

**Auswirkungen unterschiedlicher Myokardprotektionsverfahren auf das anämisch oder hypoxisch vorgeschädigte immature Myokard
- Morphometrische Untersuchungen nach Ischämie und Reperfusion am Tiermodell -**

Geboren am 30.6.1968

Reifeprüfung am 20.5.1987 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 89 bis SS 97

Physikum am 15.3.1991 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr im Krankenhaus Bruchsal

Staatsexamen am 2.5.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

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

Die operative Korrektur kongenitaler Vitien im frühen Lebensalter ist bei dem Vergleich mit Operationen im späteren Lebensalter immer noch mit einer höheren perioperativen Letalität vergesellschaftet.

Der Einfluß einer präoperativen kardialen Vorschädigung auf die operative Belastung durch Ischämie und Reperfusion ist bei dem früh-postnatalen Myokard nur vereinzelt untersucht worden.

Des weiteren wurde der Nutzen myokardprotektiver Verfahren bei einer hypothermen Ischämie als Simulation klinischer Operationsbedingungen kontrovers beurteilt.

Darüber hinaus liegen wenige morphometrische Studien für das immature Myokard vor.

Ziel der vorliegenden Studie war es, am Tiermodell das Ausmaß des Ischämie-/Reperfusionsschadens

- am nicht vorbehandelten, am chronisch hypoxisch vorbelasteten und am durch chronische Anämie volumenbelasteten, hypertrophierten unreifen Myokard
- jeweils bei verschiedenen Herzstillstandverfahren (einfache topische Hypothermie, St. Thomas-Kardioplegie, langsame Perfusionshypothermie)

morphologisch qualitativ und quantitativ vergleichend zu analysieren.

Unreifes Myokard von 28 Tage alten Ratten (n=67) wurde untersucht. Eine Kontrollgruppe bestand aus nicht vorbehandelten Tieren (n=23).

Die präoperative Vorbehandlung wurde nicht-operativ zum einen durch chronische Hypoxie (n=25) in einer Unterdruckkammer, zum anderen durch Eisenmangelanämie als chronische Volumenbelastung (n=19) durchgeführt.

Am 28. Lebenstag wurden die isolierten Herzen dieser Gruppen nach 15 Minuten Basisperfusion untersucht.

Unmittelbar danach wurden präischämische Kontrollen (n=16) fixiert.

Die übrigen Herzen erhielten unterschiedliche Herzstillstandverfahren:

- Einfache Oberflächenhypothermie mit kalter (4-6° C) Krebs-Henseleit-Lösung (n=16)
- St. Thomas Hospital-Kardioplegie (n=18)
- Langsame Perfusionshypothermie über 10 Minuten mit bis zu 10° C kalter Krebs-Henseleit-Lösung (n=17)

Es folgte eine hypotherme Ischämie für 8 Stunden bei 10° C mit anschließender einstündiger normothermer Reperfusion. Nach Perfusionsfixierung, Entnahme linksventrikulärer Proben, Postfixierung und Einbettung wurden Semidünn- und Ultradünnschnitte angefertigt.

398 Semidünnschnitte von 67 Herzen wurden lichtmikroskopisch auf myokardiale Bündelstruktur, interstitiellen Raum, Kapillaren und kardiomyozytäre Schädigung qualitativ, semiquantitativ und quantitativ beurteilt. Zusätzlich wurden 134 Ultradünnschnitte elektronenmikroskopisch qualitativ ausgewertet und typische Befunde dokumentiert.

In den präischämischen Kontrollgruppen zeigte sich sowohl für die hypoxisch als auch für die anämisch vorbehandelten Herzen eine geringgradig weniger erhaltene myokardiale Bündelstruktur. Verglichen mit den nicht vorbehandelten Herzen war in den chronisch hypoxisch vorgeschädigten Herzen der interstitielle Raum vergrößert. Bei den anämisch vorbelasteten Herzen war der Quotient von Kapillaren zu Kardiomyozyten signifikant höher. Die Kardiomyozyten aller dieser Gruppen zeigten keine Schädigungen.

