

4. Ergebnisse

4.1. Charakteristik der Untersuchungsgruppe

4.1.1. Alter und Geschlecht

Da es in der Organspende keine Altersbegrenzung mehr gibt, ist der Anteil der Spender, die das 65. Lebensjahr erreicht und überschritten haben, seit den 90-er Jahren kontinuierlich in Deutschland auf 22% und in der Region Nord-Ost auf 30% gestiegen (Abb.1, S.11). Von dieser im Untersuchungszeitraum 1999 bis 2004 insgesamt 175 Personen umfassenden Organspendergruppe bildeten 100 (57%) Organspender die Untersuchungsgruppe. Drei Viertel (74%) von ihnen – Abbildung 5 – starben zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr (Tab.14, S.106).

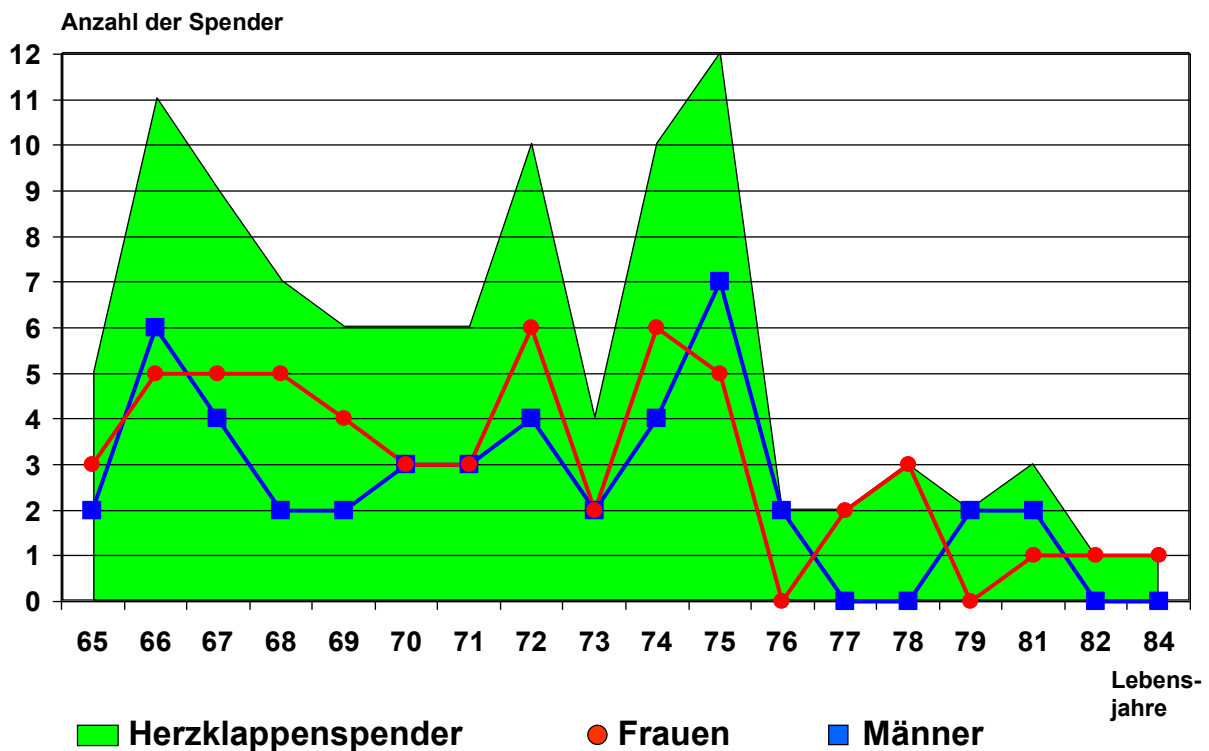


Abb. 5: Geschlechtsabhängige Altersverteilung der Herzklappenspender

Das mittlere Alter betrug sowohl in der Gesamtgruppe als auch getrennt für beide Geschlechter 71,5 Jahre. (Tab.13, S.106).

Nach der Bildung von jeweils 5 Lebensjahre umfassende Altersgruppen sind die beiden Gruppen von 65-69 und von 70-74 Lebensjahren annähernd gleichstark (Tab.14, S.106). Die Geschlechterverteilung in der Untersuchungsgruppe zeigt ein – nicht signifikantes – Überwiegen des weiblichen Geschlechts von 55%. Dieses Verhältnis der Geschlechter zueinander ist auch in den einzelnen Altersgruppen nachweisbar (Tab.14-15, S.106).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei gleichem mittlerem Lebensalter aller Spender der Untersuchungsgruppe drei Viertel von ihnen zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr gestorben sind. In der Untersuchungsgruppe überwiegt das weibliche Geschlecht.

4.1.2. Todesursachen

Aufnahmegrund für Organspender jeden Alters ist in der Regel eine schwere traumatische oder atraumatische Hirnschädigung mit oft von Anfang an infauster Prognose. Das dokumentiert die kurze Liegezeit der Organspender, die auch bei der untersuchten Spendergruppe durchschnittlich 2 Tage (Median) betrug.

Da für die Organspende der zweifelsfreie Nachweis des Hirntodes obligat ist, muss auch für die Beachtung möglicher und gesetzlich relevanter Todesumstände feststehen, ob die Hirnschädigung

- traumatischer oder atraumatischer Genese war,
- primär (direkt) oder sekundär (über eine Stoffwechselveränderung) entstanden und
- supra-, infratentoriell oder gesamtzerebral lokalisiert ist.

Diese Voraussetzungen bestimmen die diagnostische Verfahrensweise bei der Hirntoddiagnostik, dessen Ergebnis in einem Hirntodprotokoll zu dokumentieren ist, wobei der Abschluss der Untersuchungen der Todeszeitpunkt ist [79].

In der Gruppe der von uns untersuchten Herzklappenspender, die das 65. Lebensjahr vollendet bzw. überschritten hatten, sind die atraumatischen Hirnschäden als Todesursache mit 85% mehrheitlich vertreten. Drei Viertel von ihnen erlagen – geschlechtsunabhängig – einer spontanen intrazerebralen Blutung und ein Viertel einem ausgedehnten zerebralen Infarktgeschehen. Lediglich bei 5 weiblichen Spendern war die Hirnschädigung sekundärer Genese, d. h. Folge einer Sauerstoffunterversorgung des Gehirns nach Reanimation auf Grund von Asystolie und Lungenembolie. Bis auf jeweils eine Ausnahme bei beiden Ge-

schlechtern – Kopfschuss in suizidaler Absicht und neurochirurgische Tumoroperation – handelte es sich bei den traumatischen Todesursachen um Unfälle im Haushalt und im Straßenverkehr (Tab.16, S.106).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die überwiegende Mehrheit der untersuchten Organspender geschlechtsunabhängig infolge atraumatischer Hirnschäden zu Tode gekommen sind, wobei Hirnblutungen häufiger auftraten als Hirninfarkte.

4.1.3. Anamnese

Die Anamneseerhebung der 100 untersuchten Organspender jenseits des 65. Lebensjahres, deren Prognose von Anfang an als infaust galt, umfasste die für ihre akute intensivmedizinische Betreuung wesentlichen Vor- und Begleiterkrankungen.

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems

Anhand der vorhandenen Krankenunterlagen, auf deren Grundlage die obligate Spenderdatenerfassung erfolgte, sind bei knapp einem Drittel (31%) der Organ- bzw. Herzklappenspender keine Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems dokumentiert gewesen. Obwohl eine Mehrheit (68%) von ihnen Frauen sind, ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern nicht signifikant (Tab.18, S.107).

Häufigste Erkrankung (52%) in der Spendergruppe ist der arterielle Hypertonus, der bei den männlichen Spendern signifikant häufiger auftrat, als bei den weiblichen. Seine Co-Existenz mit Herzrhythmusstörungen oder einer koronaren Herzerkrankung ist bei den männlichen Spendern häufiger beobachtet worden als bei weiblichen (Tab.17-19, S.107).

An zweiter Stelle aller registrierten kardialen Vorerkrankungen stehen die Herzrhythmusstörungen - überwiegend absolute Arrhythmien – bei einem Viertel der Spender. Gut die Hälfte (54%) von ihnen stand – Abbildung 6 – unter antikoagulativer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten, Thrombozytenaggregationshemmern und Heparin. Bis auf eine Ausnahme sind die so therapierten Herzklappenspender der Untersuchungsgruppe alle an einer Hirnblutung verstorben. Hier besteht ein signifikanter, komplikationsbedingter Zusammenhang zwischen der Hirnblutung und Arrhythmie Therapie (Tab.17+20, S.107).

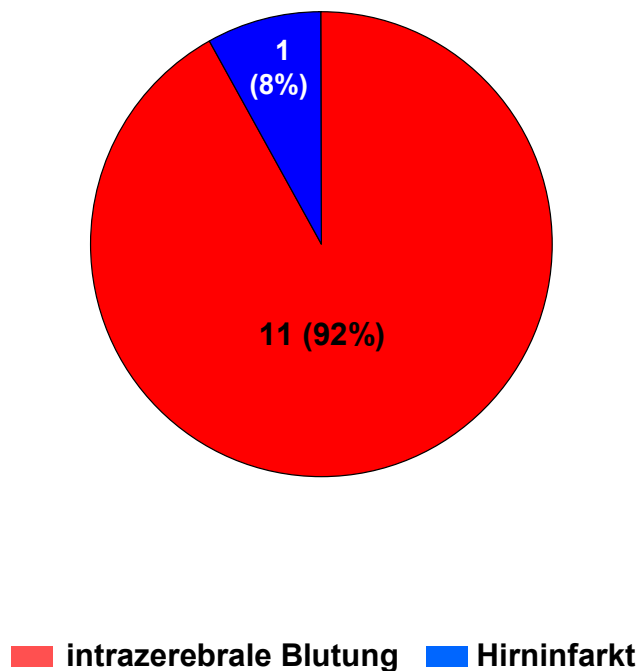


Abb. 6: Todesursachen der Herzklappenspender (n=12) mit absoluter Arrhythmie unter antikoagulativer Therapie

Die dritthäufigste ist die koronare Herzerkrankung mit 16%. Gut die Hälfte der hiervon betroffenen Spender hat einen Myokardinfarkt erlitten, der bei zwei Spendern in unmittelbar zeitlichem und ursächlichem Zusammenhang mit ihrem Tod stand. Bei den anderen sind Stenokardien bekannt gewesen. Immer war das männliche Geschlecht häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger betroffen (Tab.17-18, S.107).

Als weitere Krankheiten bestanden Herzklappenvitien (operierte Aortenklappenstenose und Mitralinsuffizienz) sowie ein Cor pulmonale auf Grund einer Lungenfibrose. Außerdem hatten zwei Spenderinnen eine akute Lungenembolie (Tab.17, S.107).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zwei Drittel der Spender an einer oder mehreren Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems litten, von denen das männliche Geschlecht mehrheitlich betroffen war. Die als zweithäufigste Erkrankung registrierten Herzrhythmusstörungen, speziell die absoluten Arrhythmien scheinen durch ihre antikoagulative Therapie, die tödliche Hirnblutung im Sinne einer Komplikation mit verursacht zu haben.

Übergewicht

Körpergröße und -gewicht sind bei der Spendermeldung für die Allokation obligat. Mit ihnen kann die Körperkonstitution des Spenders mit der des Empfängers verglichen werden, was für die Transplantation thorakaler und abdominaler Organe von Bedeutung sein kann: Für die Lungentransplantation wird aus der Körperlänge und einem geschlechtsspezifischen Faktor die totale Lungenkapazität (TLC) ermittelt. Für die Akzeptanz der Pankreata ist der BMI wichtig.

Da diese Körpermaße auch in der Intensivtherapie, speziell für die Medikamentendosierung wichtig sind, werden sie beim beatmeten Patienten in 5er-Schritten (5cm, 5kg) geschätzt, worin Schwestern und Ärzte eine große Routine besitzen.

Das Körperübergewicht - eine Zivilisationskrankheit - ist ein prädisponierender Faktor für den arteriellen Hypertonus, die kardiale Hypertrophie, die Arteriosklerose und den Diabetes mellitus Typ II. Zu ihrer Analyse ist bei den Spendern unserer Untersuchungsgruppe der BMI herangezogen worden (Tab.4, S.104).

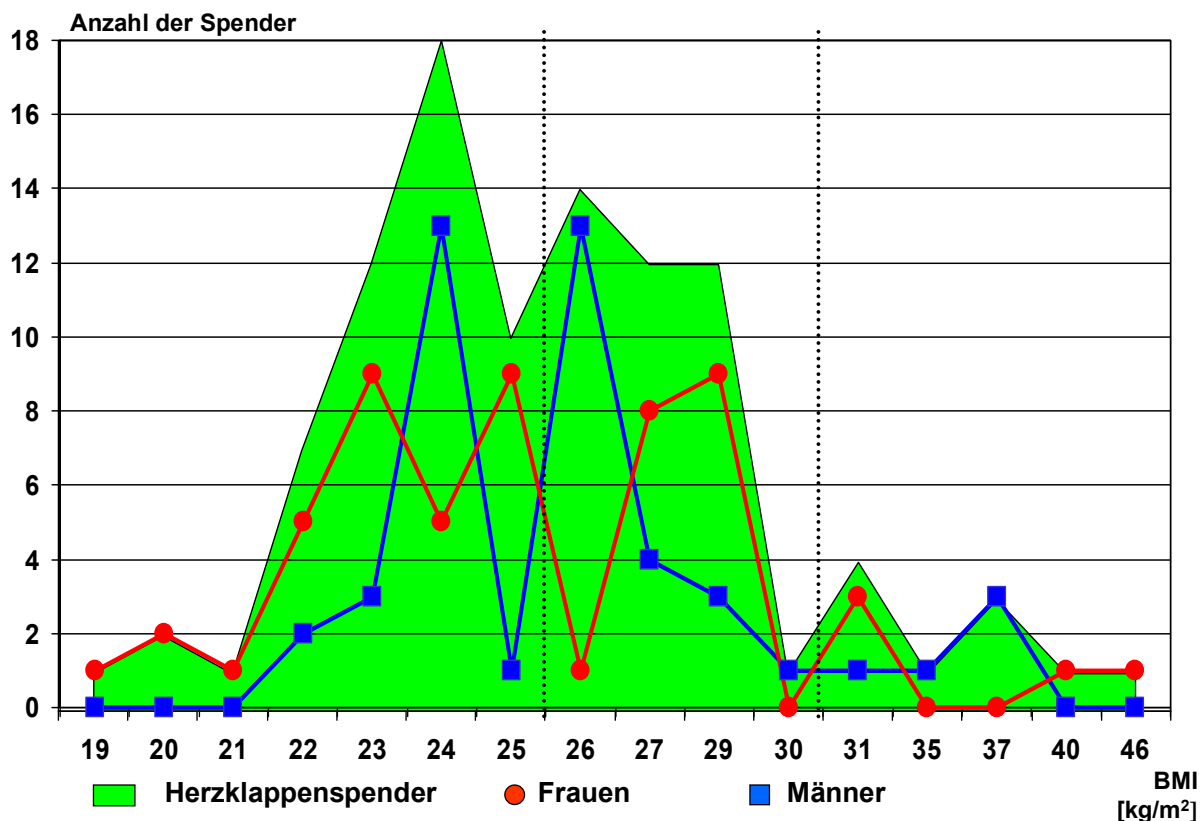


Abb. 7: Geschlechtsabhängige Verteilung des Körpergewichts der Herzklappenspender

Betrachtet man die in Abbildung 7 dargestellte BMI-Verteilungskurve der gesamten Untersuchungsgruppe, dessen Ausprägungsgrade von 19,53 bis 46,87kg/m² reichen, so liegt das Verteilungsmaximum mit 24kg/m² im Normalgewichtsbereich. Die Hälfte der Spender (51%) ist normalgewichtig (BMI 15-25kg/m²). Von den Übergewichtigen (BMI >25kg/m²) ist 10% eine extreme Fettsucht oder Adipositas (BMI >30kg/m²) zu attestieren. Untergewicht (BMI <15kg/m²) wurde nicht beobachtet.

Geschlechtsspezifisch fällt bei den weiblichen Spendern eine breitere Basis der Gewichtsverteilung auf, d. h. bei ihnen sind die geringsten und die stärksten BMI ermittelt worden. Obwohl es bei beiden Geschlechtern jeweils eine Gruppe Normal- und Übergewichtiger gibt, sind die Frauen unter den Normalgewichtigen mit 78% deutlich überrepräsentiert. Bei den Übergewichtigen ist der Geschlechterunterschied minimal. Signifikant ist jedoch keiner dieser Unterschiede (Tab.21, S.107).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Hälfte der Herzklappenspender ein normales Körpergewicht hat. Diese normalgewichtigen Spender sind mehrheitlich weiblichen Geschlechts.

Diabetes mellitus

Während die Hyperglykämie beim Typ I-Diabetes durch einen echten Insulinmangel infolge einer Inselzellinsuffizienz des Pankreas hervorgerufen wird, ist für den Typ II dagegen eine Insulinsekretionsstarre und/oder eine Verminderung der Insulinrezeptoren typisch, weswegen seine Existenz schon lange vor ihrer Diagnose angenommen werden muss. Die Klassifikation des Diabetes Typ II berücksichtigt die Co-Existenz einer Adipositas (Typ IIb), die einen wichtigen Pathomechanismus beschreibt [70, 88].

