

2. Grundlagen und Literaturübersicht

2.1 Geschichtlicher Überblick über die Transplantationsmedizin

Die erste Herztransplantation wurde 1905 von Alexis CARREL durchgeführt (CARREL und GUTHRIE, 1905). Er transplantierte einem großen Hund ein Herz heterotop in die Halsregion, indem er die Aorta und die A. pulmonalis mit der A. carotis communis und der V. jugularis externa verband. Drei Jahre zuvor hatte der Wiener Chirurg EMERICH die erste erfolgreiche Nierentransplantation bei einem Hund erreicht.

30 Jahre später führte MANN (MANN, PRIESTLEY et al., 1933) die erste homologe heterotopie Herztransplantation (HerzTX) beim Hund durch.

Es vergingen wieder Jahrzehnte bevor DEMIKOV 1951 als erster eine orthotope HerzTX beim Hund vornahm. Er startete 1955 eine Versuchreihe mit 22 Hunden, von denen 2 Tiere länger als 11 Stunden überlebten. Bei der Sektion fand er ausgedehnte intrakardiale und intravasale Thrombosen als Todesursache (KNIERIEM, 1971).

1960 gelang es LOWER und SHUMWAY, dass ein Hund nach einer orthotopen HerzTX ohne Medikament bis zu maximal 21 Tagen überlebte (LOWER und SHUMWAY, 1960).

1964 transplantierten HARDY et al. einem Menschen das Herz eines Schimpansen (HARDY et al., 1968, 1969). Das Herz zeigte nach der Transplantation einen normalen Sinusrhythmus, der aber nur zwei Stunden anhielt. HARDY et al. (HARDY et al., 1968, 1969) machten damals aber den schlechten Allgemeinzustand des 68 Jahre alten Empfängers verantwortlich und nicht die Abstoßungsreaktionen.

Am 3.12.67 gelang es BARNARD (BARNARD, 1968) in Kapstadt einem 54 Jahre alten Mann, der nach mehreren Herzinfarkten an einer myokardialen Insuffizienz litt, das Herz einer jungen Frau zu transplantieren. Nach 18 Tagen verstarb der Patient in Folge einer beidseitigen Pneumonie. Bei der anschließenden Sektion fand man heraus, dass das transplantierte Herz keine pathologischen Veränderungen zeigte. Auch die Koronararterien waren makroskopisch intakt.

1967 gründete der Immunologe JON VAN ROOD die Stiftung Eurotransplant in Leiden, Niederlande (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Stand 2003).

Die erste HerzTX in Deutschland wurde 1969 von FRITZ SEBENING und WERNER KLINNER an der Zenker-Klinik in München durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Stand 2003).

1984 gründet das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).

Am 1.12.1997 tritt das deutsche Transplantationsgesetz in Kraft, das im Jahre 2000 mit dem Paragraphen 12 Verträge zwischen Eurotransplant und der Deutschen Stiftung Organtransplantation abschließt: Eurotransplant wird Vermittlungsstelle, und die Deutsche Stiftung Organtransplantation wird Koordinierungsstelle.

Seit 1963 sind weltweit 57.818 Herztransplantationen (HOSENPUD, J.D. et al. 2001) vorgenommen worden, 7076 davon allein in Deutschland (Stand 2002 / DSO).

2.2 Spender und Empfänger

2.2.1 Spender

Entscheidend für die Organspende ist der Zustand des Organs und weniger das Alter des Spenders. Letztendlich entscheidet der transplantierende Arzt, ob das Organ transplantiert wird oder nicht. Ausgeschlossen ist eine Organspende, wenn eine akute Krebserkrankung oder ein positiver HIV-Befund (human immunodefensive virus) vorliegt.

Die steigende Zahl der Transplantationen (HOSENPUD et al., 1997, 1998, 1999, 2000, 2001) bei gleich bleibender Anzahl der Organspenden machte es notwendig, sich Alternativen zu überlegen.

Die ersten Berichte über Transplantationen mit Organen von älteren Spendern (> 45 Jahre) wurden veröffentlicht:

1993 verglichen SCHÜLER et al. (1993) zwei Gruppen von Patienten : Die erste Gruppe hatte Spenderherzen mit einem Alter von bis zu 35 Jahren transplantiert bekommen, bei der zweiten Gruppe waren die Spender zwischen 36 und 60 Jahre alt. Der Vergleich ergab, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Funktion der Spenderorgane zwischen den beiden Gruppen gab. Es wurden aber zwei unterschiedliche Formen der Koronarerkrankung gefunden: 1. die diffuse Form mit konzentrischen Veränderungen an allen Koronararterien sowohl proximal, als auch distal (bezogen auf den Abgang der Koronararterien aus der A. ascendens)

und 2. die fokale Form, die nur einzelne Koronargefäße im proximalen Bereich befällt, und der normalen Artherosklerose ähnelt.

Da sich die zweite Form signifikant mehr in den Herzen der älteren Spender fand, schlossen Schüler et al. (1993), dass diese Form der Koronarerkrankung mit dem Spender übertragen wird, und im Gegensatz zu der ersten Form nicht auf die Transplantation zurückzuführen ist.

PIERSON et al. (1997) verglichen die statistischen Daten der International Society of Heart- and Lung-Transplantation (ISHLT) und untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Überlebenszeit nach der Transplantation und dem Alter von Spender und Empfänger. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass mit zunehmendem Alter des Spenders, die Überlebensrate der Empfänger negativ beeinflusst wird, ungeachtet dessen, wie alt der Empfänger ist.

Sie räumten jedoch ein, dass ältere Spenderorgane meist bei älteren Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz akzeptiert wurden, so dass man nicht ausschließen darf, dass die Überlebenszeit auch von dem schlechten Gesundheitszustand des Patienten beeinflusst wurde.

GAO et al. (1997) untersuchten den Zusammenhang zwischen Spenderalter und vorausgegangener Koronarerkrankung des Spenders in Hinblick auf die spätere Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (TVP). Sie wählten 256 transplantierte Erwachsene (von 1986-1993) aus, und kamen zu dem Ergebnis, dass – unabhängig von dem Spenderalter – Patienten, die vorher nicht an einer Koronarerkrankung litten, auch nach der Transplantation signifikant weniger an der TVP erkrankten, als Patienten, die aufgrund ihrer Vorerkrankung transplantiert werden mussten.

BENNETT et al. (1998) differenzierten ihre Untersuchungen in der Weise, dass sie nur Patienten auswerteten, die sich nach der New York Heart Association in einem „stabilen“ Zustand befanden (Klasse II : keine Beschwerden in Ruhe und bei leichter Belastung, aber bei normaler Belastung). Sie schlossen damit aus, dass die Abstoßungsreaktionen auf den schlechten Allgemeinzustand des Empfängers zurückzuführen sind. Auch sie kamen, wie schon SCHÜLER (1993) und GAO (1997) zu dem Ergebnis, dass das Spenderalter sich nicht negativ auf das Langzeitüberleben der Empfänger auswirkt.

