

Aus dem Institut für Pathologie
des Evangelischen Krankenhauses Bethesda zu Duisburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf

Chefarzt Prof. Dr. med. H.-J. Knieriem

**Morphologische Untersuchungen an orthotop
transplantierten Herzen unter Berücksichtigung der
Veränderungen des Erregungsleitungssystems**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin.

Der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Bettina Oltmann

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan

Referent: Prof. Dr. Knieriem

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Schulte

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	5
2 Zur Geschichte der Herztransplantation	5
3. Indikationen zur Herztransplantation	6
4. Histologische Befunde bei der Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation	8
4a . Akute Abstoßung	8
4b. Chronische Abstoßung	8
5. Untersuchungsgut und Methodik	10
6. Untersuchungsergebnisse	11
7. Fallbeschreibungen und Ergebnisse	15
7a. Fallbeschreibungen und Ergebnisse aus dem Institut für Pathologie des Bethesda-Krankenhauses, Duisburg	15
7a.1. S-Nr.247/86	15
7a.2. S-Nr.225/87	18
7a.3. S-Nr.201/89	20
7a.4. S-Nr.310/89	24
7a.5. S-Nr. 333/89	26
7a.6. S-Nr. 9/90	29
7a.7. S-Nr.38/90	31
7a.8. S-Nr.245/90	34
7a.9. S-Nr.330/90	36
7a.10. S-Nr.54/91	38
7a.11. S-Nr.159/91	40
7a.12. S-Nr.6/94	42
7a.13. S-Nr.115/95	43
7a.14. S-Nr.221/95	45
7a.15. S-Nr.276/95	46

7b. Fallbeschreibungen und Ergebnisse aus dem Pathologischen Institut der Universität München	48
7b.1. S-Nr.GH 385/86	48
7b.2. S-Nr.GH 9/87	50
7b.3. S-Nr.GH 79/88	52
7b.4. S-Nr.119/88	54
7b.5. S-Nr.224/88	57
8. Diskussion	59
8.1. Diskussion der histopathologischen Befunde am Erregungsleitungssystem nach Herztransplantation	59
8.2. Diskussion der morphologischen Befunde am Koronargefäßsystem	61
8.3. Diskussion der morphologischen Befunde am Erregungsleitungssystem im Vergleich mit elektrokardiographischen Veränderungen	62
8.4. Diskussion der Befunde am Arbeitsmyocard	67
8.5. Diskussion der Befunde der übrigen Organe	68
9. Zusammenfassung	70
10. Literaturverzeichnis	71
Danksagung	81
Lebenslauf	82

1. Einleitung

Trotz der in den letzten Jahren verbesserten immunsuppressiven Therapie treten weiterhin akute und chronische Abstoßungsreaktionen in unterschiedlichem Schweregrad an transplantierten Herzen auf. Die morphologischen Veränderungen des Myokards im Rahmen der Abstoßungsreaktionen wurden schon von zahlreichen Autoren beschrieben (BILLINGHAM 1979/83/85/86/88/90/96, BIEBER, CAVES 1973/74, CHOMETTE 1988, GOKEL 1985, FOERSTER 1988, FRENZEL 1986, KEMNITZ 1988, KNIERIEM 1971, LOWER 1969, McALLISTER 1990, MILAM 1970, MYEROWITZ 1987, ROSE 1983/96, SAUNDERS 1968, SILVER 1983, STEWART 1991, STOVIN 1984, SYMMERS 1995, TAZELAAR 1992, THOMSON 1970, UYS 1983, etc.). Die histologischen Veränderungen am Erregungsleitungssystem (ELS) sind dagegen bisher nur von wenigen Arbeitsgruppen beschrieben worden (BIEBER and STINSON 1969/70, STOVIN and HEWITT 1986, CHANG, et al.1991, FOERSTER 1992, KITAMURA 1992, CALZOLARI 1999).

In dieser Studie sollen die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde, insbesondere jedoch die histologischen Untersuchungsbefunde des Erregungsleitungssystems (ELS) transplantierte menschlicher Herzen mit den Zeichen einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion vorgestellt und diskutiert werden. Weiterhin vergleichen wir die Untersuchungsbefunde am Erregungsleitungssystem mit denen des Arbeitsmyokards.

2. Zur Geschichte der Herztransplantation

1905 führten CARREL und GUTHRIE die erste heterotope Herztransplantation an einem Hund durch. Erst Ende der 50iger Jahre wurde ein neues Kapitel in der Geschichte der Herztransplantation aufgeschlagen. Die Herzen wurden zum erstenmal orthotop, das heißt am Ort des ursprünglichen Sitzes des alten Herzens, das in toto reseziert worden war, verpflanzt. Bei diesem Operationsverfahren mußte die Kreislauffunktion mittels einer Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten werden.

CASS und BROCK entwickelten 1959 die bis heute noch ausgeübte Standardmethode, die sich vor allen Dingen durch eine weitere Reduktion der Gesamtzahl der Anastomosen auszeichnet. Die beiden Vorhöfe werden jeweils miteinander verbunden, anschließend müssen nur noch die beiden Anastomosen an der A. pulmonalis bzw. der Aorta ascendens gefertigt werden.

Die nächsten Entwicklungen zielten darauf ab, ischämische Schäden des Spenderherzens während der Implantation zu vermeiden und zwar durch künstliche Hypothermie des Spenderherzens (SHUMWAY 1960) oder durch Ganzkörper-Hypothermie (KONDO 1965). Eine weitere Voraussetzung für die erfolgreiche Transplantation von Organen wurde in den nächsten Jahren durch die Entwicklung geeigneter Immunsuppressiva geschaffen. 1959 entdeckten SCHWATZ und DAMESHEK das 6-Mercaptopurin, kurze Zeit später entwickelte HITCHINGS das Azathioprin, das heute noch zusammen mit Cortison in der Vermeidung bzw. Behandlung der Abstoßungsreaktion seine Anwendung findet.

Es war CHRISTIAAN N. BARNARD am Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa vorbehalten, am 3.12.1967 die erste menschliche orthotope Herztransplantation durchzuführen. In den folgenden Jahren nahm sowohl die Anzahl der transplantierenden Zentren als auch die an ihnen durchgeführten Herztransplantationen zu. Die Entdeckung von Cyclosporin A durch BOREL und Mitarbeiter (1977) und die Erfolge, die bei der Behandlung von Abstoßungsreaktionen durch dieses Medikament erzielt werden konnten, lösten Anfang der 80er Jahre einen kontinuierlichen Anstieg der Herztransplantationen aus.

3. Indikationen zur Herztransplantation

Da die mittlere Lebenserwartung von herztransplantierten Patienten mittlerweile über zehn Jahre beträgt (FRAGOMENI 1988, SCHARF 2000), ist die Indikation eines solchen operativen Eingriffs mit der zwangsläufigen Notwendigkeit der immunsuppressiven Nachbehandlung entsprechend eng zu fassen. Die Herztransplantation sollte nur bei solchen Patienten durchgeführt werden (KEMKES et al. 1986, REICHENSPURNER et al. 1992, HARTMANN et al. 1994, SYMMERS 1995, WAHLERS et al. 1996, KNOSALLA et al. 1997, SCHARF et al. 2000), bei denen ein Endstadium einer Herzinsuffizienz besteht - Auswurfleistung des Herzens auf 10-20% herabgesetzt - ,die anderweitig weder medikamentös noch chirurgisch behandelt werden kann. Dabei dürfen jedoch kein fixiert erhöhter Gefäßwiderstand und keine irreversiblen Schäden der Lungen-, der Leber- und der Nierenfunktion vorliegen. Ebenfalls als

absolute, jedoch meist temporäre, Kontraindikationen zählen floride Infektionen und ein florides Ulcus ventriculi bzw. duodeni (REICHENSPURNER et al. 1992, HARTMANN et al. 1994, WAHLERS et al. 1996, KNOSALLA et al.1997).

Eine Einschränkung der Indikationsstellung ist weiterhin bei folgenden Krankheiten gegeben:

1. Insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit diabetischen Folgeschäden
2. Nicht stauungsbedingte Funktionsstörungen anderer Organe
3. Systemische Erkrankungen
4. Infektionen
5. Frische Lungenembolien
6. Krampfleiden
7. Alkohol- und Drogenabhängigkeit

Die häufigsten Erkrankungen, die eine Indikation zur Herztransplantation darstellen sind die koronare Herzkrankheit und die dilatative Kardiomyopathie (COOPER 1988, COPELAND 1980, GALLINO 1988, HETZER 1985, KEMKES 1986, REICHART 1987, REICHENSPURNER 1992, HARTMANN 1994, SYMMERS 1995, WAHLERS 1996, KNOSALLA 1997, SCHARF 2000).

Seltener finden sich rheumatische Veränderungen, Myokarditiden, Klappenerkrankungen, hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathien, kongenitale Herzerkrankungen, Gefahr des plötzlichen Herztodes bei konservativ oder chirurgisch nicht therapierbaren Herzrhythmusstörungen und Retransplantationen.

In der Anfangszeit der Herztransplantation lag das Höchstalter der Empfänger bei ca. 50 Jahren. Durch Einführung einer verbesserten immunsuppressiven Therapie in die Transplantations-Nachbehandlung ist es heute möglich, Herztransplantationen an Patienten bis zum 70.Lebensjahr durchzuführen.

4. Histologische Befunde bei der Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation

In zahlreichen, z.T. experimentellen Studien wurden die histologischen Veränderungen bei der Abstoßungsreaktion transplanteder Herzen untersucht und in verschiedene Schweregrade eingeteilt (LOWER 1969, KNIERIEM 1971, BILLINGHAM 1981, Mc ALLISTER 1985, KEMNITZ 1988, NIELSEN 1993, BILLINGHAM 1996, ROSE 1996). Allen Klassifikationen ist die Einteilung in eine akute und eine chronische Abstoßung gemeinsam.

4a. Akute Abstoßungsreaktion

Es zeigt sich ein interstitielles Oedem, das begleitet ist hauptsächlich von lymphoiden Zellinfiltraten, die sowohl interstitiell, perivaskulär als auch subendokardial liegen können. Diese Infiltrate können unterschiedlich stark ausgeprägt und sowohl fokal als auch diffus in Erscheinung treten. Gelegentlich lassen sich auch polymorphkernige Leukozyten und einige Eosinophile nachweisen. Gleichzeitig finden sich mit zunehmender Abstoßung regressive Veränderungen an den Kardiozyten mit perinukleärem Halo (Prä-Myozytolysen), eine zunehmende Zahl an Kontraktionsbändern und eine zunehmende Anzahl von Myozytennekrosen. Bei einer ausgeprägten Abstoßungsreaktion lassen sich außerdem Hämorrhagien und Vaskulitiden in unterschiedlichem Ausmaß nachweisen. Die Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion sind am besten morphologisch mittels Untersuchung von Endomyokardbiopsien zu erfassen, noch bevor wesentliche klinische Zeichen einer Myokardschädigung auftreten.

4b. Chronische Abstoßungsreaktion

Hierbei treten vor allen Dingen eine Vaskulopathie des gesamten Koronargefäßsystems unterschiedlichen Schweregrades und eine zunehmende Fibrosierung des Endokards und/oder des Interstitiums in den Vordergrund. Die Vaskulopathie kann sich zum einen in einer nur bei transplantierten Herzen auftretenden zunehmenden konzentrischen Intimaproliferation bzw. -fibrose oder in einer konventionellen Arteriosklerose äußern.

Die erste Klassifikation zur Einteilung der Abstoßungsreaktion war die Hannover-Klassifikation, dieser folgte die Klassifikation nach Billingham. Zur Zeit findet die Klassifikation der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation Anwendung.

In folgender Tabelle werden die drei Klassifikationen gegenübergestellt:

Gradeinteilung der myokardialen Biopsien nach Herztransplantation:

Neue Klassifikation (ISHT)	Grad	Alte Klassifikation (Billingham)	Hannover-Klassifikation
Keine Abstoßung	0	Keine Abstoßung	A – 0
Fokale Infiltration	1 A	Milde Abstoßung	A – 1
Diffuse Infiltration(Inf.)	1 B	Milde Abstoßung	A – 2
Fokal aggressive Inf.	2	Fokale Abstoßung	A – 3a
Multifokale aggr. Inf.	3 A	Mäßiggradige Abstoßung	A – 3b
Diffuse Infiltration mit Nekrosen	3 B	Schwere Abstoßung (grenzwertig)	A – 4 A – 4
Diffuse aggr. Inf. mit Vaskulitis, Nekrosen	4	Schwere Abstoßung Schwere Abstoßung Rückbildungsphase	A – 4 A – 4 A - 5

5. Untersuchungsgut und Methodik

Untersucht wurden die transplantierten Herzen und die inneren Organe von insgesamt 20 verstorbenen Herztransplantatempfängern, davon waren 15 im Institut für Pathologie des Bethesda-Krankenhauses zu Duisburg von 1986 bis 1995 obduziert worden (Tabelle 1). Die verbleibenden 5 transplantierten Herzen wurden uns freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. med. GOKEL, damals im Pathologischen Institut der Universität München tätig, zur weiteren histologischen Aufarbeitung zur Verfügung gestellt (Tabelle 2).

Die in toto der Brusthöhle entnommenen transplantierten Herzen wurden über die Koronararterien mit einer Kayserlingschen Lösung 1, bestehend aus 360g Natriumazetat und 90g Kaliumnitrat, gelöst in 7.200ml einer wäßrigen Formaldehydlösung, perfundiert und in dieser Lösung zusammen mit den übrigen Organproben fixiert. Bei einigen Herzen konnte vor der Fixierung eine postmortale Koronarangiographie angefertigt werden.

Nach der Fixierung erfolgte die Überführung der Herzen für mehrere Stunden in 95%igen Äthylalkohol, wodurch die natürliche Farbe des Gewebes wieder in Erscheinung trat. Es folgte nun die makroskopische Fotodokumentation der Herzen. Danach wurden sowohl aus dem Bereich der Empfängervorhöfe, der Spendervorhöfe und der Herzkammern bzw. der Kammersepten zahlreiche Gewebsblöcke für die histologische Bearbeitung entnommen und in einer 4,5%igen Formaldehydlösung (sogenanntes 9-10%iges Formalin) nachfixiert.

Zur feingeweblichen Untersuchung des Erregungsleitungssystems wurden Gewebsblöcke - soweit dies aufgrund der Vorhofanastomosen möglich war - aus dem Bereich des rechtsseitigen Sulkus terminalis mit Abschnitten des Herzohres und der Vena cava superior sowie aus dem Bereich des herzbasisnahen Vorhof- und Kammerseptums entnommen und ebenfalls in einer 9-10%igen Formalinlösung nachfixiert. Nach Einbettung der Gewebeproben in Paraffin erfolgte die Aufarbeitung dieses Materials in Serien-Stufenschnitten. Bei einer Schnittdicke von 4µm wurde jeder zehnte Schnitt fortlaufend auf Objektträger aufgezogen. Als Färbemethode kam überwiegend die kombinierte Elastica-van-Gieson-Färbung zur besonderen Darstellung des Bindegewebes und besseren Abgrenzung des Erregungsleitungssystems zur Anwendung. Zusätzlich wurden Schnittpräparate mit Hämatoxylin-Eosin, mit einer Perjod-Schiff'schen Reaktion oder Kongorot gefärbt.

6. Untersuchungsergebnisse

Bevor die ausführlichen Fallbeschreibungen folgen, möchte ich die Fälle tabellarisch aufführen:

In den ersten beiden Tabellen sind die Fälle entsprechend ihrer Sektionsnummer aufgelistet, in der dritten Tabelle erfolgt die Auflistung entsprechend der Überlebenszeit nach der Herztransplantation.

Tabelle 1

Fälle aus dem Institut für Pathologie des Ev. Krankenhauses Bethesda, Duisburg

(chronologisch aufgelistet)

Sektions-Nr.	Überlebenszeit nach HTX	Todesursache
S 247/86	2 Jahre	- chron.-rez. Abstoßung - frische Koronarthrombose
S 225/87	ca. 1 Monat	- subakute Abstoßung
S 201/89	6 Monate	- Rechtsherzversagen bei Lungenembolie
S 310/89	10 Monate	- Rechts- und Linksherzversagen bei rez. Pulmonalarterienembolie - Infarktpneumonie - Myokardinfarkt
S 333/89	ca. 4 Jahre	- chron. Abstoßung - frische Koronarthrombose
S 9/90	ca. 4 Monate	- resp. Insuffizienz bei kleinzelligem Bronchialkarzinom
S38/90	ca. 3 Jahre	- chron. Abstoßung - rez. Myokardinfarkt - rez. Pulmonalarterienembolie

S 245/90	ca. 10 Monate	- protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen bei fortgeschrittenem Tumorleiden
S 330/90	ca. 10 Wochen	- protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen bei Pilzsepsis
S 54/91	ca. 28 Monate	- protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen bei resp. Insuffizienz - Rez. eines Pharynxkarzinoms
S 159/91	ca. 13 Monate	- chron. sowie schwere akute Abstoßung
S 6/94	ca. 30 Monate	- chron. Abstoßung, rez. Koronarthrombose ausgedehnte Myokardinfarkte sowie kardiogener Schock
S 115/95	ca. 8 Jahre	- akutes Herzversagen bei chron. sowie schwerer subakuter bis akuter Abstoßungsreaktion
S 221/95	ca. 4 Jahre	- akutes Herzversagen bei chron. sowie schwerer subakuter bis akuter Abstoßungsreaktion
S 276/95	ca. 7 Jahre	- geringe chron. Abstoßung - chron.-obstruktive Emphysembronchitis - abszedierende Bronchopneumonie, Sepsis, Lungenödem

Tabelle 2

Fälle aus dem Pathologischen Institut der Universität München

(chronologisch aufgelistet)

Sektions-Nr.	Überlebenszeit nach HTX	Todesursache
GH 385/86	5 Tage	- perakute Abstoßung abszedierende Broncho- neumonie
GH 9/87	ca. 6 Wochen	- hochgradige zelluläre Abstoßungsreaktion
GH 79/88	ca. 2 Jahre	- protrahierte, humoral-zelluläre Abstoßung
S 119/88	ca. 2 Jahre	- Herz- und Kreislaufversagen bei eitriger Bronchitis Bronchopneumonie ausgeprägtem Karzinomleiden
GH 224/88	ca. 5 Jahre	- akutes Herz- und Kreislauf- versagen - chron. Abstoßung

Tabelle 3

(entsprechend der Überlebenszeit nach HTX aufgelistet)

Sektions-Nr.	Überlebenszeit nach HTX	Todesursache
GH 385/86	5 Tage	- Perakute Abstoßung abszedierende Bronchopneumonie
S 225/87	ca. 4 Wochen	- subakute Abstoßung
GH 9/87	ca. 6 Wochen	- hochgradige zelluläre Abstoßung
S330/90	ca. 10 Wochen	- protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen bei Pilzsepsis
S 9/90	ca. 4 Monate	- resp. Insuffizienz bei kleinzelligem Bronchialkarzinom
S201/ 89	6 Monate	- Rechtsherzversagen bei Lungenembolie
S310/89	10 Monate	- Rechts- und Linksherzversagen bei rez. Pulmonalarterienembolie - Infarktpneumonie - Myokardinfarkt
S 245/90	ca. 10 Monate	- protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen bei fortgeschrittenem Tumorleiden
S 159/91	ca. 13 Monate	- chronische sowie schwere akute Abstoßung
S 247/86	2 Jahre	- chron.-rez. Abstoßung - frische Koronarthrombose
GH 79/88	ca. 2 Jahre	- protrahierte, humoral-zelluläre Abstoßung
S119/88	ca. 2 Jahre	- Herz- und Kreislaufversagen bei eitriger Bronchitis, Bronchopneumonie sowie einem ausgeprägten Karzinomleiden
S 54/91	ca. 2,5 Jahre	- protrahiertes Herz- und Kreislaufversagen bei resp. Insuffizienz
S 6/94	ca. 2,5 Jahre	- Rezidiv eines Pharynxkarzinoms - chron. Abstoßung - rez. Koronarthrombose - ausgedehnte Myokardinfarkte sowie kardiogener Schock
S 38/90	ca. 3 Jahre	- chron. Abstoßung - rez. Myokardinfarkt
S 333/89	ca. 4 Jahre	- rez. Pulmonalarterienembolie - chronische Abstoßung
S 221/95	ca. 4 Jahre	- frische Koronarthrombose - akutes Herzversagen bei chron. sowie schwerer subakuter bis akuter Abstoßungsreaktion
GH 224/88	ca. 5 Jahre	- akutes Herz- und Kreislaufversagen
S 276/95	ca. 7 Jahre	- chronische Abstoßung - geringe chron. Abstoßung - chron.-obstruktive Emphysem- bronchitis - abszedierende Bronchopneu- monie, Sepsis, Lungenödem
S 115/95	ca. 8 Jahre	- akutes Herzversagen bei chron. sowie schwerer subakuter bis akuter Abstoßungsreaktion

7. Fallbeschreibungen und Ergebnisse

7a. Fallbeschreibungen und Ergebnisse aus dem Institut für Pathologie am Bethesda-Krankenhaus, Duisburg

7a.1. S-Nr.247/86, F.S.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Bei diesem 37jährigen Patienten erfolgte die Herztransplantation ca. 2 Jahre vor seinem Tode. Die Indikation wurde aufgrund eines Herzvorderwandaneurysmas bei stenosierender Koronararteriosklerose gestellt.

Nach der Transplantation bestanden Zeichen einer schweren Abstoßungsreaktion, die mit relativ hohen Cyclosporin-Gaben behandelt wurde. Mehrere Monate vor dem Tode fiel eine mangelnde Compliance des Patienten auf und es wurde eine unzureichende Einnahme der Immunsuppressiva vermutet. Der Tod des Patienten erfolgte plötzlich außerhalb des Krankenhauses.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein orthotop transplantiertes, 635g schweres, dilatiertes Herz mit einer Kammerwanddicke li. von 19mm und re. von 10mm. Die zirkuläre Anastomose im Bereich der Vorhöfe sowie die Anastomosen der Aorta und der Pulmonalarterie waren reizlos. Beide Vorhöfe, sowohl jeweils der Empfänger- als auch der Spenderanteil zeigten eine vermehrte Enokardfibrose.