Da die Existenz eines Diabetes mellitus beim Organspender durch hyperglykämisch bedingte Mikro- und Makroangiopathie Organschäden – das diabetische Spätsyndrom – verursacht haben kann, erfordern die erfolgreiche Herz- und Nierentransplantation zusätzliche Organdiagnostik wie Koronarangiographie und Nierenbiopsie.

Bei 14 Spendern jenseits des 65. Lebensjahres war die Existenz eines Diabetes mellitus Typ II und seine Therapie in den Kranken- bzw. Spenderunterlagen dokumentiert. Unter Hinzuziehung des BMI lassen sie sich als normal- (Typ IIa) oder übergewichtige Diabetiker (Typ IIb) klassifizieren, wobei die Typ IIa-Diabetiker mit 57% stärker vertreten waren. Zur

Therapie sind gleichhäufig diätetische Maßnahmen und orale Antidiabetika verordnet worden; zwei Spender waren mit Insulin eingestellt. Die bei 11 von ihnen zur Organentnahme bestimmten HbA_{1c}-Werte (siehe unten) belegen den Therapieerfolg: Drei waren adäquat behandelt (HbA_{1c} ≤ 6,1%) und die anderen hatten offensichtlich in letzter Zeit keine schweren Stoffwechsellentgleisungen durchlebt, was sich in einer zwei- bis dreifachen Erhöhung des HbA_{1c}-Wertes hätte manifestieren müssen (Tab.22, S.108).

In der geschlechtsspezifischen Analyse gibt es keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Existenz eines Diabetes mellitus Typ II (Tab.23, S.108). Auch der Anteil der Diabetiker mit Normal- und Übergewicht scheint danach bei beiden Geschlechtern gleich.

Ein großer Fortschritt in der Diabetesdiagnostik war die Erkenntnis, dass die Glykosylierung des Hämoglobins (HbA_{1c}) eine Aussage über die Höhe des Blutzuckerspiegels in den vorausgegangenen 2 Monaten erlaubt. Damit ist es möglich, auch bei Organspendern die Verdachtsdiagnose Diabetes mellitus zu stellen, und die oben genannte zusätzliche Organdiagnostik zu initiieren.

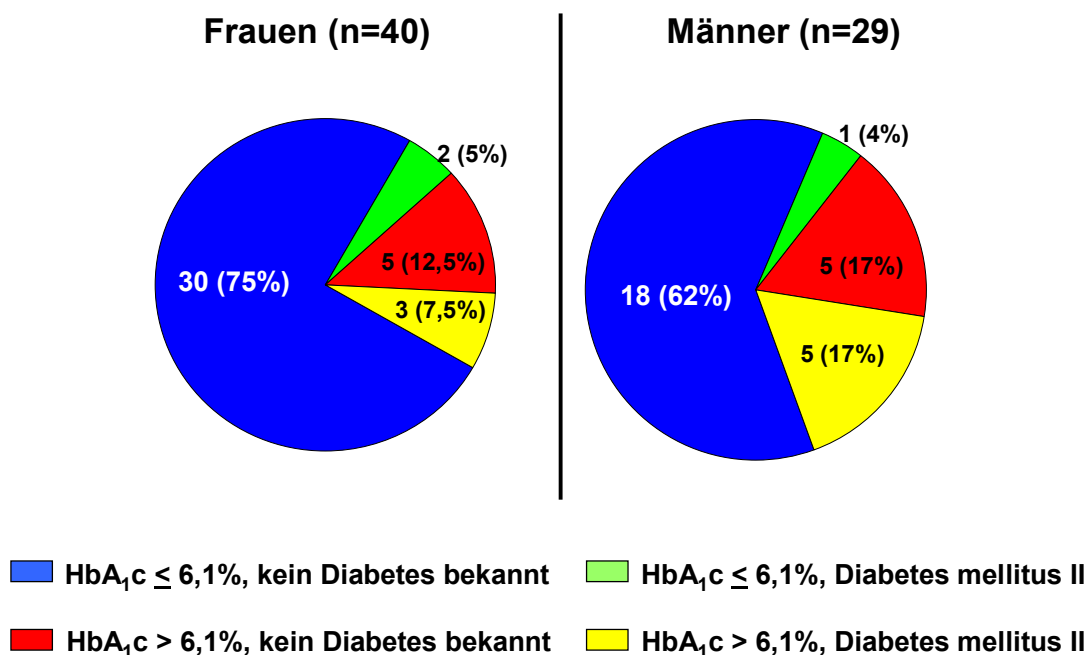


Abb. 8: Geschlechtsabhängige Verteilung des HbA_{1c} und des Diabetes mellitus Typ II bei Herzklappenspendern (69)

Bei 69 Organspendern oberhalb des 65. Lebensjahres sind zur Explantation Glykohämoglobinwerte zwischen 4,6% und 9% gemessen worden. Bei drei Viertel (74%) von ihnen lag er im Normbereich (maximal 6,1%). Die geschlechtsspezifische Analyse zeigt, dass der Anteil der weiblichen Spender mit normalem HbA_{1c} 80% beträgt, und damit über dem der männlichen (66%) liegt (Tab.24, S.108).

Nach Abbildung 8 befanden sich unter den 18 Organspendern mit einem erhöhten HbA_{1c} nicht nur die 8 anamnestisch bekannten Typ II-Diabetiker, sondern noch 10 weitere Spender mit einem erhöhten HbA_{1c}-Wert (6,3 - 6,8%), von denen ein Diabetes nicht bekannt gewesen ist. Ihr prozentualer Anteil liegt bei 14% und ist damit genau so hoch wie der Anteil der Spender mit anamnestisch bekanntem Diabetes mellitus Typ II (Tab.22+24, S.108).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die untersuchten Organspender mit bekanntem Diabetes mellitus offensichtlich adäquat therapiert waren. Bei den männlichen Diabetikern ist ein Übergewicht häufiger zu beobachten als bei den weiblichen. Auf Grund von Routine-HbA_{1c}-Bestimmungen fiel bei gut zwei Drittel der Herzklappenspender ein erhöhtes HbA_{1c} nicht nur bei den anamnestisch bekannten Diabetikern, sondern auch noch bei einer gleichgroßen Gruppe von Spendern auf, bei denen ein unerkannter Diabetes mellitus Typ II vermutet werden muss.

Drogenkonsum

Der Nikotinkonsum gilt als ein wichtiger Marker für die Vermittlung der Lungen. Da die Rauchgewohnheiten eines Patienten jedoch für seine intensivmedizinische Behandlung keine Rolle spielen, wird nach ihnen in der Regel nicht gefragt; auch nicht später im Hinblick auf eine Organentnahme. Somit können keine verlässlichen Angaben über den Nikotinkonsum, der ein prädisponierender Faktor der Arteriosklerose und des Hypertonus ist, in der von uns untersuchten Spendergruppe gemacht werden.

Der Alkoholkonsum dagegen wird regelmäßig erfragt und ist den Behandlungsunterlagen zu entnehmen. Bei den 100 Herzklappenspendern spielte der Alkoholabusus jedoch keine Rolle: Nur bei zwei Frauen und drei Männern war eine Alkoholabhängigkeit bekannt.

Ein intravenöser Drogenkonsum, der das Transmissionsrisiko einer Hepatitis- und Human Immunodeficiency Virus- (HIV) Infektion für Organempfänger in sich birgt, ist bei keinem Spender bekannt gewesen.

Virusinfektionen

Eine Infektion mit HIV, dem Zytomegalievirus (CMV), Treponema pallidum sowie Hepatitis B- und C-Viren ist in jedem Alter möglich, lediglich ihre prädisponierenden Infektionsfaktoren sind auf Grund des höheren Lebensalters geringer.

Eine für die untersuchte Altersgruppe typische Befundkonstellation ist ein isoliert positives anti-HBcore in der virologischen Hepatitis B-Routinediagnostik, bei dem nur durch den direkten Hepatitis B-Virusnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) zwischen einer komplett ausgeheilten und einer chronisch persistierenden Infektion (mit Virusreplikation bzw. -last) unterschieden werden kann. Dieser direkte Virusnachweis ist auch bei vier Herzklappenspendern notwendig gewesen und wies den positiven Befund als die für eine ausgeheilte Hepatitis B typische "Seronarbe" aus.

Malignome

Für die Organspende ist die Kenntnis einer Karzinomkrankung beim Spender wichtig, da sie eine (absolute) Kontraindikation bedeuten kann. Eine diesbezügliche Anamneseerhebung erfolgt häufig erst im Rahmen einer Organspende, bei der sowohl durch Befragung der Angehörigen und behandelnden Ärzte als auch auf Grund von archivierten Krankenunterlagen ein Malignom verifiziert bzw. ausgeschlossen werden muss.

Bei den untersuchten Organspendern sind Krebserkrankungen weder anamnestisch bekannt gewesen, noch bei der Organdiagnostik aufgefallen. Erst bei der Explantation sind bei drei von ihnen Nierenzellkarzinome auf Grund ihrer Größe (<1cm Durchmesser) oder ihrer Lokalisation (im Zystengrund) festgestellt worden (Tab.27, S.109).

4.1.4. Entnommene und transplantierte Organe

In dem Maße, in dem Indikationen zur Organtransplantation großzügiger gestellt werden, sind die Kontraindikationen zur Organspende eingeschränkt worden, was sowohl das Akzeptieren von Begleiterkrankungen als auch das Alter bei Spender und Empfänger betrifft.

Bei den 100 untersuchten Organspendern sind in 89% der Fälle insgesamt 211 Organe transplantabel gewesen. Die Hälfte der Explantationen waren Mehrorganentnahmen, bei denen neben den Nieren, für die es ein altersspezifisches Allokationsverfahren (ESP) gibt, immer die Leber und in einem Fall noch zusätzlich die Lunge zur Transplantation akzeptiert worden sind (Tab.25, S.108). Im Untersuchungszeitraum ist eine Verdoppelung (33% vs.

67%) der Mehrorgan Spenden - Abbildung 9 – zu beobachten gewesen, die ausschließlich auf die Akzeptanz von Spenderleben in dieser Altersgruppe zurückzuführen ist.

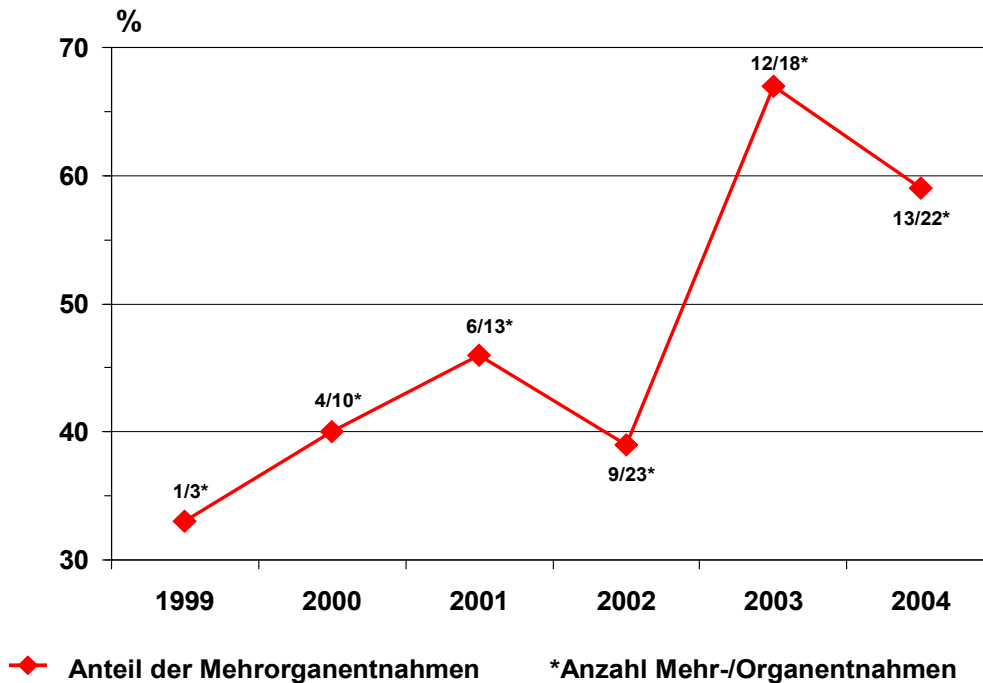


Abb. 9: Jährlicher Anteil der Mehrorganentnahmen (n=45) an Organentnahmen bei Herzklappenspendern (n=89)

Sowohl bei den Mehrorganentnahmen (62%) und bei den vergeblichen Explantationen (73%) waren die Spender mehrheitlich weiblichen Geschlechts. Ein signifikanter Geschlechterunterschied bei Mehrorganentnahmen fand sich nicht (Tab.25-26, S.108-109).

Bei 11 Spendern sind keine Organe entnommen worden. Die Gründe dafür waren immer vom Spenderalter beeinflusste Nierenalterationen, ausgenommen eine Hufeisenniere. Als sicher altersbedingt gilt eine ausgeprägte Arteriosklerose, die entweder eine ausgedehnte Infarzierung des Nierenparenchyms verursachte oder deren Veränderungen an Aorta und Nierenarterien keine Gefäßanastomosen bei der Transplantation zugelassen hätten. Einen Einfluss des Spenderalters auf Nierenmalignome und auf narbig-entzündliche Veränderungen des gesamten Parenchyms – trotz akzeptabler Nierengesamtfunktion – können ebenfalls nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden (Tab.25+27, S.108-109).

Der Erfolg einer Nierentransplantation bei Spendern mit Diabetes mellitus hängt vom Grad der diabetischen Nierenparenchymschädigung zum Zeitpunkt der Entnahme ab, wes-

wegen bei diesen Spendern, die eine normale Nierenfunktion – bestimmt durch eine Kreatininclearance – haben müssen, eine Nierenbiopsie vorgenommen wird. Von den 14 Organspendern unserer Untersuchungsgruppe mit anamnestisch bekanntem Diabetes sind in 5 Fällen die Nieren nicht bzw. nicht vollständig allokiert worden. Drei Spender hatten eine, auch mit einem Diabetes vereinbare, schwere Arteriosklerose der Aorta und Nierenarterien mit Intimaschädigung oder Nierenabgangsstenose. Weitere, nicht (sicher) diabetogene Gründe sind schwere narbige Gewebeveränderungen mutmaßlich entzündlicher Genese und ein Nierenmalignom gewesen. Die vorliegenden histologischen Befunde konnten diabetogene Nierenparenchymveränderungen allenfalls in diskreter Form nachweisen, ebenso wie bei zwei weiteren Spendern mit isoliert erhöhtem HbA_{1c}. Bei ihnen sind die Nieren wegen eines Malignoms und einer Arteriosklerose ebenfalls nicht transplantiert worden (Tab.27, S.109).

Bei der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Spender (94%) wurde das Herz nicht zur Organtransplantation angeboten. Nach Analyse der Spenderunterlagen ist in der Hälfte der Fälle allein das Spenderalter dafür ausschlaggebend gewesen. Bei gut einem Drittel von ihnen (37%) lagen kardiale Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkte, Cor pulmonale und Klappenvitien, die bzw. deren Therapie eine absolute Kontraindikation bilden, vor. In 10% der Fälle hatten die Kombination von Spenderalter und aktueller Herzvorschädigungen (z. B. Reanimation) einer Transplantation entgegenstanden. Bei 9 Spendern ist die Entnahme des Herzens zur Organtransplantation jedoch erwogen und seine Eignung überprüft worden: Bei einem Drittel ergaben Echokardio- bzw. Koronarangiographie pathologische Befunde. Bei 6 anderen Spendern, sind die Herzen ET angeboten, aber von den jeweiligen Transplantationszentren abgelehnt worden. Gründe dafür waren eine zu hohe Altersdiskrepanz zwischen Spender und Empfänger sowie das Fehlen einer im Spenderkrankenhaus nicht durchführbaren Koronarangiographie. Bei einer 66-jährigen Frau ist das Herz zur Organtransplantation zunächst akzeptiert und nur auf Grund akuter gesundheitlicher Einschränkungen beim potentiellen Empfänger nicht transplantiert worden (Tab.28, S.109).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Organspende bei Spendern oberhalb des 65. Lebensjahres Routine ist. Bei der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Spender sind Organe zur Transplantation entnommen worden, wobei die Hälfte der Explanta-

tionen Mehrorganentnahmen waren. In einem Fall ist das Herz, dessen Klappen in dieser Studie bzgl. ihrer morphologischen Eignung als Homografts untersucht wurden, zuerst zur Organtransplantation akzeptiert gewesen.

4.2. Charakteristik der Herzen

4.2.1. Hypertrophie

Zur Charakteristik der kardialen Hypertrophie dienten die folgenden Parameter:

- Das absolute Herzgewicht des in Formalin fixierten Herzens.
- Das relative Herzgewicht, das Verhältnis von Herz- und Körpergewicht zueinander.
- Die Wandstärke des rechten und linken Ventrikels.
- Die Einschätzung des Hypertrophiegrades von Septum und Ventrikeln im schriftlich dokumentierten mikroskopischen Befund durch zwei Pathologen.
- Die lichtmikroskopische Messung der Myozytendurchmesser.

