

Hamid Ghaderi Pour  
Dr. med.

## **Morphologische Veränderungen des rechten Ventrikels ein Jahr nach Herztransplantation: Analyse der Myokardbiopsien von Patienten mit dilatativer und ischämischer Kardiomyopathie**

Geboren am 11.04.1967 in Kuwait-city  
Reifeprüfung am 17.06.1985 in Kuwait  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1987/88 bis SS 1995  
Physikum am 10.09.1990 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal  
Staatsexamen am 15.05.1995 an der Universität Heidelberg

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

Die Herztransplantation stellt etwa 30 Jahre nach dem ersten Eingriff ein fest etabliertes Therapieverfahren bei terminaler Herzinsuffizienz dar. In den Sammelstatistiken der ISHLT ist die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die das erste postoperative Jahr überlebt haben, wesentlich höher als im Gesamtkollektiv.

In der vorliegenden Arbeit wurden rechtsventrikuläre Proben von Spenderherzen vor Implantation und Myokardbiopsien ein Jahr nach Transplantation histopathologisch qualitativ, quantitativ und morphometrisch analysiert. Diese Proben konnten im Gegensatz zu den wenigen Verlaufsbeobachtungen in der Literatur intraindividuell bei den gleichen Patienten verglichen werden. Um die Rolle der Grunderkrankung in dieser postoperativen Phase systematisch zu untersuchen, wurden zwei Kollektive von Patienten verglichen: eines mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und eines mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM) als Grunderkrankung.

Die Gewebe- und Zellstrukturen der entnommenen Proben wurden morphometrisch mit dem etablierten Punktzählverfahren untersucht. Lichtmikroskopisch wurde die Zusammensetzung des rechtsventrikulären subendokardialen Arbeitsmyokards bei 100-facher Vergrößerung und diejenige der Myozytenbündel bei 1000-facher Vergrößerung durch Bestimmung der jeweiligen Volumendichten ermittelt. Zusätzlich wurden bei den gleichen Proben mit Hilfe eines halbautomatischen Bildanalyse-Systems quantitative Daten wie Fläche, Durchmesser und Umfang von Kardiomyozyten, Zellkernen und Blutgefäßen erfaßt.

Verglichen mit Proben vor Implantation entwickelte sich ein Jahr postoperativ in den rechtsventrikulären Endomyokardbiopsien eine deutliche perimysiale, perivaskuläre und endomysiale **Fibrose**, nachdem Vernarbungen alter Biopsiestellen abgegrenzt wurden.

Parallel dazu entstand eine ebenfalls ausgeprägte **Hypertrophie der Kardiomyozyten**. Das Wand zu Lumen-Verhältnis der **Arteriolen** nahm ab, wobei die Lumenfläche größer wurde und Wanddicke weitgehend gleich blieb.

In der DCM-Gruppe war ein Jahr postoperativ die endomysiale Fibrose tendenziell gegenüber der ICM-Gruppe vermehrt. In der ICM-Gruppe hingegen waren die perivaskuläre Fibrose und die Myozytenhypertrophie tendenziell stärker ausgeprägt als in der DCM-Gruppe. Bei den Arteriolen fanden sich keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Grundkrankheit. In der ICM-Gruppe waren die Patienten signifikant älter und die Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Triglyzeride signifikant höher als in der DCM-Gruppe.

Die endomysiale Fibrose zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit der Summe der Rejektionen innerhalb des ersten postoperativen Jahres, die perimysiale und perivaskuläre Fibrose hingegen nicht. Das Ausmaß der perimysialen, endomysialen oder perivaskulären Fibrose ein Jahr nach Herztransplantation war unabhängig von der Ischämiezeit. Das Alter der Empfänger korrelierte mit den Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff.

Die **endomysiale Fibrose** dürfte im wesentlichen als Ersatzfibrose nach rejektionsbedingten Myozytolysen betrachtet werden. Sie verlängert die Diffusionsstrecken (z.B. für Sauerstoff) zwischen Kapillaren und Kardiomyozyten und kann diese strangulieren. Die **perimysiale Fibrose** behindert das Aneinandervorbeigleiten der Myozytenbündel und führt zur Versteifung der Herzwände. Dabei wird die diastolische und systolische Pumpfunktion beeinträchtigt. Die **perivaskuläre Fibrose** kann die intramyokardialen Arteriolen einengen. Zusammengenommen bewirkt eine Myokardfibrose über ihre unterschiedlichen Lokalisationen Störung der Blut- und Sauerstoffversorgung sowie der mechanischen Herzaktion. Darüber hinaus kann sie je nach Verteilungsmuster zu unterschiedlichen Arrhythmien führen.

Die **Hypertrophie der Kardiomyozyten** läßt sich mit einer vermehrten Druck- und/oder Volumenbelastung und einer Kompensation von ischämischen und/oder rejektionsbedingten Myozytolysen erklären. Sie kann bei stärkerer Ausprägung über eine Vermehrung der Vaskularisation des Myokards zu Ischämien und Arrhythmien führen.

Die Vergrößerung der Lumenfläche bei gleichbleibender Wanddicke der **Arteriolen**, mit der Folge einer rechnerischen Reduktion des Wand zu Lumen-Verhältnisses, kann als "Remodeling" dieser intramuralen Gefäße betrachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit quantitativen und morphometrischen histopathologischen Analysen von Endomyokardbiopsien vor Implantation und ein Jahr nach Transplantation – bei den gleichen Patienten – wesentliche Veränderungen der Myokardstruktur aufgezeigt, vor allem Myokardfibrose und Myozytenhypertrophie. Die Differenzierung in eine perimysiale, endomysiale und perivaskuläre Fibrose – nach Abgrenzung von Vernarbungen alter Biopsiestellen – hat sich dabei als essentiell erwiesen. So konnten auch ein Jahr postoperativ in einzelnen strukturellen Parametern Unterschiede zwischen Patientenkollektiven mit DCM und ICM als Grundkrankheit gefunden werden.