Das Myokard im Bereich der Seiten- und Hinterwand der linken Herzkammer wies fleckige rötliche Bezirke auf. Im rechten Ventrikel fand sich im spitzennahen Herzvorderwandbereich ein 10-25mm mess. wandadhärenter Thrombus.

Der Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie zeigte eine frische Thrombose, die rechte Herzkranzarterie war unauffällig.

Im Bereich des Epikards fanden sich sowohl eine herdförmige Fibrose, insbesondere im Bereich der mit Metallclips versehenen Herzspitze, als auch großflächige Verwachsungen mit dem Perikard.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Konararterien

Es fanden sich histologisch Zeichen einer chronisch-rezidierten Abstoßungsreaktion des Herzens mit disseminierten, teils interstitiellen, teils perivaskulär betonten, überwiegend rundzelligen Infiltraten und einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose des Myokards beider Herzkammern und beider Vorhöfe, zum Teil mit Ausbildung größerer Narbenfelder.

Daneben ließen sich disseminierte frische, stellenweise haemorrhagische Infarktnekrosen im Bereich der Seiten- und Hinterwand der linken Herzkammer nachweisen. Besonders ausgeprägt waren die entzündlichen Infiltrate subendokardial (im Sinne eines Quilty-Effektes) zu sehen.

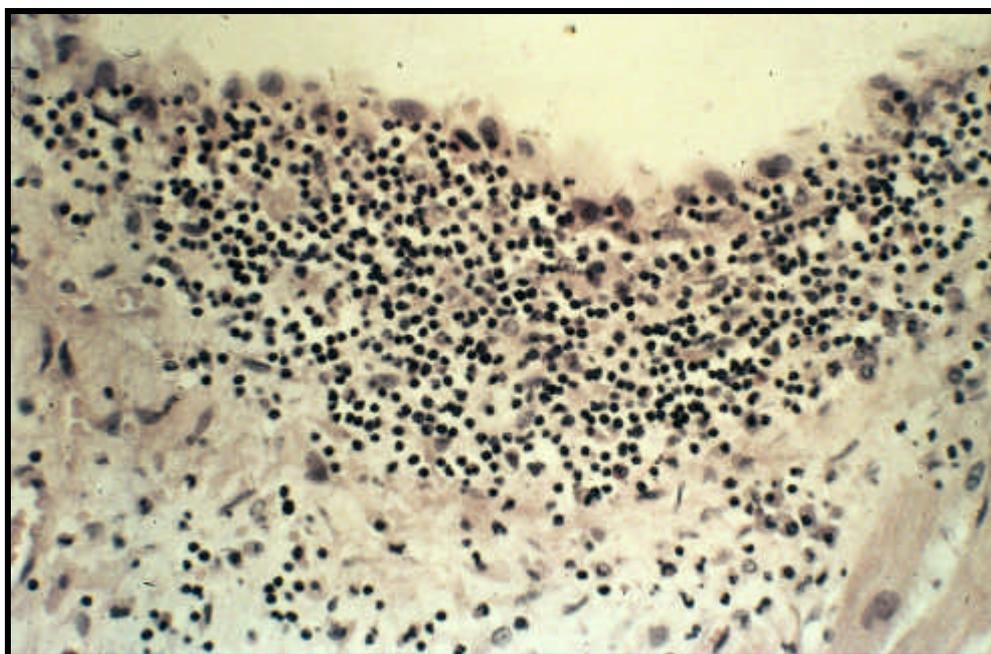


Abb. 1: Ausgeprägte subendokardial gelegene entzündliche rundzellige Infiltrate im Sinne eines Quilty – Effektes.

Im Bereich kleiner und mittlerer intramuraler Koronararterienäste zeigte sich eine unspezifische Perivaskulitis. Der Ramus circumflexus der linken Kranzarterie wies sowohl herdförmige Nekrosen der Media als auch ältere und frische Thrombosen auf. Neben gleichartigen Veränderungen ließ sich im mittleren Abschnitt des Ramus interventricularis anterior eine exzentrische Intimafibrose mit regressiven Veränderungen sowie Cholesterinkristallen nachweisen. Weiterhin fand sich eine fibrosierende Epi- und Perikarditis sowie eine subepikardiale Kapillarproliferation.

Histopathologische Befunde des ELS

Im Bereich des AV-Knotens fanden sich mäßiggradige disseminierte, z.T. perivaskulär betonte, im Bereich des His'schen Bündels und des linken Schenkels vorwiegend leichtere disseminierte, im Bereich des rechten Schenkels eher herdförmige rundzellige Infiltrate. Der AV-Knoten und das His'sche Bündel wiesen eine leicht- bis mäßiggradige, der linke Schenkel eine ausgeprägte retikuläre interstitielle Fibrose auf. Gleichzeitig waren die spezifischen Fasern des His'schen Bündels und des linken Schenkels hochgradig reduziert und z.T. atrophisch. Die Gefäße im Bereich des AV-Knotens und des His'schen Bündels zeigten eine leicht- bis mittelgradige Intimafibrose, ein kleines Gefäß im Bereich des His'schen Bündels wies eine Thrombose auf. Das Myokard in der Umgebung des ELS zeigte eine ausgeprägte Fibrose, aber keine entzündlichen Infiltrate.

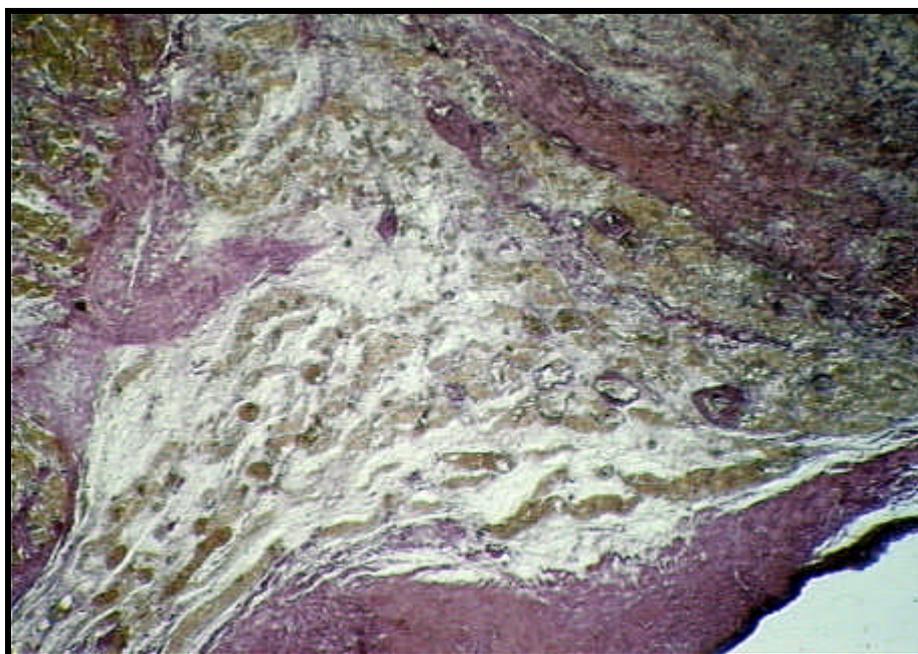


Abb. 2: His'sches Bündel mit leichtgradiger Fibrose und ausgeprägter Reduktion der spezifischen Fasern.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Zeichen der akuten und chronischen Blutstauung fanden sich sowohl in beiden Lungen als auch in Leber und Milz. Daneben fiel eine unspezifische Rundzellinfiltration der Periportalfelder der Leber auf. Im Bereich der Nieren fanden sich neben multiplen bis 0,5cm großen Infarkt Narben auch frische Tubulusepithelnekrosen.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Es handelt sich um einen 53 Jahre alt gewordenen Mann, bei dem ca. 2 Monate vor seinem Tod eine orthotope Herztransplantation wegen einer dilatativen Kardiomyopathie durchgeführt worden war. Ferner bestand ein Diabetes mellitus, der jedoch nicht insulinpflichtig war. Der Patient verstarb akut unter den klinischen Zeichen eines Linksherzversagens mit therapeutisch nicht mehr beherrschbarem Kammerflimmern.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein Zustand nach orthotoper Herztransplantation sowie einer Schrittmacherimplantation mit flächenhaften Verwachsungen des Epi- und des Perikards über allen Abschnitten des Herzens. Bei dem mäßig dilatierten Herz von 495 g Gewicht waren die Anastomosen im Bereich der Vorhöfe und der Aorta bzw. der Pulmonalarterien bis auf diskrete parietale, flache wandadhärente, thrombotische Auflagerungen im Bereich der Vorhofanastomose rechts in der Umgebung von lumenwärts freiliegendem chirurgischen Nahtmaterial reizlos. Die bindegewebig fest verwachsenen Schrittmacherelektroden lagen im Bereich der Vorderwand der rechten Herzkammer.

Histopathologische Befunde des Myokards und der extra- und intramuralen Koronararterien

Sowohl im Bereich des Epi- als auch im Bereich des Myokards zeigten sich dichte perivaskulär akzentuierte, interstitielle, überwiegend lymphozytäre und geringgradige plasmazelluläre Infiltrate. Dabei waren die Vorhöfe und beide Ventrikel gleichermaßen betroffen. Weiterhin fanden sich in diesen Abschnitten frische Muskelzellnekrosen und eine ausgeprägte Kapillarproliferation. Daneben ließ sich eine mäßiggradige muskuläre Wandhypertrophie, eine leichtgradige interstitielle und eine mäßiggradige perivaskuläre Fibrose der rechten und der linken Herzkammer nachweisen. Nur leichte entzündliche rundzellige Infiltrate fanden sich in den Wandschichten der kleinen intramuralen Gefäße. Die extramuralen Koronararterien zeigten bis auf eine leichtgradige konzentrische Intimaprolieration keine pathologischen Veränderungen.

Histopathologische Befunde des ELS

Im Bereich des Sinusknotens fiel eine höhergradige, im Bereich des linken Tawara-Schenkels eine mäßiggradige Rarefizierung der spezifischen Zellen bzw. der Purkinjefasern auf. An Stelle des spezifischen Gewebes fand sich im Bereich des Sinusknotens eine fast vollständige Fibrose. Die übrigen Anteile des ELS wiesen bis auf eine geringe interstitielle Fibrose im Übergangsbereich von AV-Knoten zu His'schem Bündel keine vermehrten Bindegewebsanteile auf. Interstitielle, überwiegend rundzellige Infiltrate waren im Bereich des Sinusknotens nur leichtgradig, im AV-Knoten und im His'schen Bündel leicht- bis mäßiggradig und im linken Schenkel höhergradig ausgeprägt. Die Sinusknotenarterie zeigte weder eine Vaskulopathie noch eine Vaskulitis, auch die übrigen Gefäße im Bereich des ELS waren unauffällig. In der Nähe des Sinusknotens konnte ein Narbengranulom nachgewiesen werden.

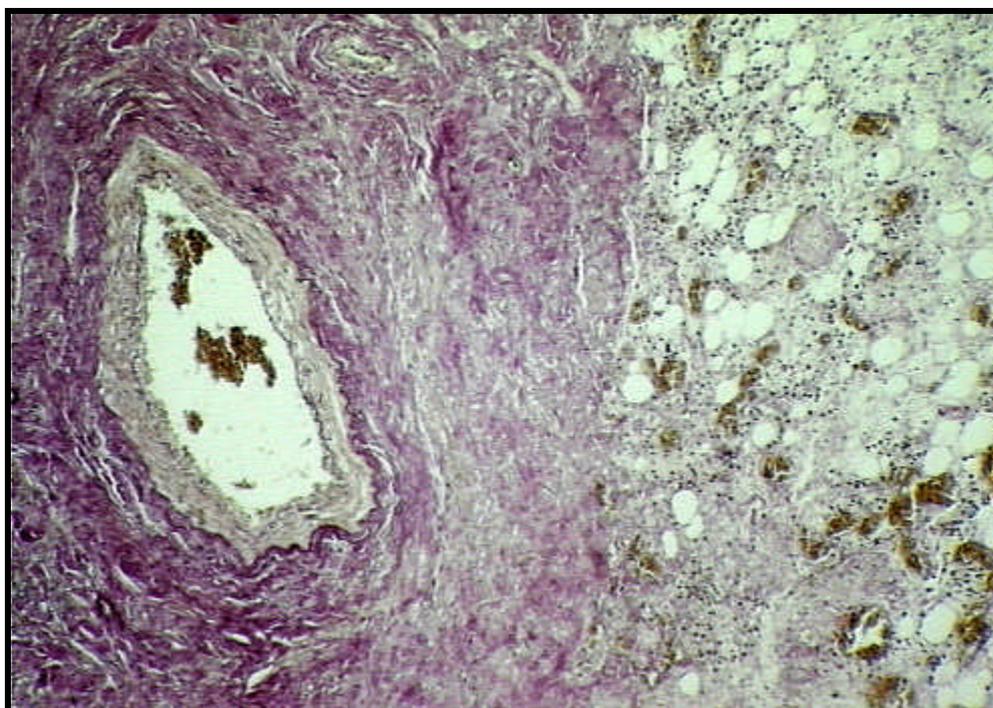


Abb. 3: Sinusknoten mit ausgeprägter Fibrose.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Im Bereich der Lunge fanden sich neben einem frischen und z.T. inveterierten Lungenödem auch Zeichen einer chronischen Blutstauung mit zahlreichen sog. Herzfehlerzellen und einer ausgeprägten Pulmonalarteriensklerose. Innerhalb des Leberparenchyms bestanden neben einer chronischen und akuten Blutstauung auch rundzellige entzündliche Infiltrate der Periportalfelder sowie eine Verfettung der Hepatozyten.

In den Nieren zeigten sich frische Tubulusepithelnekrosen, daneben aber auch arteriosklerotische Veränderungen. Mäßige arteriosklerotische Gefäßveränderungen fanden sich auch im Bereich der Aorta und der Iliakalarterien beiderseits.

7a.3. S-Nr.201/89, R.O.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Bei der 54 Jahre alt gewordenen Patientin wurde sechs Monate vor dem Tode eine orthotope Herztransplantation wegen einer restriktiven Kardiomyopathie durchgeführt. Ein zuvor diagnostiziertes initiales hochdifferenziertes Plasmozytom des Knochenmarkes wurde nicht als eine Kontraindikation angesehen, zumal eine Amyloidose bis zu diesem Zeitpunkt weder durch Rektum-, Myokard- oder Beckenkammbiopsien gesichert werden konnte.

Postoperativ kam es zu mehreren Abstoßungskrisen. Daneben machte die Patientin außer bakteriellen Pneumonien eine Aspergillose sowie eine Pneumocystis carinii-Infektion der Lunge durch. Ferner war eine Cytomegalie-Virusinfektion aufgetreten. Am 94. postoperativen Tag erlitt die Patientin einen zerebralen Insult mit kompletter Hemiparese links.

Wegen einer bestehenden Thrombozytopenie und -pathie mußte ca. fünf Monate nach der Herztransplantation auf die weitere Gabe von Azathioprin verzichtet werden.

Zehn Tage vor dem Tod machte die Patientin eine E.coli-Sepsis und eine erneute Cytomegalievirusinfektion durch.

Die 6, 3 Wochen und 1 Woche vor dem Tod entnommenen Endomyokardbiopsien ergaben keinen Hinweis auf eine akute Abstoßungsreaktion.

Post mortem ließ sich überraschenderweise bei erneuter histologischer Untersuchung der vor der Herztransplantation entnommenen Rektumbiopsien eine gefäßbezogene Amyloidose nachweisen.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein orthotop transplantiertes Herz, dessen Anastomosennähte reizlos und intakt waren. Weiterhin bestanden flächenhafte Verwachsungen des Peri- bzw. des Epikards mit dem Sternum und mit den mediastinalen Abschnitten der viszeralen Pleura. Im Hauptstamm der rechten Pulmonalarterie zeigte sich ein nicht mehr ganz frischer, 2,6 cm im Durchmesser großer, zum Teil wandadhärenter Thrombus bzw. Thrombembolus. Außerdem fand sich eine ausgeprägte muskuläre Wandhypertrophie und eine mäßige Dilatation der rechten Herzkammer.

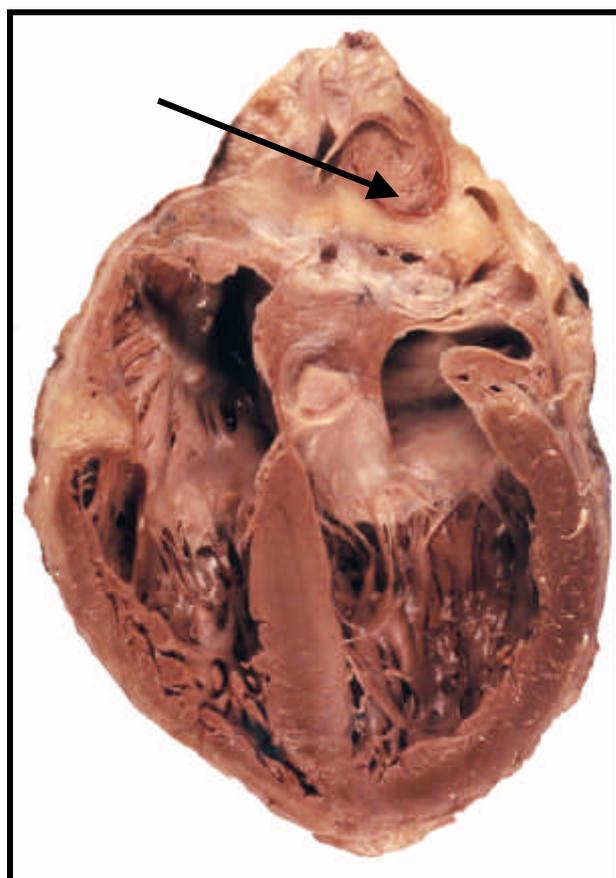


Abb. 4: Längsschnitt durch ein transplantiertes Herz 6 Monate nach orthotoper Herztransplantation und postmortaler Koronarangiographie.

Wandadhärenter Thrombembolus in der rechten Pulmonalarterie (Pfeil)

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Das Epi- und Perikard wiesen neben einer vermehrten streifenförmigen Fibrose mäßiggradige bis dichte, z.T. herdförmige rundzellige entzündliche Infiltrate auf. Auch subepikardial waren die entzündlichen Infiltrate im gleichen Ausmaß vorzufinden, während sich im Bereich des Myo- und des Endokards im Interstitium nur geringe disseminierte rundzellige Infiltrate fanden. Gleichfalls zeigte sich hier nur eine leichtgradige retikuläre Fibrose.

In den Restanteilen des Vorhofmyokards des Empfängerherzens ließen sich ausgeprägte, im Myokard des transplantierten Herzens nur herdförmige Amyloidablagerungen im perivaskulären Interstitium nachweisen. Im subepikardialen Fettgewebe zeigten sich kleine Blutgefäße mit kleinscholliger Verkalkung im Bereich der Media. Eine Intimaproliferation fand sich nicht. Die rechte und die linke Herzkranzarterie waren durch eine leichtgradige polsterförmige Intimafibrose sowie leichtgradige perivaskuläre Infiltrate gekennzeichnet.

Histopathologische Befunde des ELS

Der Sinusknoten wies eine mäßige Rarefizierung der spezifischen Fasern sowie eine vermehrte interstitielle Fibrose auf. Die Sinusknotenarterie zeigte eine ausgeprägte Vaskulitis und Perivaskulitis mit dichten vorwiegend lymphozytären Infiltraten in der Intima und im adventitiellen Gewebe und nur leicht- bis mäßiggradig ausgeprägten Infiltraten in der Media. Leicht- bis mittelgradige interstitielle, lymphozytäre Infiltrate ließen sich auch im Bereich des AV-Knotens, des His'schen Bündels, hier z.T. perivaskulär betont und des Abgangsbereiches des linken Schenkels nachweisen, während sich am Übergang vom proximalen zum mittleren Abschnitt des linken Schenkels ausgeprägte herdförmige akzentuierte Infiltrate zeigten. Eine Rarefizierung der spezifischen Fasern war im Bereich des His'schen Bündels nur mäßiggradig, im Abgangsbereich des linken Schenkels stellenweise deutlich nachweisbar. Zusätzlich fand sich hier eine Atrophie der Purkinje-Fasern. Das His'sche Bündel wies ferner eine fleckförmige Fibrose im proximalen Abschnitt auf.

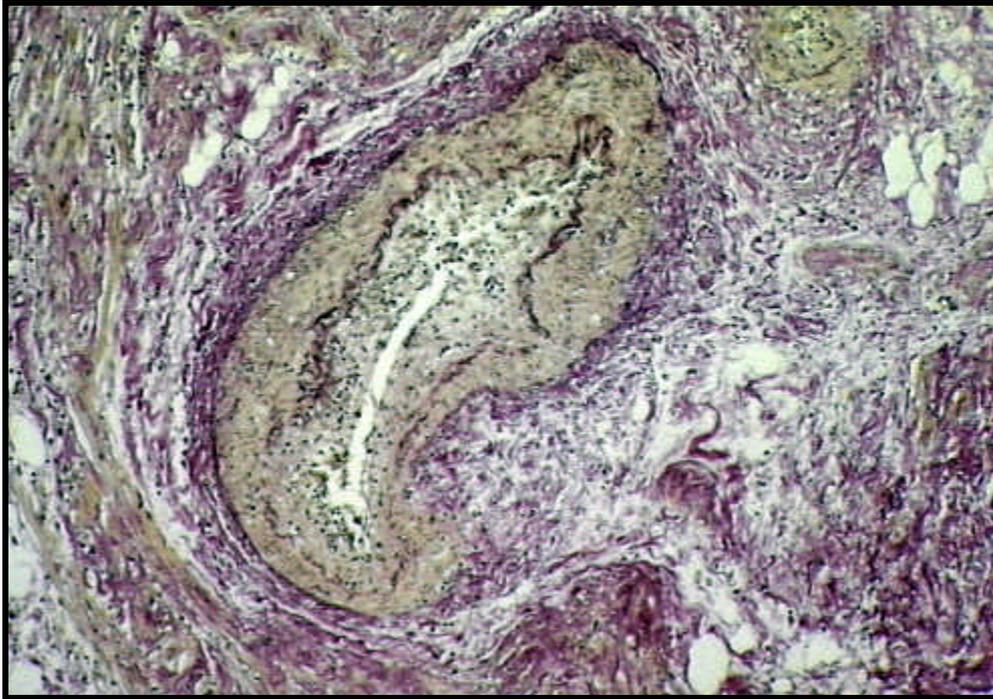


Abb. 5: Sinusknotenarterie mit Intimaproliferation.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Neben einer ausgeprägten chronisch-rezidivierten, z. T. fibrinös-eitrigen Bronchitis mit einer ausgedehnten Begleitmykose (Aspergillose) fand sich eine rezidierte Pulmonalarterienembolie mit multiplen unterschiedlich großen, hämorrhagischen Lungeninfarkten beiderseits sowie eine stellenweise abszedierte Infarktpneumonie. Im Knochenmark ließ sich ein hochdifferenziertes Plasmozytom mit atypischen Plasmazellinfiltraten nachweisen. Außerdem fand sich eine vaskulär betonte bzw. gefäßassoziierte Amyloidose vom Typ AL (Lambda- Leichtketten positiv) der inneren Organe, insbesondere der Nieren, der Milz und der Leber. Die Vasa vasorum der Spenderaorta und der Arteria pulmonalis des Spenderherzens wiesen sowohl eine Vaskulitis als auch gleichzeitig eine teils fleckförmige, teils feinstreifige Calcinose auf. Eine nähere Abklärung der zerebralen Symptomatik konnte nicht erfolgen, da eine Schädelsektion nicht genehmigt worden war.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Bei diesem 53 Jahre alten Mann wurde 10 Monate vor seinem Tod eine orthotope Herztransplantation aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie durchgeführt.