Herzgewicht

Absolutes Herzgewicht

Das Herz wird als ein faustgroßes Organ, das – unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede - zwischen 300g und 350g wiegt, beschrieben. Es existieren eine untere kritische Grenze bei 200g und eine obere bei 500g Feuchtwicht [5, 42, 65]. Die zwischen 258g und 802g variierenden absoluten Herzgewichte aller untersuchten Herzklappenspender erreichen die untere kritische Grenze von 200g nicht, wohl aber die obere, die von gut einem Drittel (37%) z. T. deutlich überschritten wird. Dadurch liegt das Verteilungsmaximum im Bereich der starken Hypertrophie ($\geq 400g$), was die mittleren absoluten Herzgewichte der weiblichen mit 402g und der männlichen Herzklappenspender mit 537g ebenfalls belegen. Auch ihre Kategorisierung – Abbildung 10 – zeigt, dass die überwiegende Mehrheit (63%) aller Spenderherzen stark hypertrophiert war. Ein geringer bzw. mittlerer Hypertrophiegrad war mit 17% bzw. 16% gleichhäufig vertreten. Nur das Herzgewicht von vier Spenderinnen spricht gegen eine kardiale Hypertrophie (Tab. 6, S. 104 und Tab.29, S.109).

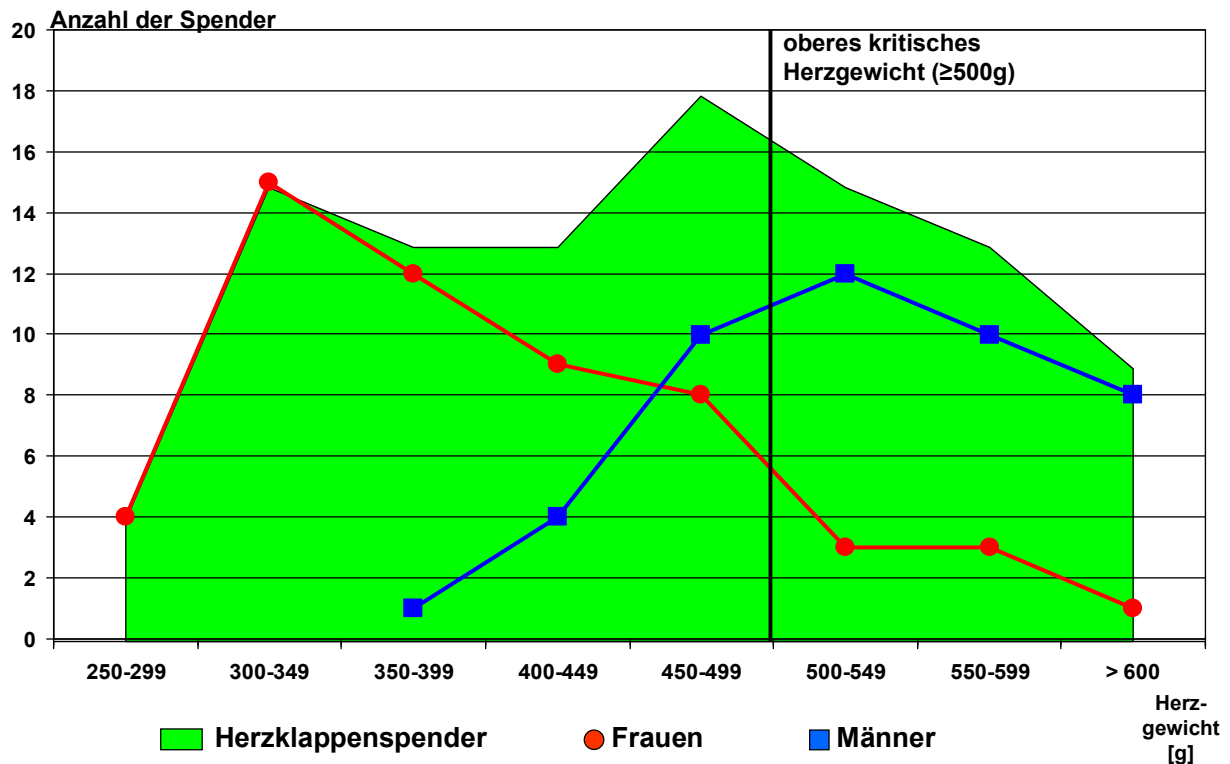


Abb. 10: Geschlechtsabhängige Verteilung des absoluten Herzgewichts der Herzklappenspender

Geschlechtsabhängig bilden sich zwei unterschiedliche Verteilungskurven der Herzgewichte. Allein die weiblichen Spender repräsentieren alle Hypertrophiegrade; auch das schwerste Herz (802g) stammt von einer 72-jährigen, normalgewichtigen Frau mit operierter Aortenklappenstenose und Hypertonus. Dennoch liegt das weibliche Verteilungsmaximum im Bereich einer geringen Hypertrophie ($\leq 350\text{g}$). Dagegen ist die überwiegende Mehrheit aller männlichen Herzen (89%) stark hypertrophiert, dokumentiert durch ihr Verteilungsmaximum, das sogar über dem oberen kritischen Herzgewicht liegt. Die durchschnittlichen Herzgewichte beider Geschlechter unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Tab.30, S.109).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich auf Grund des absoluten Herzgewichts alle Herzen als überwiegend hypertrophiert charakterisieren lassen. In der Untersuchungsgruppe stammen die am stärksten hypertrophierten Herzen mehrheitlich von männlichen Spendern.

Relatives Herzgewicht

Das relative Herzgewicht, dessen Normbereich zwischen 0,4 und 0,45 liegt, berücksichtigt den konstitutionellen Zusammenhang zwischen Herz- und Körpergewicht. Abbildung 11 verdeutlicht die Existenz einer kardialen Hypertrophie bei der überwiegenden Mehrheit der Spender in unserer Untersuchungsgruppe, dessen Mittelwert bei 0,6 liegt. Ein normales (0,4-0,45) oder gar niedriges (<0,4) relatives Herzgewicht ließ sich allein bei 11 Spenderinnen ermitteln (Tab.5, S. 104 und Tab. 31, S.110).

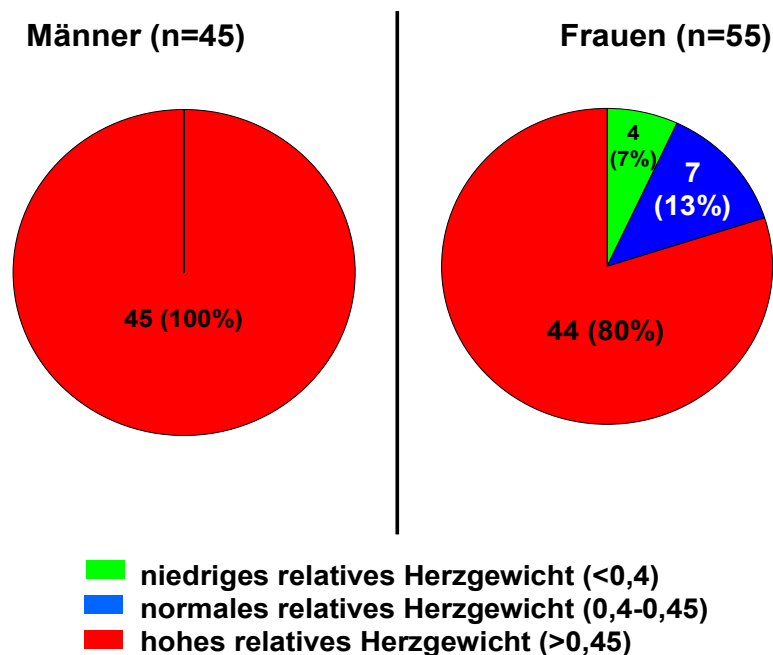


Abb. 11: Geschlechtsabhängige Verteilung des relativen Herzgewichts bei Herzklappenspendern

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch das relative Herzgewicht annähernd aller untersuchten Herzklappenspender jenseits des 65. Lebensjahres erhöht ist, womit ihre kardiale Hypertrophie noch gravierender scheint. Spender mit normalem relativen und absoluten Herzgewicht sind ausschließlich weiblichen Geschlechts.

Ventrikelwandstärke

Die kardiale Hypertrophie kann auch – getrennt für beide Ventrikel – durch Messung ihrer Wandstärken bestimmt werden. Bei normalen Herzdimensionen ist die Wand des linken Ventrikels mit 15mm etwa doppelt so stark, wie die des rechten mit 7mm [5].

Die mittlere linke Herzkammerwandstärke liegt bei allen Spenderherzen mit 15,61mm nur knapp oberhalb der Norm, wobei sie bei den männlichen (16,04mm) am stärksten ist. Die rechte Ventrikelwand ist mit 5,06mm im Mittel nicht verstärkt. Ebenso ergibt die Ventrikelwandstärken-Kategorisierung aller Spender mehrheitlich normale Wandstärken; zu 58% links- und zu 88% rechtsventrikulär. Eine Ventrikelwandverstärkung ist überwiegend links (42%) gemessen worden (Tab.7, S.104 und Tab.32, S.110).

Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem absoluten bzw. relativen Herzgewicht, die die Spenderherzen als mehrheitlich hypertrophiert charakterisieren, und beiden Kammerwandstärken existiert allenfalls diskret am rechten Ventrikel (Tab.33, S.110).

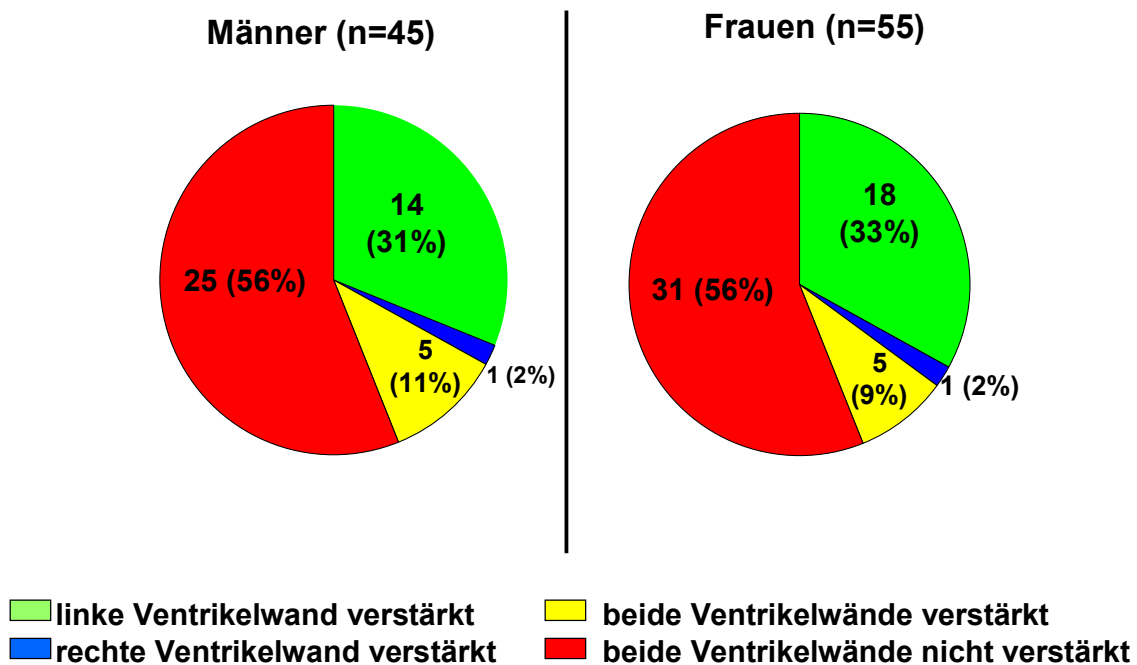


Abb. 12: Geschlechtsabhängiges Auftreten von linker vs. rechter Ventrikelwandstärke bei Herzklappenspendern

Das Verhältnis beider Ventrikel bzgl. ihrer Wandstärke dokumentiert Abbildung 12. Bei beiden Geschlechtern ergibt sich ein annähernd identisches Bild, bei dem die Mehrheit (56%) der Spenderherzen keine Wandverstärkung an beiden Ventrikeln zeigt. Tritt sie jedoch auf, so manifestiert sie sich bei einem Drittel der Herzen im linken Ventrikelmyokard. Eine isolierte rechtsventrikuläre Hypertrophie lässt sich anhand der Wandstärkenmessung nur

bei zwei Spendern nachweisen. Eine Wandverdickung beider Ventrikel bestand bei weiteren 10 Spendern beiderlei Geschlechts.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Wandstärken beider Herzventrikel mehrheitlich nicht verstärkt sind. Besteht aber eine Wandverdickung, ließ sie sich – unabhängig vom Geschlecht – linksventrikulär am häufigsten messen.

Hypertrophiegrad der Ventrikel

Den von zwei Pathologen des DHZB schriftlich erstellten Histologiebefunden über die 100 Herzen sind die Aussagen über den Hypertrophiegrad des Myokards und die Größenunterschiede der Myozytendurchmesser – sogenannte Kaliberschwankungen – entnommen und quantifiziert worden (Abs.3.2.2). Da die Aussagen über den Hypertrophiegrad des linken Ventrikels und Septums meist in einer gleichwertigen Aussage zusammengefasst dokumentiert sind, werden im Folgenden nur die beiden Ventrikel analysiert (Tab.34, S.110).

Das Bild einer mittleren und starken kardialen Hypertrophie wurde im linken Ventrikel bei 70% der Spenderherzen beobachtet. Das rechtsventrikuläre Myokard war nur etwa halb so oft (39%) derart hypertrophiert. Eine starke Hypertrophie trat linksventrikulär mehr als doppelt so häufig (25%) wie rechts (10%) auf. Im linken Ventrikelmyokard herrschte die mittelgradige (45%), im rechten dagegen die geringgradige (47%) Hypertrophie vor.

Die geschlechtsspezifische Analyse ergab bei den männlichen Spendern eine stärkere Hypertrophie beider Ventrikel gegenüber den weiblichen: Während 54% der linken Ventrikel weiblicher Spenderherzen einen mittleren bzw. starken Hypertrophiegrad aufwiesen, lag ihr Anteil beim männlichen Geschlecht mit 89% deutlich höher. Auch im rechtsventrikulären Myokard traten die mittleren bzw. starken Hypertrophiegrade bei männlichen Herzen (56%) wieder doppelt so häufig auf, verglichen mit den weiblichen (26%) (Tab.34, S.110).

Die Schwankungsbreiten der Myozytendurchmesser differieren zwischen beiden Ventrikeln derart, dass mittlere bis starke Kaliberschwankungen im linken Ventrikel zu 59%, im rechten zu 38% bestehen (Tab.35, S.111).

Die getrennte Analyse für beide Geschlechter registriert mittlere bis starke Größenunterschiede bei zwei Dritteln der männlichen (67%) und gut der Hälfte (52%) der weiblichen Spenderherzen. Tendenziell gleich, jedoch nicht so stark ausgeprägt ist der Befund am rechten Ventrikel (Tab.35, S.111).

Betrachtet man für jeden Hypertrophiegrad die Größenschwankungen der einzelnen Kardiomyozyten, so fällt für beide Ventrikel der in Abbildung 13 und 14 dargestellte mikroskopische Zusammenhang zwischen Zunahme der muskulären Hypertrophie und Abnahme eines einheitlichen Zellbildes auf.

