

Tobias Michael Bingold

Dr. med.

Morphometrie der Kardiomyozyten des rechten Ventrikels während klinischer Herztransplantation

Geboren am 21.01.1968 in München

Reifeprüfung am 22.06.1987 in Sobernheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis SS 1995

Physikum am 03.04.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Bruchsal

Staatsexamen am 21.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

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

Feinstrukturelle Veränderungen der Kardiomyozyten bei klinischen Herztransplantationen wurden bisher nicht systematisch untersucht. In der hier vorliegenden Arbeit wurden erstmals systematisch Biopsien von 31 Spenderherzen licht- und elektronenmikroskopisch, qualitativ und morphometrisch analysiert. Proben des rechtsventrikulären Arbeitsmyokards wurden an bis zu vier Zeitpunkten entnommen: (A) nach Kardioplegie (Custodiol®) und Explantation, (B) nach kalter Ischämie vor Implantation, (C) 30 min und/oder (D) 60 min nach Beginn der Reperfusion.

Lichtmikroskopisch waren morphometrisch keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung des Myokards zwischen Explantation und Implantation zu erkennen (Ischämiezeit 239 ± 29 min; $n = 8$).

Elektronenmikroskopisch fand sich bereits nach Explantation eine deutliche intra- und interindividuelle Streuung der Zell- und Mitochondrienschwellung. Nach kalter Langzeitischämie (220 ± 32 min; $n = 15$) war die Entwicklung der Zell- und Mitochondrienschwellung uneinheitlich und gegenüber den Ausgangswerten statistisch nicht verändert. Bis zu 272 min Ischämie waren nur sehr vereinzelt irreversible Schäden zu finden. Darüber hinaus zeigte die Zell- und Mitochondrienschwellung zwischen diesem Kollektiv mit langer Ischämie und einem mit wesentlich kürzerer Ischämiezeit (96 ± 19 min; $n = 9$) keine signifikanten

Unterschiede. In einem Kollektiv mit zusätzlicher Biopsieentnahme 30 min. und/ oder 60 min. nach Reperfusionbeginn (Ischämiezeit 180 ± 57 min; $n = 10$) fand sich während Ischämie und Reperfusion keine signifikante Entwicklung eines kardiomyozytären Zellödems. Die Mitochondrienschwellung nahm zwischen Explantation und Implantation signifikant zu, nach 30 min. Reperfusion tendenziell weiter zu und nach 60 min. wieder auf Werte ab, die keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten aufzeigten. Irreversible Myokardveränderungen in der frühen postischämischen Reperfusion, wie z.T. in der Literatur beschrieben, waren nur sehr vereinzelt zu beobachten. Ein Quotient aus dem Grad der Rejektion und der Anzahl der entnommenen Biopsien im ersten postoperativen Jahr zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der Zellschwellung vor Implantation ($p = 0,024$, $r = -0,54$; $n = 18$). Ein Zusammenhang zwischen intensivmedizinischen Daten der Herzspender und den morphometrisch erhobenen Werten oder aber dem Abstoßungsquotienten ergab sich nicht. Die Volumendichte des Lipofusins nach Explantation korrelierte signifikant mit dem Alter der Herzspenders ($p = 0,001$, $r = 0,92$; $n = 15$). Das Alter zeigte mit anderen erhobenen Daten, wie Zell- und Mitochondrienschwellung, Rejektionen im ersten postoperativen Jahr keinen statistisch signifikanten Zusammenhänge. Zusammenfassend ergab sich hieraus, dass die Lichtmikroskopie zur qualitativen Sichtung der Präparate ausreichte, weitergehende Aussagen waren jedoch nicht möglich.

Elektronenmikroskopisch zeigte sich, dass der Ausgangszustand der Kardiomyozyten von Spenderherzen nach Hirntod, Intensivtherapie kardioplegischer Perfusion und Explantation intra- wie auch interindividuell sehr unterschiedlich war. Es waren fast keine irreversiblen Veränderungen zu diesem Zeitpunkt erkennbar. Die Vorgeschichte der Spender hatte einen maßgeblichen Einfluss auf den Ausgangszustand (Zell- und Mitochondrienschwellung) der Kardiomyozyten bei Transplantation. Die Dauer der kalten Ischämie zeigte keinen entscheidenden Einfluss auf die Ultrastruktur der Kardiomyozyten, insbesondere auch bei längeren Ischämiezeiten bis zu 272 min. Die Mitochondrienschwellung war diesbezüglich der sensibler reagierende Parameter als die Zellschwellung. Entwickelte sich jedoch eine Zellschwellung, ist dies im Gegensatz zur Mitochondrienschwellung von größter Bedeutung für die postoperative Rejektion, zumindest im ersten postoperativen Jahr.

Schlussfolgernd ist eine optimale intensivmedizinische, organprotektive Therapie für potentielle Organspender wie für Organempfänger notwendig, um eine optimale „Strukturprotektion“ der Kardiomyozyten zu gewährleisten.