HOSENPUD et al. (1997) stellten 1997 in dem Report der ISHLT die negativen Einflüsse von steigender Ischämiezeit bei steigendem Spenderalter bei der Herztransplantation (HerzTX) dar. Ähnliche Statistiken wurden auch von NOVICK et al. (1999) für die Lungentransplantation (LungenTX) aufgestellt. Sie verglichen die Zusammenhänge zwischen Spenderalter und Ischämiezeit.

Die Auswertungen von NOVICK et al. (1999) ergaben, dass die Ischämiezeit nicht mit der Überlebenszeit korreliert, wohl aber im Zusammenhang mit dem Spenderalter. Auch NOVICK et al. (1999) befürwortete die Akzeptanz älterer Spender, wenn auch unter der Berücksichtigung von der kürzeren Ischämiezeit.

Drei Jahre später wurden im gleichen Zentrum (University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas) von MEYER et al. (2000) erneut die Zusammenhänge zwischen Spenderalter und Ischämiezeit bei der LungenTX erforscht. Es wurden die Daten von 1.800 Patienten im Zeitraum von 1993 bis 1996 ausgewertet. Wieder zeigte sich, dass diese zwei Parameter einzeln gesehen keinen großen Einfluss auf die Überlebenszeit haben, dass aber eine Kombination von einem Spenderalter über 55 Jahre mit einer Ischämiezeit über sieben Stunden die schwersten Auswirkungen haben.

DI STEFANO et al. (2001) zeigten bei ihren Versuchen mit Lewis-Ratten (3 b. z. w. 22 Monate alt), dass die Veränderungen - elektronenmikroskopisch gesehen – bei den Empfängern von älteren Herzen gravierender waren als bei den Jüngeren. Sie stellten massive Veränderungen im Bereich der Mitochondrien fest, die sich hauptsächlich in den älteren Herzen wieder fanden.

REUTZEL-SELKE et al. (2001) zeigten anhand der Nierentransplantation beim Lewis-Fisher344-Modell, dass man durch Vorbehandlung des Spenders mit Immunsuppressiva (Prednisolon, Mycophenolat) die Auswirkungen der Risikofaktoren Spenderalter/Ischämiezeit verringern kann. Anhand der zellulären Infiltrate (Monozyten, Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen) und der Ausprägung von MHC II (major histocompatibility complex II) wiesen sie auf die bessere Prognose bei den vorbehandelten Tieren hin.

BROCK et al. (2001) veranschaulichten den Wechsel des Spenderprofils in den letzten 15 Jahren, indem sie die Spender in zwei Gruppen (Gruppe 1: 1983-1991; Gruppe 2: 1991-1998) teilten und miteinander verglichen. Das durchschnittliche Spenderalter stieg von 26 (± 8) auf 31(± 12) Jahre und damit stieg auch der Anteil der Spender über 40 Jahre von acht auf 35%.

Diese Entwicklung zeigt deutlich, wie nötig neue Ansätze und Forschungen sind, da es bis jetzt noch keine allseits anerkannte Aussage gibt, ob, wann und unter welchen Bedingungen man routinemäßig ältere Spender zulässt.

2.2.2 Empfänger

Das Empfängerprofil hat sich in den letzten Jahren z. T. signifikant verändert (HOSENPUD et al., 1997). Während im Zeitraum von 1983-1991 das Durchschnittsalter bei 45 (± 11) Jahren lag, stieg es 1991-1998 auf 50 (± 11) Jahre. Dadurch stieg der Anteil der Empfänger über 50 Jahre auf 69% im Gegensatz zu 43% vorher.

Gleich geblieben sind die Ursachen, die zu einer HerzTX führen. Fast 50% der Empfänger leiden an einer ausgeprägten ischämischen Kardiomyopathie (KNIERIEM, 1976, HOSENPUD et al., 1999).

Durch Verengung oder Spasmen der Koronararterien kommt es zur Ischämie des Herzmuskels, die zu einer Sauerstoffschuld führt. Die Unterversorgung mit Sauerstoff hat Muskelnekrosen in dem entsprechenden Gebiet zur Folge, was die Kontraktilität des Herzmuskels extrem beeinträchtigen kann (KNIERIEM, 1976).

Die andere Hälfte der Patienten sind an einer dilatativen Kardiomyopathie erkrankt (KNIERIEM, 1976, HOSENPUD et al., 1999), meist als Folge einer Herzmuskelentzündung. Ursache hierfür können z.B. Bakterien (Streptokokken der Gruppe A) oder Viren sein. Auch Erkrankungen wie Diphtherie, Scharlach, Toxoplasmose oder Trichinose werden als Ursache gefunden.

Die Therapie für beide Arten der Kardiomyopathie ist die orthotope HerzTX.

Man kann mit ventrikulären Unterstützungssystemen (VAD) einen gewissen Zeitraum überbrücken, es kann aber z. Z. noch nicht als Langzeittherapie angesehen werden.

Die Kriterien für die Allokation von Spenderherzen sind von der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2003) wie folgt festgelegt:

- Blutgruppenkompatibilität
- Hohe Dringlichkeit (der Patient muss sich dazu in einem akut lebensbedrohlichen Kreislaufzustand befinden, der sich mit Medikamenten nicht kompensieren lässt)
- Wartezeit – 80% der Gewichtung (aufgrund der Sterblichkeit des ersten Jahres der Wartezeit)
- Konservierungszeit – 20% der Gewichtung (Gesamtschämiezeit sollte nicht länger als drei Stunden sein)

- Übereinstimmung der HLA-Merkmale (human leucocyte antigen – locus A), (die weitgehende Übereinstimmung von Spender- und Empfängermerkmalen ist für einen langfristigen Transplantationserfolg von Vorteil)

Alternative Methoden zur HerzTX stehen zur Diskussion.

Aufgrund der Dilatation des Herzmuskels kann es in Folge zu einer Mitralklappeninsuffizienz kommen, die durch Homografterersatz oder durch eine Annuloplastik (BOLLING, 2001) behoben werden kann. Die ist aber nur möglich, solange noch Großteile vom Myokard funktionsfähig sind.

In den USA hat man durch die Ventrikelektomie, bei der Teile des infarzierten Septums und des freien Randes des linken Ventrikels ausgeschlossen werden, eine 55%ige Überlebensrate nach zwei Jahren (BOLLING, 2001) erreicht.

Dies sind Möglichkeiten zur Einsparung von Spenderherzen für Patienten, bei denen keine andere Therapie als die HerzTX greift.