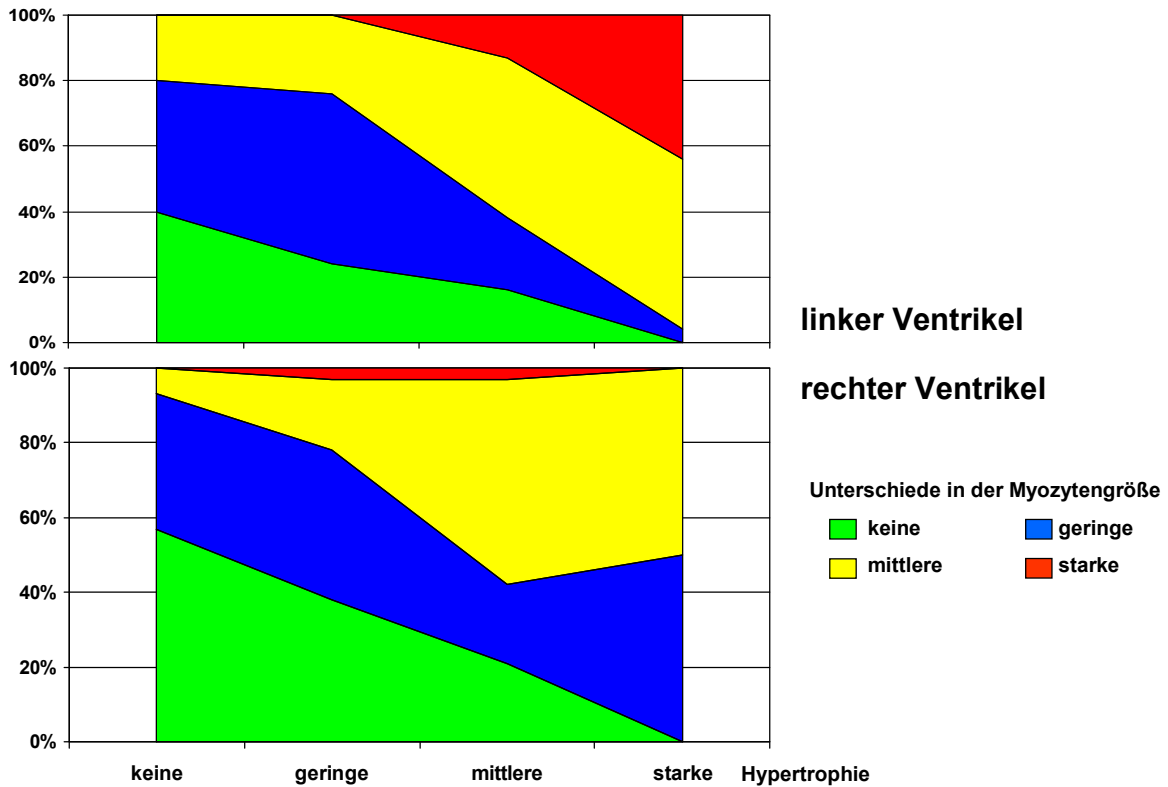


Abb. 13: Myozytengrößenunterschiede in Abhängigkeit vom Hypertrophiegrad bei den Herzklappenspendern

Bei fehlender und geringer kardialer Hypertrophie sind die einzelnen Muskelzellen zu mindestens drei Viertel annähernd gleichgroß. Ist die vom Pathologen beschriebene kardiale Hypertrophie dagegen stark bzw. ausgeprägt, existieren viele unterschiedlich große Muskelzellen, wobei sich dieses – in Abbildung 13 – am linken Ventrikel gleichmäßiger darstellt als am rechten. Die Korrelationskoeffizienten belegen einen gleichsinnigen Zusammenhang mit signifikanten Unterschieden in Abhängigkeit von Hypertrophiegrad und Myozytengrößenunterschieden (Tab.36-37, S.111).

Auch in der geschlechtsspezifischen Analyse – Abbildung 14 – ist der Zusammenhang von Hypertrophiegrad und Schwankungsbreite der einzelnen Herzmuskelzeldurchmesser unverkennbar. Der höchste Korrelationskoeffizient von 0,65 für die linken Ventrikel der weib-

lichen Spenderherzen bestätigt den gleichsinnigen Zusammenhang. Nur im linksventrikulären Myokard männlicher Spender ist er nicht so deutlich existent (Tab.37, S.111).

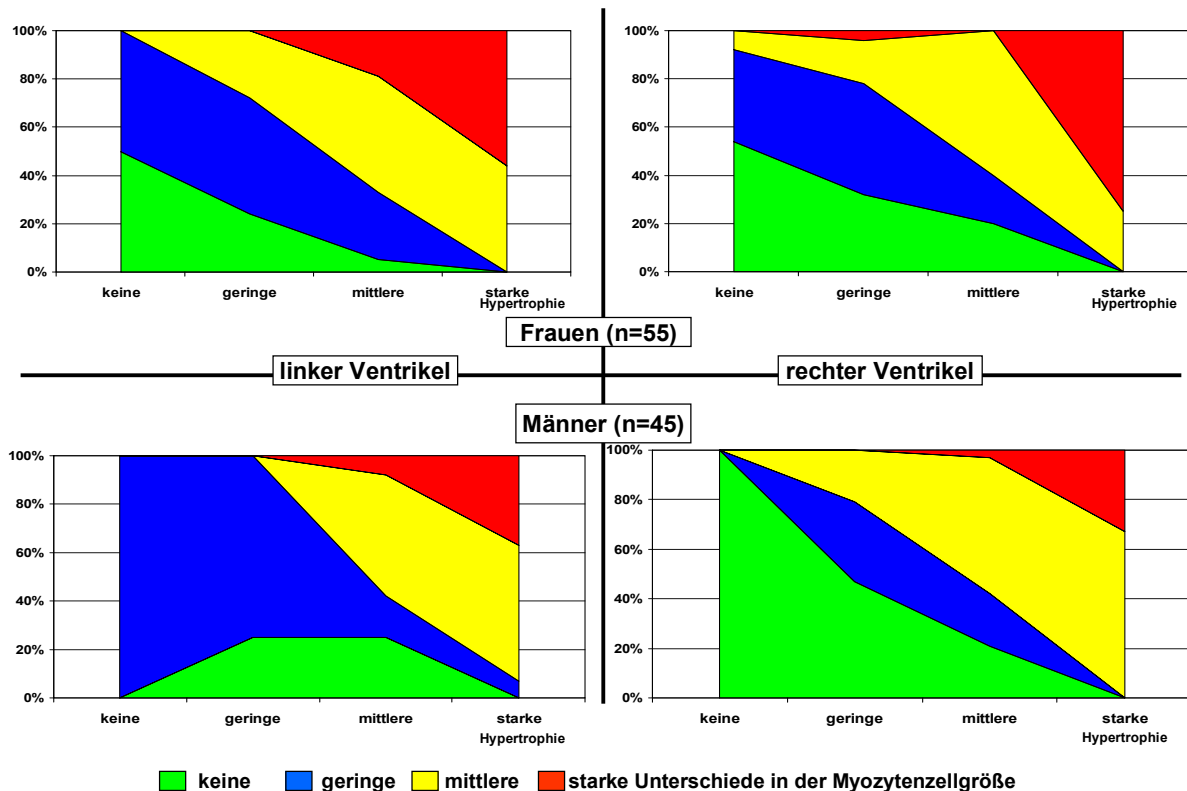


Abb. 14: Geschlechtsabhängige Verteilung der Unterschiede der Myozytengröße bei Herzklappenspendern

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei den meisten Herzklappenspendern eine Hypertrophie des linken Ventrikels (und Septums) besteht. Das Zellbild, d. h. die Variationsbreite der einzelnen Myozytendurchmesser steht im Zusammenhang mit dem Hypertrophiegrad, der sich darin widerspiegelt, dass mit dem Grad der Myokardhypertrophie auch die Größenunterschiede der einzelnen Herzmuskelzellen zunehmen. Diese vom Pathologen mikroskopisch beschriebenen Zeichen der kardialen Hypertrophie treten bei männlichen Herzklappenspendern häufiger als bei den weiblichen auf.

Myozytendurchmesser

Die mittleren Zelldiameter sind an 24 ausgewählten weiblichen und männlichen Spenderherzen lichtmikroskopisch gemessen und berechnet sowie ein für jeden Hypertrophiegrad repräsentativer mittlerer Zelldurchmesser ermittelt worden (Tab.38-40, S.112-113).

Die mittleren Zelldiameter von 28,23 μm für den linken und 24,94 μm für den rechten Ventrikel müssen als hypertrophiert bezeichnet werden. Ihre Größendifferenzen von 1 μm zwischen der 7. und 8. Lebensdekade zeigen eine gegenläufige Tendenz (Tab.39, S.112).

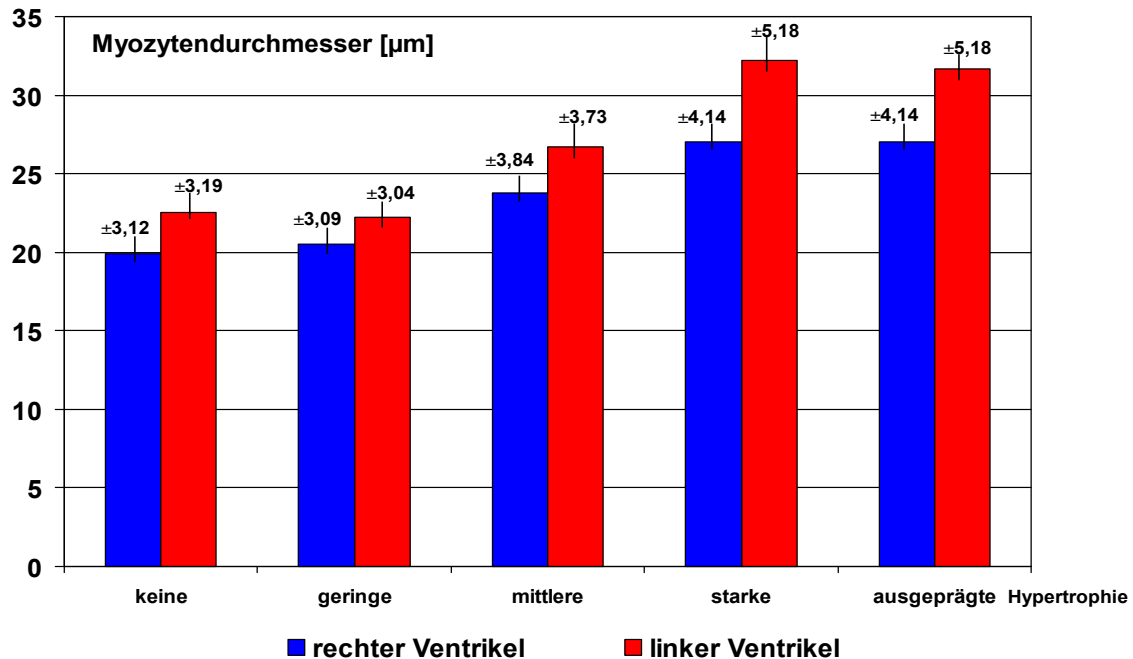


Abb. 15: Verhältnis von Hypertrophie und Myozytengröße bei Herzklappenspendern (n=24)

Aus der graphischen Darstellung der für jeden Hypertrophiegrad ermittelten mittleren Kardiomyozytendurchmesser beider Ventrikel – Abbildung 15 – wird ersichtlich, dass mit der Zunahme des Herzgewichts als Hypertrophiemaß die mittleren Zelldurchmesser, die im linken Ventrikel größer sind als im rechten, steigen. Die entsprechend dem Herzgewicht gebildeten Kategorien keine und geringe sowie starke und ausgeprägte Hypertrophie unterscheiden sich im mittleren Zelldurchmesser jedoch nicht. Von den markanten Differenzen zwischen geringem, mittlerem und starkem Hypertrophiegrad sind nur die zwischen geringem und starkem – in beiden Ventrikeln – signifikant (Tab.41, S.113).

Mit der Zunahme der mittleren Myozytendurchmesser – so ebenfalls Abbildung 15 – steigt ihre Streuung; im linken Ventrikel um knapp zwei Drittel, im rechten um ein Drittel. Diese Anstiege belegen den oben beschriebenen gleichsinnigen Zusammenhang zwischen durchschnittlicher Größe der Myozyten und ihren Größenunterschieden als Ausdruck der kardialen Hypertrophie, die linksventrikulär ausgeprägter ist (Tab.42, S.113).

Die in Abbildung 16 dargestellte geschlechtsspezifische Analyse zeigt tendenziell ventrikelunabhängige Größenzunahmen, bei denen die männlichen mittleren Herzzelldiameter sowohl im linken als auch im rechten Ventrikel größer gegenüber den weiblichen sind; ausgenommen die Kategorie geringe Hypertrophie. Die Zunahme der mittleren Zellgröße ist in Abhängigkeit vom Hypertrophiegrad – ventrikelunabhängig – bei den männlichen Spendern (16,5-31,5µm) deutlicher als bei den weiblichen (19,9-31,7µm) ausgeprägt, zumal die Kategorie keine Hypertrophie von keinem der männlichen Spenderherzen repräsentiert werden konnte. Ebenso nimmt in beiden Ventrikeln mit dem mittleren Myozytendurchmesser auch seine Streuung zu. Geschlechtsunabhängig verdoppelt sie sich linksventrikulär (43-50%), während ihre Zunahme rechtsventrikulär (30-41%) gut ein Drittel beträgt (Tab.40, S.113).

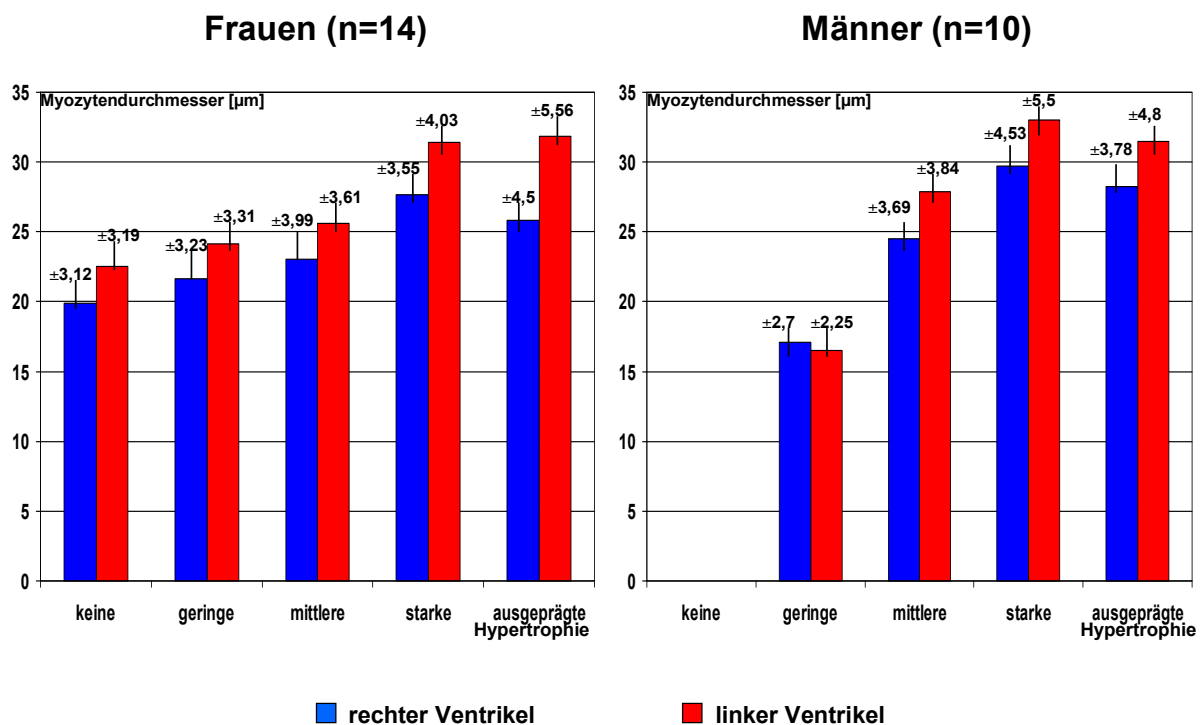


Abb. 16: Geschlechtsabhängiges Verhältnis von Hypertrophie und Myozytengröße bei Herzklappenspendern (n=24)

Dieser Zusammenhang zwischen Hypertrophiegrad und Kaliberschwankungen der Myozyten – Abbildung 17 – lässt sich auch mit dem Variabilitätskoeffizienten, dem Verhältnis zwischen Mittelwert und Streuung darstellen. Danach dokumentiert sich linksventrikulär die kardiale Hypertrophie in einer eindeutigen Zunahme von mittlerem Zelldiameter und

uneinheitlichem Zellbild mit in ihrer Größe unterschiedlich stark variierenden Myozyten. Im rechten Ventrikelmyokard ist dieser Zusammenhang nicht darstellbar (Tab.42, S.113).

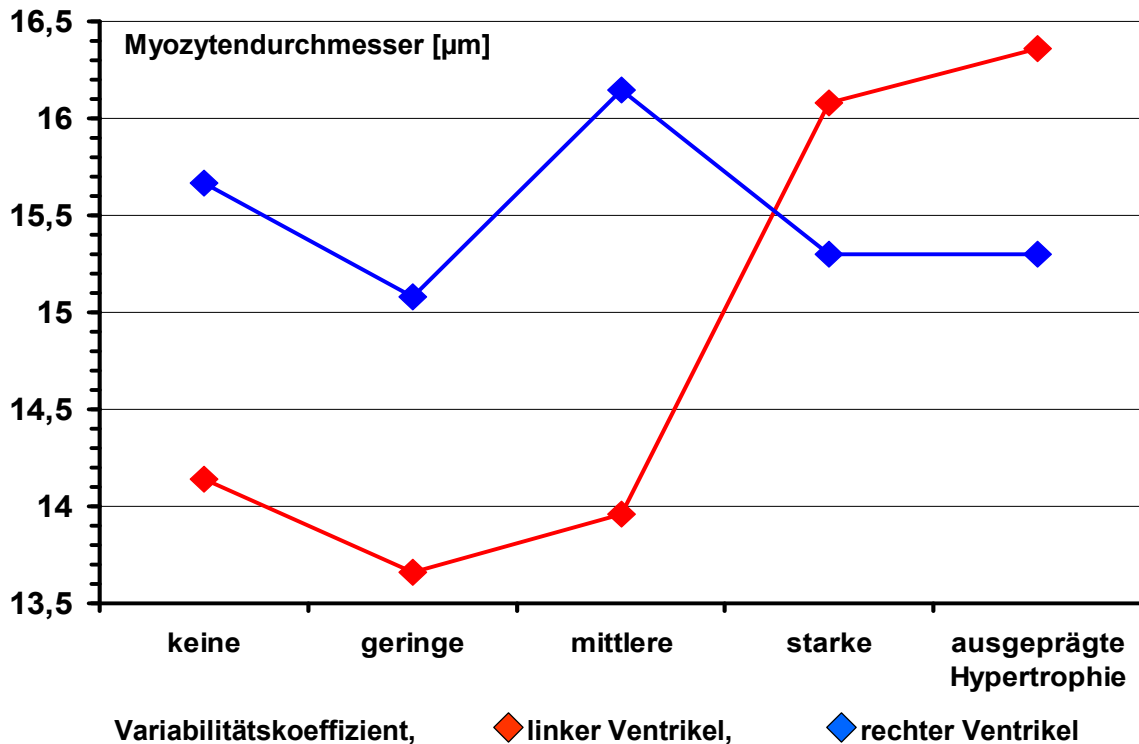


Abb. 17: Verhältnis von Hypertrophie und Unterschieden in der Myozytengröße bei Herzklappenspendern (n=24)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die kardiale Hypertrophie mit einem Anstieg der mittleren Kardiomyozytendurchmesser einhergeht, die im linken Ventrikel ausgeprägter ist als im rechten und bei den Männern stärker variiert als bei den Frauen. Auch die Schwankungsbreite der einzelnen Myozytendurchmesser nimmt mit dem Grad der Hypertrophie zu, was sich im linksventrikulären Myokard bei beiden Geschlechtern am besten demonstrieren lässt.