Postoperative akute Abstoßungsreaktionen wurden durch Gabe von Okt N3 bzw. von Antithymozytenglobulin beherrscht. Etwa einen Monat vor dem Tode ergaben verschiedene klinische Befunde (Herzkatheteruntersuchung und Dopplerechokardiographie) Hinweise entweder auf eine restriktive diastolische Ventrikelfunktionsstörung oder eine gewisse Konstriktion des Herzens. Ferner wurde eine reflexdichte Struktur im Bereich der linkslateralen Vorhofanastomose als operationstechnisch bedingter Muskelwulst gedeutet, der jedoch keine Füllungsbehinderung zur Folge hatte. Thromben konnten nicht nachgewiesen werden. Bei der vier Tage vor dem Tod durchgeführten Endomyokardbiopsie wurde eine erneute mittelgradige akute Abstoßungsreaktion festgestellt. Der Patient verstarb im Verlauf der angesetzten Antithymozytenglobulin-Behandlung an Herz-Kreislaufversagen.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Es fand sich ein orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen. Im ventro- lateralen Abschnitt der linksseitigen Vorhofanastomose hatte sich ein ca. 2:1cm mess. Muskelwulst ausgebildet. Im medialen Abschnitt der rechtsseitigen Vorhofanastomose stellte sich ein relativ großer polypöser, 3,8-2,5 cm messender wandadhärenter polypöser Thrombus dar. Das Epi- und das Perikard waren flächenhaft über dem gesamten Herzen miteinander verwachsen.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Lichtmikroskopisch fand sich eine mäßiggradige bis ausgeprägte akute Abstoßungsreaktion mit epikardial betonten, deutlich perivaskulären, aber auch disseminierten subendokardialen und interstitiellen, überwiegend rundzelligen entzündlichen Infiltraten. Daneben bestand eine ausgeprägte retikuläre interstitielle Fibrose im Bereich beider Herzkammern. Ein nicht mehr ganz frischer Myokardinfarkt mit parietalem Thrombus

ließ sich im Bereich der Vorderwand und der Spitze des linken Ventrikels nachweisen. Die rechte Koronararterie wies eine leicht -bis mäßiggradige, teils konzentrische, teils exzentrische Intimafibrose, der Ramus circumflexus und der Ramus interventricularis anterior eine mittel- bis höhergradige, eher konzentrische Intimafibrose auf, während sich im Bereich der kleinen Gefäße eine obliterierende Endothelproliferation und Vaskulitis zeigte. Weiterhin fand sich eine ausgedehnte chronisch-rezidivierende Epi- bzw. Perikarditis mit teils flächenhafter, teils retikulärer Fibrose. Ferner ließ sich eine Hypertrophie des gesamten Myokards, insbesondere jedoch des rechten Ventrikels, nachweisen. Im Bereich der Empfängervorhöfe zeigten sich keine entzündlichen Veränderungen. Hier fanden sich nur frische Thromben bzw. eine Stase der kleinen Blutgefäße.

Histopathologische Befunde des ELS

Der AV-Knoten und das angrenzende Bindegewebe wiesen teils disseminierte, teils herdförmige, perivaskulär akzentuierte, dichte rundzellige entzündliche Infiltrate auf. Daneben konnte eine leichtgradige retikuläre interstitielle Fibrose beobachtet werden. Im Bereich des AV-Knotens war ein kleineres Blutgefäß thrombosiert. Im His'schen Bündel ließ sich bis auf disseminierte, z.T. perivaskulär betonte, leicht- bis mittelgradige ähnliche Infiltrate weder eine Rarefizierung noch eine nennenswerte Fibrose nachweisen. Im Abgangsbereich des linken Schenkels zeigten sich diskrete rundzellige entzündliche Infiltrate während sich im proximalen und mittleren Abschnitt dichte gleichartige Infiltrate fanden.

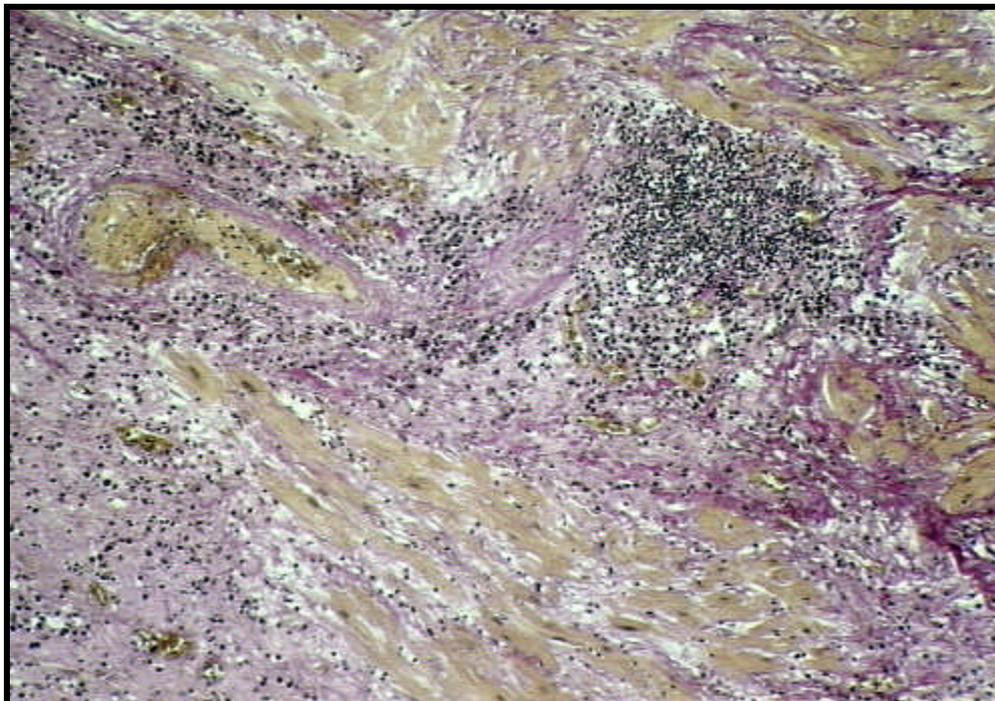


Abb. 6: AV-Knoten mit Gefäßstrombose und z.T. disseminierten, z.T. herdförmigen Infiltraten.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Bei Varikosis und Venenthrombosen im Bereich des linken Beines war es zu einer rezidierten Pulmonalarterienembolie beiderseits und einem haemorrhagischen Lungeninfarkt rechts mit einer Infarktpneumonie gekommen. Daneben bestand eine Cytomegalie-Virusinfektion mit entsprechender Begleithepatitis,- nephritis und -thyreoiditis.

7a.5. S-Nr.333/89, H.,M.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Diese 44 jährige Patientin unterzog sich ca. 4 Jahre vor dem Tod wegen eines dilatierten linken Ventrikels mit erheblich reduzierter Kontraktilität bei koronarer 2-Gefäßerkrankung und Z.n. einem ausgedehnten Vorderwandinfarkt einer Herztransplantation. Postoperativ kam es zu einer putriden Mediastinitis, die einen Omentum majus Hochzug im Rahmen einer Re-Operation erforderlich machte. Ca. 3 Jahre nach der Herztransplantation wurde aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustandes und echokardiographisch nachgewiesenem umlaufendem Perikarderguß eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine reduzierte links- und rechtsventrikuläre Funktion sowie eine linksventrikuläre anterolaterale und posterobasale Hypokinesie. Die Koronarographie erbrachte außer einer distalen 25%igen RCX-Stenose keine Auffälligkeiten. Ca. 9 Monate später erfolgte die stationäre Aufnahme wegen zunehmender Belastungsdyspnoe und Aszitesbildung. Man stellte einen ausgedehnten dorso-lateralen Perikarderguß fest, dessen Punktion 400ml seröser Flüssigkeit ergab. Zur erneuten stationären Aufnahme kam es nach weiteren 4 Monaten wegen eines zerebralen Insultes mit Hemiparese links und Aphasie. Klinisch war das Bild nach drei Tagen rückläufig. Bei der routinemäßigen Herzkatheteruntersuchung 2 Monate später zeigte sich neben dem weiterhin bestehenden Perikarderguß eine erhebliche Progression der Koronararteriosklerose. Kurze Zeit später erlitt die Patientin einen Re-Apoplex mit kompletter Hemiparese rechts und kompletter Aphasie. Nach 4- wöchigem stationären Aufenthalt verstarb die Patientin im Rahmen eines Linksherzversagens.

Makroskopische pathologisch- anatomische Befunde des Herzens

Das Herz wies nach orthotoper Herztransplantation reizlose intakte Anastomosen sowie eine 2,5 : 1,3cm mess. Wulstbildung im Bereich der linksseitigen Vorhofanastomose auf. Über dem Perikard, im Bereich der Basis und der großen Gefäße fand sich ein 8 : 4cm mess. lipomatöser Netzanteil. Das Perikard war teils flächenhaft, teils strangförmig mit dem Epikard verwachsen. Daneben bestand ein partiell gekammerter Perikarderguß mit ca. 300ml Flüssigkeit. Weiterhin zeigte sich eine ausgeprägte Wandhypertrophie im Bereich beider Herzkammern mit einer Kammerwandstärke links von 1,6cm und rechts von 0,5cm. Das Endokard war insbesondere im Bereich der Spitze der rechten Herzkammer weißlich verdickt. Die rechte Koronararterie und der Ramus interventricularis anterior wiesen vorwiegend in den proximalen Abschnitten spangenförmige subtotale Stenosen auf. Im Bereich der rechten Herzkranzarterie fand sich zusätzlich eine frische Thrombose.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Lichtmikroskopisch fand sich eine chronisch-fibrosierende Epi- und Perikarditis mit herdförmigen rundzelligen entzündlichen Infiltraten und einer ausgeprägten, z.T. bandförmigen Fibrose mit Ausbildung von gekammerten Hohlräumen. Das subepikardiale Fettgewebe war ödematös verändert. Gleichzeitig bestand eine Perivaskulitis der kleinen Gefäße. Das Myokard wies ausgeprägte feinstreifige, z.T. konfluierende Herzmuskelnarben im Bereich beider Herzkammern (Abb.9) sowie eine deutliche Vakatlipomatose auf. Im Myokard fanden sich leicht- bis mäßiggradige, teils perivaskulär betonte, lymphozytäre Infiltrate. Subendokardial fanden sich nur einzelne, herdförmige dichte Lymphozytenansammlungen. Das Endokard war insgesamt zart, nur im Spitzenbereich der rechten Herzkammer fiel eine mäßige Endokardfibrose auf. Die rechte Herzkranzarterie und der Ramus interventricularis anterior wiesen im proximalen Abschnitt eine ausgeprägte exzentrische, weiter distal eine eher konzentrische Intimafibrose sowie vereinzelte intramurale und perivaskuläre Infiltrate auf.

Histopathologische Befunde des ELS

Im Bereich des AV- Knotens, des His'schen Bündels und des linken Schenkels fanden sich eine leicht- bis mäßiggradige interstitielle Fibrose sowie, überwiegend im Bereich des linken Schenkels, geringe, überwiegend interstitielle, rundzellige entzündliche Infiltrate. Eine geringe Rarefizierung der spezifischen Fasern im Abgangsbereich des linken Schenkels konnte beobachtet werden. Ein Gefäß im Bereich des AV- Knotens zeigte eine subtotal obliterierende Intimafibrose, die übrigen Gefäße zeigten neben schüttereren vaskulären und perivaskulären Infiltraten lediglich eine geringe Intimafibrose.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Bei Z. n. postoperativer Mediastinitis und Z. n. operativem Hochzug des Omentum majus fanden sich flächenhafte Verwachsungen des ca. 8:4cm messenden Anteils des Omentum majus mit dem vorderen Mediastinum in Höhe der Herzbasis bzw. im Abgangsbereich der großen Gefäße, sowie stellenweise mit medialen Pleuraabschnitten der Lungen. Im Bereich der Lungen bestand neben einem ausgedehnten frischen und z.T. inveterierten Lungenödem eine Siderose des Lungenparenchyms. Außerdem ließen sich multiple ältere, z.T. zystische bis 4,5cm im Durchmesser messende Hirnerweichungsherde im Bereich der Inselregion und im Stammganglienbereich beiderseits sowie links occipital nachweisen. Zeichen der akuten und chronischen Blutstauung zeigten sich sowohl in den Lungen als auch in der Leber und der Milz. Die Nieren waren im Sinne von Schocknieren verändert, neben einem Ödem und einer Schwellung fanden sich frische Tubulusepithelnekrosen.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Hier handelte es sich um einen 59 J. alt gewordenen Mann, bei dem 16 Monate vor dem Tode eine orthotope Herztransplantation wegen einer dilatativen Kardiomyopathie durchgeführt worden war. Im ersten postoperativen Jahr traten nur einige, leicht beherrschbare Abstoßungsreaktionen auf. Vier Wochen vor dem Tod entwickelte sich ein Mittellappensyndrom. Computertomographisch und histologisch ließ sich ein rechts zentrales, teilweise den Hauptbronchus komprimierendes kleinzelliges Bronchialkarzinom nachweisen mit Ummauerung der A. pulmonalis und bereits Ausbildung multipler Lebermetastasen. Das Bronchialkarzinom ging mit einem paraneoplastischen Lambert- Eaton- Syndrom einher.

Der Patient verstarb bei fortgeschrittenem Tumorleiden unter den klinischen Zeichen der respiratorischen Insuffizienz.

Makroskopische pathologisch- anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 540g schweres, orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen. Das Epi- und das Perikard waren flächenhaft miteinander verwachsen. Im Bereich der rechtsseitigen Vorhofanastomose ließ sich ein 2,5-1,5cm mess. Muskelwulst nachweisen. Weiterhin bestand eine vermehrte Endokardfibrose sowohl in spitzennahen Abschnitten der rechten Kammer als auch im Bereich des linken vorderen und hinteren Papillarmuskels. Die rechte und die linke Herzkammer zeigten eine ausgeprägte muskuläre Wandhypertrophie von 1,3cm, bzw. 2,4cm.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Histologisch zeigte sich eine chronische Epi- und Perikarditis mit einer bandförmigen Fibrose und schütterten rundzelligen Infiltraten. Im Bereich des Kammermyokards ließ sich eine teils fleckförmige, teils retikuläre Fibrose im Sinne einer chronischen Abstoßungsreaktion nachweisen. Weiterhin fiel eine ausgeprägte Intimafibrose der re. und li. Herzkranzarterie im Sinne einer Graftarteriopathie auf, wobei die rechte Koronararterie eher eine exzentrische höhergradige Intimafibrose mit regressiven Veränderungen, der Ramus interventricularis eine eher konzentrische, deutlich stenosierende, Intimafibrose aufwies. Zeichen einer akuten

Abstoßungsreaktion fanden sich nicht. In der linken Koronararterie waren umschriebene intramurale Einblutungen nachweisbar. Daneben bestand eine ausgeprägte Hypertrophie der Muskelzellen, sowohl der rechten als auch der linken Herzkammer.

Histopathologische Befunde des ELS

Im Bereich des AV-Knotens und des linken Schenkels fiel eine mittelgradige, im Bereich des His'schen Bündels eine eher ausgeprägte Rarefizierung der spezifischen Fasern mit gleichzeitiger Vakatlipomatose auf, die im Bereich des AV-Knotens besonders ausgeprägt war. Das His'sche Bündel zeigte weiterhin leichtgradige rundzellige interstitielle Infiltrate sowie eine mäßige retikuläre, interstitielle Fibrose. Die Gefäße hier zeigten eine leichte Intimaproliferation. Eine mäßig ausgeprägte interstitielle Fibrose fand sich im Bereich des linken Schenkels.

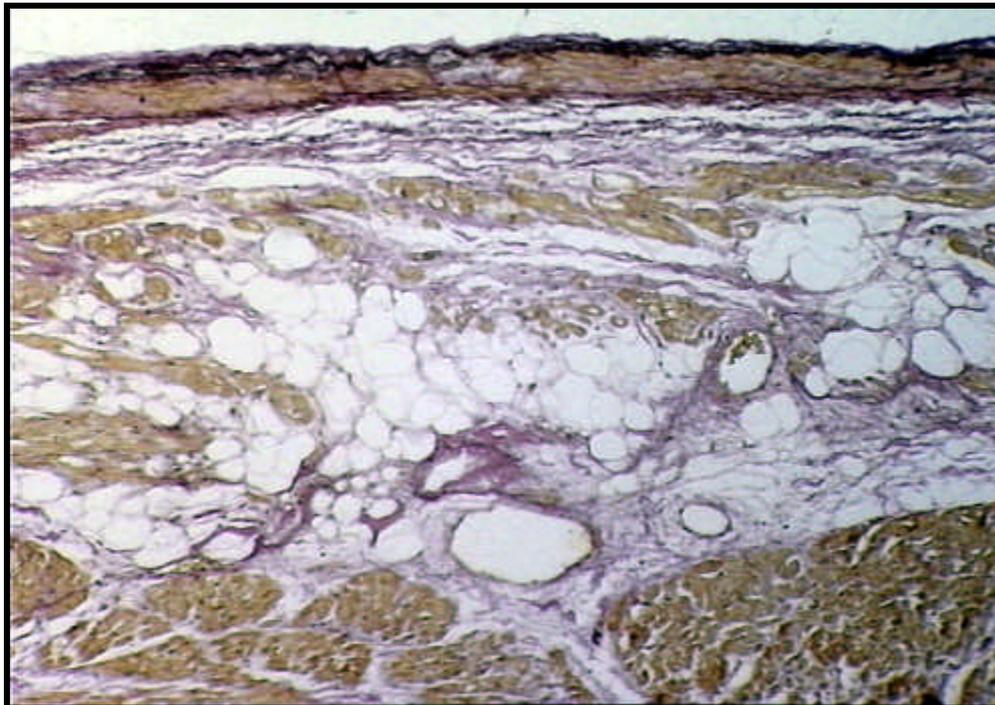


Abb. 7: Linker Tawara-Schenkel mit ausgeprägter Lipomatose.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Hier stand im Vordergrund ein fortgeschrittenes rechtszentrales kleinzelliges Bronchialkarzinom, welches in das mediastinale Fettgewebe infiltriert war und bereits zu Karzinometastasen in den hilären und mediastinalen Lymphknoten sowie zu multiplen Tumormetastasen in der Leber geführt hatte. Daneben fanden sich Zeichen einer akuten Pankreatitis.

7a.7. S-Nr.38/90, B.H.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Nach mehreren Herzinfarkten wurde bei diesem 53 J. alt gewordenem Patienten ca. 3 Jahre vor seinem Tod eine orthotope Herztransplantation durchgeführt. Im Verlauf der folgenden 3 Jahre kam es zu mehreren Abstoßungsreaktionen und zu einer progredienten Koronararteriosklerose mit Verschluss des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie sowie zu einer zunehmenden linksventrikulären Funktionseinschränkung mit regionalen Wandbewegungsstörungen im Vorder- und Hinterwandbereich. 5 Tage vor dem Tod erfolgte die stationäre Einweisung wegen einer dekompensierten Linksherzinsuffizienz. Trotz intensiver Behandlung der Linksherzinsuffizienz und diesbezüglich klinischer Besserung stellte sich in den folgenden Tagen eine zunehmende respiratorische Insuffizienz ein. Für eine Lungenembolie lagen lungenperfusionsszintigraphisch keine Hinweise vor. Infektionserologisch fanden sich erhöhte Titer für Cytomegalievirus, Herpes simplex Virus und Toxoplasmose, wobei trotz der unter intensivmedizinischen Bedingungen sofort eingeleiteten spezifischen Therapie der letale Ausgang nicht verhindert werden konnte.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 430g schweres orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen intakten Anastomosenverhältnissen. Die Kammerwandstärke links betrug 1,2cm, rechts 0,4cm. Das Epi- und das Perikard waren ausgedehnt fächerhaft miteinander verwachsen. Im spitzennahen Bereich der Vorderwand des linken Ventrikels bestand eine ca. 4cm im Durchmesser große Infarkttnarbe mit flacher parietaler Thrombose. Die Elektroden des

implantierten bipolaren Schrittmachers waren reizlos verwachsen. Die drei Koronararterien zeigten disseminierte, z.T. bis zu 75% ige Stenosen. Im Bereich des RIVA`s war es zu einem kompletten, durch einen Thrombus bedingten, Verschuß des Lumens gekommen.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Lichtmikroskopisch ließ sich eine chronische Abstoßungsreaktion mit ausgeprägter stenosierender exzentrischer Intimafibrose im Bereich der intra- und extramuralen Herzkranzarterien nachweisen. Eine verschließende ältere, z.T. rekanalisierte Thrombose sowie eine teils exzentrische, teils konzentrische Intimafibrose mit z.T. regressiven Veränderungen fand sich im Bereich des Ramus interventricularis anterior, eine chronische Vaskulopathie mit ausgeprägter exzentrischer Intimaproliferation, regressiven Veränderungen, Cholesterinkristallen und mäßiger Vaskulitis fand sich im Bereich der rechten Herzkranzarterie.