2.3 Tierversuch

2.3.1 Versuchstiere

Die erste HerzTX wurde 1905 bei einem Hund durchgeführt (CARREL und GUTHRIE, 1905). CARREL transplantierte ein kleines Hundeherz in die Halsregion des Empfängerhundes und beobachtet noch zwei Stunden das Schlagen des Herzens. Sein Ziel war damals aber die Vorstellung einer Anastomosetechnik und nicht die Transplantation von Organen.

Die Anfänge der HerzTX wurden von MANN, DEMIKOV und LOWER (MANN, 1933, LOWER, 1960, KNIERIEM, 1971) an Hunden vorgenommen. Aber auch in neueren Studien wird oft auf die heterotope Halsherztransplantation (GRAUHAN, 1998) als geeignetes Model zurückgegriffen.

Auch verschiedene Affenarten (Rhesusaffe, Makaken) kamen immer wieder zum Einsatz (WISSLER, 1989) zeigten aber oftmals andere Veränderungen nach der Transplantation als der Mensch. Dadurch ließen sich die Versuchsergebnisse nicht immer auf den Menschen übertragen.

Seit ONO und LINDSEY 1969 (ONO und LINDSEY, 1969) die OP-Technik von MANN modifizierten, wurde vermehrt mit Ratten, speziell dem Lewis-Fisher344-Modell geforscht (LIE et al., 1974, FORBES et al., 1975, FORBES et al., 1979, LAUCHART et al., 1979, LU-

RIE et al., 1981, MACPHERSON und CHRISTMAS, 1984, OESTERWITZ, 1985, OESTERWITZ, 1988, CRAMER et al., 1989, CRAMER et al., 1989, MARIN et al., 1989, CRAMER et al., 1990, FORBES et al., 1991, HAYRY et al., 1991, ADAMS et al., 1992, ADAMS et al., 1993, ADAMS et al., 1993, GREGORY et al., 1993, KARNOVSKY et al., 1994, HISATOMI et al., 1995, IZUTANI et al., 1995, LEMSTROM et al., 1995, RUSSELL et al., 1995, SHIN et al., 1995, AMANO et al., 1997, BABA et al., 1997, MURPHY et al., 1997, SUN et al., 1997, LANGE et al., 1998, TULLIUS et al., 1998, KNOFLACH et al., 1999, DI STEFANO et al., 2001, SANO et al., 2001).

Bei den Testungen mit den verschiedensten Rattenstämmen (z.B. Lewis, Brown Norway, Wistar und Fisher-344) stellte sich heraus, dass die Kombination von Lewis-Fisher344-Ratten die vergleichbarsten Ergebnisse erzielte. Es handelt sich hierbei um MHC-kompatible Inzuchtstämme, die auch ohne Immunsuppressiva längere Überlebenszeiten (> 3 Wochen) des Transplantates aufweisen (CRAMER et al., 1989, CRAMER et al., 1989, CRAMER et al., 1990, ADAMS et al., 1992, ADAMS et al., 1993, ADAMS et al., 1993, KARNOVSKY, 1994).

2.3.2 Operationstechniken

2.3.2.1 Heterotope Hals-Herztransplantation

Diese Operationstechnik wurde von MANN (1933) entwickelt und seitdem so weitergeführt. Nach linkslateraler Thorakotomie mit Resektion der 4. Rippe wird das Spenderherz, nach vorheriger Applikation von Heparin, entnommen, mit Hilfe einer kardioplegen Lösung kardioplegiert und bis zur Implantation im Eiswasser gekühlt. Nach Eröffnung der Regio collis und Präparation der Halsgefäße wird die Aorta mit der A. carotis communis und die A. pulmonalis mit der V. jugularis externa verbunden. Die Koronararterien werden hierbei retrograd über die Aorta versorgt (MANN, 1933).

2.3.2.2 Heterotope Abdomen-Herztransplantation

Die Operationstechnik wurde von ONO und LINDSEY (ONO und LINDSEY, 1969) modifiziert und ist auch heute noch die Methode der Wahl (LIE et al., 1974, LAUCHART et al., 1979, LURIE et al., 1981, MACPHERSON et al., 1984, CRAMER et al., 1989, CRAMER et al., 1989, CRAMER et al., 1990, FORBES et al., 1991, ADAMS et al., 1992, ADAMS et al., 1993a, 1993b, KARNOVSKY et al., 1994, HISATOMI et al., 1995, SHIN et al., 1995, MUR-

PHY et al., 1997, SUN et al., 1997, LANGE et al., 1998, KNOFLACH et al., 1999, DI STEFANO et al., 2001, SANO et al., 2001,).

Nach Eröffnung der Abdominalhöhle des Spendertieres werden die großen Bauchgefäße (Aorta abdominalis und V. cava caudalis) freipräpariert, und es werden 500 IE Heparin injiziert. Nach ca. 2 Minuten durchtrennt man diese Gefäße zum Entbluten des Spenders. Es folgt die sofortige Eröffnung des Thorax durch bilaterale Thorakotomie und Entfernen der kaudalen Thoraxapertur. Man durchtrennt die Aorta ascendens und den Truncus pulmonalis, und es werden ca. 5 ml einer kardioplegen Lösung mit Hilfe einer Injektionssonde in den Sinus aortae des Spenderherzens appliziert. Anschließend verschließt man sämtliche zuführende Venen (V. cava caudalis, V. cava cranialis und die Vv. pulmonalis) mit Hilfe einer Massenligatur und durchtrennt diese zur Entnahme des Organs. Bis zur Implantation muss das Organ gekühlt werden.

Zur Organimplantation eröffnet man die Abdominalhöhle des Empfängertieres medial an der Linea alba und präpariert die Aorta abdominalis sowie die V. cava caudalis frei. Die Gefäße werden beide separat kaudal der Nieren abgeklemmt. Anschließend erfolgt eine Incision und Längseröffnung der Aorta abdominalis und der V. cava caudalis von ca. 3 mm. Das Spenderherz wird rechtsseitig transversal in das Abdomen eingebracht, und es folgt eine End-to-side-Anastomose mit 8,0 Prolene von Aorta ascendens und Aorta abdominalis bzw. A. pulmonalis und V. cava caudalis. Man entfernt dann die Klemmen und schließt die Bauchhöhle mit fortlaufender Nahttechnik (8,0 Prolene).

Der Unterschied dieser Operationsmethode zu den vorher angewandten Methoden liegt in der End-to-side-Anastomose der großen Gefäße. Bei vorangegangenen Versuchen hatte man End-to-end aorto-aortic anastomosiert mit der erhöhten Gefahr einer Paraplegie bei den Empfängertieren (ONO und LINDSEY, 1969, OESTERWITZ, 1985, OESTERWITZ, 1988).