4.2.2. Koronararteriosklerose

Die Genese der Arteriosklerose am Herzen verläuft – wie in allen Gefäßen – über eine Intimaschädigung mit Zerstörung der Endothelpermeabilität hin zu Veränderungen in den einzelnen Gefäßwandschichten, die letztlich eine Gefäßlumeneinengung nach sich ziehen

kann. Dabei ist die Gefäßsklerose oder -verhärtung das Ergebnis einer subendothelialen Fibrose in der Lamina elastika. Die Gefäßverkalkung bildet das finale Prozessstadium, wobei sie sich – frühzeitig bzw. gravierend – proximal und im Bereich von Gefäßabgängen manifestiert, weil dort die Gefahr von Intimaschäden durch Verwirbelungen des koronaren Blutstromes am stärksten ist [42].

Diese Arteriosklerose der Koronararterien und intramuralen Herzgefäße wird als altersbedingte Physiosklerose bezeichnet. Sie von pathologischen Prozessen an der Blutgefäßwand, die durch zivilisationsabhängige Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Übergewicht, Diabetes mellitus, Hypertonus und Nikotinkonsum fördernd beeinflusst wird, abzugrenzen, gelingt z.B. durch die Messung des Proteoglykanstoffwechsels, der alterstypisch in den Gefäßzellen abnimmt und nur bei sklerotischen Veränderungen gesteigert ist. Sicher pathologisch ist die stenosierende Koronarsklerose, deren gravierende gesundheitliche Folge die Koronarinsuffizienz, ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf des Herzens und Sauerstoffversorgung über die Koronargefäße ist (Abs.2.2). Eine der körperlichen Leistung angepasste Durchblutung des Herzmuskels ist bei einer Lumeneinengung der Koronararterien um 75% nur noch unter Ruhebedingungen möglich. Zusätzlich steigt die Gefahr eines plötzlichen Gefäßverschlusses durch Thromben und damit die eines Myokardinfarktes, der häufig aber auch auf die intramurale Arteriosklerose zurückzuführen ist. Eine optimale Durchblutung des Herzens ist aber schon bei einer Halbierung des Gefäßlumens nicht mehr gegeben [29, 30, 42, 45, 55, 57, 107].

Das Ausmaß der in Abbildung 18 dargestellten Koronararteriosklerose in der untersuchten Herzklappenspendergruppe zeigt, dass die Koronarien aller Herzen (98%) arteriosklerotische Veränderungen mit Gefäßlumeneinengungen unterschiedlichen Ausmaßes aufweisen. Fast drei Viertel der Spender (74%) haben eine die Herzfunktion beeinträchtigende Koronarsklerose mit einer Lumeneinengung von mindestens 50%. Bei einem Viertel sind sie nicht oder nur gering stenotisiert.

Bei der geschlechtsspezifischen Analyse fällt eine höhere Inzidenz der starken Koronarsklerose bzw. –stenose mit einer mindestens 50%-igen Lumeneinengung beim männlichen Geschlecht von 84% gegenüber dem weiblichen von 65% auf. Allein die Koronarien von zwei Spenderinnen waren nicht pathologisch verändert (Tab. 43, S.113).

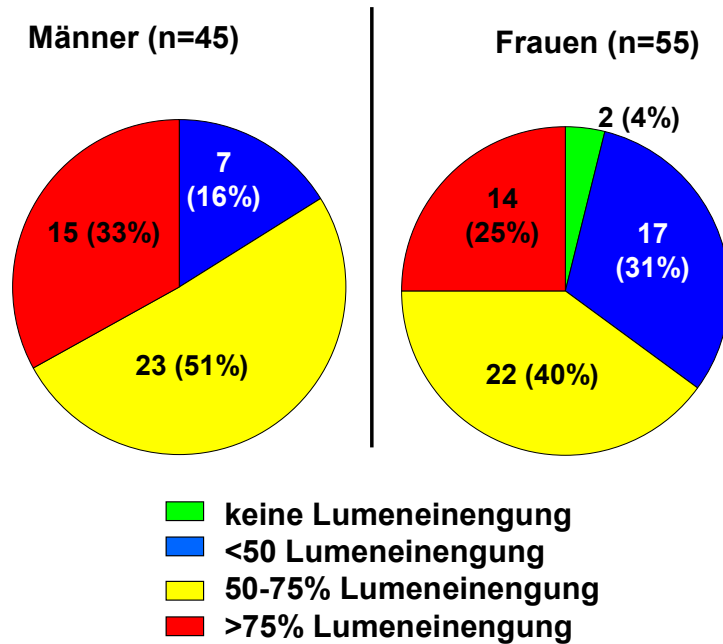


Abb. 18: Geschlechtsabhängiges Auftreten einer Koronarsklerose bei Herzklappenspendern

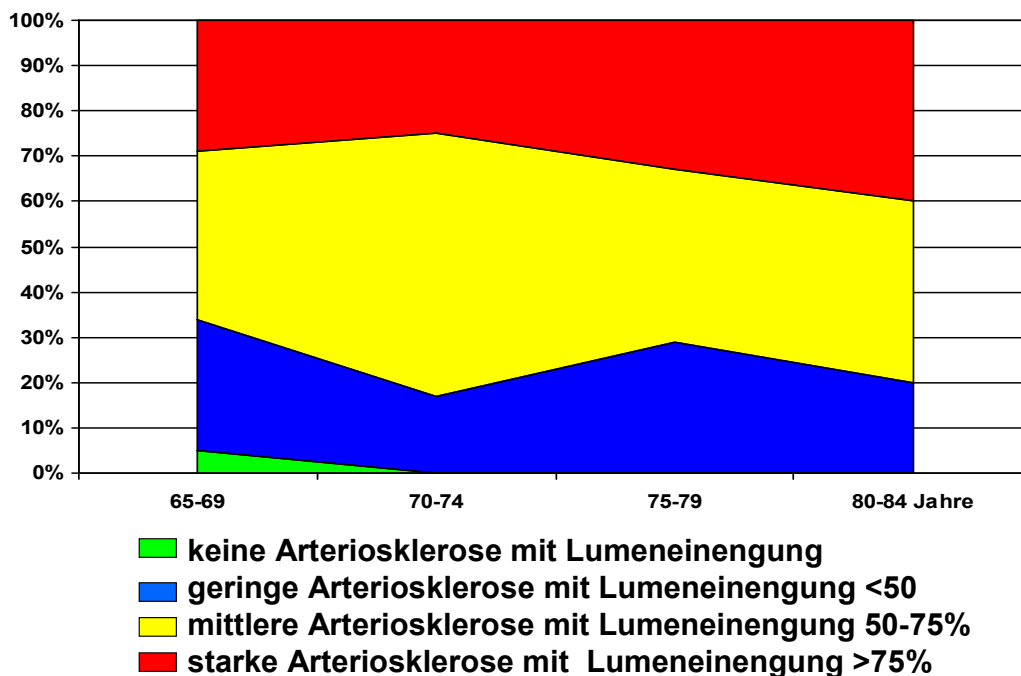


Abb. 19: Altersabhängiges Auftreten einer Koronarsklerose bei Herzklappenspendern

Der in Abbildung 19 dargestellte Zusammenhang von Alter und (stenosierender) Koronarsklerose zeigt, dass allein der Anteil der starken Koronarsklerose mit kritischer Lumeneinengung von mehr als 75% in den jeweils 5 Lebensjahre umfassenden Altersgruppen kontinuierlich um 7% zunimmt. Der Anteil der Spenderherzen mit geringer und mittlerer stenosierender Sklerose ist in den einzelnen Altersgruppen unterschiedlich stark präsent.

Die intramuralen Herzgefäße in Abbildung 20, über die sich in den histopathologischen Befunden von 8 Spenderherzen keine Angaben fanden, sind – ventrikelunabhängig – zu drei Viertel als verdickt beschrieben worden. Stenosierende Wandverdickungen fanden sich jedoch nur bei etwa einem Fünftel von ihnen; gelegentlich ist das Gefäßlumen sogar als dilatiert charakterisiert worden.

Geschlechtsspezifisch fällt eine deutlich stärkere Stenosemanifestation in den männlichen Spenderherzen auf, deren linksventrikuläre intramurale Herzgefäße in fast der Hälfte der Fälle betroffen waren (Tab.44, S.114).

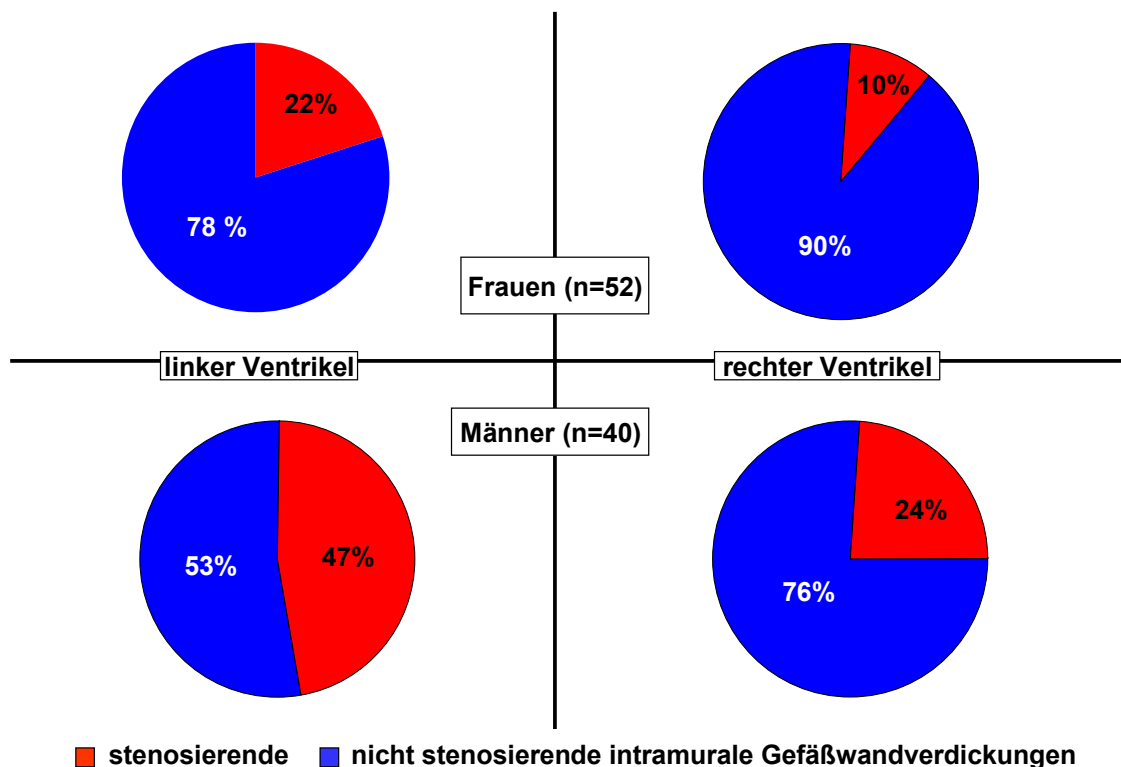


Abb. 20: Geschlechtsabhängige intramurale Gefäßwandverdickungen und Stenosen bei Herzklappenspendern (n=92)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Arteriosklerose der Herzgefäße oberhalb des 65. Lebensjahres eine manifeste Gefäßveränderung ist. Sie betrifft sowohl die Koro-

nararterien, deren Lumeneinengung mindestens 50% beträgt, als auch die intramuralen Gefäße, die etwa gleichhäufig sklerotische und zum Teil auch stenotische Gefäßwandveränderungen aufweisen. Bei den weiblichen Herzklappenspendern ist vor allem der Grad der stenotischen Arteriosklerose geringer ausgeprägt als bei den männlichen.

4.2.3. Hypoxische Myokardveränderungen

Als Folge der Arteriosklerose der intramuralen und der Koronargefäße mit Lumeneinengung über 50%, die als latente oder relative Koronarinsuffizienz bezeichnet wird, sind die folgenden hypoxisch bedingten Myokardveränderungen möglich:

- Eine Herzmuskelfibrose, die durch Fibroblastenaktivierung eine Bindegewebsvermehrung im Herzmuskel verursacht, vermindert Kontraktilität des Herzens, wodurch eine Herzmuskelinsuffizienz entstehen kann. [42].
- Herzmuskelnekrosen, die unmittelbare Folge (rezidivierender) frischer Ischämien.
- Herzmuskelnarben, die ältere, organisierte Myolysen darstellen.

Herzmuskelfibrose

Da in den histopathologischen Befunden aller Herzen unserer Untersuchungsgruppe der Grad der interstitiellen und perivaskulären Fibrose beider Ventrikel von den zwei befundenden Pathologen als gleichstark beurteilt worden ist, wird im Folgenden nur das Ausmaß der interstitiellen Fibrose analysiert.

Die Grade der interstitiellen Herzmuskelfibrose in der Untersuchungsgruppe ergeben für beide Ventrikel ein annähernd identisches Bild, nachdem eine allenfalls geringe Fibrose mindestens der Hälfte der Herzen attestiert werden kann. Auch der Anteil einer mittelgradigen und starken Fibrose ist in beiden Ventrikeln gleich. Ein Spenderherz wies in beiden Ventrikeln keine Bindegewebsproliferation auf, bei 7 weiteren Herzen waren entweder der linke (3) oder der rechte Ventrikel (4) nicht diffus interstitiell fibrosiert (Tab.45, S.114).

Bei der geschlechtsspezifischen Analyse in Abbildung 21 fallen verschiedene Verteilungsmuster auf, die allein den Anteil der gering- und mittelgradigen interstitiellen Herzmuskelfibrose – ventrikulunabhängig – betreffen. Der sich in beiden Ventrikeln mehrheitlich manifestierende, allenfalls geringe Fibrosegrad wird von den weiblichen Spenderherzen getragen.

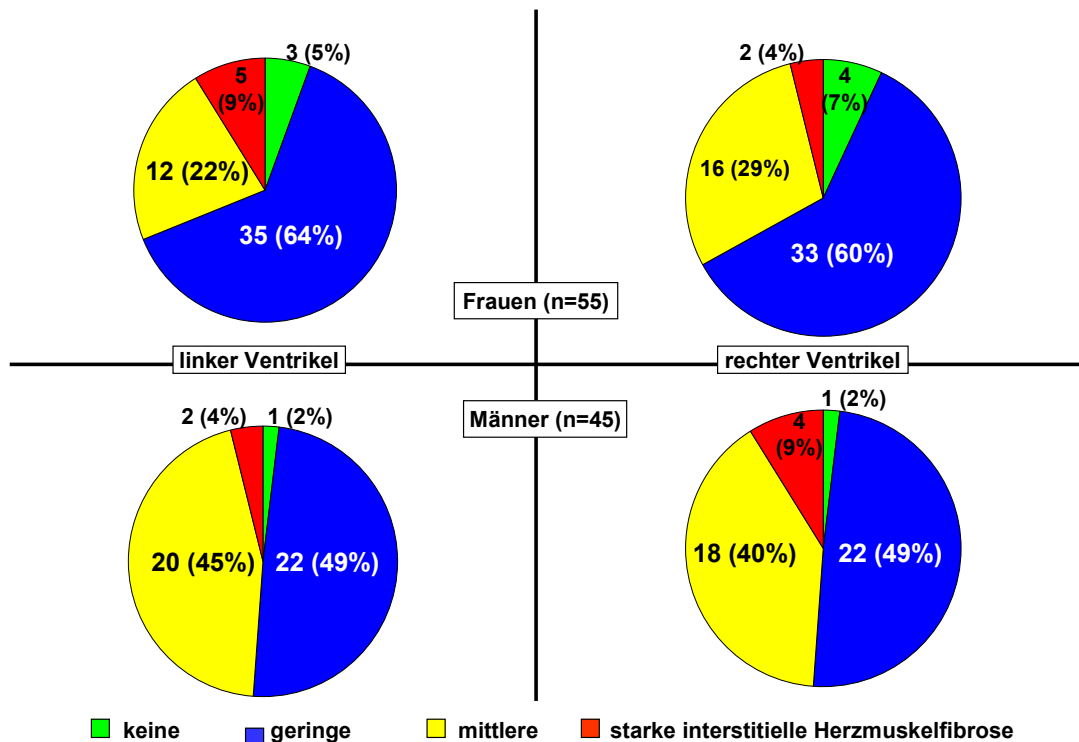


Abb. 21: Geschlechtsabhängige Verteilung der Herzmuskelfibrose bei Herzklappenspendern

Herzmuskelnekrosen

Frische ischämische Myokardschäden – mikroskopische Herzmuskelnekrosen – sind nur im Myokard von 8 Spendern gefunden worden, wobei sie in mehr als der Hälfte der Fälle (63%) in beiden Ventrikeln auftraten. Als Hinweis auf kardiale Durchblutungsstörungen spiegeln sie (nur) den akuten Zelluntergang im Myokard um den Todeszeitpunkt wieder (Tab.46, S.114).