Abb. 8: Ramus interventrikularis anterior mit obliterierender älterer, z.T. rekanalisierter Thrombose.

Es bestand eine chronisch-fibrinöse Perikarditis mit schütterem, perivaskulär akzentuierten, rundzelligen Infiltraten.

Im Myokard zeigten sich ausgeprägte, teils feinstreifige, im spitzennahen Bereich der Vorderwand konfluierende Herzmuskelnarben, in deren Umgebung disseminierte frische Herzmuskelnekrosen und schütterer, z.T. rundzellige entzündliche Infiltrate beobachtet werden konnten. Das rechtsventrikuläre Myokard wies eine vermehrte Vakatlipomatose sowie eine

deutliche bandförmige subepikardiale Fibrose auf. Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion waren nicht vorhanden.

Histopathologische Befunde des ELS

Im Bereich des AV-Knotens fand sich eine leichtgradige, im Bereich des His'schen Bündels zeigte sich eine eher mittelgradige interstitielle, z.T. auch perivaskulär betonte überwiegend feinretikuläre, z.T. jedoch auch herdförmig konfluierende Fibrose. Im zum Vorhof gelegenen Abschnitt des His'schen Bündels zeigten sich nicht mehr ganz frische Herzmuskelzellnekrosen. Eine Abräumreaktion lag noch nicht vor. Vor allem im Abgangsbereich der Schenkel stellte sich eine deutliche Rarefizierung sowie eine mäßige Atrophie der spezifischen Fasern mit beginnender Vakatlipomatose dar. Es bestanden keine Anzeichen für eine akute Abstoßungsreaktion, in allen Abschnitten des ELS fanden sich allenfalls schütterere lymphozytäre Infiltrate. Der AV-Knoten und das His'sche Bündel waren umgeben von Narbengewebe und auch im übrigen Kammerseptum ließen sich ausgedehnte flächenhafte Narbenbezirke nachweisen.

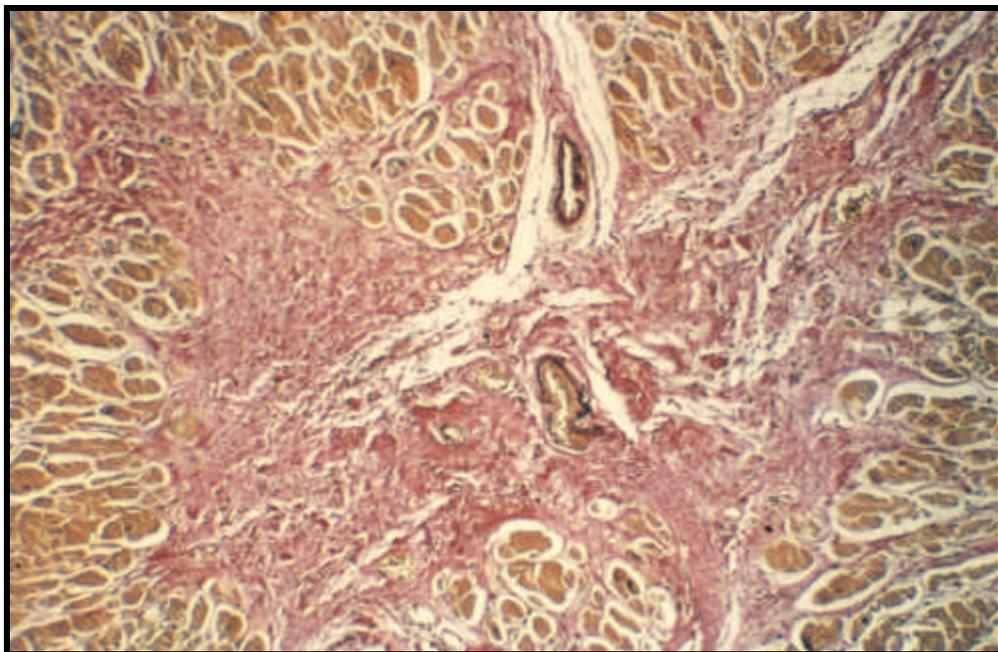


Abb. 9: His'sches Bündel mit herdförmig konfluierender Fibrose.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Es fanden sich rezidierte Pulmonalarterienembolien insbesondere der Lungenunterlappen beiderseits mit einem ausgedehnten hämorrhagischen Lungeninfarkt im Bereich des rechten Unterlappens. Infolge der immunsuppressiven Therapie war es neben einer ausgeprägten Reduktion der Hämatopoese zu einer sog. Stammfettsucht im Sinne eines Cushing-Syndroms gekommen.

7a.8. S-Nr.245/90, K.,H.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Dieser 48 jährige Patient hatte sich 10 Monate vor seinem Tode auf Grund einer dilatativen Kardiomyopathie einer Herztransplantation unterzogen.

In den folgenden Monaten kam es wiederholt zu leichteren Abstoßungsreaktionen.

Ca. 5 Monate nach der Herztransplantation erfolgte wegen eines neu aufgetretenen Adenokarzinoms im Oberlappen der rechten Lunge eine Oberlappenresektion. 2 Monate später mußte sich der Patient bei massiver Tumorfiltration und ausgedehnter lymphogener und haematogener Metastasierung einer strahlentherapeutischen Behandlung unterziehen. Der Patient verstarb nach einigen Monaten an den Folgen des fortgeschrittenen Tumorleidens.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein orthotop transplantiertes, 650g schweres Herz mit einer Kammerwanddicke links von 2,1mm und rechts von 0,6mm. Die zirkuläre Anastomose im Vorhofbereich war reizlos. Die bindegewebig fest verwachsenen Schrittmacherelektroden lagen im Bereich des rechten Vorhofes und dem spitzennahen Anteil der rechten Herzkammer. Neben ausgedehnten flächenhaften Verwachsungen des Epi- und des Perikards zeigten sich Karzinominfiltrate im Bereich des Herzbeutels sowie des Epi- und des Myokards mit mantelförmiger Ummauerung beider Ventrikel.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien.

Es fanden sich histologische Zeichen einer leichtgradigen chronisch-rezidierten Abstoßungsreaktion des Herzens mit vereinzelt, überwiegend lymphozytären Infiltraten im Bereich beider Herzkammern. Weiterhin ließen sich teils herdförmige, teils konfluierende Herzmuskelnarben, insbesondere im Bereich der Hinterwand sowie eine leichtgradige disseminierte interstitielle retikuläre Fibrose in den übrigen Wandabschnitten nachweisen. Daneben ließen sich einzelne frische Herzmuskelnekrosen beobachten. Karzinominfiltrationen fanden sich im Bereich beider Herzkammern, wobei im Bereich der linken Herzkammer bereits zentrale Nekrosen aufgetreten waren. Das Endokard war zart. Die rechte und die linke Herzkranzarterie zeigten neben geringgradigen perivaskulären Infiltraten eine herdförmige deutliche konzentrische Intimafibrose, die im Bereich der rechten Koronararterie zu höhergradigen Stenosierungen geführt hatte.

Histopathologische Befunde des ELS

Im Bereich des AV-Knoten, des His'schen Bündels als auch des linken Schenkels ließen sich, z.T. herdförmige, überwiegend lymphozytäre Infiltrate nachweisen. Daneben bestand eine leichtgradige interstitielle, retikuläre Fibrose im Bereich des AV- Knotens, eine mäßiggradige Fibrose im Bereich des His'schen Bündels und des linken Schenkels. Weiterhin hatte eine mäßiggradige Rarefizierung der spezifischen Herzmuskelfasern, vorwiegend im Abgangsbereich des linken Schenkels stattgefunden. Die Gefäße im Bereich des ELS waren sämtlich unauffällig. Das Myokard in der Umgebung des ELS zeigte eine retikuläre Fibrose sowie vereinzelte frische Herzmuskelnekrosen.

Makroskopische und histopathologische Befunde der übrigen Organe

Bei Z.n. (palliativer) Resektion des rechten Oberlappens sowie nachfolgender Radiatio wegen eines entdifferenzierten Adenokarzinoms fanden sich bis kirschgroße Karzinometastasen beider Lungen. Weiterhin zeigte sich eine ausgeprägte Pleuritis carcinomatosa mit bis mandelgroßen, z.T. konfluierenden Karzinominfiltraten im Bereich der Pleura viszeralis et parietalis beiderseits. Lymphogene und hämatogene Metastasen ließen sich in den zervikalen und mediastinalen Lymphknoten, beiden Nebennieren, der Leber, dem Peritoneum und dem Dünndarmmesenterium sowie den Brust- und Lendenwirbelkörpern nachweisen.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Es handelt sich hier um einen 59 Jahre alten Mann, bei dem ca. 2 Monate vor seinem Tod eine orthotope Herztransplantation wegen einer dilatativen ischämischen Kardiomyopathie bei koronarer 2-Gefäß-Erkrankung und Z.n. dreimaligem Myokardinfarkt durchgeführt worden war.

Ca. 1 Monat nach der Herztransplantation wurde auf Grund eines vorübergehenden neurologischen Defizits ein Kernspintomogramm veranlasst, wobei sich multiple intrazerebrale Abszesse darstellten. Unter einer antibiotischen Behandlung kam es zunächst zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik, nach einigen Tagen traten jedoch plötzlich eine Hemiparese rechts und massive Sprachstörungen auf. Bei computertomographisch diagnostizierter Massenblutung links hochparietal erfolgte eine Haematomausräumung durch eine Kraniotomie. Bei Sinusarrest und bradykardem Vorhofersatzrhythmus mußte ein VVI-Schrittmacher implantiert werden. Bei zunehmender neurologischer Verschlechterung des Patienten ließen sich im weiteren Verlauf im kranialen Computertomogramm mehrere Abszesse nachweisen, die schon zu einer Mittellinienverlagerung geführt hatten. Alle entnommenen Blutkulturen zeigten kein bakterielles Wachstum. Im Serum wurde ein leicht erhöhter Candida-Antigen-Antikörper registriert. Trotz einer antibiotischen 6fach-Medikation und einer antimykotischen Therapie mit Ancotil und Amphotericin B verschlechterte sich der Zustand des Patienten zusehens. Er verstarb ca. 2 Monate nach der Herztransplantation unter den Zeichen einer zunehmenden intrakraniellen Raumforderung.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 450g schweres, orthotop transplantiertes Herz mit einer Kammerwanddicke links von 1,5cm und rechts von 0,5cm. Die reizlose zirkuläre Anastomose im Bereich der Vorhöfe befand sich links 2,7cm und rechts 4cm oberhalb der Segelklappenebene. Das Epi- und das Perikard wiesen ausgedehnte flächenhafte Verwachsungen auf. Im spitzennahen rechtsventrikulären Myokard lag eine bindegewebig fest verwachsene Schrittmachersonde. Das Myokard sowie das Endokard waren makroskopisch unauffällig.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Es fand sich eine chronisch-rezidierte Perikarditis, mit teils diffusen, teils herdförmig akzentuierten, überwiegend lymphozytären und mononukleären Infiltraten. Im Myokard ließen sich histologisch überwiegend perivaskulär betonte, lymphozytäre Infiltrate und eine nur leichte chronische Abstoßungsreaktion mit feinstreifiger Fibrose nachweisen. Daneben zeigte sich im Bereich der Vorderwand der linken Herzkammer eine über ca. 3cm messende Herzmuskelnarbe. Auch im Bereich des Kammerseptums ließen sich herdförmig konfluente Herzmuskelnarben beobachten. Weiterhin fanden sich im Rahmen einer Pilzsepsis ausgeprägte septisch - embolische Streuherde im Myocard. Die Koronararterien wiesen eine z.T. ausgeprägte, teils exzentrische, teils konzentrische Intimaproliferation auf. Im proximalen Abschnitt des Ramus circumflexus hatte sich auf einem stenosierenden Intimapolster eine fibrinoide parietale Thrombose entwickelt.

Histopathologische Befunde des ELS

Sowohl im AV-Knoten, His'schen Bündel als auch in den Tawara-Schenkeln fanden sich leichtgradige, z.T. perivaskulär betonte, überwiegend lymphozytäre Infiltrate. Eine feinstreifige Fibrose war hier in fast allen Abschnitten nachweisbar, wobei sich insbesondere im Bereich des His'schen Bündels auch eine herdförmig konfluente Fibrose nachweisen ließ. Einzelne leere Sarkolemmschläuche fanden sich hauptsächlich im mittleren Abschnitt des linken Schenkels. Die Gefäße im Bereich des AV-Knotens und des His'schen Bündels zeigten eine mäßige konzentrische Intimaproliferation. Im Bereich des ELS fanden sich keine septisch-embolischen Streuherde.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Es fand sich ein bis 6cm messender intrazerebraler Abszeß fronto-parietal links mit einem perifokalen Hirnödem, sowie ein ca. kirschgroßer Hirnabszeß im Bereich des posterioren Corpus callosum mit Einbruch in das Hinterhorn des linken Seitenventrikels mit deutlicher Begleitmykose. Weiterhin zeigten sich septisch-embolische Streuherde im Bereich der rechten Niere bei ausgeprägter Pilzsepsis. Ferner fielen disseminierte, schockbedingte Leberzellnekrosen sowie eine infektiöse Auflockerung der Milz auf.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Bei dem 56 jährigen Patienten wurde 28 Monate vor dem Tode eine orthotope Herztransplantation wegen einer dilatativen Kardiomyopathie durchgeführt.

Ca. 2 Jahre nach der Herztransplantation war ein Plattenepithelkarzinom des Epipharynx diagnostiziert worden, das nach zwei Kursen Strahlentherapie nur palliativ reseziert werden konnte. Auch die postoperative Bestrahlungsserie brachte keinen Erfolg. In den folgenden Monaten kam es zu einer Progredienz des Lokalbefundes ohne nachweisbare Fernmetastasen. Der Patient verstarb schließlich aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Es fand sich ein 660g schweres, orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen im Bereich der Vorhofebene. Das Epi- und das Perikard waren flächenhaft miteinander verwachsen. Weiterhin zeigte sich eine regelrechte Lage einer Schrittmachersonde im apikalen Trabekelwerk des rechten Ventrikels. Beide Herzkammern wiesen eine muskuläre Wandhypertrophie auf, die Kammerwandstärke links betrug 1,5cm und rechts 0,5cm. Die rechte Herzkammer war schlaff dilatiert.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Lichtmikroskopisch zeigte sich eine chronisch-fibrosierende Perikarditis mit schütterem disseminierten lymphozytären Infiltraten. Auch im Myokard fanden sich nur vereinzelte gleichartige Infiltrate. Im Gegensatz dazu fiel eine deutliche feinstreifige Fibrose des Myokards in allen Abschnitten auf. Ferner bestand eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen. Das Endokard war zart. Während die intramuralen Koronararterienäste unauffällig erschienen, wiesen die extramuralen Koronarien eine herdförmige, überwiegend konzentrische, mittelgradige Intimafibrose, jedoch keine höhergradigen Stenosierungen auf.

Histopathologische Veränderungen des ELS

Auch im Bereich des AV- Knotens und des linken Schenkels zeigte sich lediglich eine geringgradige, im Bereich des His'schen Bündels eine eher mäßiggradige chronische Abstoßungsreaktion in Form von einzelnen interstitiellen, z.T. perivaskulär betonten lymphozytären Infiltraten sowie eine feinstreifige, im Randbereich des AV- Knotens herdförmig konfluente Fibrose. Im AV-Knoten fand sich eine leichtgradige Vakatlipomatose bei gleichzeitiger Reduktion der spezifischen Fasern. Im Abgangsbereich des linken Schenkels ließ sich eine mäßig- bis höhergradige Rarefizierung der spezifischen Fasern erkennen. Die Gefäße im Bereich des ELS zeigten außer einer leichtgradigen Intimafibrose keine pathologischen Veränderungen.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Bei Z.n. Resektion sowie Radiatio eines rechtsseitigen Pharynxkarzinoms fand sich nun ein ausgedehntes, bis 5cm mess. Karzinomrezidiv im Bereich des Hypopharynx mit ausgedehnten Tumornekrosen sowie eine Infiltration der angrenzenden Weichteile beiderseits. In den Halsgefäßen und der A. cerebri media der rechten Seite ließen sich langstreckige Thrombosen nachweisen. Sowohl fronto-temporal als auch im Bereich der Capsula interna lagen umschriebene Hirnerweichungen vor. Im Bereich beider Lungenunterlappen zeigte sich eine schwere, abszedierende und z.T. karnifizierende Bronchopneumonie.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Dieser 51 jährige Patient hatte sich ca. 13 Monate vor seinem Tode einer Herztransplantation unterzogen. Die Indikation wurde wegen einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt. Die Folgezeit war gekennzeichnet von rezidivierenden Abstoßungsreaktionen, die überwiegend mit einem Cortisonschema behandelt wurden. Etwa 13 Monate nach der Herztransplantation wurde der Patient wegen eines zerebralen Okkasionsanfalles stationär aufgenommen. Im Computertomogramm ließ sich eine hypodense Struktur, am ehesten einer Mediateilinfarzierung entsprechend, nachweisen. Zu diesem Zeitpunkt lagen keine Hinweise auf eine akute Abstoßungsreaktion vor. Etwa 1 Monat später verstarb der Patient relativ unerwartet an einem Herz- und Kreislaufversagen.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 420g schweres, orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen im Bereich der Vorhöfe, der Aorta und der A. pulmonalis. Zwischen Epi- und Perikard bestanden ausgedehnte flächenhafte Verwachsungen. Das Myokard zeigte überwiegend im Bereich der linken Herzkammer eine deutliche muskuläre Wandhypertrophie. Weiterhin ließen sich disseminierte frische Herzmuskelnekrosen nachweisen. Im Bereich des linken Herzhohes fanden sich bis zu 0,8cm messende parietale Thromben. Die Herzkranzarterien wiesen im Bereich der mittleren und peripheren Abschnitte disseminierte subtotale Stenosen auf.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Histologisch zeigte sich eine chronisch-fibrinöse Epi- und Perikarditis mit teils diffusen, teils herdförmigen, perivaskulär betonten, rundzelligen Infiltraten.

Im Sinne einer schweren akuten Abstoßungsreaktion fanden sich dichte, diffuse, z.T. herdförmig akzentuierte subepikardiale, subendokardiale, perivaskuläre und interstitielle Infiltrate in allen Abschnitten der rechten und der linken Herzkammer sowie eine ausgeprägte Vaskulitis im Bereich der intra- und extramuralen Koronararterienäste mit ausgeprägter, z.T. subtotal stenosierender Intima- bzw. Endothelproliferation und Wandnekrosen im Bereich

zahlreicher kleiner intramyokardialer Gefäße. Daneben konnten ausgedehnte, disseminierte Myozytolysen in allen Myokardabschnitten beobachtet werden. Weiterhin waren konfluierende ischämische Herzmuskelnekrosen im Bereich der linksventrikulären Hinterwand nachweisbar, insbesondere im Bereich des hinteren Papillarmuskels. Im Sinne einer deutlichen chronischen Abstoßungsreaktion fand sich eine retikuläre interstitielle Fibrose im Bereich beider Herzkammern. Die Koronararterien zeigten neben den bereits beschriebenen akuten Veränderungen auch eine chronische Abstoßungsreaktion in Form einer chronischen Vaskulopathie mit stenosierender, teils konzentrischer, teils exzentrischer Intimafibrose.

Histopathologische Befunde des ELS

Sowohl im Bereich des AV-Knotens als auch des linken Schenkels fanden sich dichte, disseminierte interstitielle, teils herdförmige, teils perivaskulär betonte rundzellige entzündliche Infiltrate. Auch einzelne Myozytolysen fielen auf. Im Bereich des His'schen Bündels waren die Infiltrate nur mäßiggradig ausgeprägt. Der AV-Knoten und das His'sche Bündel wiesen eine teils feinstreifige, teils herdförmig konfluierende Fibrose auf, wobei letztere im Randbereich des AV-Knotens besonders ausgeprägt war. Im Bereich des His'schen Bündels und des linken Schenkels zeigte sich eine mäßige Atrophie und Rarefizierung der spezifischen Fasern, eine leichtgradige Vakatlipomatose fand sich nur im Bereich des His'schen Bündels.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Eine chronische und akute Blutstauung ließ sich sowohl in den Lungen als auch in der Leber und der Milz nachweisen. Gleichzeitig fiel eine infektiöse Auflockerung der Milz auf. Daneben bestand eine mäßiggradige Arterio-Arteriolsklerose der Nieren mit einzelnen, bis 4cm messenden, alten Niereninfarkten sowie eine 1,5cm messende z.T. haemosiderotische Hirnerweichung temporal rechts.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Im Juli 1991 war bei dem 61 Jahre alten Patienten eine Herztransplantation durchgeführt worden. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine schwere Graft-Arteriosklerose. Der Patient verstarb im protrahierten Linksherzversagen bei Zustand nach ausgedehnten Myokardinfarkten.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein orthotop transplantiertes Herz mit intakten Anastomosenverhältnissen. Es zeigten sich flächenhafte Verwachsungen beider Herzbeutelblätter. Eine hochgradige Koronararteriosklerose (im Sinne einer Graft-Arteriosklerose) mit subtotal obliterierenden, spangenförmigen Verkalkungen ließ sich insbesondere im Bereich des distalen RIVA, des Ramus circumflexus, des Ramus marginalis 2 sowie des Ramus intermedius feststellen. Ausgedehnte, z.T. nicht mehr ganz frische Infarktnekrosen fanden sich im Bereich der Vorder- und Hinterwand des linken Ventrikels mit übergreifen auf die Herzspitze sowie das Kammerseptum. Ein flaches Herzwandaneurysma hatte sich im Bereich der Vorderwand sowie der Herzspitze ausgebildet. Weiterhin zeigte sich eine mäßige muskuläre Wandhypertrophie sowie eine deutliche schlaaffe Dilatation der beiden Herzkammern und beider Vorhöfe.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Lichtmikroskopisch zeigte sich eine chronische Epi- und Perikarditis. Eine chronische Abstoßungsreaktion mit retikulärer interstitieller Fibrose sowie eine chronische interstitielle Entzündung ließ sich im Bereich des links- und rechtsventrikulären Myokards nachweisen. Weiterhin fand sich eine deutliche, stenosierende Koronararteriosklerose der intramyokardialen Gefäßäste mit ausgeprägten Endothel- bzw. Intimaproliferationen sowie unterschiedlich alten, z.T. nicht mehr ganz frischen, obliterierenden Thrombosen. Der vordere und der hintere Papillarmuskel wiesen eine narbige Fibrose auf.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Insgesamt zeigte sich eine mittelgradige allgemeine Arteriosklerose mit disseminierten atheromatösen Intimabeeten, scholligen Verkalkungen sowie umschriebenen Ulzerationen, insbesondere im Bereich der distalen Bauchaorta sowie der Iliakalarterien beiderseits. Weiterhin fand sich eine mäßige bis mittelgradige Arterio- Arteriolonephrosklerose beider Nieren mit einzelnen subkapsulären Narben. Eine chronische und akute Blutstauung ließ sich sowohl in den Lungen als auch in der Leber und der Milz nachweisen. Neben einem mäßigen, chronisch-vesikulären Lungenemphysem beiderseits fanden sich eine chronisch-rezidierte, hämorrhagisch-erosive Tracheobronchitis sowie vereinzelt, disseminierte (hypostatische) bronchopneumonische Infiltrate, insbesondere in beiden Lungenunterlappen und einzelne, rezidierte Lungenarterienembolien beiderseits.