OESTERWITZ modifizierte das Modell von ONO und LINDSEY in der Weise, dass er nach vorangegangener linksseitiger Nephrektomie die Gefäße des Spenderherzens mit den Nierengefäßen End-to-end anastomosierte (OESTERWITZ, 1985, OESTERWITZ, 1988). Die Vorteile liegen in der kürzeren Operationszeit und der damit verbundenen verkürzten Ischämiezeit des Spenderherzens. Trotzdem setzte sich dieses Methode nicht durch.

2.4 Immunologie

2.4.1 Geschichtliches

Die Geschichte der Immunologie begann, als der englische Arzt EDWARD JENNER (1798) seine Erfahrungen mit der Impfung von Kuhpockenmaterial gegen die menschlichen Pocken veröffentlichte. Er fand heraus, dass Patienten, die Kuhpockenlymphe in eine Hautwunde injiziert bekamen, unempfindlich gegen den Pockenerreger waren.

LOUIS PASTEUR entdeckte, dass gealterte Kulturen von Choleraerregern keine Erkrankung mehr verursachten. Durch diese Erkenntnis wurden 1882 die ersten Impfstoffe mit abgeschwächten Mikroorganismen entwickelt.

EMIL VON BEHRINGS (1890) entdeckte die Antikörper gegen das Diphtherie-Toxin.

KARL LANDSTEINER (1901) entdeckte die Blutgruppenmerkmale (ABO-System) und erklärte dadurch die vorangegangenen Misserfolge in der Transfusionsmedizin. Die erste Voraussetzung für eine erfolgreiche Zelltransplantation (Bluttransfusion) war geschaffen.

MEDAWAR zeigte (MEDAWAR, 1944) aufgrund seiner Forschung auf dem Gebiet der Hauttransplantation, dass die Abstoßungsreaktionen eine hohe Spezifität aufwiesen. Er konnte aber keine Antikörper nachweisen und schloss daher auf eine hohe Beteiligung der zellulären Immunität.

1958 entdeckt der Immunologe JEAN DAUSSET das HLA-Antigensystem (GRAUHAN, 1998, JANEWAY, 2002).

2.4.2 Leukozyten

Heute ist man sich einig, dass sowohl die zellulären als auch die humoralen Immunreaktionen durch Leukozyten vermittelt werden.

Diese entwickeln sich aus einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle und sind später an der angeborenen und auch an der erworbenen Immunantwort beteiligt.

Man differenziert die Leukozyten wie folgt (JANEWAY, 2002):

- Die Granulozyten kann man noch in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten einteilen. Sie zirkulieren bis zu ihrer Aktivierung im Blut und dienen als Effektorzellen an Infektions- und Entzündungsherden.

- Makrophagen und Mastzellen beenden ihre Differenzierung erst im Gewebe. Sie besitzen verschiedene Rezeptoren an ihrer Oberfläche, die an für Bakterien charakteristische Kohlenhydrat- oder Lipidgruppen binden. Diese Rezeptoren (z.B. Mannoserezeptor der Makrophagen) können die Phagozytose direkt stimulieren, während andere Rezeptoren die Pathogene erst opsonieren oder das Komplementsystem aktivieren müssen. Durch die Phagozytose werden die Makrophagen dazu veranlasst, MHC-Klasse-II-Moleküle und kostimulierende Faktoren (z.B. B7.1 und B7.2) zu exprimieren.
- Dendritische Zellen sind darauf spezialisiert nach ihrer Differenzierung im Gewebe, Antigene über Phagozytose oder Makropinocytose aufzunehmen, und sie den Lymphozyten zu präsentieren. Sie wandern nach der Infektion zum lokalen Lymphgewebe und entwickeln sich dort zu reifen dendritischen Zellen, die auch eine kostimulierende Aktivität ausprägen. Ihre Aktivierung hat den stärksten Einfluss auf die Immunantwort der T-Zellen.
- B-Lymphozyten reifen im Knochenmark und proliferieren nach Antigenkontakt zu Antikörper-freisetzenden Zellen, die Krankheitserreger mit Hilfe der sezernierten Immunglobuline in den extrazellulären Bereichen bekämpfen. Sie können aber auch lösliche Proteinantigene mit Hilfe von entsprechenden Oberflächenrezeptoren binden und anschließend entsprechende T-Zellen aktivieren, wieder unter der Voraussetzung eines kostimulierenden Moleküls.
- T-Lymphozyten reifen im Thymus. Sie besitzen Rezeptoren, die Peptidfragmente intrazellulärer Erreger in so genannten Wirtszellen identifizieren können. Nach Antigenkontakt proliferieren sie zu Antigen-spezifischen Effektorzellen. Diese können die infizierte Wirtszelle direkt töten (CD8-T-Zellen) oder sie aktivieren andere Effektorzellen des Immunsystems (CD4-T-Zellen). Letztere können z.B. Makrophagen dazu stimulieren, intravesikuläre Erreger in ihrem Inneren zu töten oder aktivieren B-Lymphozyten, die die entsprechenden Immunglobuline sezernieren (JANEWAY, 2002).

2.4.3 Komplementsystem

Das Komplementsystem wurde 1893/94 von BUCHNER und PFEIFFER entdeckt, als sie erkannten, dass Antikörper die Bakterien nur in Gegenwart eines im frischen Serum vorhandenen, spezifischen Faktors abtöten können.

Es ist ein wesentlicher Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr mit gleichzeitiger funktioneller Verknüpfung mit den Gerinnungsfaktoren und Kininen. Es besteht aus einem System von Plasmaproteinen und kann entweder direkt durch den Erreger oder indirekt durch an Pathogene gebundene Immunglobuline aktiviert werden. Nach der Aktivierung läuft eine Kaskade von Reaktionen auf unterschiedlichen Wegen ab, die als gemeinsames Ende die Bildung einer C3-Konvertase zur Folge haben. Diese spaltet C3, wodurch die aktive Komplementkomponente C3b entsteht. C3b bindet an das Pathogen, das durch die Opsonierung von den Rezeptoren der phagozytierenden Zellen erkannt werden kann. Die kleinen Spaltprodukte von C3, C4 und C5 locken weitere phagozytierende Zellen in das Infektionsgebiet und aktivieren diese.

Die Aktivierung des Komplementsystems wird durch regulierende Proteine kontrolliert, um eine Gewebeschädigung durch eine spontane Aktivierung zu vermeiden.

Das Komplementsystem sorgt somit für die Aufnahme und Zerstörung von Erregern durch Phagozyten (JANEWAY, 2002).

2.4.4 Haupthistokompatibilitäts-Komplex (MHC : major-histocompatibility-complex)

Dieser Genkomplex ist auf dem kleinen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert. Seine Genprodukte sind entscheidend für die Erkennung von körpereigenen und körperfremden Antigenen. Es sind starke Transplantationsantigene, die die Peptidfragmente von Pathogenen binden und auf der Zelloberfläche präsentieren, wo sie dann von den entsprechenden T-Zellen erkannt werden. Beim Menschen (HLA-System: human leucocyte antigen locus A) wird aufgrund des ausgeprägten Polymorphismus ihrer Gene die Erkennung verschiedener Antigene durch die T-Zellen erst ermöglicht.