Herzmuskelnarben

Ältere, organisierte Myokardnekrosen – mikroskopische Herzmuskelnarben – finden sich bei 69% aller Herzen entsprechend den arteriosklerotischen Veränderungen der großen und kleinen Arterien (Abs. 4.2.2). Sie lassen sich in knapp der Hälfte der Fälle (49%) biventrikulär nachweisen; überwiegend ist jedoch der linke Ventrikel (88%) betroffen.

Bei der geschlechtsspezifischen Analyse tritt die Manifestation in beiden Ventrikeln beim männlichen Geschlecht doppelt so häufig auf (Tab.47, S.114).

Myokardverfettung

Die Zunahme des subepithelialen Fettgewebes ist für das Altersherz typisch (Abs.2.2). Schwer abzugrenzen davon ist die potenziell reversible, ischämiebedingte Lipomatosis cordis. Sie ist mit unterschiedlichen Ausprägungsgraden bei 41% der Herzklappenspender, überwiegend im rechten Ventrikel beschrieben worden. Auffällige geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen nicht (Tab.48, S.114).

4.2.4. Alterstypische Myokardveränderungen

Neben der nicht eindeutig einzuordnenden Myokardverfettung ist an nicht pathologischen, alterstypischen Myokardveränderungen die Existenz von Lipofuszingranula – braune Atrophie - bei 8 Spenderherzen beider Geschlechter dokumentiert worden.

4.3. Analyse der Aorten- und Pulmonalarterienklappen

Altersbedingte, nicht unbedingt pathologische Veränderungen am Herzen betreffen nicht nur – wie oben beschrieben – das Myokard, sondern manifestieren sich auch am Endokard, speziell an den Herzklappen vor allem des linken Ventrikels, an denen sie folgende Veränderungen hervorrufen können [4, 29, 42, 56, 83, 102]:

- Fenestrationen (Veränderungen / Verdünnungen in der Kollagenvernetzung),
- Fibrosierungen mit Elastizitätsverlust,
- Größenzunahme der Herzostien und damit der Klappenringe,
- Verkürzung der Chordae tendineae der Tricuspidalklappen,
- Atherome durch Lipideinlagerungen und
- Verkalkungen an Klappensegeln und Klappenbasis bzw. -ring.

Ob sich ab dem 65. Lebensjahr oder in einem anderen Lebensabschnitt diese alterstypischen Endokardveränderungen bzgl. ihrer Auftretshäufigkeit und/oder ihres Ausprägungsgrades an den Aorten- und Pulmonalarterienklappen in einem Maße manifestieren, dass ihre Entnahme zur Transplantation medizinisch und/oder logistisch nicht mehr sinnvoll erscheint, wird an zwei Stichproben analysiert:

- 100 Organspender (Untersuchungsgruppe), deren Herzklappen wegen der Altersgrenze von 65 Lebensjahren nur auf ihre morphologische Eignung untersucht wurden.

- 380 altersakzeptierte Organspender (Vergleichsgruppe) des gleichen Untersuchungszeitraumes, deren Klappen zu Transplantationszwecken im DHZB untersucht und für BIS gebankt wurden.

4.3.1. Analyse der Aorten- und Pulmonalarterienklappen von Spendern unterhalb der Altersgrenze von 65 Lebensjahren

Im Deutschen Herzzentrum Berlin, das als eines der größten deutschen Zentren für die Transplantation thorakaler Organe gilt, sind 1.433 Herzen von April 1986 bis Dezember 2004 transplantiert worden [20].

Im Jahre 1993 hat das DHZB eine Homograftbank, aus der später die Kardiovaskuläre Zell- und Gewebebank hervorgegangen ist, gegründet, deren Aufgabe die Bereitstellung von Gewebegrfts – zunächst zur Behandlung der eigenen Patienten – ist. Seit die jährliche Anzahl gebankter Herzklappen den Eigenbedarf überschreitet, besteht ein Kooperationsvertrag mit BIS, über den alle Homografts zur Patientenbehandlung vermittelt werden [7, 21].

Im Untersuchungszeitraum 01.01.1999 bis 31.12.2004 sind dort die Herzen bzw. deren Aorten- und Pulmonalarterienklappen von 642 Spendern untersucht worden. Davon waren 380 Organspender, deren Herzen sich entweder über ET nicht vermitteln ließen oder die intraoperativ nicht transplantabel waren und für eine Gewebespende entnommen worden sind (Abb.3, S.17).

Alter und Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der 380 altersakzeptierten Organ- bzw. Herzklappenspender zeigt – in Abbildung 22 – die für die Organspende in Deutschland typische Verteilung, bei der das männliche Geschlecht sowohl insgesamt mit 60% als auch in fast allen, jeweils 5 Lebensjahre umfassenden Altersgruppen überwiegt. Ausnahmen sind das erste Lebensjahrzehnt mit 4 Mädchen und 3 Jungen, sowie die Altersgruppe der 25- bis 29-jährigen Spender, in der beide Geschlechter gleichhäufig präsent waren.

Das Alter der 380 Herzklappenspender, das zwischen 5 Monaten und 64 Jahren lag, betrug – geschlechtsunabhängig – im Mittel 46 Jahre (Tab.49, S.114).

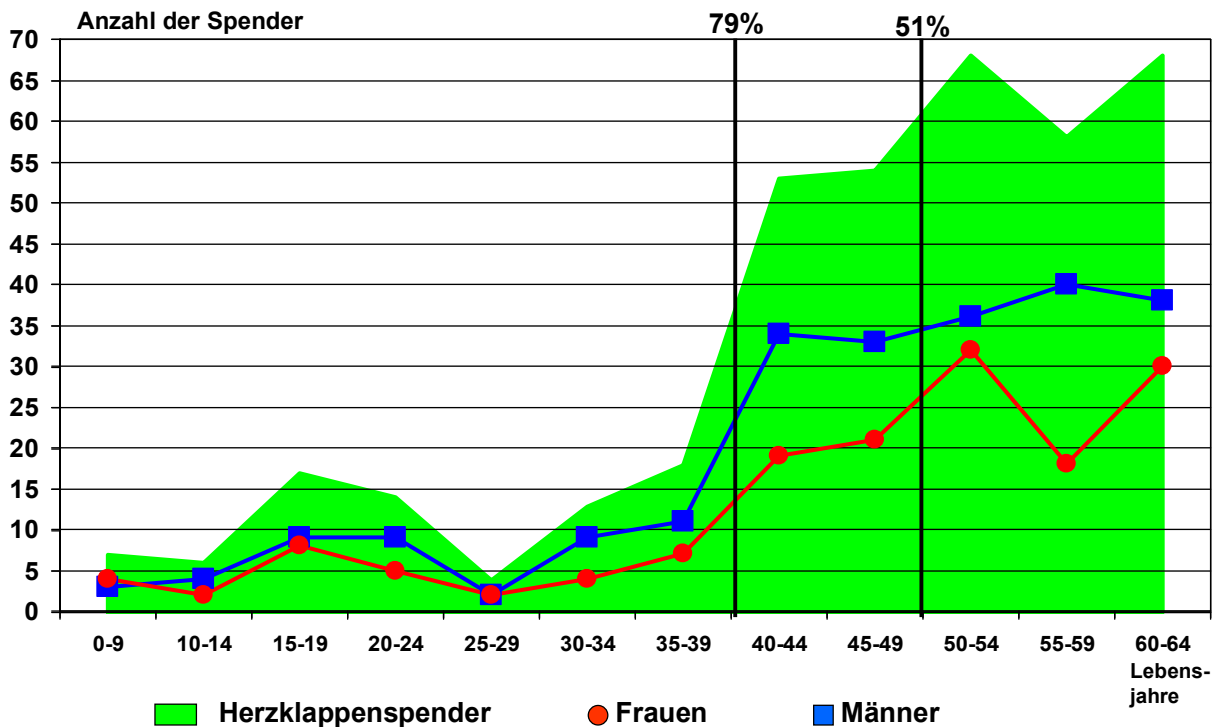


Abb. 22: Alters- und Geschlechtsabhängige Verteilung der altersakzeptierten Herzklappenspender im DHZB

Nach dem 4. Lebensjahrzehnt ist ein drastischer Anstieg der Herzklappenspender zu beobachten, d. h. 79% von ihnen sind bei der Organentnahme mindestens 40 Jahre und die Hälfte von ihnen (51%) sogar 50 Jahre und älter gewesen. Diese Altersverteilung spiegelt die Situation sowohl in der Organspende in Deutschland, in der das mittlere Spenderalter im Untersuchungszeitraum – auch in der Region Nord-Ost – bei 47 Jahren lag, als auch in der Herztransplantation, wo bis zur vollendeten 4. Lebensdekade die meisten angebotenen Herzen auch tatsächlich transplantabel sind, wider. Ausnahmen in diesen vier Lebensjahrzehnten bilden erfahrungsgemäß nur vorbestehende Herzerkrankungen (Kardiomyopathien), Anomalien (Vitien, Shunts) und aktuell erlittene Traumata (Kontusionen, Reanimationsschäden) [22].

Aorten- und Pulmonalarterienklappen.

Von den 760 präparierten Herzklappen dieser altersakzeptierten Spender sind nach Qualitätsklassifikation sowie mikroskopischer und mikrobiologischer Begutachtung die Hälfte der

Klappengrafts (50%) zur Transplantation freigegeben worden. Die überwiegende Mehrheit der morphologisch geeigneten Homografts sind Pulmonalarterienklappen (70%). Während das Verhältnis von Homografts mit guten (Code 1-2) und akzeptablen (Code 3-5) Gewebeeigenschaften bei den Aortenklappen insgesamt nur ausgeglichen (47% vs. 53%) ist, sind die Pulmonalarteriengrafts zu 84% von guter morphologischer Qualität (Tab.50, S.115). Bei der Durchsicht der Tissue Documentation Forms ist die überwiegende Mehrheit der nicht gebankten Herzklappen (78%-95%) auf Grund ihrer morphologisch schlechten Gewebequalität (Code 6), d. h. wegen der Existenz von Fenestrationsen, Atheromen und Verkalkungen sowie allgemein fibrotischer Gewebeveränderungen verworfen worden. Bei den Pulmonalarterienklappen beruhen ein Fünftel (19%) der Ablehnungsgründe auf bei ihrer Aquirierung entstandene Schäden (Tab.51, S.115).

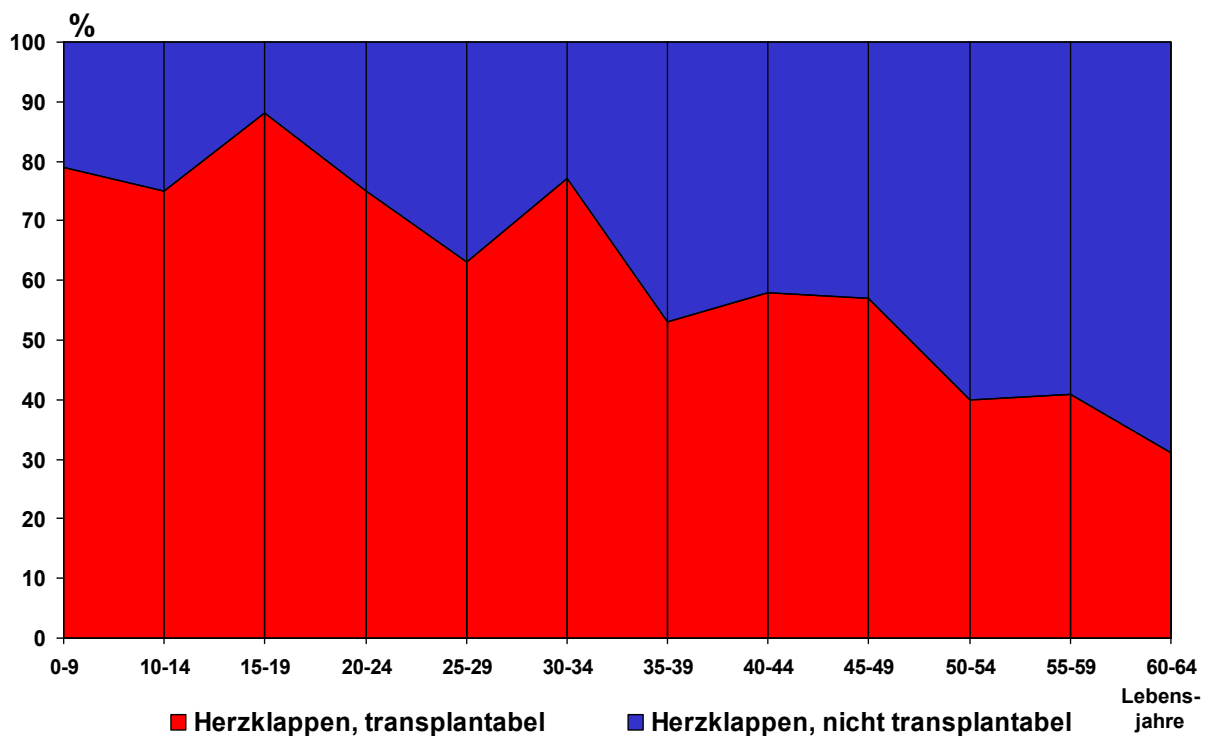


Abb. 23: Anteil morphologisch geeigneter Herzklappen bei altersakzeptierten Herzklappenspendern im DHZB

Wie die Abbildungen 23 und 24 zeigen, nimmt der Anteil transplantabler Herzklappen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Spender kontinuierlich ab: Im Kinder- und Jugendalter sind um die 80% von ihnen als Homografts geeignet, oberhalb des 50. Lebensjahres nicht

einmal mehr die Hälfte. Ab diesem Alter sinkt ihr Anteil auf knapp ein Drittel (31%) bis zu der geltenden Altersgrenze.

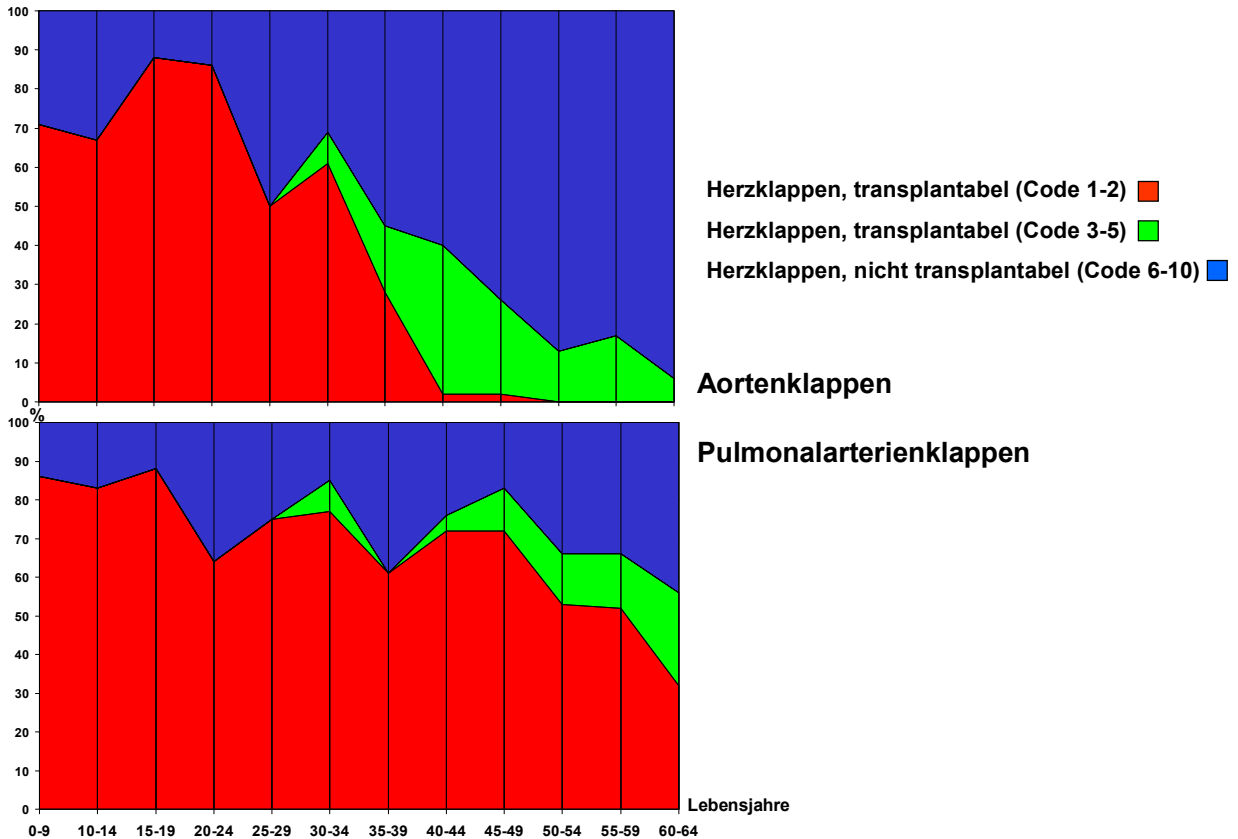


Abb. 24: Herzklappen von altersakzeptierten Herzklappenspendern im DHZB

Abbildung 24 belegt, dass die Differenzierung zwischen guter und akzeptabler Gewebequalität unter allen gebankten Grafts ab dem 30. Lebensjahr beginnt; anfangs noch klappenunabhängig.