7a.13. S-Nr.115/95, B.,H.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Nach seiner Herztransplantation am 24.1.1989 mußte der 54 jährige Patient mehrfach wegen einer akuten Abstoßungsreaktion behandelt werden. Ab Dezember 1990 ließ sich bei den Herzkatheteruntersuchungen eine progrediente Koronararteriosklerose nachweisen, 1992 mußte bei einer hochgradigen längerstreckigen Stenose des mittleren bis distalen Ramus interventricularis anterior eine Ballondilatation durchgeführt werden, es verblieb nur eine geringe Reststenose. Im weiteren Verlauf trat auch eine deutliche Rarefizierung der Koronararterien 3.Ordnung der linken und der rechten Herzkranzarterie ein. Bis zu seinem Tod entwickelte sich eine chronische Herzinsuffizienz NYHA III, mehrfach mußte sich der Patient wegen einer globalen kardialen Dekompensation in stationäre Behandlung begeben. Weiterhin litt der Patient an einer progredienten Niereninsuffizienz, einem Diabetes mellitus 2b und an einer Hyperlipidämie. Am 14.5.1995 verstarb der Patient an einem plötzlichen Herz- und Kreislaufversagen.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 750g schweres, orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen. Zwischen Epi- und Perikard bestanden flächenhafte Verwachsungen. Es lag ein Zustand nach Implantation eines Herzschrittmachers vor, die intramyokardialen Schrittmacherelektroden lagen regelrecht im Bereich der rechts- und linksventrikulären Herzwand. Die linke Herzkammer und der linke Vorhof zeigten eine deutliche muskuläre Wandhypertrophie und eine schlaffe Dilatation.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Histologisch zeigte sich eine chronische fibrinöse Epi- und Perikarditis. Im Sinne einer schweren subakuten bis akuten, humoralen und zellulären Abstoßungsreaktion fanden sich disseminierte, teils diffuse, teils fokal akzentuierte, subendokardiale, perivaskuläre sowie interstitielle entzündliche Infiltrate in allen Abschnitten der rechten und der linken Herzkammer, einschließlich des Kammerseptums. Eine deutliche Vaskulitis fand sich im Bereich der intra- und extramuralen Koronararterienäste mit disseminierten intramuralen entzündlichen Infiltraten, partieller Aufsplitterung der Lamina elastica interna und der Media. Daneben ließen sich z.T. nicht mehr ganz frische Thrombosen, überwiegend im Bereich kleiner, intramuraler Koronararterienäste nachweisen. Ausgedehnte, disseminierte Myozytolysen sowie z.T. konfluente, ischämische Myokardnekrosen fanden sich überwiegend im linksventrikulären Myokard, einschließlich des Kammerseptums. Das Myokard beider Herzkammern wies eine deutliche chronische Abstoßungsreaktion mit retikulärer interstitieller Fibrose auf. Weiterhin bestand eine chronische Vaskulopathie (im Sinne einer sog. Graft-Arteriosklerose) mit z.T. subtotal stenosierender Intimaproliferation der Koronararterienäste, insbesondere im Bereich des distalen RIVA sowie im mittleren Abschnitt des Ramus circumflexus.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Sowohl eine chronische als auch eine akute Blutstauung ließ sich in den Lungen und in den parenchymatösen Organen, insbesondere der Leber und der Milz nachweisen. Weiterhin fand sich eine mittelgradige allgemeine Arteriosklerose, insbesondere im Bereich der infrarenalen Bauchaorta sowie der Iliakalarterien beiderseits (bei Diabetes mellitus 2b und Hypertonie sowie Hyperlipidämie). Die Nieren wiesen eine schwere diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson auf.

7a.14. S- Nr.221/95, H.,M.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Nach der Herztransplantation im Juni 1991 mußte der 59 Jahre alte Patient aufgrund rezidivierender Abstoßungsreaktionen mehrfach stationär aufgenommen werden, ein Schrittmacher musste auf Grund von bradykarden Herzrhythmusstörungen implantiert werden. Bis zu seinem plötzlichen Herztod am 6.10.1995 wurden außerdem ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus und eine chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert. Weiterhin war bei dem Patienten mehrfach eine Pleurodese aufgrund eines rezidivierenden Chylothorax durchgeführt worden.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 600g schweres, orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen. Das Epi- und das Perikard waren flächenhaft miteinander verwachsen, das Epikard zeigte daneben umschriebene plaqueartige Verkalkungen. Bei Z.n. Schrittmacherimplantation lag eine regelrechte Lage der intramyokardialen Schrittmacherelektroden im Bereich der rechts- und linksventrikulären Herzwand vor. Weiterhin zeigte sich eine deutliche muskuläre Wandhypertrophie und eine schlaffe Dilatation der linken Herzkammer und des linken Vorhofes.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Histologisch zeigte sich eine chronische Epi- und Perikarditis. In allen Abschnitten der rechten und der linken Herzkammer, einschließlich des Kammerseptums, fand sich eine schwere subakute bis akute, humorale und zelluläre Abstoßungsreaktion mit disseminierten, teils difusen, teils fokal akzentuierten, subendokardialen, perivaskulären sowie interstitiellen entzündlichen Infiltraten. Weiterhin ließ sich eine deutliche Vaskulitis im Bereich der intra- und extramuralen Koronararterienäste mit disseminierten intramuralen entzündlichen Infiltraten, partieller Aufsplitterung der Lamina elastica interna und der Media nachweisen. Myozytolysen bestanden teils disseminiert, teils herdförmig akzentuiert im linksventrikulären Myokard, einschließlich des Kammerseptums. Neben einer deutlichen chronischen vaskulären Abstoßungsreaktion mit retikulärer interstitieller Fibrose des Myokards beider Herzkammern zeigte sich eine chronische Vaskulopathie (im Sinne einer sog. Graft-Arteriosklerose) mit z.T. subtotal stenosierender Intimaproliferation der Koronararterienäste.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Es zeigte sich sowohl eine chronische als auch eine akute Blutstauung beider Lungen, der Leber und der Milz. Eine mittelgradige allgemeine Arteriosklerose bestand insbesondere im Bereich der infrarenalen Bauchaorta sowie der Iliakalgefäße beiderseits (bei Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie). Die Nieren wiesen eine diffuse diabetische Glomerulo-sklerose Kimmelstiel-Wilson sowie eine deutliche Arterio- Arteriolonephrosklerose auf.

7a.15. S-Nr.276/95, S.,E.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie und einer terminalen Herzinsuffizienz erfolgte am 19.3.1988 im Deutschen Herzzentrum Berlin eine Herztransplantation. Da der 57 jährige Patient in den folgenden Jahren immer wieder über rezidivierende gastrointestinale Beschwerden klagte, erfolgte eine diesbezügliche Abklärung, wobei auch ein Adenom an der Papilla vateri 1992 und tubuläre Adenome im Kolon 1995 entfernt wurden. Ab Januar 1995

mußte der Patient mehrfach aufgrund von rezidivierenden Pneumonien stationär behandelt werden, eine beidseitige Pneumonie führte dann am 23.12.1995 auch zu seinem Tod. Weiterhin hatte sich bei dem Patienten eine chronisch dekompensierte Niereninsuffizienz entwickelt, so daß er zuletzt dialysepflichtig war.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein 650g schweres orthotop transplantiertes Herz mit reizlosen Anastomosenverhältnissen. Das Epi- und das Perikard waren flächenhaft miteinander verwachsen. Die linke Herzkammer und der linke Vorhof zeigten eine deutliche Wandhypertrophie und eine schlaffe Dilatation.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Das Myokard wies eine geringgradige interstitielle Fibrose auf. Es zeigte sich eine mäßiggradige Graft-Arteriosklerose mit z.T. stenosierender Intimaproliferation der intramuralen Koronararterienäste sowie eine herdförmige geringe Perivaskulitis im Sinne einer geringgradigen chronischen Abstoßungsreaktion. Eine akute Abstoßungsreaktion ließ sich nicht nachweisen.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Neben ausgedehnten, z.T. abszedierenden und lappenfüllenden bronchopneumonischen Infiltraten fanden sich disseminierte septische bakterielle Streuherde in der Leber, die Milz war infektiös bzw. septisch aufgelockert. Weiterhin bestanden eine deutliche interstitielle Begleitnephritis sowie disseminierte frische schockbedingte Tubulusepithelnekrosen beider Nieren. Eine chronische und akute Blutstauung wiesen die Lungen als auch die Leber und die Milz auf.

7b. Fallbeschreibungen und Ergebnisse aus dem Pathologischen Institut der Universität München

7b.1. S-Nr. GH 385/86, K.,W.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Ca. 4 Monate nach der Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie mit Mitralklappenprolaps bei viraler Myokarditis erfolgte bei dem 21 Jahre alten Patienten eine orthotope Herztransplantation. Postoperativ traten eine Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörungen ein, so daß es zu diffusen Blutungen kam. Weiterhin entwickelte sich eine Pneumonie rechts parahilär. Fünf Tage nach der Herztransplantation verstarb der Patient unter den klinischen Zeichen einer Herz- und Kreislaufinsuffizienz infolge entweder der bereits erwähnten Pneumonie oder infolge einer perakuten Abstoßungsreaktion.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein orthotop transplantiertes Herz mit intakten Anastomosenverhältnissen sowie ausgedehnten, nicht mehr ganz frischen Hämatomen im Anastomosenbereich und in der basisnahen linksventrikulären Vorderwand. Daneben waren z.T. flächenhafte, subendokardiale Blutungen im Bereich des rechten Vorhofes und der rechtsventrikulären Ausflußbahn erkennbar. Außerdem zeigte sich eine ausgedehnte frische fibrinöse Perikarditis. Eine mittel- bis hochgradige Koronararteriosklerose des Ramus interventricularis anterior, eine mittelgradige Koronararteriosklerose des Ramus circumflexus und eine gering- bis mittelgradige Koronararteriosklerose der rechten Koronararterie wurden nachgewiesen.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra-und extramuralen Koronararterien

Histologisch fanden sich neben einer ausgedehnten frischen Perikarditis umschriebene Hämorrhagien im fettreichen Epikard. Außerdem waren disseminierte Einblutungen in das Myokard sowie subendokardial zu sehen, insgesamt rechts ausgeprägter als links. Es fand sich eine interstitielle feinstreifige Fibrose im Bereich der Hinterwand und des Septums sowie

eine überwiegend perivaskuläre Fibrose im Bereich der Vorderwand des linken Ventrikels. Das Myokard wies in allen Wandabschnitten nur schütterere interstitielle rundzellige Infiltrate auf. Im Bereich der Koronararterien zeigte sich eine überwiegend mittelgradige exzentrische Intimaproliferation bzw. -fibrose, die jedoch nur im proximalen Abschnitt des Ramus interventricularis anterior höhergradig stenosierend ausgebildet war.

Histopathologische Veränderungen des ELS

Lichtmikroskopisch zeigten sich auch im Bereich des His'schen Bündels und des Abgangsbereiches des linken Schenkels ausgeprägte Hämorrhagien. Entzündliche Rundzellinfiltrate waren nur vereinzelt nachweisbar. Weiterhin fand sich eine mittelgradig ausgebildete, z.T. perivaskulär betonte Fibrose vorwiegend im Bereich der Bifurkation. Sowohl im His'schen Bündel als auch im Abgangsbereich des rechten Schenkels fanden sich leere Sarkolemmschläuche. Die im His'schen Bündel gelegenen kleinen Gefäße waren durch eine mäßiggradige Intimaproliferation gekennzeichnet.

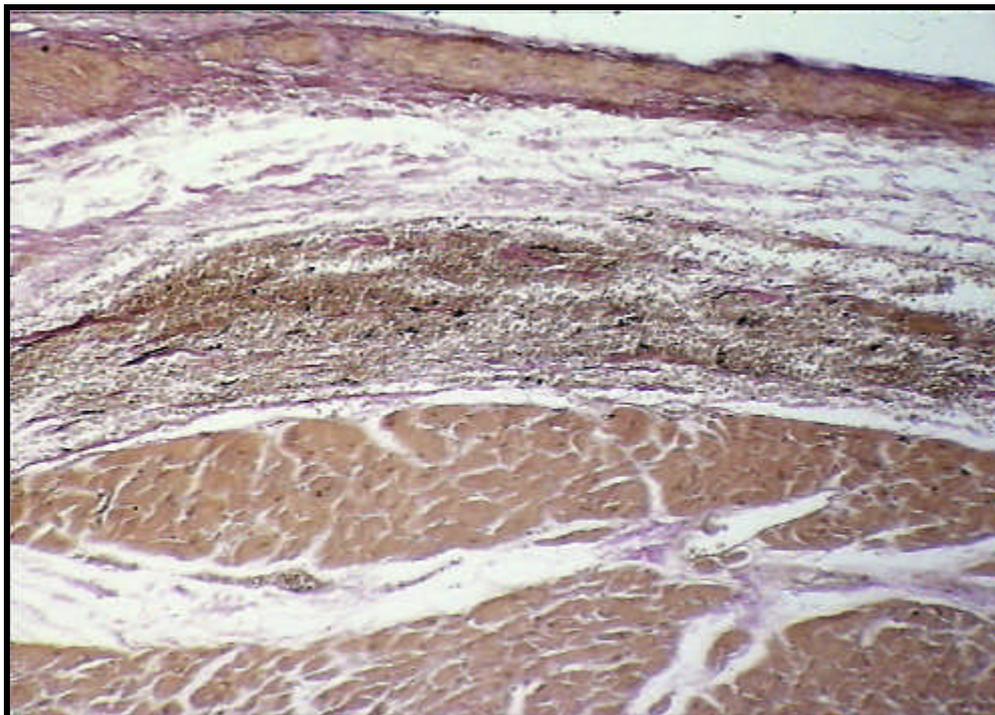


Abb. 10: Linker Tawara-Schenkel mit ausgeprägten Hämorrhagien.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

In den Lungenunterlappen beiderseits fand sich eine ausgedehnte konfluierende und abszedierende Pneumonie bei eitriger Bronchitis und Peribronchitis. Daneben bestanden Zeichen einer ausgeprägten chronischen und akuten Blutstauung sowie ausgeprägte Schockzeichen beider Lungen mit Nachweis von Knochenmarksembolien, unreifen Knochenmarkszellen und Megakaryozyten in den Lungenkapillaren. Auch beide Nieren wiesen eine ausgeprägte Schockreaktion auf. In beiden Nebennieren konnten frische Blutungen beobachtet werden.

7b.2. S-Nr. GH 9/87, S.,A.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Dieser 21 jährige Patient unterzog sich einer Herztransplantation aufgrund einer familiären dilatativen Kardiomyopathie. Am zweiten postoperativen Tag trat ein akuter Herzstillstand ein, der Patient konnte jedoch erfolgreich reanimiert werden. Bei gleichzeitigem V.a. Hirnarterienembolie entwickelte sich ein apallisches Syndrom. Sechs Wochen nach der Operation verstarb der Patient unter den klinischen Zeichen eines therapieresistenten Kammerflatterns.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Das Herz wurde orthotop transplantiert. Die Anastomosen waren intakt und reizlos. Es fand sich eine Verklebung der Perikardblätter bei fibrinöser Perikarditis, die schon ins Stadium der Organisation übergegangen war. Weiterhin bestand eine Hypertrophie des rechten und des linken Herzens mit einer Kammerwandstärke rechts von 0,6cm und links von 1,6cm. Das Foramen ovale war schlitzförmig geöffnet. Das Endokard war zart.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Histologisch fand sich eine nicht mehr ganz frische, fibrinöse Perikarditis mit dichten lymphozytären und mononukleären Infiltraten. Das Myokard wies ebenfalls dichte entzündliche, überwiegend lymphozytäre, daneben jedoch auch geringgradige plasmazelluläre interstitielle, z.T. perivaskulär und subendokardial akzentuierte Infiltrate auf. Daneben waren vermehrt eosinophile Granulozyten nachweisbar. Es fielen herdförmige, einzelne frische Herzmuskelnekrosen, mit z.T. beginnender granulozytärer Abräumreaktion auf. Weiterhin zeigte sich eine leichtgradige feinstreifige, teils fleckförmige interstitielle, teils perivaskulär akzentuierte Fibrose, insbesondere im Bereich der linksventrikulären Hinterwand und des rechten Herzens. Daneben bestand eine Proliferation hyperämischer Gefäße. Eine mittelgradige Intimaproliferation der intra- und extramuralen Gefäße ohne höhergradige Stenosierungen des Gefäßlumens konnte beobachtet werden.

Histopathologische Veränderungen des ELS

Der AV- Knoten und das His'sche Bündel wiesen dichte interstitielle, teils perivaskulär betonte, entzündliche lymphozytäre und mononukleäre Infiltrate auf. Daneben fand sich eine mittelgradige, interstitielle, z.T. perivaskulär betonte Fibrose. Die Gefäße selbst fielen durch eine mäßiggradige Intimafibrose auf. Im linken Tawara-Schenkel zeigte sich neben überwiegend herdförmigen, rundzelligen Infiltraten eine leicht- bis mittelgradige interstitielle Fibrose.

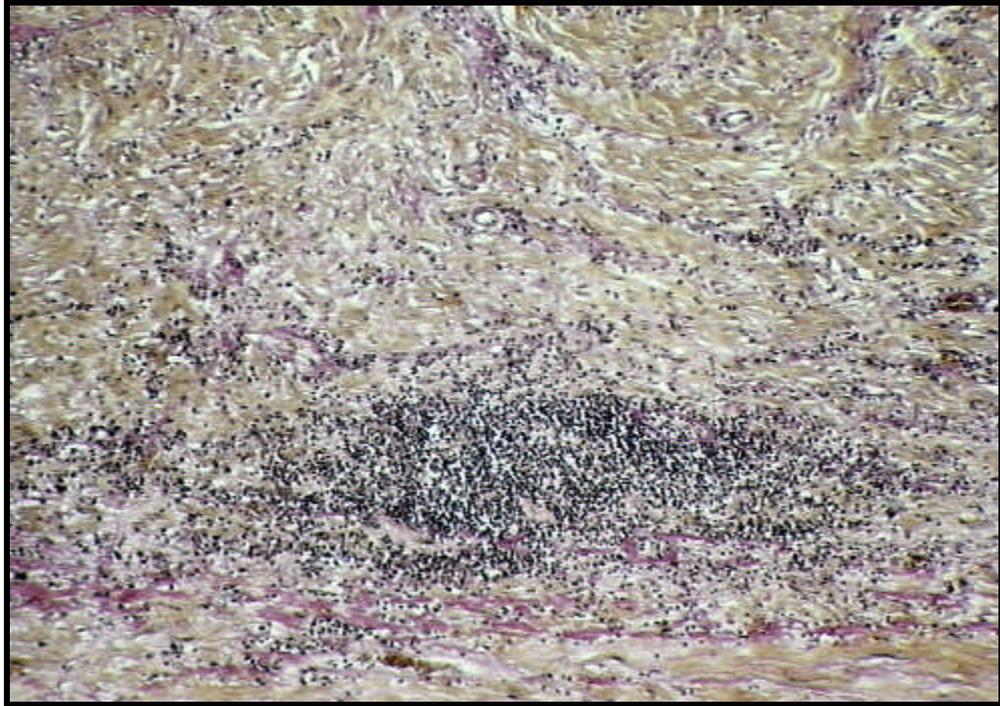


Abb. 11: Übergang AV-Knoten – His'sches Bündel mit dichten Infiltraten.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Man fand ausgedehnte Hirnrindennekrosen im Bereich des Großhirns und der Stammganglien sowie in einem geringeren Ausmaß auch im Bereich des Hirnstamms. Weiterhin bestand neben einer chronischen Lungenstauung eine geringgradige, schleimig-eitrige Bronchitis und Peribronchitis. Die Trachea wies eine skelettierende Tracheitis mit Ulcerationen der Stimmbänder auf (Z.n. Langzeitbeatmung).

