

Stephanie Gösele
Dr. med.

Die myokardiale Feinstruktur in den ersten zwei Wochen nach Herztransplantation – Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an rechtsventrikulären Endomyokard-Biopsien

Geboren am 04.06.1971 in Ludwigshafen am Rhein
Reifeprüfung am 11.05.1990 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1996
Physikum am 04.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwetzingen und Paris
Staatsexamen am 08.10.1996 an der Universität Heidelberg

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

Die Herztransplantation hat sich zwar zu einem Routine-Verfahren entwickelt, die Mortalität im frühen postoperativen Verlauf ist jedoch immer noch relativ hoch. Um die Gründe hierfür aufzuklären, sind feinstrukturelle Alterationen von großem Interesse, insbesondere ihre Abhängigkeit von der Ischämie-Belastung.

Deshalb wurde an humanen rechtsventrikulären Endomyokard-Biopsien die Feinstruktur qualitativ, morphometrisch und stereologisch untersucht. Biopsien der ersten zwei Wochen nach Transplantation wurden mit Proben verglichen, die denselben Herzen vor Implantation entnommen waren. Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurden dabei quantitative Daten im Zeitverlauf erhoben und mit klinischen Werten verglichen.

Die Volumendichten einzelner Gewebe- und Zellstrukturen wurden licht- und elektronenmikroskopisch mit dem Punktzählverfahren ermittelt, das Oberflächen-Volumen-Verhältnis der Mitochondrien elektronenmikroskopisch mit dem Schnittpunktzählverfahren bestimmt, die Myozyten- und Zellkerndurchmesser mit einem halbautomatischen Bildanalyse-System quantitativ erfaßt.

Die 25 untersuchten Herzen wurden zwei Gruppen zugeteilt: 14 Herzen waren einer kurzen (< 140 min), 11 Herzen einer langen Ischämie (> 190 min) ausgesetzt. Dabei wurde die Gesamt-Ischämie zwischen der Aortenabklemmung beim Spender und der Wiederöffnung der Aorta beim Empfänger zugrundegelegt. Die statistische Signifikanz der Befunde wurde mit drei Testverfahren ermittelt:

- dem Wilcoxon-Paar-Test für die zeitlichen Veränderungen in den einzelnen Herzen,
- dem Mann-Whitney-U-Test für unpaare Stichproben zum Vergleich zwischen zwei Gruppen, z.B. bei kurzer und langer Ischämie,
- dem Spearman-Korrelationstest für Zusammenhänge zwischen mikroskopischen und klinischen Daten.

Beim Bindegewebsanteil wurde zwischen perimysialem und endomysialem Bindegewebe unterschieden, weil daraus unterschiedliche klinische Auswirkungen folgen können: Eine perimysiale Fibrose kann zu einer steiferen Herzwand führen, während eine endomysiale Fibrose die Diffusion zwischen Kapillaren und Myozyten erschweren kann. Beides trägt zu einer kardialen Funktionseinschränkung bei.

Bereits nach einer Woche zeigte sich - verglichen mit der Biopsie vor Implantation - eine perimysiale Fibrose in der Gruppe mit langer Ischämie. Diese nahm in der zweiten Woche im Mittel weiter zu. In der Gruppe mit kurzer Ischämie war erst nach zwei Wochen eine Fibrose tendenziell erkennbar. Auch im Spearman-Test deutete sich tendenziell eine Abhängigkeit der perimysialen Fibrose von der Ischämie-Zeit an. Die perimysiale Fibrose scheint also ischämieabhängig zu sein und entwickelt sich zunehmend im Verlauf der ersten zwei postoperativen Wochen. Durch Fibrose mitbedingte Störungen der Pump-Funktion des Herzens können die Folge sein.

Eine endomysiale Fibrose fand sich lediglich in der Gruppe mit langer Ischämie und erst zwei Wochen postoperativ. Sie scheint ebenfalls ischämieabhängig zu sein, ist aber im Vergleich zur perimysialen Fibrose schwächer ausgeprägt. Eine Behinderung der zellulären Substrat-Versorgung sollte daher eher geringgradig sein.

Der Durchmesser der Myozyten nahm bereits innerhalb einer Woche nach Transplantation zu - und zwar unabhängig von der Ischämie. Diese Durchmesser-Zunahme erklärt sich teilweise durch die stärkere Kontraktion der Katheter-Biopsien im Vergleich zu den Proben aus dem kardioplegisch stillgestellten Herzen vor Implantation. Andererseits ist diese Durchmesser-Zunahme vermutlich auch durch eine rechtsventrikuläre Hypertrophie bedingt. Sie scheint sich im Vergleich zur Fibrose schneller zu entwickeln und tendenziell vom präoperativen Quotienten des pulmonal-arteriellen und systemischen Gefäß-Widerstands des Empfängers abzuhängen.

Die S_Vratio der Mitochondrien (mitochondriale Oberfläche pro mitochondrialem Volumen) gilt als Indikator für den Schwellungszustand der Mitochondrien: Je niedriger die S_Vratio ist, desto stärker ist die Schwellung. Die S_Vratio schien abhängig zu sein

- von der Todesursache des Spenders: Nach Schädel-Hirn-Trauma schien die S_Vratio der Mitochondrien vor Implantation niedriger, ihr Volumen-Anteil höher als nach intrakranieller Blutung zu sein.
- vom pulmonalen Widerstand: Bei großem präoperativen Quotienten des pulmonalarteriellen und systemischen Gefäß-Widerstands war die S_Vratio in der ersten postoperativen Woche niedriger.

Die Schwellung der Mitochondrien wird also zumindest teilweise bereits durch den Hirntod des Spenders beeinflusst. Nach Schädel-Hirn-Trauma steigen die endogenen Katecholamine an und bewirken so eine vermehrte hämodynamische Belastung des Herzens, die vermutlich über einen erhöhten ATP-Verbrauch zur mitochondrialen Schwellung führt. Da diese Schwellung jedoch eine Woche später nicht mehr nachzuweisen ist, scheint sie reversibel zu sein.

Ein erhöhter pulmonalarterieller Widerstand des Empfängers dürfte den myokardialen Energie-Bedarf erhöhen und dadurch ebenfalls zur mitochondrialen Schwellung führen.

Folgende Ergebnisse lassen sich also zusammenfassen:

- Lange Ischämie-Dauer begünstigt offenbar vor allem eine perimysiale und in geringerem Maße eine endomysiale Fibrose. Dies kann sich ungünstig auf die Pump-Funktion des Herzens auswirken.
- Ein Schädel-Hirn-Trauma als Todesursache des Spenders scheint eine Schwellung der Mitochondrien vor Implantation zu bedingen. Dies kann ein Hinweis auf höheren myokardialen Energie-Verbrauch sein.
- Ein hoher pulmonaler Widerstand beim Empfänger scheint nach einer Woche zu rechtsventrikulärer Hypertrophie sowie zu einer Schwellung der Mitochondrien zu führen. Dies kann als Zeichen stärkerer myokardialer Belastung gedeutet werden.

Die qualitativ und quantitativ nachgewiesenen Veränderungen in den ersten beiden Wochen nach Herz-Transplantation und die Beziehungen zu klinischen Daten lassen es sinnvoll erscheinen, weitere prospektive Untersuchungen dieser Phase vorzunehmen, die für das Überleben der Patienten so wesentlich ist.