Bei den Aortenklappen sinkt der Anteil von Homografts mit guten Gewebeeigenschaften innerhalb von 10 Lebensjahren rapide ab: Nicht einmal die Hälfte von ihnen erfüllt am Ende der 4. Lebensdekade überhaupt noch die Kriterien zur Transplantation und Aortengrafts mit guter morphologischer Gewebequalität (Code 1-2) lassen sich nicht mehr gewinnen. An der Altersgrenze von 65 Jahren sind nur noch 6% allein mit akzeptabler morphologischer Qualität (Code 3-5) transplantabel.

Die Pulmonalarterienklappen zeigen ein anderes Bild: Bis zum Erreichen der gültigen Altersgrenze lassen sich aus mehr als der Hälfte (58%) von ihnen Klappengrafts herstellen.

Obwohl sich mit zunehmendem Alter auch das Verhältnis zwischen Homografts mit guten und akzeptablen Gewebeeigenschaften verändert, zeichnen sich an der Altersgrenze noch knapp ein Drittel (31%) der Pulmonalarteriengrafts durch gute Qualitätsmerkmale aus.

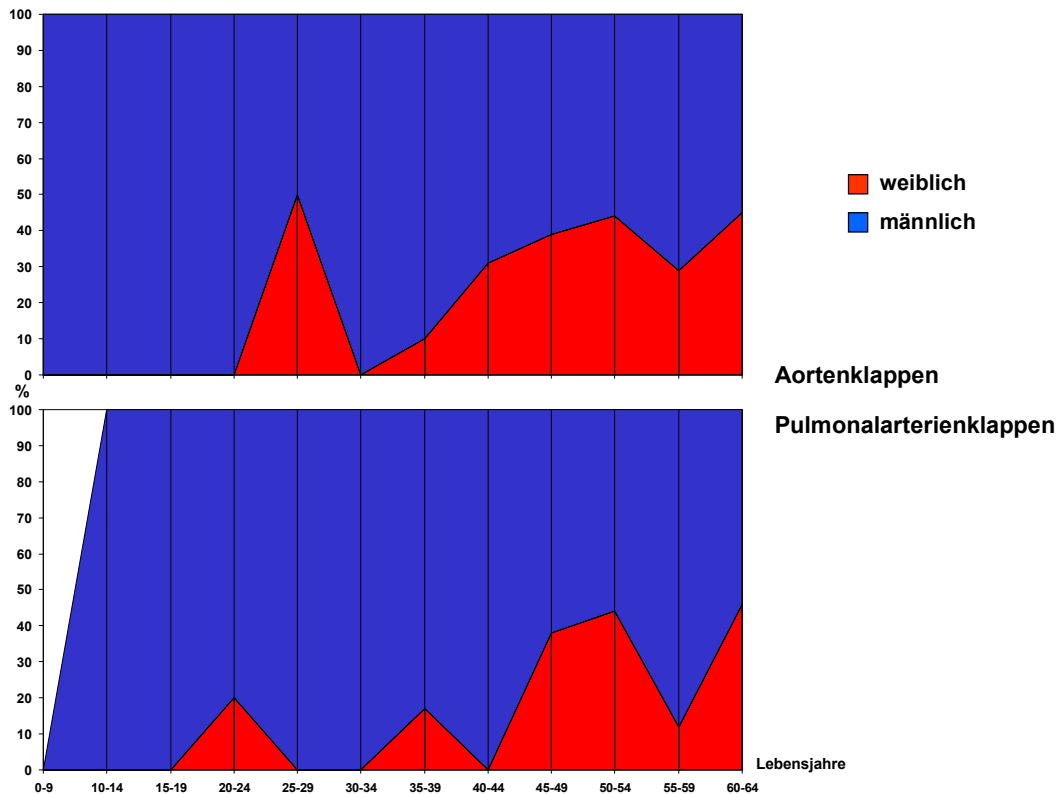


Abb. 25: Altersabhängige Geschlechtsverteilung altersakzeptierter, morphologisch nicht transplantabler Herzklappen (Code 6)

Ein geschlechtsspezifischer Einfluß auf die Morphologie der Aorten- und Pulmonalarterienklappen ist – in Abbildung 25 – anhand der Ratio beim Code 6, der eine schlechte Gewebequalität attestiert, offenkundig. Die Mehrheit dieser Herzklappen stammt von männlichen Spendern. Erst mit zunehmendem Lebensalter steigt auch der Anteil weiblicher Spender an; bei den Aortenklappen deutlicher als bei den Pulmonalarterienklappen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Gewinnung von Homografts aus abgelehnten Spenderherzen vom Lebensalter des Organ- bzw. Herzspenders beeinflusst ist: In den ersten 3 Lebensdekaden ist die "Ausbeute" bei Aorten- und Pulmonalarterienklappen quantitativ und qualitativ groß. Danach verringert sich der Anteil transplantabler Aortenklappengrafts, deren Gewebeeigenschaften auch nur noch von akzeptabler Qualität sind, rapide. Die altersabhängige Gewebealteration der Pulmonalarterienklappen verläuft da-

gegen so moderat, dass bei Erreichen der Altersgrenze die meisten geeigneten Grafts auch noch von guter morphologischer Qualität sind. Männliche Herzklappen weisen häufiger als weibliche eine Gewebequalität auf, die ihre Transplantabilität ausschließt.

4.3.2. Analyse der Aorten- und Pulmonalarterienklappen von Spendern oberhalb der Altersgrenze von 65 Lebensjahren

Morphologie der Aorten- und Pulmonalarterienklappen

Oberhalb der Altersgrenze von 65 Lebensjahren – Abbildung 26 – wäre die Hälfte aller begutachteten Herzklappen (50%) transplantabel gewesen. Nach der Bildung von jeweils 5 Lebensjahre umfassende Altersklassen, zeigt sich kein gravierender, sondern lediglich ein tendenzieller Einfluss des weiter zunehmenden Alters auf die morphologische Eignung der Herzklappen. Noch jenseits der 8. Lebensdekade, in der auch die erfolgreiche Organspende noch keine Routine ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit Klappengrafts gewinnen zu können noch 30% (Tab.52, S.115).

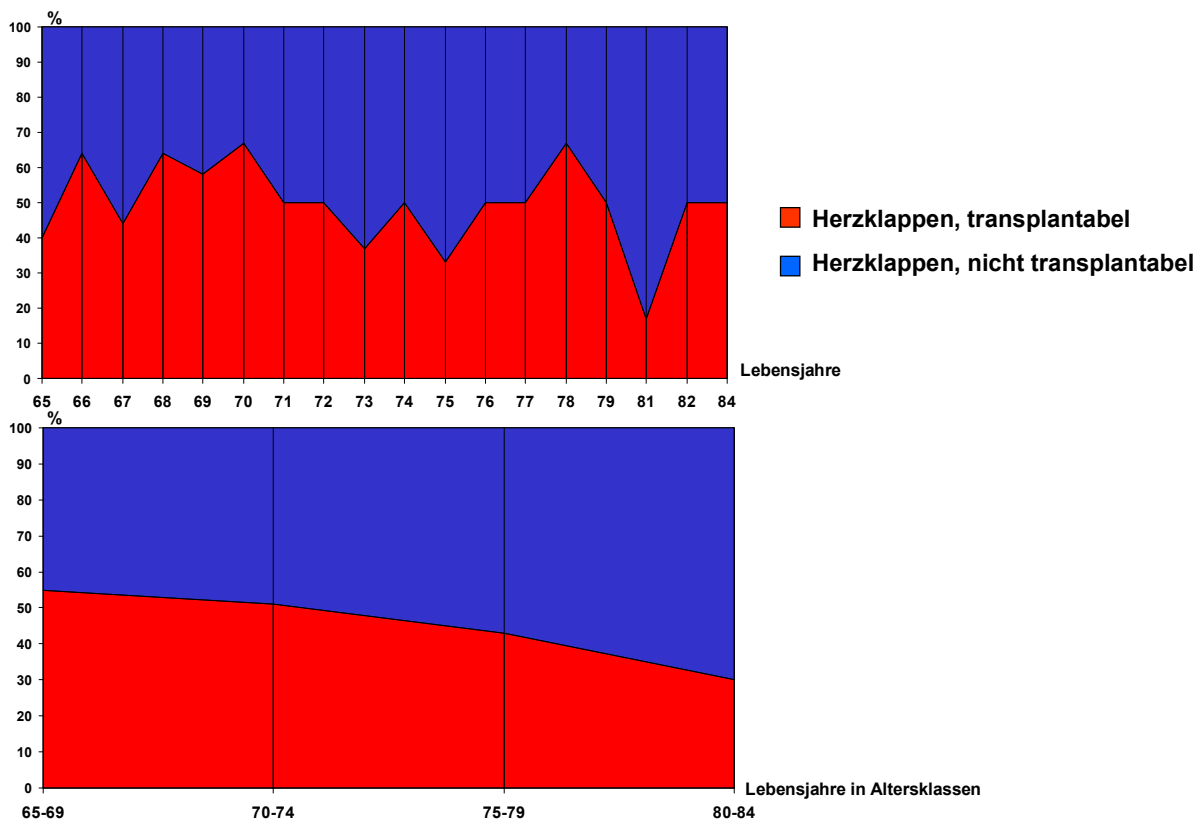


Abb. 26: Herzklappen von Herzklappenspendern über der Altersgrenze von 65 Jahren

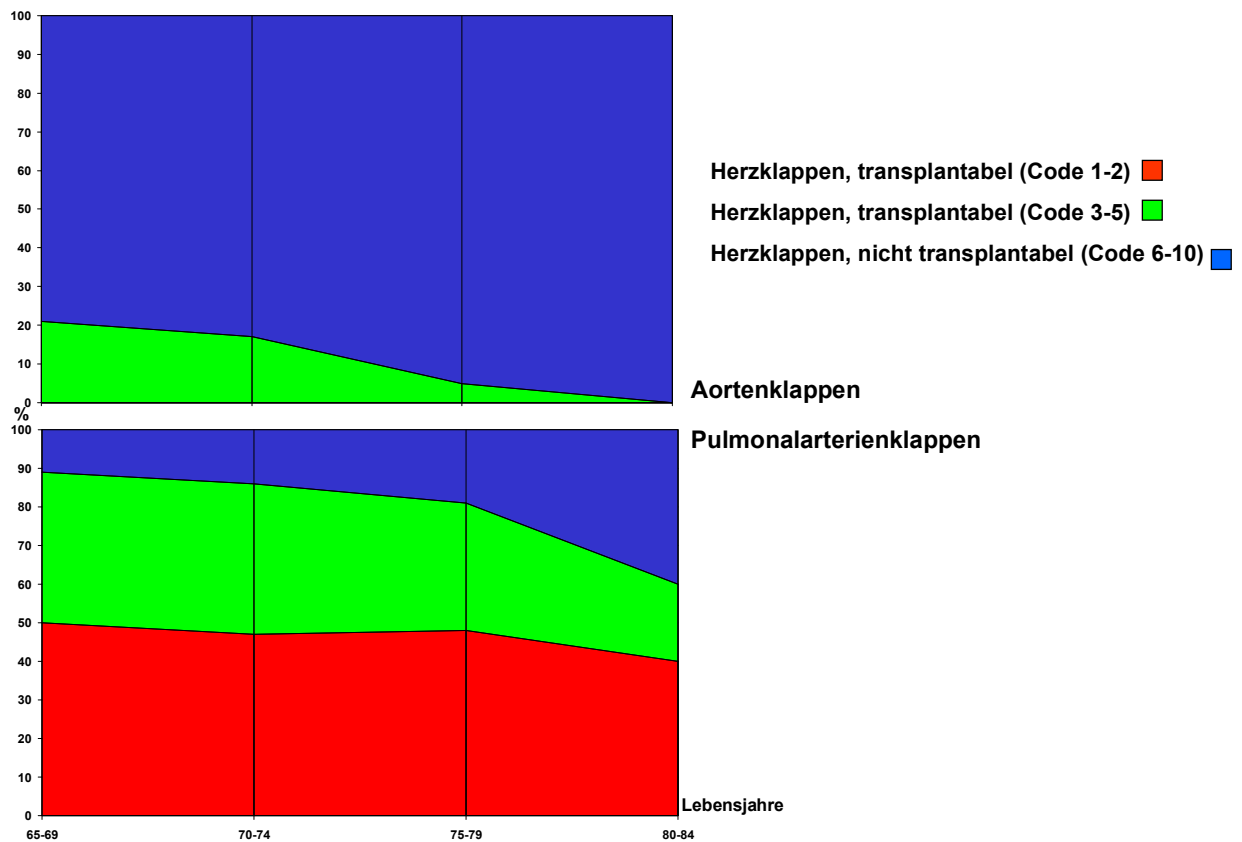


Abb. 27: Herzklappen von Herzklappenspendern über der Altersgrenze von 65 Jahren

Die differenzierte Analyse der Herzklappen in Abbildung 27 zeigt, dass die wenigen potenziell transplantablen Aortenklappen (15%) nur von akzeptabler morphologischer Qualität (Code 3-5) sind. Allein unter den potenziell transplantablen Pulmonalarterienklappen, deren Anteil auch nach der 8. Lebensdekade noch 60% beträgt, sind zwei Drittel der Grafts von guter morphologischer Qualität (Code 1-2). Der Alterseinfluss im Senium manifestiert sich interessanterweise bei der Gewebemorphologie allein darin, dass sich der Anteil der morphologisch akzeptablen Klappen verringert, während der Anteil der Pulmonalarterienklappen guter morphologischer Qualität konstant bleibt; möglicherweise auch über das untersuchte Lebensalter hinaus.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch oberhalb der gültigen Altersgrenze von 65 Jahren die Hälfte aller Herzklappen die morphologische Eignung zur Transplantation besitzt. Dies betrifft aber fast ausschließlich die Pulmonalarterienklappen, deren gute Gewebequalität offensichtlich altersunabhängig zu sein scheint.

Durchmesser der Aorten- und Pulmonalarterienklappen

Für die erfolgreiche Transplantation eines Klappengrafts sind Blutgruppe und Klappenringdurchmesser maßgebend. Bei 3 Aorten- und 5 Pulmonalarterienklappen, die morphologisch transplantabel gewesen wären, ist er nicht dokumentiert gewesen, so dass nur die Diameter von insgesamt 92 transplantablen Klappen für die in Abbildung 28 dargestellte Analyse berücksichtigt werden konnten. Die gemessenen Durchmesser sind – bis auf drei Ausnahmen – sowohl bei den Aorten- als auch bei den Pulmonalarterienklappen größer als 20 mm. Große Klappenringdurchmesser stammen mehrheitlich von männlichen Spendern.