7b.3. S-Nr. GH 79/88, W.,G.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Bei dem 51 jährigen Patienten erfolgte ein orthotope Herztransplantation wegen einer dilatativen Kardiomyopathie. In bioptischen Kontrolluntersuchungen des Endomyokards nach der Operation wurde lediglich eine geringgradige akute Abstoßungsreaktion festgestellt. Ca. 4

Monate nach der Herztransplantation kam es zu einer akuten Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion. Trotz hochdosierter Steroidgabe verstarb der Patient unter den klinischen Zeichen des myokardialen Pumpversagens bei vermuteter akuter Abstoßungsreaktion.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Makroskopisch fand sich ein orthotop transplantiertes Herz mit einem Gewicht von 655g und einer Kammerwandstärke der linksventrikulären Ausflußbahn von 1,6cm, rechts von 0,7cm. Die Anastomosen waren intakt und reizlos. Neben flächenhaften Verwachsungen des Epi- und des Perikards zeigte sich ein seröser Perikarderguß von 300ml. Im Abgangsbereich des Ramus interventricularis anterior und des Ramus circumflexus fanden sich deutliche Stenosen.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Histologisch fand sich eine ausgeprägte chronisch-fibrinöse Perikarditis mit disseminierten lymphoiden und geringgradigen plasmazellulären, z.T. perivaskulär betonten Infiltraten. Subepikardial waren ausgedehnte ähnliche Zellinfiltrate mit Bildung großherdiger Lymphfollikel, überwiegend perivaskulär nachweisbar. Auch im Bereich des rechts- und linksventrikulären Myokards fanden sich ausgeprägte diffuse interstitielle ähnliche Infiltrate. Einzelne frische Herzmuskelnekrosen konnten beobachtet werden. Eine deutliche retikuläre interstitielle Fibrose zeigte sich in allen Wandabschnitten des Herzens. Die Gefäße im Bereich des Myokards wiesen eine mittelgradige lockere Intimafibrosierung, jedoch keine höhergradige Stenosierung des Lumens auf. Im Bereich der rechten Koronararterie fand sich eine geringe Intimafibrose, während in den abgangsnahen Bereichen des Ramus circumflexus und des Ramus interventricularis anterior hochgradig stenosierende Schaumzellbeete und lockere Fibrosierungen der Gefäßintima nachgewiesen werden konnten.

Histopathologische Veränderungen des ELS

Der AV- Knoten und das His'sche Bündel zeigten dichte interstitielle rundzellige Infiltrate. Weiterhin fanden sich frische Myozytolysen und eine disseminierte vakuolige Degeneration der spezifischen Herzmuskelzellen. Die Infiltrate im Bereich des linken Schenkels waren etwas geringer ausgeprägt. Der AV-Knoten und das His'sche Bündel wiesen eine mittel- bis höher-gradige, interstitielle, z.T. perivaskulär betonte, der linke Schenkel nur eine geringe inter-stitielle Fibrose auf.

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Neben einer ausgeprägten akuten und chronischen Lungenstauung lagen Zeichen einer mittelgradigen, sekundären pulmonalen Hypertonie mit Hypertrophie und Fibrosierung der Gefäßmedia und der Intima mittlerer und kleinerer Pulmonalarterienäste sowie der Interalveolarsepten vor. Beide Nieren zeigten eine ausgeprägte Schockreaktion, die Nebennierenrinden wiesen frische Blutungen auf.

7b.4. S-Nr. 119/88, M.,A.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Der mit 35 Jahren verstorbene Patient hatte sich aufgrund einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie einer orthotopen Herztransplantation unterzogen. 20 Monate später war eine Laryngektomie mit einer Neck dissection und nachfolgender Bestrahlung wegen eines Larynxkarzinoms erforderlich. Innerhalb von vier Monaten entwickelte sich eine Karzinometastase in einem Lymphknoten des linken Kieferwinkels. Die immunsuppressive Therapie wurde auf lediglich 5mg Prednison reduziert. Der Patient verstarb 26 Monate nach der Herztransplantation.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Bei Z.n. orthotoper Herztransplantation waren die Anastomosenverhältnisse im Bereich der Vorhöfe, der Arteria pulmonalis und der Aorta ascendens intakt und reizlos. Es bestand eine mittelgradige Herzmuskelhypertrophie mit einem Herzgewicht von 440g und einer Kammerwandstärke der linksventrikulären Ausflußbahn von 1,5cm, rechts von 0,5cm. Ca. 3,5cm nach dem Abgang fand sich eine 85%ige Lumenstenosierung der rechten Koronararterie. Die Stenosierung wurde durch einen alten Thrombus auf dem Boden eines Atherombeetes mit teilweise vollständiger Wandvernarbung und aneurysmatischer Wandaussackung verursacht.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Das Epikard wies eine ausgeprägte Fibrose auf. Im Myokard fand sich nur eine diskrete feinretikuläre interstitielle Fibrose, die perivaskuläre Fibrose war mittelgradig ausgeprägt. Entzündliche Infiltrate fanden sich kaum. Die linke Koronararterie stellte sich bis auf eine geringe Intimafibrosierung unauffällig dar, die rechte Koronararterie war im proximalen Abschnitt durch eine hochgradige Lumeneinengung, bedingt durch einen alten Thrombus auf dem Boden einer exzentrischen Intimafibrose gekennzeichnet.

Histopathologische Veränderungen des ELS

Im AV- Knoten, im His'schen Bündel und auch im Abgangsbereich des linken und rechten Schenkels fand sich eine mittelgradige interstitielle retikuläre Fibrose sowie eine Atrophie der spezifischen Zellen bzw. Fasern mit z.T. leeren Sarkolemmschläuchen. Insgesamt zeigten sich nur schütterere entzündliche rundzellige Infiltrate. Im mittleren Abschnitt des linken Schenkels ließen sich aufgetriebene Purkinjefasern nachweisen. Das dem linken Schenkel angrenzende Myokard wies schütterere, überwiegend herdförmige, entzündliche lymphozytäre und mononukleäre Infiltrate auf.

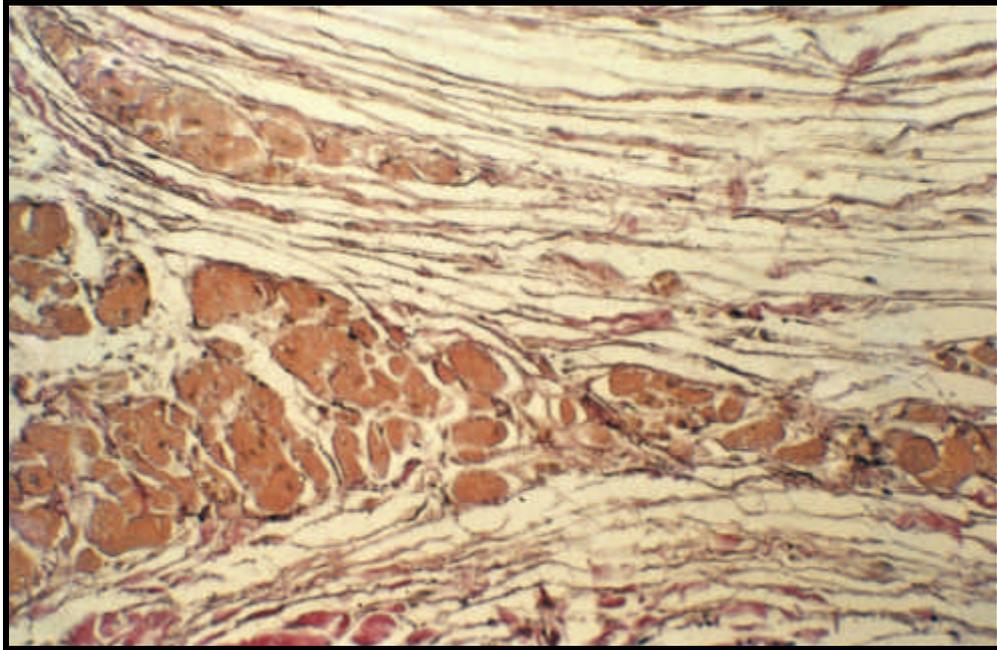


Abb. 12: Linker Tawara-Schenkel mit ausgeprägter vakuoliger Degeneration der spezifischen Herzmuskelzellen

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

Bei den Befunden der übrigen Organe standen diejenigen des Tumorleidens im Vordergrund. Es fanden sich Metastasen eines entdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms in der Umgebung der Halsgefäße beiderseits mit partieller Tumorummauerung, in Lymphknoten des linken Kieferwinkels und in supraklavikulären sowie mediastinalen Lymphknoten. Hämatogene Fernmetastasen wurden im Bereich des Magens und der rechten Niere gefunden. Weiterhin bestand eine tracheo-oesophageale Fistel mit skelettierender eitriger Tracheobronchitis sowie eine Brochopneumonie, insbesondere im Bereich der Lungenunterlappen beiderseits mit einem kleinen Abszeß im Bereich des rechten Mittellappens. Daneben wurden Zeichen einer Lungencalcinose sowie rezidierte Lungenembolien bei Thrombosen in der Vena cava superior, der V. femoralis und der V.iliaca beidseits gefunden.

Vorgeschichte und klinischer Verlauf

Der 43 jährige Patient hatte sich wegen einer dilatativen Kardiomyopathie einer Herztransplantation unterzogen. Aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion mußte die immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A zunehmend reduziert werden. Fünf Jahre nach der Herztransplantation erlitt der Patient einen akuten Kreislaufkollaps. Reanimationsversuche blieben erfolglos. Klinisch bestand der Verdacht auf einen frischen Myokardinfarkt. Anamnestisch war in den Monaten vor seinem Tode ein gesteigerter Alkoholkonsum eruierbar.

Makroskopische pathologisch-anatomische Befunde des Herzens

Bei der Obduktion zeigten sich unauffällige Anastomosenverhältnisse sowie hochgradige Verwachsungen des Perikards. Es fand sich eine hochgradige linksventrikuläre und auch eine geringgradige rechtsventrikuläre Herzmuskelhypertrophie mit einer Kammerwandstärke von 1.8cm in der linksventrikulären und 0,4cm in der rechtsventrikulären Ausflußbahn. Das Herzgewicht betrug 720g. Weiterhin wiesen alle drei Koronararterien, insbesondere im proximalen Abschnitt, eine hochgradige Koronararteriosklerose auf, wobei sich in einem Marginalast der rechten Koronararterie im Bereich der linkslateralen Herzhinterwand auch eine subtotale Stenose nachweisen ließ.

Histopathologische Befunde des Myokards und der intra- und extramuralen Koronararterien

Das Epikard zeigte eine ausgeprägte Fibrose. Im Myokard fand sich eine ausgeprägte grobfleckige, teils retikuläre, teils perivaskulär betonte Fibrose in allen Wandabschnitten mit Betonung der Herzhinterwand. Hier waren auch frischere, fleckförmige Herzmuskelnekrosen mit deutlicher Abräumreaktion und in deren Randbereich vereinzelte frische Myozytolysen nachweisbar. Frischere und ältere Herzmuskelzellnekrosen der Papillarmuskeln ließen sich im Bereich der Herzhinterwand beobachten. Insgesamt stellte sich linksventrikulär eine hochgradige, rechts eine geringgradige Hypertrophie des Myokards dar. Die rechte und die linke Koronararterie wiesen im gesamten Verlauf eine deutliche Intimaproliferation bzw. -fibrose mit z.T. großen atheromatösen Polstern auf, die bereits in einigen Abschnitten zu einer subtotalen Stenosierung des Lumens geführten hatten.

Histopathologische Veränderungen des ELS

Lichtmikroskopisch fanden sich dichte, interstitielle, lymphozytäre und geringgradige plasmazelluläre Infiltrate sowohl im Bereich des AV- Knotens, des His'schen Bündels und des linken Schenkels sowie eine mittelgradige bis ausgeprägte streifige Fibrose in diesen Bereichen. Der AV- Knoten war besonders auffällig durch eine deutliche Atrophie der spezifischen Zellen, der linke Schenkel fiel durch eine deutliche Rarefizierung der Purkinjefasern auf.



Abb. 13: His'sches Bündel mit mittelgradiger streifiger Fibrose

Makroskopische und histologische Befunde der übrigen Organe

An den Nieren zeigten sich Veränderungen, die mit einer Cyclosporin A bedingten Schädigung einher gehen könnten. Beide Nieren waren vergrößert, zeigten neben einer ausgeprägten Schockreaktion feingranuläre und grobnarbige Oberflächenveränderungen und streifige Narbenfelder mit interstitiellen lymphozytären Infiltraten bei ausgeprägten arterioarteriolosklerotischen Veränderungen. Neben einem ausgeprägten Lungenödem wiesen auch die übrigen parenchymatösen Organe Zeichen einer akuten Stauung auf.

8. Diskussion

8.1. Diskussion der morphologischen Befunde am Erregungsleitungssystem nach Herztransplantation

Von den insgesamt 20 untersuchten Herzen wiesen 11 entweder eine chronisch-rezidivierende oder eine akute Abstoßungsreaktion auf.

Bei 20 Herzen wurden der AV-Knoten, das His-Bündel und die Tawara-Schenkel histologisch beurteilt, wegen der besonderen anatomischen Gegebenheiten gelang es jedoch nur zweimal den Sinusknoten darzustellen.

Die akuten Abstoßungsreaktionen waren gekennzeichnet durch fast ausschließlich rundzellige Infiltrate, die mit Ausnahme von drei Fällen das Myokard und das Erregungsleitungssystem in gleichem Ausmaß betrafen. Hierin stimmen unsere Ergebnisse mit denen von FOERSTER (1992) und KITAMURA et al. (1992) überein. CALZOLARI et al. (1999) machten ebenfalls die gleichen Beobachtungen, jedoch mit dem Unterschied, daß das His'schen Bündel nur in geringerem Maße in Mitleidenschaft gezogen worden war als das übrige Gewebe. Gleichzeitig fand sich im Bereich des AV-Knotens und des His-Bündels eine z.T. ausgeprägte Kapillarproliferation sowie eine meist nicht stenosierende Intimaprolieration der AV-Knotenarterie.

In einem Fall ließ sich eine vollständige Thrombosierung der AV-Knotenarterie nachweisen. In den Fällen S-Nr.201/89 und S-Nr.333/89 zeigte das Arbeitsmyokard dichtere Infiltrate als das ELS, gleichartige Beobachtungen waren von STOVIN und HEWITT (1986) beschrieben worden. Im Gegensatz dazu kamen BIEBER und STINSON (1970) sowie CHANG (1991) an Hand ihrer Fälle zu dem Ergebnis, daß die Infiltrate im Erregungsleitungssystem (ELS) ausgeprägter sind als im Arbeitsmyokard. Fall S-Nr.159/91 wies ebenfalls dieses Verteilungsmuster auf.

Die Beurteilung der Sinusknoten, sowohl des Empfänger- als auch des Spendersinusknotens hinsichtlich einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion gestaltete sich schwierig, da trotz eines korrekten chirurgischen Vorgehens die Sinusknoten einem operativen Trauma aufgrund ihrer Nähe zur chirurgischen Nahtlinie ausgesetzt waren und im Einzelfall kaum zu unterscheiden war, ob pathologische Veränderungen sekundär durch das Trauma oder eine Abstoßungsreaktion bedingt waren.

Bei einem Patienten (S-Nr.225/87) fanden sich im Sinusknoten nur geringe rundzellige Infiltrate bei einer ansonsten eher leicht- bis mäßiggradigen Abstoßungsreaktion. Die Sinusknotenarterie im Fall S-Nr.201/89 zeigte eine ausgeprägte Vaskulitis und Perivaskulitis mit besonders dichten Infiltraten im Bereich der Intima und der Adventitia.

Die Infiltrate im Bereich des AV-Knotens, des His`Bündels und der Tawara-Schenkel waren vorwiegend disseminiert interstitiell, z.T. aber auch herdförmig perivaskulär ausgebildet. In einem Fall (S-Nr.310/89) fanden sich im Randbereich des His`schen Bündels lymphfollikelartig angeordnete Infiltrate.

Die Beobachtung von STOVIN und HEWITT (1986), daß die akute Abstoßungsreaktion häufiger im Bereich der Schenkel als im His`schen Bündel und dort wieder häufiger als im AV-Knoten stattfindet, konnten wir durch unsere Untersuchungen nicht bestätigen. In 6 Fällen war die akute Abstoßungsreaktion in den Schenkeln geringer und nur in 3 Fällen stärker ausgeprägt als im AV-Knoten.

STOVIN u. HEWITT (1986) beobachteten, daß die Sinusknoten oft fibrotische Veränderungen, Kalzifikationen oder Nekrosen aufwiesen, die auf eine Ischämie perioperativ oder eine chirurgisch induzierte Schädigung der entsprechenden Blutversorgung, wie z. B. eine stenosierende Intimafibrose der zuführenden Arterie zurückzuführen waren (CALZOLARI et al. 1999).

Die von uns untersuchten Sinusknoten zeigten eine vermehrte Fibrosierung des Knotens sowie eine mäßiggradige Rarefizierung der Purkinjefasern. Wie bereits weiter oben erwähnt, ist es schwierig zu differenzieren, ob diese Veränderungen sekundär durch ein chirurgisches Trauma oder durch eine chronische Abstoßungsreaktion bedingt waren. Ähnliche Schwierigkeiten boten sich auch FOERSTER (1992).

Bei der chronischen Abstoßung beobachteten wir im Bereich des AV-Knotens eine meist retikuläre, feinstreifige interstitielle Fibrose, die z.T. perivaskulär betont war. In einigen Fällen war die Fibrose auch herdförmig konfluiert. In drei Fällen zeigte sich in unterschiedlichem Ausmaß eine Rarefizierung der spezifischen Fasern und eine dementsprechend ausgeprägte Vakatlipomatose.

Eine ausgeprägte Atrophie der spezialisierten Zellen des AV-Knotens ließ sich nur in einem Fall nachweisen.

Im Vergleich zum AV-Knoten war die chronische Abstoßungsreaktion im His`schen Bündel neben einer gleichartigen Fibrose durch eine stärkere Reduktion und Degeneration der spezifischen Fasern mit dementsprechendem Nachweis von leeren Sarkolemmschläuchen und einer Vakatlipomatose gekennzeichnet.

Bei Betrachtung der Tawara-Schenkel ließen sich 2 Tendenzen an Hand unserer Fälle ausmachen:

- 1) Das Ausmaß der Fibrose stimmte in AV-Knoten, His´Bündel und den Tawara-Schenkeln überein
oder war im AV-Knoten ausgeprägter als in den Tawara-Schenkeln des ELS.
- 2) Die Atrophie und Reduktion der spezifischen Fasern nahm im Bereich der Schenkel zu.

8.2. Diskussion der morphologischen Befunde am Koronargefäßsystem

In einigen Fällen fand sich im Sinne einer chronischen Abstoßungsreaktion eine z.T. subtotal obliterierende konzentrische Intimafibrose der AV-Knotenarterie. Gleichartige pathologische Veränderungen konnten auch von einigen anderen Autoren beobachtet werden (BIEBER und STINSON (1970), STOVIN und HEWITT (1986), sowie CHANG et al. (1991)). STOVIN und HEWITT stellten sogar die Behauptung auf, daß die Sinus- und die AV-Knotenarterie eher von der chronischen Abstoßungsreaktion betroffen seien als die Arterien des normalen Arbeitsmyokards. Diese Behauptung ließ sich durch unsere Untersuchungen nicht stützen. BILLINGHAM (1992), HONG et al. (1994), DAY (1996) und VALENTINE (1996) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Graft-Arteriosklerose meist alle Abschnitte der Koronargefäße in Mitleidenschaft zieht, wobei VALENTINE auch von einzelnen Fällen berichtete, in denen nur die intramyokardialen Arteriolen in Mitleidenschaft gezogen waren. Ein weiteres Zeichen der Graft-Arteriosklerose ist das Fehlen von koronaren Kollateralen (S-Nr.115/95). FOERSTER, STEWART, DAY und VALENTINE fanden als Zeichen einer chronischen Abstoßungsreaktion im Bereich der intramuralen Arterien und der AV-Knotenarterie eine eher proliferative Arteriopathie mit einer konzentrischen und symmetrischen Zunahme der glatten Muskelzellen und einer fibrozellulären Intimaproliferation, während sich Veränderungen im Sinne einer konventionellen Atherosklerose vorwiegend im Bereich der großen intramuralen und epikardialen Äste der Koronararterien zeigte. Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von PUCCI et al.(1990). Sie beobachteten, daß die Herzen der Patienten, die 2 Jahre nach der Herztransplantation verstarben eine eher charakteristische konzentrische Koronarerkrankung aufwiesen während die Herzen der Patienten, die erst einige Jahre nach der Herztransplantation verstarben eine okklusive Koronarkrankheit im Sinne der üblichen Atherosklerose zeigten.

In Übereinstimmung mit mehreren Autoren (BIEBER und STINSON 1970, BILLINGHAM 1992, STEWART 1991, REICHENSPURNER 1992, SYMMERS 1995, BILLINGHAM 1996, DAY 1996, VALENTINE 1996, WAHLERS 1996, SCHARF 2000) kamen wir zu dem Schluß, daß die Transplantationsvaskulopathie den limitierenden Faktor bei Langzeittransplantierten darstellt.

8.3. Diskussion der morphologischen Befunde am Erregungsleitungssystem im Vergleich mit elektrokardiographischen Veränderungen

Theoretisch müßten im EKG von Herztransplantierten zwei P-Wellen zu sehen sein, die unabhängig voneinander auftreten. Die eine P-Welle wird verursacht durch den in situ verbliebenen Empfänger-Sinusknoten, der zwar innerviert wird, der jedoch seine Blutversorgung über die Koronararterien verloren hat und nur noch über bronchiale Kollateralen versorgt wird. Die zweite P-Welle entspringt dem Spendersinusknoten, der zwar denerviert, aber dessen Blutversorgung über die Koronararterien erhalten ist.

In den von uns untersuchten Fällen ließen sich elektrokardiographisch in keinem einzigen Fall zwei P-Wellen nachweisen. Diese Feststellung läßt sich am ehesten darauf zurückführen, daß sowohl Empfänger- als auch Spendersinusknoten in der Nähe der chirurgischen Nahtlinie der Vorhöfe liegen und somit einem gewissem Operationstrauma ausgesetzt sind (BIEBER 1969 u. 1970, ROSSI 1990 etc.). Histologisch fanden sich in früheren Arbeiten Haemorrhagien und mechanische Schäden in Form von Kontrakturbändern in den Sinusknotenregionen bei frisch transplantierten Patienten.

ROSSI hat bereits 1990 beschrieben, daß es bei Herztransplantierten zu einem doppelten Sick-Sinus-Syndrom kommen kann, indem der Impuls des Empfänger-Sinusknotens nicht über die chirurgische Naht übergeleitet wird und die Erregungsleitung einzig und allein vom Spender-Sinusknoten abhängt. Bei einer Dysfunktion des letzteren kann dann eine relative Bradykardie auftreten. Da das Spenderherz denerviert ist, sind die niedrigeren Zentren nicht in der Lage, einen ausreichenden Ersatzrhythmus aufrechtzuerhalten und es kann in der Folge zu einem Herzstillstand kommen. DI BIASE und Mitarbeiter (1991) nannten vier prädisponierende Faktoren, die eine Bradyarrhythmie nach Transplantation hervorrufen könnten:

- 1) Ischämiezeit des Spenderherzens
- 2) Abstoßungsverlauf
- 3) Einsatz von bradykardisierenden Medikamenten
- 4) Anatomie der Blutversorgung des Sinusknotens

Die ersten 3 Faktoren waren bei den Herztransplantierten mit und ohne Schrittmacherpflichtigkeit gleich.