Man unterscheidet 3 Gengruppen, die unterschiedliche Proteine kodieren:

- Die MHC-Klasse-I-Moleküle entsprechen beim Menschen den HLA-A, -B und -C-Antigenen und sind auf fast allen Körperzellen ausgebildet. Sie binden Peptide aus Proteinen, die im Cytosol der Wirtszelle abgebaut wurden, d.h. sie präsentieren die Peptide von Viren oder anderen cytosolischen Erregern. Die MHC-I:Peptid-Komplexe werden von den CD8-T-Zellen erkannt und die entsprechende Wirtszelle wird sofort getötet.
- Die MHC-Klasse-II-Moleküle entsprechen beim Menschen den HLA-D-Antigenen und sind nur auf B-Zellen, dendritischen Zellen und stimulierten Makrophagen zu finden. Sie binden Peptide von Proteinen, die schon in den Endosomen abgebaut

wurden, d.h. die Antigene des Erregers sind vorher über die Immunglobulinrezeptoren der B-Zellen oder von dendritischen Zellen aufgenommen worden, oder der Erreger ist zuvor in das vesikuläre System von Makrophagen eingedrungen. Der MHC-II:Peptidkomplex wird dann von den CD4-T-Zellen erkannt. Dieser aktiviert andere Effektorzellen des Immunsystems (aktiviert z.B. B-Zellen zur Produktion von Immunglobulinen).

- Die MHC-Klasse-III-Moleküle sind Serumproteine, die dem Komplementsystem angehören. (JANEWAY, 2002)

2.4.5 Angeborene Immunität

Die angeborene Immunität ist die Erstantwort auf eine Infektion. Der Krankheitserreger wird hierbei nicht spezifisch erkannt, sondern seine allgemeinen Oberflächenrezeptoren werden als „fremd“ identifiziert. Diese Art der Immunität hat kein immunologische Gedächtnis, d.h. bei einer erneuten Infektion kommt es nicht zu einer spezifischen Abwehr, und sie bietet auch keinen gezielten Schutz gegen eine erneute Infektion.

Wichtigstes Mitglied in dieser Kette sind die Gewebsmakrophagen, die durch ihre Rezeptoren die Erreger erkennen, phagozytieren und den T-Zellen opsonieren können. Sie rufen eine Entzündungsreaktion in diesem Gebiet hervor, die letztlich das Komplementsystem und die neutrophilen Granulozyten aktiviert. Wenn das angeborene Immunsystem nicht in der Lage ist, die Infektion zu beenden, wird das adaptive Immunsystem mit Hilfe der Makrophagen und anderer aktivierter Zellen aktiviert (JANEWAY, 2002).

2.4.6 Erworbene (adaptive) Immunität

Die erworbene (adaptive) Immunantwort beruht auf einer Vermehrung der antigenspezifischen Lymphozyten durch klonale Selektion. Diese Lymphozyten tragen an ihrer Oberfläche antigenspezifische Rezeptoren, die Pathogene erkennen und dadurch auf verschiedene Art (s. o.), die Krankheitserreger vernichten können. Die Stimulierung der adaptiven Immunantwort ist die Grundlage für eine erfolgreiche Impfung.

Zwei Klassen von MHC-Molekülen präsentieren die Peptidfragmente (Fragmente gelangen mit Hilfe von Glykoproteinen des MHC-Komplexes an die Zelloberfläche) zwei verschiedenen Typen von T-Effektorzellen: a. zytotoxische T-Zellen und b. Th1-Zellen und T-Helferzellen, die Makrophagen und B-Zellen aktivieren (JANEWAY, 2002).

2.5 Abstoßungsreaktionen

Als Abstoßungsreaktion bezeichnet man die Immunantwort des Empfängers auf die Antigene des Spenders. Während bei der Bluttransfusion nur die ABO- und die Rhesus-Blutgruppenantigene (im Normalfall) beachtet werden müssen, zeigt sich bei der Transplantation mit kernhaltigen Geweben der Polymorphismus der MHC-Moleküle und die damit verbundene Schwierigkeit, übereinstimmende MHC-Typen bei Spender und Empfänger zu finden. Eine komplette Übereinstimmung findet man nur bei eineiigen Zwillingen.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass dies das Hauptproblem in der Transplantationsmedizin ist.

Bei den ersten Versuchen der Herztransplantation, die von CARREL (CARREL und GUTHRIE, 1905) durchgeführt wurden, schob man die Schuld des Transplantatversagens vorerst nur auf die durch aseptische Bedingungen hervorgerufenen intraventrikulären und intravasalen Thrombosen, ohne zu sehen, dass es auch andere Ursachen für die Thrombosen geben könnte. Das Ziel seiner Arbeit war damals die Vorstellung seiner Gefäßanastomosentechnik.

Durch intensive Forschung auf dem Gebiet der Hauttransplantation während des zweiten Weltkrieges konnten MEDAWAR und GIBSON (1944) die Unterschiede zwischen autogener (Spender ist identisch mit dem Empfänger) und allogener (Spender und Empfänger gehören zur gleichen Spezies, sind aber verschiedene Individuen) Transplantation an Brandopfern darstellen (MEDAWAR, 1944).

BARNARD (1968) beschreibt die Abstoßungsreaktion als komplexes Geschehen, das aus 1. systemischen Veränderungen (Fieber, Tachykardie, Anorexie, u. s. w.), 2. lokalen Veränderungen, die eine Vergrößerung des transplantierten Organs zur Folge haben, 3. klinischen Auswirkungen auf die Organfunktion, 4. Zerstörung des Organgewebes und 5. immunologischen Veränderungen, die sich auf das Organ auswirken, besteht. Er führt dabei aus, dass gerade der immunologische Ablauf noch ungeklärt ist.

Als einer der Ersten vergleicht KNIERIEM (1971) seine Forschungsarbeiten mit denen seiner Kollegen und beschreibt detailliert die morphologischen Veränderungen nach der Herztransplantation. Er teilt die Abstoßungsreaktionen zeitlich in drei unterschiedliche Immunantworten:

- Die hyperakute Abstoßung tritt gleich nach dem Entklemmen der Gefäßanastomosen oder kurz nach Operationsende auf. Das Herz wird schlagartig zyanotisch und

hört auf zu schlagen. Als Ursache nennt er zirkulierende Iso-Immunkörper, die letztlich zu Fibrinthromben und Thrombozytenaggregaten in den kleinen Koronararterien führen .