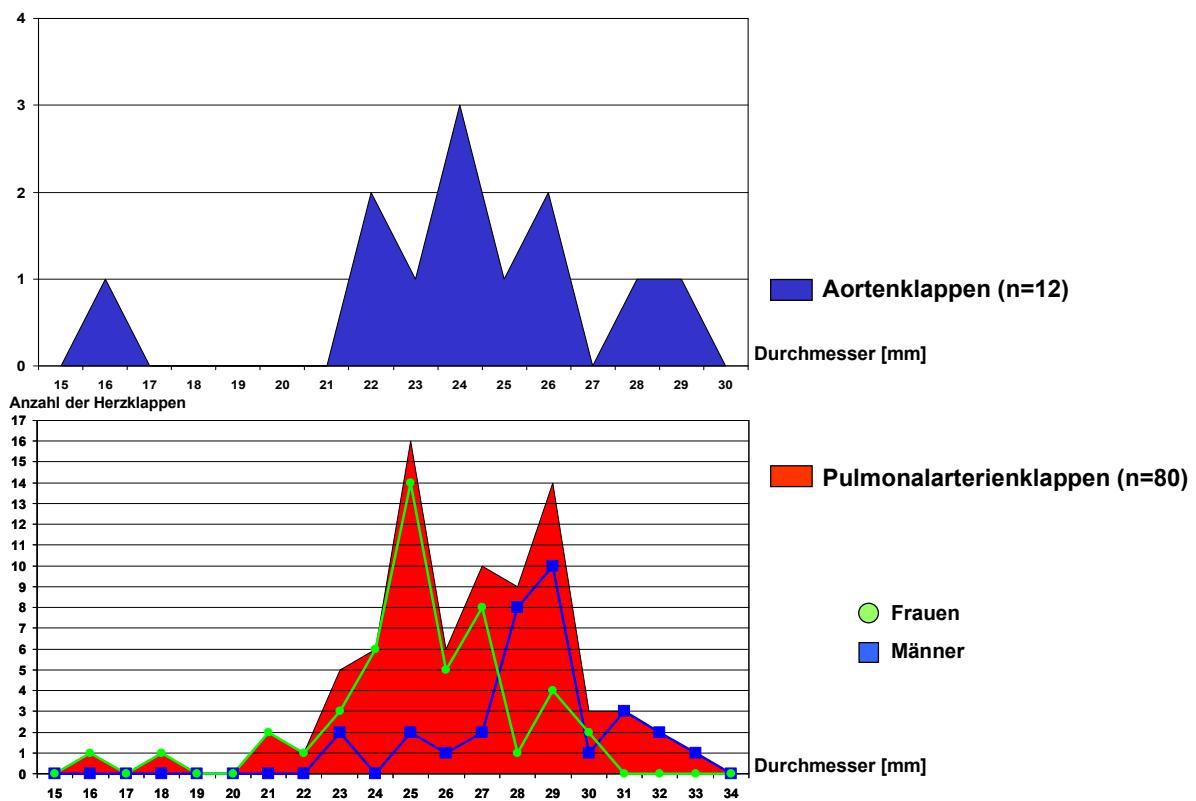
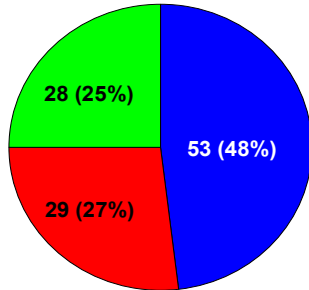


Abb. 28: Herzklappendurchmesser bei den Herzklappenspendern über der Altersgrenze von 65 Jahren

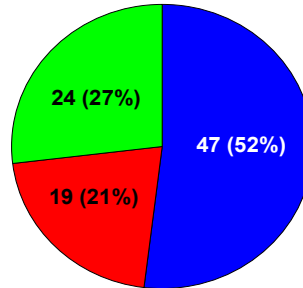
Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei beiden Geschlechtern wären – wie in der Gesamtgruppe – die Hälfte der Herzklappen zur Herstellung von Grafts morphologisch geeignet gewesen, wie aus Abbildung 29 ersichtlich. Auch die Relationen der unterschiedlich klassifizierten morphologischen Gewebeeigenschaften, entsprechen einander bei beiden Geschlechtern.

Frauen (n=55)



Männer (n=55)



- Herzklappen, transplantabel (Code 1-2)
- Herzklappen, transplantabel (Code 3-5)
- Herzklappen, nicht transplantabel (Code 6)

Abb. 29: Geschlechtsabhängige Herzklappenmorphologie bei Herzklappenspendern über der Altersgrenze von 65 Jahren

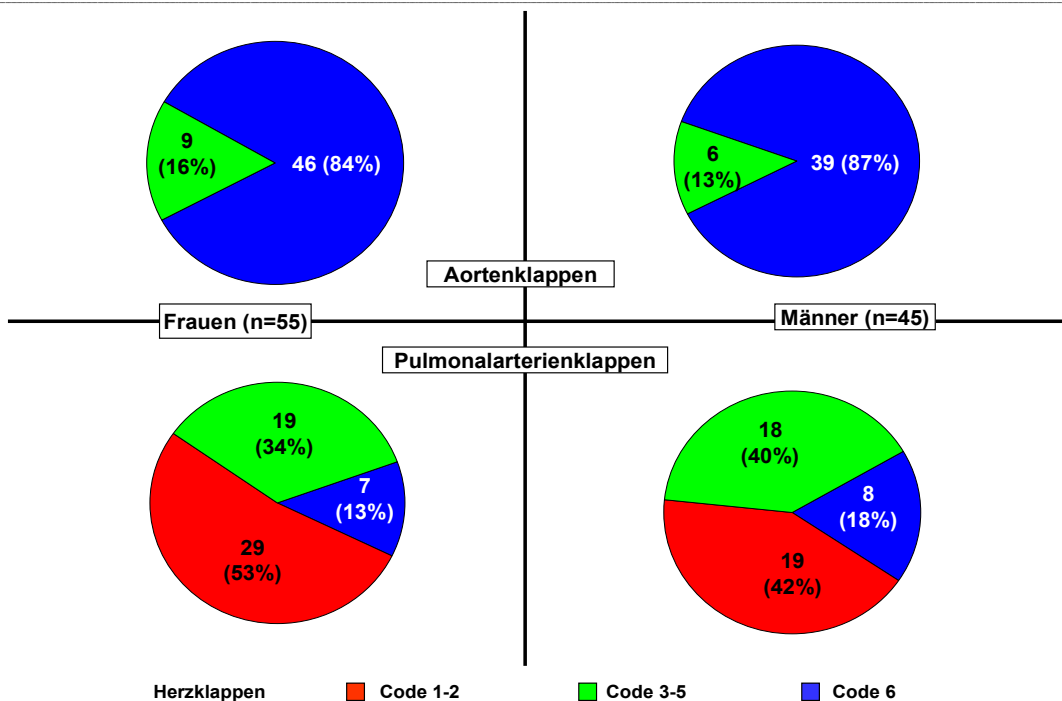


Abb. 30: Geschlechtsabhängige Herzklappenmorphologie bei Herzklappenspendern über der Altersgrenze von 65 Jahren

Die für beide Klappengrafts in Abbildung 30 getrennt dargestellte geschlechtsspezifische Analyse lässt bei den Aortenklappen, von denen nur 15% oberhalb der gültigen Altersgrenze die morphologischen Kriterien zur Herstellung eines Klappengrafts erfüllt hätten, keine Unterschiede erkennen. Bei den Pulmonalarterienklappen, bei denen die Mehrheit zur Transplantation – geschlechtsunabhängig – geeignet gewesen wäre, ist der Anteil der Homografts mit guter morphologischer Qualität (Code 1-2) beim weiblichen Geschlecht 11% höher als beim männlichen.

Bei der fehlenden morphologischen Eignung von Herzklappen, die mit dem Gewebequalitätscode 6 verschlüsselt ist, fehlt jenseits der Altersgrenze die Dominanz des männlichen Geschlechts, die bei den altersakzeptierten, morphologisch nicht transplantablen Aorten- und Pulmonalarterienklappen gleichermaßen zu beobachten war. Offensichtlich verschlechtert sich die Gewebequalität weiblicher Herzklappen erst in einem späteren Lebensabschnitt (Abb.25, S.55 und Tab.53, S.116).

Bei den potenziellen Pulmonalarterienklappengrafts ist die Größe ihrer Ringdurchmesser geschlechtsspezifisch determiniert. Große Durchmesser wurden mehrheitlich bei männlichen, kleinere (bis 26mm) bei weiblichen Herzklappenspendern gemessen (Abb.28, S.58).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein Einfluss des Geschlechts der Herzklappenspender jenseits des 65. Lebensjahres bei der Klappenringgröße und den exelenten anatomisch-morphologischen Gewebeeigenschaften zu bestehen scheint.

4.3.3. Vergleich der Aorten- und Pulmonalarterienklappen bei Spendern unterhalb und oberhalb der Altersgrenze von 65 Jahren

Zur vergleichenden Beurteilung der Aorten- und Pulmonalarteriengrafts von Spendern oberhalb der gültigen Altersgrenze von 65 Jahren sind die 380 altersakzeptierten Herzklappenspender aus dem DHZB vom gleichen Untersuchungszeitraum als Vergleichsgruppe herangezogen worden. Um Trends besser nachweisen zu können, sind jeweils 5 Lebensjahre umfassende Altersklassen gebildet worden; ausgenommen die 1. Dekade.

Sowohl bei den altersakzeptierten als auch bei den Herzklappenspendern jenseits der Altersgrenze betrug die Wahrscheinlichkeit, transplantable Klappenallografts gewinnen zu können, jeweils 50%. Der überwiegende Anteil der morphologisch geeigneten Grafts waren Pulmonalarterienklappen (Tab.50+52, S.115).

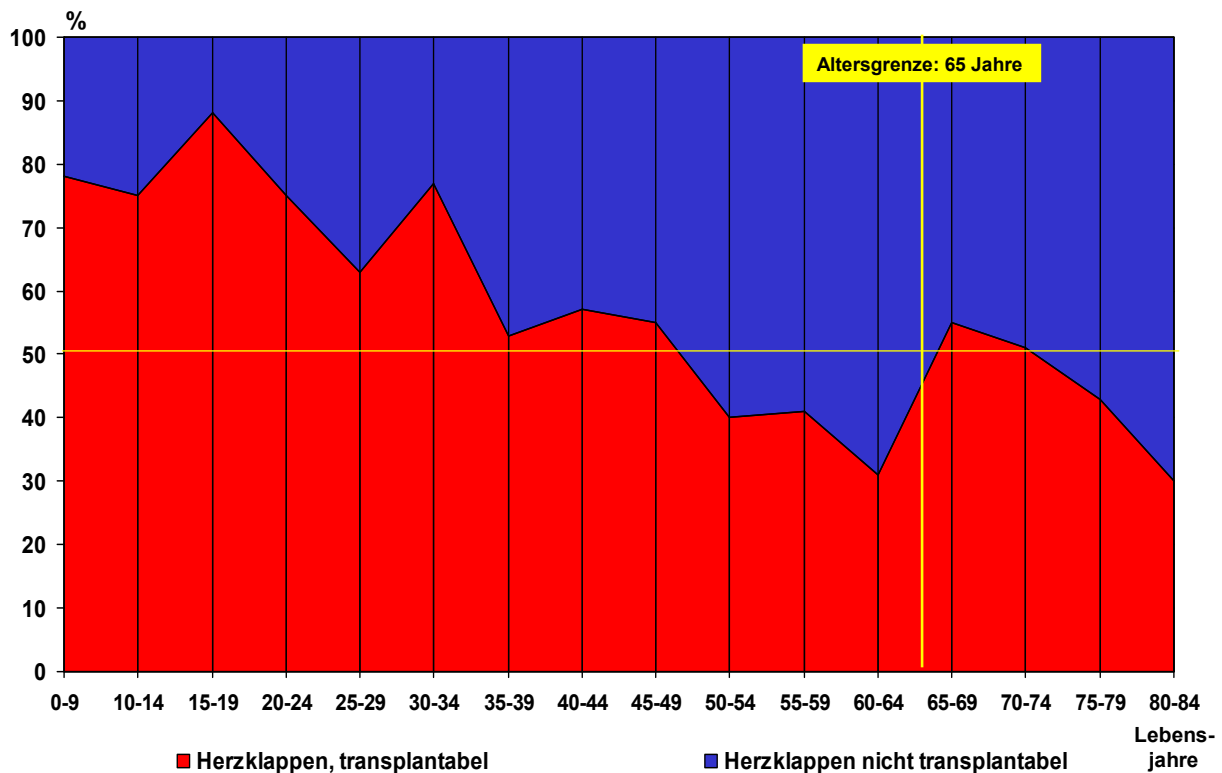


Abb. 31: Vergleich der Herzklappen von Organspendern unterhalb und oberhalb der Altersgrenze von 65 Jahren

Klappengrafts unterliegen einer altersabhängigen Gewebeeralteration, wie aus Abbildung 31 ersichtlich: Mit zunehmendem Alter reduziert sich der Anteil geeigneter Grafts kontinuierlich und beträgt am Ende der 5. Lebensdekade 31%. Nach Erreichen der Altersgrenze steigt die Rate wieder sprunghaft auf 55% an und verringert sich dann erneut auf 30% nach dem 8. Lebensjahrzehnt.

Für die Aorten- und Pulmonalarterienklappen ergibt sich – so Abbildung 32 – ein unterschiedliches Bild, wobei der Anstieg der transplantablen Klappengrafts ein nicht signifikantes Phänomen darstellt (Tab. 54, S.116).

Die Aortenklappen verlieren ihre morphologischen Eignung als Homografts schon ab Beginn der 4. Lebensdekade rapide, wobei eine gute Gewebequalität (Code 1-2) innerhalb von 10 weiteren Lebensjahren nicht mehr vorhanden ist. Aber auch die Klappengrafts mit akzeptablem Gewebe verringern sich kontinuierlich. Oberhalb der gültigen Altersgrenze waren nur noch 15% aller Aortenklappen mit akzeptablen morphologischen Gewebeeigenschaften zur Transplantation geeignet gewesen.

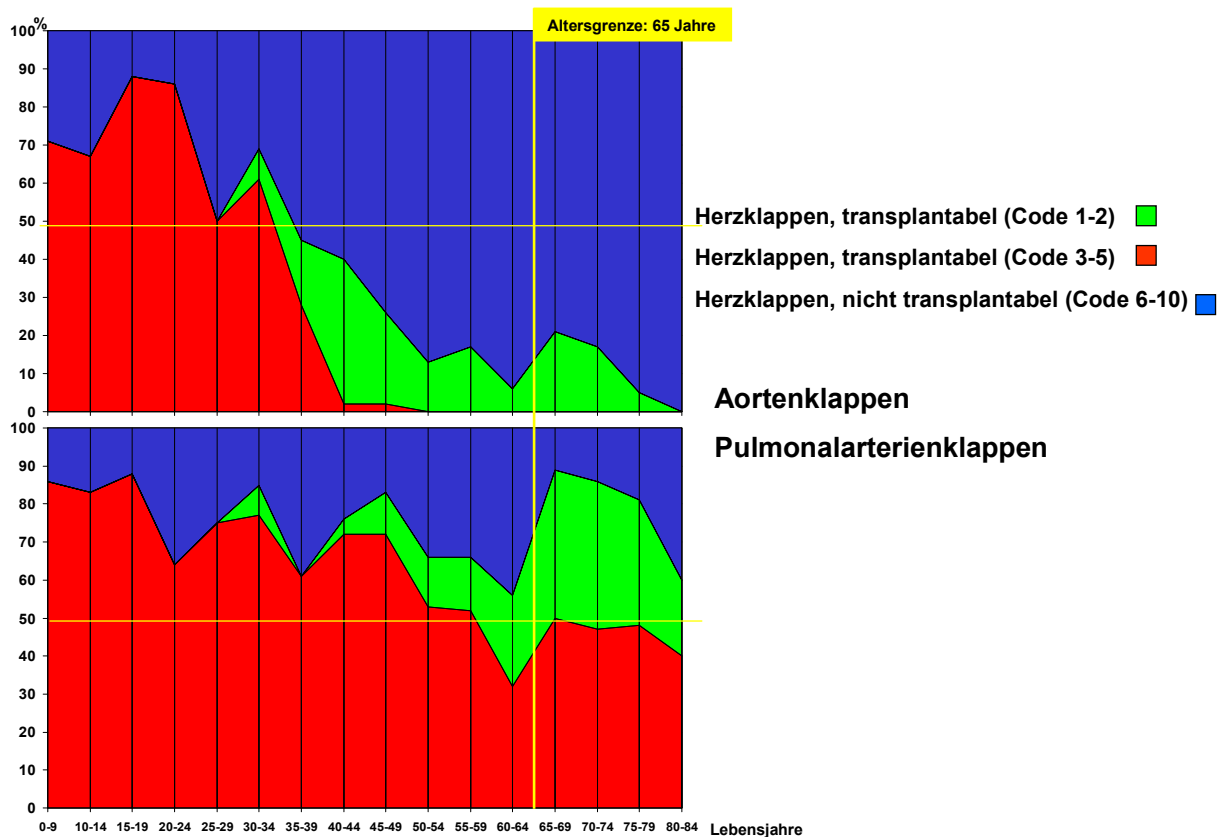


Abb. 32: Vergleich der Herzklappen von Organspendern unterhalb und oberhalb der Altersgrenze von 65 Jahren

An den Pulmonalarterienklappen manifestiert sich das Alter zuerst nur in den morphologischen Eigenschaften des Klappengewebes, d. h. allein der Anteil der Klappengrafts mit guter Qualität (Code 1-2) nimmt ab. Mit Beginn des 6. Lebensjahrzehnts sinkt auch die Gesamtmenge transplantabler Grafts auf 56% an der Altersgrenze. Jenseits des 65. Lebensjahres erweisen sich jedoch wieder insgesamt 85% von ihnen als potenziell geeignete Klappentransplantate; 5% mehr als in der altersakzeptierten Herzklappenspendergruppe des DHZB (Tab.50+52, S.115). Selbst in der 9. Lebensdekade, die von 5 Spendern aus der Untersuchungsgruppe repräsentiert wird, wären Pulmonalarteriengrafts für Transplantationszwecke morphologisch geeignet gewesen; zur Hälfte mit konstant guter Gewebequalität (Code 1-2).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es eine altersbedingte Endokardalteration gibt, die die "Ausbeute" von Aorten- und Pulmonalarteriengrafts verringert. Besonders bei der Eignung von Aortenklappen zur Herstellung von Grafts macht sich dieser Alterseinfluss

bemerkbar. Oberhalb der gültigen Altersgrenze – aber auch schon darunter – werden transplantable Aortenklappen mit zunehmendem Alter eine Rarität. Bei den potenziellen Pulmonalarterienklappen spiegelt allein ihre Gewebequalität den Einfluss des Lebensalters wider.