Angiographisch ließ sich jedoch feststellen, daß bei den Patienten mit Bradyarrhythmien die Blutversorgung der Sinusknoten durchtrennt worden war und diese Tatsache somit einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung von Bradyarrhythmien darstellt. MARTI und Mitarbeiter (1991) fanden, daß bei 2 Patienten mit ausgeprägter Sinusknotendysfunktion, die noch vier Wochen nach der Transplantation bestand, sich diese innerhalb der nächsten 4 Monate spontan zurückbildete.

Bei unseren eigenen Fällen fiel auf, daß in den meisten Fällen bereits im Rahmen der Herztransplantation ein Schrittmacher implantiert worden war, nur in einem Fall (S330/90) mußte ein Schrittmacher aufgrund eines Sinusarrestes und bradykarden Vorhoffarrhythmien einige Wochen nach der Herztransplantation implantiert werden.

DI BIASE und Mitarbeiter beschrieben 1991 schon, daß 41 Patienten postoperativ einen permanenten Schrittmacher erhielten und daß 12 Monate später bei 50% noch eine Bradykardie bestand. An Hand der uns vorliegenden Elektrokardiogramme konnten wir feststellen, daß in allen Duisburger Fällen, abgesehen von der perioperativen Periode, in den letzten Monaten, Wochen bzw. Tagen vor dem Tod keine Schrittmacherpflichtigkeit bestand (Tabelle 3). In den meisten Fällen fand sich eine Sinustachykardie mit Frequenzen zwischen 100-120 Schlägen pro Minute. Elektrokardiogramme vom Todestag der Patienten liegen uns leider nicht vor, so daß eine Beurteilung, ob z.B. im Fall S-Nr.159/91 die schwere akute Abstoßungsreaktion des ELS zu therapieresistenten Herzrhythmusstörungen geführt hat, nicht erfolgen kann. VALENTINE, ROBBINS und THEODORE (1996) berichteten, daß bei einer milden Abstoßungsreaktion meistens eine Sinustachykardie vorlag. GRINSTEAD et al. berichteten 1991 über einen herztransplantierten Patienten, der plötzlich eine progressive Bradykardie, endend in einer Asystolie entwickelte. Bei der Autopsie zeigte sich eine koronare Arteriopathie, die sowohl die epikardialen als auch die kleinen intramyokardialen Gefäße betraf, sowie eine nur milde Abstoßungsreaktion. Nach Ansicht der Autoren war eine Ischämie die Ursache für den plötzlichen bradykarden Herztod. Hypothetisch könnte die prophylaktische Implantation eines permanenten Schrittmachers einem bradykarden plötzlichen Herztod vorbeugen und das Überleben eines herztransplantierten Patienten mit koronarer Herzkrankheit verbessern.

In einem Fall (S-Nr.201/89) mit deutlicher Rarefizierung und Atrophie der spezifischen Fasern im Bereich der Tawara-Schenkel ließ sich ein kompletter Rechtsschenkelblock nachweisen (Abb.19), in 2 Fällen (S-Nr.330/90, S-Nr.38/90) zeigte sich bei Rarefizierung der spezifischen Fasern im linken Schenkel ein linksanteriorer Hemiblock und bei gleichartigen Veränderungen im Abgangsbereich des rechten Schenkels ein inkompletter Rechtsschenkelblock. Gao et al. berichteten 1991, daß im ersten Jahr nach der Herztransplantation ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock als häufigste Repolarisationsstörungen auftraten und daß diese nicht im Zusammenhang mit einer Abstoßungsreaktion standen. CALZOLARI et al. (1999) untersuchten die EKG's von 16 Herztransplantierten. 9 davon zeigten eine akute, 2 eine chronische und 5 keine Abstoßungsreaktion. Bis auf einen Fall zeigte sich entweder ein inkompletter oder ein kompletter Rechtsschenkelblock. 3 der 9 Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion wiesen neben einem inkompletten bzw. kompletten Rechtsschenkelblock einen AV-Block 1. Grades auf. Histologisch fand sich in diesen Fällen eine ausgeprägte Abstoßungsreaktion im Bereich des AV-Knotens. 2 dieser Patienten starben an einem plötzlichen Herztod, elektrokardiographisch ließ sich eine Asystolie feststellen. Ein AV-Block 1. Grades im Verlauf einer akuten Abstoßung könnte somit auf eine ausgeprägte Beteiligung des Erregungsleitungssystems mit drohendem Herzstillstand hinweisen. In einem Fall, der von FOERSTER (1992) beschrieben wurde, entwickelte sich am 57.Tag nach der Herztransplantation ein progressiver Rechtsschenkelblock, der Patient verstarb plötzlich einen Tag später. Histologisch fanden sich ausgeprägte lymphozytäre Infiltrate im kaudalen Anteil des atrialen Septums, des AV-Knotens und des rechten Schenkels, im Myokard zeigten sich keine Zeichen einer akuten Abstoßung. Hieraus könnte man den Schluß ziehen, daß bei neu auftretenden Arrhythmien und Schenkelblockbildern auch bei negativen Endomyokardbiopsien eine erweiterte Immunsuppression, eine Schrittmacherimplantation oder beides indiziert ist.

Im Gegensatz dazu fanden sich in Fall S-Nr.159/91, in dem das Erregungsleitungssystem ausgeprägte Zeichen einer chronischen und akuten Abstoßungsreaktion aufwies, bis auf eine Sinustachykardie mit Frequenzen um 120 Schläge pro Minute keine Erregungsausbreitungs- oder -rückbildungsstörungen sowie Herzrhythmusstörungen. Auch FOERSTER beobachtete, daß einige Patienten keine signifikanten elektrokardiographischen Veränderungen trotz einer ausgeprägten akuten Abstoßungsreaktion im ELS zeigten und deutete dies als eine Art Reservekapazität. LIEM et al. (1990) machten die Beobachtung, daß insbesondere atriale Tachyarrhythmien mit einer akuten Abstoßung assoziiert sind.

CHANG et al. hielten eine Interpretation der pathologischen EKG-Veränderungen nach Herztransplantation für schwierig, da sie einerseits zwar durch eine Abstoßungsreaktion bedingt sein könnten, andererseits jedoch auch die Möglichkeit besteht, daß ihr Ursprung in

einer myokardialen und/oder nodalen Ischämie als Ergebnis einer ausgeprägten Arteriosklerose liegen könnte.

BUTMAN et al. (1990) vermuteten aufgrund ihrer Untersuchungen an prae- und posttransplantaren EKG's, daß eine nach der Herztransplantation neu aufgetretene Rechtsherzverspätung schon allein durch die Rotation des Herzens in seiner Längsachse, also einer Verschiebung der praekordialen Übergangszone nach links, bedingt sein könnte. Ein struktureller Schaden müßte demnach nicht immer vorliegen. Auch die Ergebnisse von SANDHU et al. (1990) und YAMAMOTO et al. sprechen für eine eher benigne Natur der Schenkelblockbilder. YAMAMOTO et al. führten wiederholt 12-Kanal EKG's an 13 Patienten durch, von denen 12 Patienten entweder einen sporadischen, einen progressiven, einen persistierenden oder einen fluktuierenden Schenkelblock zeigten. Das Auftreten stand in keinem Fall in einer Beziehung zu einer chronischen Abstoßung, einer katheterbedingten Schädigung, einer rechtsventrikulären Druck- oder Volumenüberlastung, der linksventrikulären Funktion oder der Länge der Ischämiezeit des Spenderherzens. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Auftreten eines Schenkelblockbildes und der Morbidität und Mortalität des Empfängers.

Tabelle 4**EKG-Veränderungen**

S- Nr.	zeitl. Abstand EKG - Todestag	Beschreibung des EKG's
S 201/89	ca. 1,5 Monate	Normfrequenter Sinusrhythmus(SR), Steiltyp, kompletter Rechtsschenkelblock(RSB), unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen
S 310/89	ca. 1 Monat	Normfrequenter SR mit AV- Block 1. Grades, Rechtstyp, präterminal neg. T-Wellen in 2,3,aVF- V.a. inferiore Ischämie
S 333/89	23 Tage	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 150/min., Rechtstyp, inkompletter RSB,
S 9/90	1Tag	Normfrequenter SR, Linkstyp, inkompletter Linksschenkelblock(LSB)
S38/90	1 Tag	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 106/min., Steiltyp, inkompletter RSB, unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen, V.a. alten Septuminfarkt
S245/90	ca. 2 Monate	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 113/min., Steiltyp
S330/90	9 Tage	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 106/min., überdrehter Linkstyp, Links-anteriorer Hemiblock
S 54/91	19 Tage	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 105/min., Linkstyp, unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen
S159/91	14 Tage	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 111/min., Linkstyp, unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen
S115/95	40 Tage	Sinustachykardie mit einer Herzfrequenz von 142/min, periphere Niedervoltage, Unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen, RS-Umschlag erst bei V6
S276/95	2 Tage	Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von 92/min, Linksanteriorer Hemiblock, inkompletter Rechtsschenkelblock

8.4. Diskussion der morphologischen Befunde am Arbeitsmyocard

Bereits in zahlreichen früheren Studien wurde die Entwicklung einer Hypertrophie des Myokards nach Herztransplantation beschrieben. Auch in unseren Fällen ließ sich eine z.T. ausgeprägte Hypertrophie des Myokards nachweisen. Die Ursache der Hypertrophie ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Frühere morphologische Studien legten nahe, daß die Myokardhypertrophie mit der Ischämiezeit des Spenderherzens zum Zeitpunkt der Transplantation in Verbindung steht (IMAKITA 1987). Andere Studien konnten diese Assoziation nicht herstellen (STOVIN 1987). Auch die Vermutung, daß die Hypertrophie mit einer Cyclosporin-Immunsuppression assoziiert ist - eine häufige Nebenwirkung der Cyclosporintherapie ist die Entwicklung einer systemischen Hypertonie - ließ sich in drei Studien nicht bestätigen (IMAKITA 1987, STOVIN 1987, ROWAN 1990).

Der Quilty-Effekt wurde bereits ausführlich von mehreren Autoren (BILLINGHAM 1988, 1996, RADIO 1991, TAZELAAR 1992, SYMMERS 1995) beschrieben. Hierbei handelt es sich um dichte flache bis knötchenförmige Infiltrate, die vorwiegend aus T-Lymphozyten sowie einigen B-Lymphozyten und Plasmazellen bestehen. Diese Infiltrate sind im Endokard und im benachbarten Myokard bei 15% der Patienten zu finden, die mit Cyclosporin behandelt werden. Im Fall S-Nr. 247/86 ließ sich ein solcher Effekt nachweisen. Die meisten Autoren vertreten die Meinung, daß der Quilty-Effekt unabhängig von einer Abstoßungsreaktion auftritt und keine Behandlung erfordert. Im Gegensatz dazu schloß PARDO-MINDAN (1991) aufgrund seiner Untersuchungen, daß der Quilty-Effekt sehr wohl eine Manifestation der akuten Abstoßungsreaktion darstellt und somit auch einer adäquaten Therapie bedarf.

In Bezug auf die übrigen morphologischen Veränderungen bei akuter und chronischer Abstoßungsreaktion des Arbeitsmyokards ergaben sich im Vergleich mit früheren Studien keine neuen Erkenntnisse.

8.5. Diskussion der morphologischen Befunde an den übrigen Organen

In einem unserer Fälle (S-Nr. 201/89) war trotz des Nachweises eines hochdifferenzierten Plasmozytoms in der Beckenkammbiopsie eine Herztransplantation aufgrund einer fortschreitenden Herzinsuffizienz bei restriktiver Kardiomyopathie durchgeführt worden. Der Nachweis einer Amyloidose ließ sich vor der Herztransplantation weder in den Beckenkamm-, den Rektum- noch in den Myokardbiopsien führen. Überraschenderweise konnte bei der Autopsie, 6 Monate nach der Herztransplantation, eine ausgeprägte vaskulär betonte bzw. gefäßassoziierte Amyloidose vom Typ AL (Lamda-Leichtketten positiv) der inneren Organe, insbesondere der Nieren, der Milz und der Leber nachgewiesen werden. Neben ausgeprägten Amyloidablagerungen in den Restanteilen des Vorhofmyokards des Empfängerherzens fanden sich herdförmige Amyloidablagerungen im Myokard des transplantierten Herzens. Bei erneuter histologischer Untersuchung der vor der Herztransplantation entnommenen Rektumbiopsien ließ sich jetzt retrospektiv ebenfalls eine gefäßbezogene Amyloidose nachweisen. Die Vermutung liegt nahe, daß auch die anderen Organe, insbesondere das Herz - trotz negativer Myokardbiopsien - schon zu diesem Zeitpunkt in Mitleidenschaft gezogen waren.

CONNOR (1988) und HOSENPUD (1990) berichteten über einen bzw. sieben Fälle, bei denen eine Herztransplantation trotz einer kardialen Amyloidose durchgeführt worden war. Sie kamen zu der Erkenntnis, daß für eine kleine Gruppe mit relativ minimalen systemischen Amyloidablagerungen und bei Fehlen eines Plasmozytoms eine Herztransplantation mittelfristig zwar erfolgreich sein kann, daß die Herztransplantation wahrscheinlich jedoch auch in diesen Fällen nur palliativ ist und die Überlebenszeit nach Transplantation deutlich unter der liegt, die bei Herztransplantierten mit anderer kardialer Grunderkrankung gefunden wurde.

Die kardiale Amyloidose gilt eigentlich immer noch aufgrund der Hypothese, daß es sich hier um eine systemische Erkrankung handelt und daß die Amyloidablagerungen erneut im transplantierten Herzen auftreten, als Kontraindikation für eine Herztransplantation.

Ist unter bestimmten Umständen trotzdem eine Herztransplantation bei einem Patienten mit kardialer Amyloidose vorgesehen, sollten, um das Risiko so gering wie möglich zu halten, ausgeprägte systemische Amyloidablagerungen vor einer Herztransplantation durch ausführliche Untersuchungen der Zielorgane möglichst biopsisch ausgeschlossen werden.

Bereits in früheren Studien wurde über die besondere Anfälligkeit von Transplantierten für Infektionskrankheiten durch die künstliche Immunsuppression, insbesondere durch hohe Cortisondosen, berichtet. Neben den üblichen pathogenen Keimen spielen hierbei vor allen Dingen Infektionen durch opportunistische Keime, wie z. B. Aspergillus, Nocardia, Pneumocystis, Cytomegalie- und Herpesviren eine Rolle. In unserem Fall S-Nr.330/90 war eine solche Infektion aufgetreten. Bei ausgedehnten Hirnabszessen war es zu einer Begleitmykose und nachfolgender Pilzsepsis mit ausgeprägten septisch-embolischen Streuherden im Myokard sowie der rechten Niere gekommen.

Ein anderes Problem nach Organtransplantation stellt die Entwicklung maligner Tumoren dar. Hierbei steigt die statistische Wahrscheinlichkeit einer Tumor-Neuentstehung mit der Länge des postoperativen Verlaufs an. Am häufigsten treten maligne Lymphome, Haut-, Pankreas- und Magencarcinome auf (REICHART 1987, SYMMERS 1995, BILLINGHAM 1996). Es wurden jedoch auch Beobachtungen gemacht, daß ein beim Spender aufgetretener maligner Tumor sich auch in 40% der Fälle beim Empfänger entwickelte und der Tumornachweis oft erst nach 2 postoperativen Jahren geführt werden konnte. REICHART berichtete 1987 über einen Fall nach Herztransplantation, wo beim Spender zum Zeitpunkt der Explantation ein metastasierendes Bronchialkarzinom entdeckt worden war, der Transplantatempfänger verstarb 10 Monate postoperativ am gleichen Tumor.

Bei der Betrachtung unserer Fälle stellten wir fest, daß in zwei Fällen ein Bronchial- und jeweils in einem Fall ein Epipharynx- bzw. ein Larynxkarzinom innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation aufgetreten waren.

9. Zusammenfassung

Das Erregungsleitungssystem (ELS) wurde anhand von Serienschnitten an insgesamt 20 Herzen nach erfolgter orthotoper Herztransplantation untersucht. Dabei handelte es sich um 15 Herzen, die im Institut für Pathologie des Ev. Krankenhauses Bethesda, Duisburg, in den Jahren von 1986 bis 1995 obduziert wurden. Zusätzlich waren uns 5 transplantierte Herzen vom Pathologischen Institut der Universität München 1989 freundlicherweise zur histologischen Untersuchung zur Verfügung gestellt worden. Die Überlebenszeit nach orthotoper Herztransplantation variierte zwischen 5 Tagen und 8 Jahren.

Das Alter der Verstorbenen lag zwischen 21 und 61 Jahren, das Geschlechterverhältnis betrug 4 Frauen zu 16 Männer.

Als Todesursache fanden wir in 6 Fällen eine perakute, subakute und schwere Abstoßungsreaktion, ferner in einem Fall eine respiratorische Insuffizienz, in drei Fällen eine Lungenarterienembolie, in 5 Fällen eine chronische Abstoßungsreaktion infolge einer Transplantatvaskulopathie bzw. Graft-Arteriosklerose, in vier Fällen war diese kombiniert mit einem Myokardinfarkt. Ferner konnte in zwei Fällen ein Bronchialkarzinom und in jeweils einem Fall ein Pharynx- bzw. Larynx-Karzinom nachgewiesen werden. In einem Fall fanden wir eine Amyloidose vom Typ AL nach Herztransplantation bei klinisch bekanntem Plasmozytom.

Eine akute Abstoßungsreaktion mit ausgeprägten entzündlichen Zellinfiltraten konnte nachgewiesen werden. Eine interstitielle Fibrose sowie disseminierte umschriebene Narben wurden als Folge einer chronischen Abstoßungsreaktion beobachtet, häufig kombiniert mit Thrombosen in kleinen intramyokardialen Gefäßen. Der in der Regel im Narbengewebe eingebettete Sinusknoten zeigte eine ausgeprägte Fibrose mit Atrophie der spezifischen Muskelfasern in den Fällen 2 und 6 Monate nach der Herztransplantation. Die morphologischen Veränderungen korrelierten in den einzelnen Fällen nur partiell mit den klinischen, insbesondere den elektrokardiographischen Befunden. Ferner war als Folge der Immunsuppression in einem Fall eine Pilzsepsis mit septisch-embolischen Streuherden im Myokard sowie in der rechten Niere aufgetreten.

Als Fazit der Untersuchungen an den 20 transplantierten Herzen ergab sich, dass die morphologischen Veränderungen am Erregungsleitungssystem im wesentlichen auch mit den Abstoßungsreaktionen des Arbeitsmyokards korrelierten.

10. Literaturverzeichnis

ADDICKS, K.: Pathologisch-anatomische und pharmakologische Grundlagen:
Zur Innervation des Herzens. In: B. Brisse u. F. Bender: Autonome Innervation des Herzens.
1-13, Steinkopf Verlag, Darmstadt 1982

ANASTASIOU-NANA, M.I., et al: Relative efficiency and risk of endomyocardial biopsy:
comparison in heart transplant and nontransplant patients.
Cathet Cardiovasc Diagn, 8(1), 7-11, 1989

ARAI, Y., et al: Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after
exercise.
Am J Physiol, 256, 133-141, 1989

Arbeitsgruppe Thorakale Organtransplantation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung: Indikationen, Kontraindikationen und differential therapeutische
Alternativen der Herztransplantation, Z Kardiol 85: 519-527 (1996)

BALLESTER, M., et al: Reversal of rejection- induced coronary vasculitis detected early after
heart transplantation with increased immunosuppression.
J Heart Transplant, 8, 413-7, 1989

BEXTON, RS, et al.: Unusual atrial potentials in a cardiac transplant recipient.
Possible synchronization between donor and recipient atria. J Electrocardiol, 16(3), 1983,

BEXTON, RS, et al.: The electrophysiologic characteristics of the transplanted human heart.
Am Heart J, 107(1), 1-7, 1984

BEXTON, RS, et al.: Sinoatrial function after cardiac transplantation.
J of Am Coll of Cardiol, 3, 1984

BEXTON, RS, et al.: Unusual sinus node response curves in two cardiac transplant recipients.
Pale, 9(2), 1986

BIEBER, CP, E.B.STINSON, N.E.SHUMWAY: Pathology of the conduction system in cardiac
rejection. Circulation, 39, 567-575, 1969

BIEBER, CP, E.B.STINSON, N.E.SHUMWAY, R.PAYNE, J.KOSEK: Cardiac transplantation in man. 7.Cardiac allograft pathology. Circulation, 41, 1970

BHARATI, S, M.BILLINGHAM, M.LEV: The conduction system in transplanted hearts. CHEST. 11102/4, 1182-1188, 1992

BILLINGHAM, M.E.: Progress in human pathology. Some recent advances in cardiac pathology. Hum Pathol, 10, 1979

BILLINGHAM, M.E.: Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. Heart Transplant, 1, 25-30, 1982

BILLINGHAM, M.E.:The role of endomyocardial biopsy in the diagnosis and treatment of heart disease. In: SILVER, M.D.: Cardiovascular pathology, Vol. 2, Churchill Livingstone, 1983

BILLINGHAM, M.E.: Endomyocardial biopsy detection of acute rejection in cardiac allograft recipients. Heart Vessels, 1, 86-90, 1985

BILLINGHAM, M.E.: Endomyocardial biopsy detection of acute rejection in cardiac recipient. Heart and Vessels, 1(Suppl.1), 86-90, 1986

BILLINGHAM, M.E.: Cardiac transplant atherosclerosis. Transplant Proc 19 (Suppl.5), 19-25, 1987

BILLINGHAM, M.E.: The postsurgical heart - The pathology of cardiac transplantation. Am J Cardiovasc, Path 1, 319-334, 1988

BILLINGHAM, M.E.: The diagnosis of Acute Cardiac Rejection by Endomyocardial Biopsy. In: Kellermann, JJ: Biblthca cardiol. 43, 83-102, Karger, Basel, 1988

BILLINGHAM, M.E.: Cardiac transplantation, Cardiovasc Clin, 18(2), 185-199, 1988

BILLINGHAM, M.E.: Graft coronary disease: The lesions and the patients. Transplant Proc,21(4), 3665-6, 1989

BILLINGHAM, M.E.: Dilemma of variety of histopathologic gradings systems for acute cardiac allograft rejection by endomyocardial biopsy. J Heart Transplant 1990; 9:272-6

BILLINGHAM, M.E.: Pathology of the transplanted heart and lung. Cardiovasc Clin, 20(2), 71-85, 1990

BILLINGHAM, M.E.: Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnosis and Treatment of Heart Disease. In: SILVER, M.S.: CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, Second Edition, Volume 2, 1465-1486, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo 1991

BILLINGHAM, M.E.: The pathologic changes in long-term heart and lung transplant survivors. J Heart Lung Transplant 1992, Jul/ Aug, 11(4(Pt 2)): 252-7 (27 ref.)