- Die akute Abstoßung macht sich klinisch nach ca. 6-7 Tagen im Elektrokardiogramm und durch einen Anstieg der Transaminasen bemerkbar. Mikroskopisch sieht man eine Hyperämie, ein perivaskuläres Ödem und eine Infiltration von mononuklearen Zellen. Das Myokard zeigt beginnende Herzmuskelnekrosen und die Koronararterien weisen eine Proliferation des Endothels und Nekrosen der glatten Muskelzellen der Media auf.
- Nach Wochen und Monaten kann es zur chronischen Abstoßung kommen, die sich klinisch nicht wie die akute Abstoßung bemerkbar macht. Mikroskopisch zeigen sich massive Veränderungen an den Koronargefäßen. Die Endothelzellen proliferieren, die Muskelzellen in der Media zeigen Nekrosen, die mit Fibrinbildung einhergehen können und zur Stenose der Gefäße führen. Im Myokard zeigen sich geringe mononukleare Zellinfiltrate. Durch die Koronarstenose kommt es zur Ischämie im Myokard, was letztlich zum Absterben und Vernarben des Herzmuskels führt.

KNIERIEM (1971) wies aber auch auf zwei weitere Probleme der Transplantation hin:

Durch die operativ bedingte Ischämie des Spenderherzens kann es zur Ausbildung von Herzmuskelnekrosen kommen. Spätere Forschungen beschäftigten sich damit, inwiefern sich die Länge der Ischämiezeit auf das Transplantat auswirkt (DAY et al., 1995, BABA et al., 1997, LUTSCH et al., 1997, FERRARI et al., 1998, NOVICK et al., 1999, MEYER et al., 2000).

Weiterhin können als Folge der Immunsuppression schwere Infektionen in Frage kommen. So wurde als Todesursache oft auch eine Sepsis diagnostiziert.

Diesen Ausführungen schließen sich prinzipiell alle Autoren an (FORBES et al., 1975, 1979, HAMMER et al., 1983, ASCHER et al., 1984, HALL und DORSCH, 1984, HAYRY et al., 1984, MAC PHERSON und CHRISTMAS, 1984, MASON et al., 1984, BILLINGHAM et al., 1987, 1989, CLOWES und CLOWES, 1989, HAMMOND et al., 1989, HAYRY et al., 1989, JOHNSON et al., 1989, REEMTSMA, 1989, WISSLER et al., 1989, HRUBAN et al., 1990, FORBES et al., 1991, TILNEY et al., 1991, WINTERS, 1991, ADAMS et al., 1992, BILLINGHAM et al., 1992, CARLOS et al., 1992, CHERRY et al., 1992, ADAMS et al., 1993, 1993, MILLER et al., 1993, KARNOVSKY et al., 1994, LIBBY und TANAKA, 1994,

AZIZ et al., 1995, BILLINGHAM et al., 1995, HAUPTMAN et al., 1995, HOSENPUD et al., 1995, LONES et al., 1995, LUTHRINGER et al., 1995, ROSE und RATNER, 1995, RUSSELL, 1995, ARBUSTINI und ROBERTS, 1996, HOSENPUD, 1996, VON SCHEIDT et al., 1996, AMANO et al., 1997, GALLO et al., 1997, SCHMID et al., 1997, ULLRICH und ZUCKERMANN, 1997, WEIS und VON SCHEIDT, 1997, TORI et al., 2000, WEISSENBORN, 2001,).

In den folgenden Jahren und auch heute wird intensiv auf diesem Gebiet geforscht, um die genauen Ursachen der Abstoßungsreaktionen zu ergründen, und um damit eine Möglichkeit der Prophylaxe zu finden.

Die Forschungen ergaben zwei unterschiedliche, aber miteinander in Verbindung stehende Immunantworten.

2.5.1 Zelluläre Immunantwort

MEDAWAR (1944) war der erste, der eine Abstoßungsreaktion ohne Nachweis von Antikörpern entdeckte.

Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass T-Zellen und Makrophagen die Hauptkomponenten bei der zellulären Immunantwort sind.

LAUCHART et al. (1979) entdeckten bei ihren Versuchen mit Brown Norway- und Lewis-Ratten, dass sich die Abstoßungsreaktionen durch vorherige Immunisierung mit B-Lymphozyten signifikant verzögern ließ. Während die Behandlung mit T-Lymphozyten und/oder gereinigten Erythrozyten keine Transplantatverlängerung zur Folge hatte. Sie erklärten damit, dass die positive Wirkung von Bluttransfusionen auf die B-Lymphozyten zurückzuführen sei.

HALL und DORSCH (1984) blickten auf die Forschungsergebnisse im Hinblick auf die zellulär vermittelte Allograftabstoßung zurück. Sie beschrieben, dass sich spezifische und nicht spezifische Mechanismen vereinigen und dafür sorgen, dass T-Zellen, die gegen das Alloantigen gerichtet sind, Lymphokine (Interleukin-I) produzieren. Diese erhöhen nicht nur die Gewebspermeabilität, sondern wirken chemotaktisch auf im Körper zirkulierende Lymphozyten. Dies bestätigten auch ASCHER et al. (1984).

MASON et al. (1984) beschrieben in ihrem Rückblick, wie wenig bis dato die genauen Mechanismen der zellulären Immunantwort bekannt wären. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass es noch keinen Beweis dafür gibt, dass die Allograftabstoßung von Antikörperspezifischen zyto-

toxischen Zellen hervorgerufen würde, sondern dass es sich um unspezifische zytotoxische T-Zellen handelte.

MAC PHERSON und CHRISTMAS (1984) zeigten bei ihren Versuchen mit Ratten, dass, bei den nach 7 Tagen abgestoßenen Transplantaten, die Makrophagen die Hauptkomponente der akuten Abstoßung sind.

Nach den Auswertungen von LUTHRINGER et al. (1995) stand aber fest, dass die Zahl der T-Zellen den Gewebsmakrophagen und B-Zellen überwog. Sie diskutierten ihr Interesse an dem Ort, an dem man die mononukleären Zellen nachweisen kann. Lymphozyteninfiltrate im Endokard (Quilty-Phänomen) gelten als „gutartige“ Zellinfiltrate, die nicht mit der akuten Rejektion in Verbindung gebracht werden dürfen. Ebenso sahen sie es bei den epikardialen Infiltraten, gaben aber zu bedenken, dass die meisten Kontrollbiopsien von den Empfängern keine Anteile vom Epikard enthielten, was eine optimale Auswertung und Klassifizierung erschwerte.

SCHIMKE et al. (2000) konnten mit ihren Auswertungen HSP27 (Hitzeschock-Protein) als neuen Marker für die akute Transplantatabstoßung vorstellen. Hitzeschock-Proteine spielen eine wichtige Rolle bei Zellen zum Selbstschutz bei Stress.

