaus kann die Bestimmung des endomysialen Bindegewebes Hinweise auf den weiteren postoperativen Verlauf der Empfänger geben. Ob dies auch einen prospektiven Wert hat müssen weitere Studien klären.