BILLINGHAM, M.E.: Pathology of Heart Transplantation In: SOLEZ, K., RACUSEN, L.C., BILLINGHAM, M.E.: SOLID ORGAN TRANSPLANT REJECTION. Mechanisms, Pathology, and Diagnosis, 137-159 Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1996

BORCHARD, F: Pathologische Anatomie der autonomen Herznerven und des Erregungsleitungssystems. In: Brisse, B., Bender, F.: Autonome Innervation des Herzens. 14-24, Steinkopf Verlag, Darmstadt, 1982

BUTMAN, S.M., B.PHIPPS, J.WILD, J.G.COPELAND: One heart, two bodies: Insight from the transplanted heart and its new electrocardiogram, Am J Cardiol 1990; 66: 632-635

CALZOLARI, V., A.ANGELINI, C.BASSO, U.LIVI, L.ROSSI, G.THIENE: Histologic Findings in the conduction System After cardiac Transplantation and Correlation With Electrocardiographic Findings. Am J Cardiol, Vol.84, 756-759, 1999

CARREL, A., C.C.GUTHRIE: The transplantation of veins and organs. Am. Med., 10, 1101, 1905

CASS, M.H., R.BROCK: Heart excision and replacement. Guy Hosp.Rep. 108,285,1959

CAVES, P.K., E.B.STINSON, M.E.BILLINGHAM, A.K.RIDER, N.E.SHUMWAY :

Diagnosis of human cardiac alloraft rejection by serial cardiac biopsy,
J thor cardiovasc Surg 66, 1973, 461-466

CAVES, P.K., E.B.STINSON, M.BILLINGHAM, N.E.SHUMWAY: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. The Annals of Thoracic Surgery, Vol.16, 325-336, 1973

CHANG, A.C., R.H.HRUBAN, H.R.LEVIN, K.L.BAUGHMAN, W.A. BAUMGARTNER, B.A.REITZ and G.M. HUTCHINS: Comparison of rejection in the atrioventricular node and bundles with the working myocardium in transplanted hearts. J Heart lung Transplant, 10, 915-920, 1991

CHOMETTE, G.,M.AURIOL,C.CABRIOL: Chronic rejection in human heart transplantation. J Heart Transplant 1988; 7:292-7

CONNER, R., J.D.HOSENPUDE, D.J.NORMAN, G.A.PANTELY, M.A.COBANOGU, A.STARR: Heart transplantation for cardiac amyloidosis: Successful one-year outcome despite recurrence of the Disease. J Heart Transplant 1988, 7: 165-7

DAVIES, M. J.: Pathology of conduction tissue of the heart. Butterworth, London, 1971

DAVIES, M,J. and R.H.ANDERSON: Chapter 14: The pathology of the conduction system. In: POMERANCE, A. and M.J.DAVIES (ed.): The pathology of the heart, 367-412, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1975

DAVIES,M.J. and J.MANN: Chapter 8: The pathology of cardiac transplantation.
Chapter 10: The cardiac conduction system
In: Systemic pathology, third edition/ volume 10. General Editor W.St C. Symmers.
The Cardiovascular System,Part B: acquired Diseases of the heart, 223-235, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo 1995

DAY, J.D. et al. : Accelerated Arteriosclerosis in Heart Transplant recipients:
The Central Partogenetic Role of Endothelial Cell Injury.
In: SOLEZ, K., RACUSEN, L.C., BILLINGHAM, M.E.: SOLID ORGAN TRANSPLANT
REJECTION. Mechanisms, Pathology, and Diagnosis, 107-136,
Marcel Decker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1996

DENG, M.C., BELL, S., HUIE, P. et al.: Cardiac Allograft Vascular Disease.
Relationship to Microvascular Cell Surface Markers and Inflammatory Cell Phenotypes on
Endomyocardial Biopsy. Circulation Vol.91, 1647-1654, 1995

FOERSTER, A., S.SIMONSON, T.FROYSAKER: Heart transplantation in Norway:
Morphological
monitoring of cardiac allograft rejection. A 3-year follow up. APMIS 96: 14-24, 1988

FOERSTER,A.: The conduction System in human cardiac allografts, Path. Res.
Pract. 188, 783-790 (1992)

FRENZEL, H., F.HUTH: Das transplantierte Herz. Morphologische Befunde an
Endomyocardiopsien. Z Kardiol. 75: Suppl.5, 115-119, 198

GAO, S.Z., S.A.HUNT, M.A.WIEDERHOLD et al.: Characteristics of serial
ectrocardiograms in heart Transplant recipients. Am Heart J 1991; 122:771-774

GOKEL, J.M., B.REICHART, E.STRUCK: Human cardiac transplantation - Evaluation of
morphological changes in serial endomyocardial biopsies.
Path Res Pract 178, 354-364, 1985

GOLDBERG, M., E.F.BERMAN, L.C.AKMAN: Homologous transplantation of the canine
heart. J.Int.Coll.Surg.,30,575,1958

GRINSTEAD, W.C., F.W SMART, C.M.PRATT, D.G.WEILBAECHER, M.E.SEKELA,
G.P.NOON, J.B.YOUNG: Sudden death causes by bradycardia and asystole in a heart
transplant patient with coronary arteriopathy. J of Heart and Lung Transplantation,
10 (6), 931-6, Nov-Dec 1991

HARTMANN,A., H.G.OLBRICH, G.CIESLINSKI, C.SCHACHERER, F.BEYERSDORF, P.SATTER: Herztransplantation – Indikationsstellung und Nachbehandlung, Herz/Kreisl. 26, (7-8/94), 231-235

HOSENPUD, J.D., B.F.URETSKY, B.P.GRIFFITH, J.B.O`CONNELL, M.-T.OLIVARI, H.A.VALANTINE:

Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: Results of a multicenter survey.

J Heart Transplant 1990; 9: 346-50

HONG, L., J.E.WILSON, T.J.KENDALL, S.J.RADIO, F.J.CORNHILL, E.HERDERICK, G.L.WINTERS, M.R.COSTANZO, T.PORTER, S.L.THIESZEN, B.M.McMANUS:

Comparable proximal and distal severity of intimal thickening and size of epicardial coronary arteries in transplant arteriopathy of human cardiac allografts.

J Heart Lung Transplant 1994; 13: 824-33

HUDSON, R.E..B.: The Conducting System: Anatomy, Histology, and Pathology in Acquired Heart Disease.

In: SILVER, M.D.: CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, Second Edition, Volume 2, 1367-1427, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo 1991

IMAKITA, M., H.D.TAZELAAR, R.A.ROWAN, M.A.MASEK, M.E.BILLINGHAM: Myocyte hypertrophy in the transplanted heart: a morphometric analysis.

Transplantation 43: 839-842, 1987

KONDO, Y., F.O.GRADEL, P.CHAPTAL, W.MEIER, R.COTTLE, A.KANTROWITZ:

Immediate and delayed orthotopic homo-transplantation of the heart.

J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 50,781,1965

KEMNITZ,J., T,COHNERT, A.HAVERICH, H.CHORITZ und A.BORCHERT:

Kritische Momente in der formalen Pathogenese der Abstoßungsreaktion im orthotopen Herztransplantat mit prognostischer Bedeutung, Pathologie (1988) 9: 164-17

KITAMURA,M, N.SAKAKIBARA, H..KUROSAWA, E.IMAMURA, H.KASANUKI,

M.SEKIGUCHI, H.KOYANAGI: Electrophysiologic assessment of the transplanted canine heart: Correspondence to histopathologic findings in acute rejection. J-HEART

TRANSPLANT. 7/3, 213-222, 1988

KITAMURA,M., G.J BERRY, M.E.BILLINGHAM, E.G.HOYT, J.GUTIERREZ, C.CLAYBERGER, V.A.STARNES: Assessment of cardiac allograft rejection with electrophysiology of the conduction system and histopathology of the ventricle. J of Heart and Lung Transplantation, 11 (2 (Pt 1)), 280-8, Mar-Apr 1992

KNIERIEM, H.J., H.MEESSEN, H.D.SCHULTE: Morphologische Befunde bei Herztransplantationen. Klin. Wochenschrift 49: 837-852

KNIERIEM, H.J., B.SCHMIDT, J.W.PARK et al.: Morphological changes of the conduction system and peripheral nerves after orthotopic heart transplantation, J Heart Transplant. 10,1/2, 150 (abstr.), 191 (1991)

KNIERIEM, H.J., H:WAGGELING; B.SCHMIDT, J.M.GOKEL: Morphologische Veränderungen des Erregungsleitungssystems und der peripheren Nerven nach orthotoper Herztransplantation, Verh. Dtsch. Ges. Path 75, 275 (1991)

KNOSALLA,C., M.HUMMEL, M.LOEBE, O.GRAUHAN, Y.Wenig und R.HETZER: Indikationen zur Herztransplantation. Dtsch. Med. Wschr.122 (1997), 1389-1391

LOEBE,M., R.HETZER,S.SCHUELER, M.HUMMEL, N.FRIEDEL, Y.WENG, A.SCHIESSLER: Herztransplantation – Indikation und Ergebnisse, Zentralblatt für Chirurgie, 117 (122) 681-8, 1992

LOWER, R.R., J.C.KOSEK, V.E.KEMP, W.H.GRAHAM, D.H.SEWELL, F.LIM: Rejection of cardiac transplant. Am J Cardiol 24, 492-499, 1969

LIEM, L.B., A.DIBIASE and J.S.SCHROEDER: Arrhythmias and clinical electrophysiology of the transplanted human heart, Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol 2, No 3, 1990: pp271-278

MAGGIORINI,M.: Indikationen zur Herztransplantation, praeoperative Abklaerungen und Behandlung, Therapeutische Umschau,50 (6) 434-41 /1993 Jun

MANN, F.C., J.T.PRIESTLEY, J.MARKOWITZ, W.M.YATER: Transplantation of the intact mammalian heart. Arch.Surg., 26,219,1933

MARTI, V., M.BALLESTER, R.OTER, D.OBRADOR, A.BAYES-DE LUNA: Recovery of sinus node function after pacemaker implant for sinus node disease following cardiac transplantation, *Pace. Pacing and clinical electrophysiology*, 14 (8), 1205-8, Aug 1991

McALLISTER, H.A., Jr.: Histologic grading of cardiac allograft rejection: A quantitative approach. *J Heart Transplant* 1990; 9:277-82

MILAM, J.D., H.S.FREDRICK, C.J.LIND, J.J.NORA, R.D.LEACHMAN, D.G.ROCHELLE, R.D.BLOODWELL, G.L.HALLMAN, D.A.COOLEY:
Morphologic findings in human cardiac allografts. *Circulation*, Vol. 41, 519-535, 1970

MUIRHEAD,J.:Heart transplantation in children. Indications, complications,and management considerations, *Journal of cardiovascular nursing*, 6 (3) 44-55 /1992 Apr

MYEROWITZ, P.D. and E.GILBERT: Myocardial biopsy following heart transplantation, *Hearttransplantation*, Future Publishing Company Inc., New York, 219-238, 1987

OLSEN, E.G.J.: *The pathology of the heart*, 2nd ed., 1980

PARDO-MINDAN, F.J., M D. LOZANO: „Quilty effect“ in heart transplantation: Is it related to acute rejection? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 937-41

RADIO, S.J., B.M.WINTERS, T.J.KENDALL, J.E.WILSON, M.R,CONSTANZA-NORDIN, Y. YE: Preferential endocardial residence of B-cells in the "Quilty" effect of human heart allografts: immunohistochemical distinction from rejection. *Mod Pathol* 4: 654-660, 1991

REICHENSPURNER,H., H.O.VETTER, P.ÜBERFUHR, K.WENKE,J.m.KRIETT, B.REICHERT: Herztransplantation, *Münch. Med. Wschr.* 134 (1992),Nr.15, 238-242

ROSSI, L.: Conducting and nervous system of the heart, 7. Internationaler Kongress der Internationalen Akademie für Pathologie, 5.-11. Sept. 1968, Mailand

ROSSI, L.: *Histopathology of cardiac arrhythmias*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1979

ROSSI, L.: Anatomopathology of the normal and abnormal av conduction system. *Pace*, 7, 1984, Part 2

- ROWAN, R.A., M.E.BILLINGHAM: Pathologic changes in the long-term transplanted heart: a morphometric study of myocardial hypertrophy, vascularity, and fibrosis.
Hum Pathol 21: 767-772, 1990
- SANDHU, J.S., E.I.CURTISS, W.P.FOLLANSBEE, T.R.ZERBE, R.L.KORMOS:
The scalar electrocardiogram of the orthotopic heart transplant recipient.
Am Heart J, Vol 119, 917-923, 1990
- SAUNDERS,A.M., C.BIEBER: Pathologic findings in a case of cardiac transplantation.
JAMA, Oct 21, Vol 206, No 4, 1968
- SCHARF C., H.P.BRUNNER, E.OECHSLIN, W.KIOWSKI: Indikationen und Erfolge der Herztransplantation, Therapeutische Umschau, 57 (5) 333-338, 2000 May
- SCHWARTZ, R., W.DAMESHEK: Druginduced immunological tolerance. Nature 183, 1682,1959
- SHUMWAY, N.E., R.R.LOWER: Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. Surg.Forum. 11, 18, 1960
- SILVER, M.O.: Cardiovascular Pathology. Vol.1, Churchill, Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1983
- STEWART, S. and N.CARY: The pathology of heart and lung transplantation-an update, J Clin Pathol 1991 Oct: 44 (10): 803-811 (51 ref.)
- STOVIN, P.G.I.:The morphology of myocardial rejection and transplantation pathology.
Oxford Medical Publications, 78-100, 1984
- STOVIN, P.G.I. and S.HEWITT: Conduction tissue in the transplanted human heart.
J Path 149, 183-189, 1986
- STOVIN, P.G.I., T.A.H.ENGLISH: Effects of cyclosporine on the transplanted human heart.
J Heart Transplant 6: 180-185, 1987

TAZELAAR, H. D., W.D. EDWARDS: Pathology of Cardiac Transplantation: Recipient hearts (chronic heart failure) and donor hearts (akute and chronic rejection). Mayo Clin Proc 67: 685-696, 1992

THOMSON, J.G.: Heart transplantation in man - Necropsy findings, Brit. med. J. , 2, 511-517, 1968

UYS, C.J., A.G.ROSE: The pathology of cardiac transplantation. In:SILVER, M.D.: Cardiovascular pathology, Vol.2, Churchill Livingstone, 1983

VALENTINE, V.G., ROBBINS, R.C., THEODORE, J.: Clinical Diagnosis in Heart and Lung Allograft Rejection. In: SOLID ORGAN TRANSPLANT REJECTION. Mechanisms, Pathology, and Diagnosis, 327-366, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong, 1996

VASSALL-ADAMS, P.R.: Ultrastructure of the human atrioventricular conduction tissues. Eur Heart J., 4, 449-460, 1983

WAHLERS,Th.,K.PETHIG: Herztransplantation, Internist (1996) 37: 22283-288

WILSON,, G.J.: The Pathology of Cardiac Pacing
In: SILVER, M.D.:CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, Second Edition, Volume 2, 1429-1463, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, 1991

WEBB, W.R., H.S.HOWARD, W.A.NEELY: Practical method of homologous cardiac transplantation. J. Thorac. Surg., 37,361,1959

YAMAMOTO, S., J. BERGSLAND, S.M. MICHALEK: Evolution of right bundel branch block and other intraventricular conduction abnormalitis in the transplanted human heart, Japanese circulation J. Engl. Ed, 54 (9), 1122-9, Sep 1990

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H.-J.Knieriem, Chefarzt des Institutes für Pathologie am Ev.Krankenhaus Bethesda in Duisburg - Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf - für die Aufgabenstellung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. Gokel, damals am Pathologischen Institut der Universität München, zur Zeit am Institut für Pathologie des Klinikums Krefeld tätig, für die Überlassung von 5 transplantierten Herzen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. H.Waggeling, der mir zu Beginn der Dissertation mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Herrn Dr. med. A.Thiel danke ich für das Korrekturlesen.

Mein Dank gilt weiterhin Frau Dolle und Frau Katzke aus dem Speziallabor für Immunhistochemie und Serienschnitt-Technik am Institut für Pathologie des Ev.Krankenhauses Bethesda für die Spezialfärbungen der zahlreichen histologischen Serienschnitt-Präparate.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Ehemann, der mir bei der Gestaltung der Arbeit eine wertvolle Hilfe war.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinen Eltern danken, ohne deren Unterstützung, die mir während des Studiums und meiner weiteren beruflichen Laufbahn zuteil wurde, die Erstellung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Name: Oltmann

Vorname: Bettina

Geburtsdatum: 31.01.1962

Geburtsort: Usingen

Konfession: evangelisch

Familienstand: verheiratet, drei Kinder

Schulbildung: 1968-1972
Grundschule in Neukirchen-Vluyn

1972-1981
Julius-Stursberg-Gymnasium in Neukirchen-Vluyn

Abitur am 02.06.1981 Note: 1,9

Berufsausbildung: 1981-1983
Ausbildung zur med.-techn. Assistentin an der staatlich anerkannten Schule für med.-techn. Assistentinnen des Kreises Wesel in Moers.

Berufsausübung: Jan.1984 – Okt.1985
MTA am Institut für Pathologie des
Ev. Bethesda-Krankenhauses zu Duisburg
Chefarzt Prof. Dr. med. H.-J. Knieriem

Studium: Okt.1985
Immatrikulation an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf
im Fach Humanmedizin
Physikum im August 1987
1. Staatsexamen im August 1988
2. Staatsexamen im September 1990
3. Staatsexamen im November 1991

Berufsausübung: Dez.1991 – Mai 1993
Ärztin im Praktikum in der Kardiologie des Herzzentrums
Kaiser-Wilhelm-Krankenhaus in Duisburg

Juni – Juli 1993
Assistenzärztin am Institut für Pathologie des
Ev.Bethesda-Krankenhauses zu Duisburg

August 1993 – April 2000
Assistenzärztin in der Medizinischen Abteilung 1 des Ev. und
Johanniter Klinikums in Duisburg

Mutterschutzurlaub von Juni – Okt. 1997 aufgrund der Geburt
des ersten Sohnes Jan am 25.07.1997

Mutterschutz- und Erziehungsurlaub von Dezember 1998 –
April 2000 aufgrund der Geburt der Zwillinge Felix und Tim
am 08.02.1999
Seit April 2000 Hausfrau

Fachärztin für Innere Medizin seit dem 13.04.2000

Morphologische Untersuchungen an orthotrop transplantierten Herzen unter Berücksichtigung der Veränderungen des Erregungsleitungssystems

Bettina Oltmann

Das Erregungsleitungssystem (ELS) wurde anhand von Serienschnitten an insgesamt 20 Herzen nach erfolgter orthotoper Herztransplantation untersucht. Dabei handelte es sich um 15 Herzen, die im Institut für Pathologie des Ev. Krankenhauses Bethesda, Duisburg, in den Jahren von 1986 bis 1995 obduziert wurden. Zusätzlich waren uns 5 transplantierte Herzen vom Pathologischen Institut der Universität München 1989 freundlicherweise zur histologischen Untersuchung zur Verfügung gestellt worden. Die Überlebenszeit nach orthotoper Herztransplantation variierte zwischen 5 Tagen und 8 Jahren.

Das Alter der Verstorbenen lag zwischen 21 und 61 Jahren, das Geschlechtsverhältnis betrug 4 Frauen zu 16 Männer.

Als Todesursache fanden wir in 6 Fällen eine perakute, subakute und schwere Abstoßungsreaktion, ferner in einem Fall eine respiratorische Insuffizienz, in drei Fällen eine Lungenarterienembolie, in 5 Fällen eine chronische Abstoßungsreaktion infolge einer Transplantatvaskulopathie bzw. Graft-Arteriosklerose, in vier Fällen war diese kombiniert mit einem Myokardinfarkt. Ferner konnte in zwei Fällen ein Bronchialkarzinom und in jeweils einem Fall ein Pharynx- bzw. Larynx-Karzinom nachgewiesen werden. In einem Fall fanden wir eine Amyloidose vom Typ AL nach Herztransplantation bei klinisch bekanntem Plasmozytom.

Eine akute Abstoßungsreaktion mit ausgeprägten entzündlichen Zellinfiltraten konnte nachgewiesen werden. Eine interstitielle Fibrose sowie disseminierte umschriebene Narben wurden als Folge einer chronischen Abstoßungsreaktion beobachtet, häufig kombiniert mit Thrombosen in kleinen intramyokardialen Gefäßen. Der in der Regel im Narbengewebe eingebettete Sinusknoten zeigte eine ausgeprägte Fibrose mit Atrophie der spezifischen Muskelfasern in den Fällen 2 und 6 Monate nach der Herztransplantation. Die morphologischen Veränderungen korrelierten in den einzelnen Fällen nur partiell mit den klinischen, insbesondere den elektrokardiographischen Befunden. Ferner war als Folge der Immunsuppression in einem Fall eine Pilzsepsis mit septisch-embolischen Streuherden im Myokard sowie in der rechten Niere aufgetreten.

Als Fazit der Untersuchungen an den 20 transplantierten Herzen ergab sich, dass die morphologischen Veränderungen am Erregungsleitungssystem im wesentlichen auch mit den Abstoßungsreaktionen des Arbeitsmyokards korrelierten.

Zusammenfassung genehmigt von Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Knieriem (Referent)


21.9.01