2.5.2 Humorale (vaskuläre) Immunantwort

Vorweg sollte man sich klar machen, dass in der Literatur der Begriff „humoral“ mit den Begriffen „vaskulär“ und „antikörpervermittelt“ gleichzusetzen ist. Weiterhin fällt bei der Literaturrecherche die große Anzahl der Forschungsarbeiten und Auswertung von Patientendaten auf diesem Gebiet auf (HAMMER et al., 1983, BILLINGHAM et al., 1987, TRENTO et al., 1988, BILLINGHAM et al., 1989, HAMMOND et al., 1989, JOHNSON et al., 1989, REEMTSMA, 1989, HRUBAN et al., 1990, CRISP et al., 1994, BILLINGHAM et al., 1995, LONES et al., 1995, MEHRA et al., 1995, ROSE und RATNER, 1995, GALLO et al., 1997).

Die Tatsache, dass die humorale Immunantwort verantwortlich für das Langzeitüberleben des Transplantats ist, und dass die Transplantatvaskulopathie die Haupttodesursache nach erfolgreicher Transplantation ist, erklärt das enorme Interesse an diesem Thema .

LURIE et al. (1981) erkannten dieses Problem mit als erste und forschten anhand eines Tiermodells (Lewis-Brown-Norway- und ACI-Ratten) die Veränderungen der myokardialen Gefäße und die Prävention mit Hilfe verschiedener Medikamente (Cyclosporin A, Dipyridamol und Sulfipyrazon). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Cyclosporin A allein zwar die akute

Abstoßung verhindert, sich aber trotzdem die Gefäße nach ca. 20 Tagen arteriosklerotisch verändern, während bei der Kombination von Cyclosporin A und Dipyridamol bei den Ratten diese Veränderungen verhindern.

Interessant ist, dass sie schon damals von arteriosklerotischen Veränderungen und nicht von Arteriosklerose sprechen.

HAMMER et al. (1983) fassen die immunologischen Ereignisse wie folgt zusammen: Da der erste immunologische Angriffspunkt das Endothel und das Endokard sind, erfolgt bei der humoralen Abstoßung zuerst im Bereich der Intima eine Proliferation der Endothelzellen. Etwa zur gleichen Zeit kommt es auch zur Anschwellung der Endokardzellen. Es folgt eine Infiltration mit mononukleären Zellen sowohl perivaskulär als auch subendokardial. Nicht vergessen dürfte man auch nicht so genannte „Passenger-Zellen“, die mit dem Organ transplantiert werden. Es handelt sich hierbei um Gewebsmakrophagen, Lymphozyten, u. s. w., die sich physiologischerweise in Organen befinden, um z. B. infektiöses oder abgestorbenes Gewebe zu entfernen.

BILLINGHAM (1987) beschäftigte sich mit diesen Veränderungen genauer. Bei ihren Auswertungen beschreibt sie zwei unterschiedliche Arten der Gefäßveränderungen: 1. fokale, intimale und 2. gleichmäßig konzentrische. Erstere bezeichnete sie als „Natürliche Arteriosklerose“, letztere als „Transplantat abhängige Arteriosklerose“.

Histologisch differenzierte sie diese wie folgt: Die „Graft Arteriosclerosis“ zeigt eine konzentrische Proliferation der Intima entlang des gesamten Gefäßes, was bis in die kleineren Äste hineinragt. Die Elastika ist meist intakt, man findet keine Verkalkungen der Gefäße. Das Ganze entwickelt sich innerhalb kürzester Zeit.

Im Gegensatz dazu entwickelt sich die „Natürliche Arteriosklerose“ sehr langsam, zeigt fokale, asymmetrische Plaques, die häufig verkalkt sind. Die Elastika ist oftmals zerstört.

Diesen histologischen Erkenntnissen schließen sich auch heute noch die Autoren an.

Sie gab aber zu bedenken, dass weder die genauen Mechanismen der Pathogenese noch wirkliche Möglichkeiten zur Prävention der „Transplantat abhängigen Arteriosklerose“ gefunden worden waren.

TRENTO et al. (1988) kamen bei ihrem Rückblick zu dem Ergebnis, dass Antikörper im Empfängerserum gegen Endothelzellen des Spenders für die hyperakute Abstoßung verantwortlich sind, und dass sie bei einigen Patienten gute Ergebnisse durch Plasmapherese er-

zeugt hatten. Ansätze zur Prävention waren ihnen nicht bekannt. (siehe auch CHERRY et al., 1992)

HAMMOND et al. (1989) wiesen darauf hin, dass die vorangegangenen Untersuchungen immer eine Zellinfiltration, Endothelschwellung, interstitielle Ödeme und Blutungen als pathologische Mechanismen der Abstoßungsreaktion verlangten. Sie fanden bei ihren histologischen Auswertungen, dass es Abstoßungsreaktionen gab, die nur zelluläre Veränderungen ohne Beteiligung der Gefäße bzw. nur Gefäßveränderungen ohne zelluläre Infiltrationen hatten. Sie unterschieden die Abstoßungsreaktionen in eine zelluläre, eine vaskuläre (humorale) und eine gemischte Form.

Diese Einteilung hat bis heute noch Gültigkeit.

LIBBY et al. (1989) stellten die Hypothese auf, dass es sich bei der Transplantat-abhängigen Arteriosklerose um eine chronische Form der Abstoßungsreaktion handelt, die von den Endothel- und glatten Muskelzellen ausgeht. Durch ihre Fähigkeit verschiedene Kinine zu produzieren (IL-1, IL-6, TNF und PDGF), sind sie in der Lage, die Abstoßungsreaktion über die Ausbildung von MHC-II-Molekülen, die CD4-T-Zellen aktivieren, zu stimulieren. Sie unterschieden diese gegenüber der CD8-T-Zell-vermittelten akuten Abstoßung. Sie wiesen aber auch darauf hin, dass es sich hierbei um das in-vivo Verhalten von Gefäßwänden handelte, das in-vitro noch erst bewiesen werden muss.

LIBBY und TANAKA (1994) konnten diese Hypothese untermauern. Sie werteten die transplantierten Herzen von Patienten aus, die an chronischer Abstoßung aufgrund koronarer arteriosklerotischer Veränderungen oder unbekannter Genese gestorben waren. Es zeigte sich ein extremer Anstieg von MHC-II-Molekülen an den Endotheloberflächen. Nicht erklären konnten sie sich die gleiche Anzahl von CD4- und CD8-T-Zellen.

Diese doch unterschiedlichen Ansätze zur Klassifizierung der Transplantatabstoßung machten eine international gültige Klassifizierung dringlich erforderlich. 1990 sorgte die „International Society For Heart And Lung Transplantation“ für einen international gültigen Standard zur Beurteilung von Transplantaten (BILLINGHAM et al., 1990). Dieser gab einerseits vor, wie und wie viele (4-6) Biopate zu entnehmen sind, und wie diese bis zur Weiterverarbeitung (10%-gepuffertes Formalin zur Paraffineinbettung und ein Stück für Gefrierschnitte) zu behandeln sind. Des Weiteren wird der Grad der Abstoßung in Grad 0-4 aufgrund der Art und Menge der zellulären Infiltrate, Myozytolysen, Nekrosen, Haemorrhagien und Ödemen genau klassifiziert (s. 3.3.1.).