Ultrastrukturell wiesen die Kardiomyozyten in den postischämischen Herzen bei qualitativer Musterung verschiedene Zellschädigungsmuster auf, die von intrazellulären großlumigen Vakuolen über hyperkontrahierte Zellen ohne sonstige Schädigungszeichen bis zu Zellen mit massivem intrazellulärem Ödem und Zeichen der irreversiblen Schädigung reichten. Zusätzlich wurden hier Kardiomyozyten mit einer verstärkten Kontrastierung und unterschiedlichen Schädigungszeichen identifiziert.

Für die unterschiedlichen Vorbehandlungen zeigten sich folgende Ergebnisse.

Die Bündelstruktur war bei semiquantitativer Musterung bei präoperativer Vorbehandlung verglichen mit nicht vorbehandelten Herzen postischämisch weniger erhalten, bei den anämisch vorbehandelten Herzen signifikant weniger.

Der interstitielle Raum nahm für beide Vorbehandlungsmodelle postischämisch im Vergleich zu nicht vorbehandelten Herzen signifikant zu.

Der Quotient von Kapillaren zu Myozyten verringerte sich von präischämisch nach postischämisch in allen Gruppen signifikant. Jeweils signifikant höhere Werte zeigten sich postischämisch von nicht vorbehandelten über hypoxisch vorgeschädigte zu anämisch vorbelasteten Herzen.

Lichtmikroskopisch wurden nach Ischämie und Reperfusion Myozyten mit großlumigen Vakuolen signifikant häufiger in den hypoxisch oder anämisch vorbelasteten Herzen gefunden als in den nicht vorbehandelten Herzen.

Für Kardiomyozyten mit massivem intrazellulärem Ödem und Zeichen der irreversiblen Schädigung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Vorbehandlungen.

Die übrigen Schädigungsmuster spielten quantitativ eine untergeordnete Rolle.

Bei dem Vergleich der unterschiedlichen Myokardprotektionsverfahren zeigten sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede. Eine etwas bessere Strukturhaltung des Myokards wurde für die Oberflächenthermie im Vergleich mit der St. Thomas-Kardioplegie gefunden, und zwar sowohl für Parameter des interstitiellen Raumes als auch der zellulären Schädigung. Die Strukturhaltung bei langsamer Perfusionshypothermie war punktuell etwas schlechter als bei Oberflächenthermie, mit einer geringgradigen Reduktion des recht seltenen Schädigungsmusters Myozyten mit Querbändern.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen interpretieren:

Eine präoperative Vorbehandlung durch Hypoxie oder Anämie führt im Vergleich zu Kontrollen bei dem früh-postnatalen Myokard zu einem deutlicheren interstitiellen Ödem mit einer stärkeren Abnahme der Bündelstrukturierung nach Ischämie und Reperfusion.

Kardiomyozyten mit intrazellulärem Ödem und Zeichen der irreversiblen Schädigung waren nach präoperativer Vorbelastung nicht häufiger als in nicht vorbelasteten Herzen. Ein myozytäres Schädigungsmuster mit großlumigen Vakuolen, das einen intrazellulären "Reparaturprozeß" vermuten lassen könnte, kommt nach Vorbehandlung signifikant häufiger vor.

Verglichen mit der einfachen Oberflächenthermie wurde für die Myokardprotektion des immaturren Myokards kein günstiger Effekt bei St. Thomas-Kardioplegie beobachtet. Auch eine langsame Perfusionshypothermie bringt keine Vorteile gegenüber einfacher Oberflächenthermie.

Die Ergebnisse belegen, daß eine präoperative Vorbelastung einen größeren Einfluß auf die Strukturhaltung nach Ischämie und Reperfusion am unreifen Myokard hat als verschiedene Herzstillstandverfahren. Diese Tatsache sollte in künftigen Studien berücksichtigt werden.