ADAMS et al. (1992, 1993a, 1993b) bewiesen mit ihren Experimenten, dass sich die Transplantatvaskulopathie auch bei MHC-kompatiblen Inzucht-Stämmen (Lewis- und F344-Ratten) ausbildet. Sie fanden heraus, dass die frühen intimalen Veränderungen aus Makrophagen und T-Zellen bestehen, während die später eintretenden aus glatten Muskelzellen und seltener aus Makrophagen bestehen. Da andere Autoren dies auch beim Menschen nachweisen konnten, bestätigte sich die Annahme, dass das Lewis-F344-Modell geeignet ist zur Erforschung der Veränderungen nach Transplantation.

LIN et al. (1994) machten von 25 Allografts Serienschnitte von den Koronargefäßen, um die Gefäßwanddicke anschließend mit Hilfe eines Videobild-Analyse-Systems zu vermessen. Sie bewiesen damit, dass die Zunahme der Gefäßwanddicke in den proximalen und distalen Abschnitten der Koronargefäße gleich ist, dass dies aber bei den distalen Abschnitten, aufgrund des kleineren Lumens der Gefäße, schwerere Auswirkungen auf das Gesamtorgan hat.

LABARRE et al. (1995) stellten in mehreren Studien eine Verbindung zwischen CAD und verschiedenen Antigenen bzw. Gerinnungsfaktoren her. Sie bewiesen, dass Endothelzellen von gesunden Arterien keine ICAM-1- und HLA-DR-Moleküle produzierten, so dass man davon ausgehen kann, dass beim positiven Nachweis dieser Antigene, das Gefäß später eine CAD ausbildet. Ebenso konnten sie den Plasminogenaktivator (t-PA) auf allen glatten Gefäßmuskelzellen nachweisen. Dieser verschwand nach Transplantation bei den Gefäßen, die eine CAD ausbildeten (LABARRERE et al., 1995). Ähnlich verhielt es sich beim Antithrombin III. Während man es in der Intima und den glatten Gefäßmuskelzellen von gesunden, kleinen Arterien und Arteriolen nachweisen konnte, fehlte eine Aktivität bei CAD (FAULK et al., 1995). Sie erklärten sich hiermit auch die Anwesenheit von Fibrin, und zeigten, dass es außer den schon bekannten noch weitere Mechanismen gibt, die zur Entwicklung einer CAD beitragen.

Ähnliche Forschungen machten Russell et al. (1995), die nachwiesen, dass Herzen mit chronischen Abstoßungsreaktionen mehr Zytokine, die Entzündungszellen aktivieren, produzieren. Ermittelt mittels PCR wurde hierbei die Aktivität von MCP-1, IFN- γ und IL-6.

GIBBONS (1995) gab in seiner Veröffentlichung zu bedenken, dass neben den bekannten Mechanismen einer Transplantatvaskulopathie die normalen Reparationsvorgänge nicht außer acht gelassen werden dürfen. Da es sich um Gefäßverletzungen (Ischämie, immunologischer Angriff auf die Endothelzellen, Bluthochdruck, Adipositas und Diabetis) handelt, und dass

Gefäßsystem im gewissen Maß fähig ist, sich strukturell an Veränderungen anzupassen (z. B. Bluthochdruck → Dilatation), sollte man die Forschung auch in diese Richtung weiterführen.

LEMSTRÖM et al. (1995) konnten durch ihre Versuche das Gefäßgebiet lokalisieren, in dem die Leukozyten in das Myokard wandern. Immunhistologisch konnten sie einen Anstieg von MHC-II-, ICAM-1- und VCAM-1-Molekülen in den Endothelzellen der postkapillaren Venolen nachweisen.

DAY et al. (1995) stellten bei ihren Untersuchungen fest, dass die Ischämie des Spenderherzens eine Verletzung des Endothels zur Folge hatte, und diese daher mit zu den Mechanismen gezählt werden müsste, die für die Ausbildung einer TVP verantwortlich wären. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Verkürzung der Ischämiezeit die Möglichkeit einer TVP herabsetzen würde. Ebenso könnte man durch frühzeitige Biopsientnahme (vor Implantation) die Risiken erkennen.

KNIERIEM (1997) fasste abermals die Forschungen auf dem Gebiet der TVP wie folgt zusammen:

- TVP ist die Hauptursache für die späte Letalität nach Herztransplantationen
- Synonyme : „chronisch, vaskuläre Abstoßung“, „akzelerierte Arteriosklerose“, „kardiale Allograft-Vaskulopathie“ (CAV) oder „Transplantat-assoziierte koronare Herzerkrankung“.
- Klinische Anzeichen: Abnahme der Ventrikelfunktion, „stille“ Myokardinfarkte (aufgrund der Denervierung), Arrhythmien
- Einzig erfolgreiche Therapie: Retransplantation
- Befällt das gesamte Koronargefäßsystem, einschließlich der intramyokardialen Äste und dem venösen Anteil (ausgeschlossen sind Gefäße der restlichen Anteile des Empfängerherzens)
- Histopathologische Merkmale : diffuse Infiltration der Intima durch Lymphozyten (meist T-Zellen (CD-8)), Proliferation der glatten Muskelzellen (myointimale Hyperplasie), gleichmäßige, konzentrische Einengung des Lumens entlang des gesamten Gefäßes, Erhalt der Membrana elastica interna, Kalzifikationen und Ulzerationen fehlen.
- Risikofaktoren: Hyperlipidämie, wiederholte und behandelte Abstoßungsepisoden, immunologische Schädigungen während der akuten Abstoßung

- Pathogenese: genaue Pathogenese nicht geklärt, es sind nur verschiedene Mechanismen bekannt, die zur schnellen Ausprägung führen (immunologischer und nicht-immunologischer Art).

Er stellte die Möglichkeit dar, mit Hilfe der Elektronenmikroskopie Veränderungen im Bereich der Arteriolen, Venolen und Kapillaren mehrere Monate vor dem Tod des Empfängers als frühes Anzeichen einer TVP nachweisen zu können.

Mit seinen Ausführungen gehen die Forscher bis heute noch konform (AZIZ et al., 1995, SCHMID et al., 1997, WEIS und VON SCHEIDT, 1997).

TORI et al. (2000) bewiesen in ihrem Retransplantationsmodell (1. TX: Wistar-Kyoto auf Wistar-Lewis-Ratte, 2. Re-TX: Spenderherz wurde nach fünf Tagen zurück auf Wistar-Kyoto-Stamm transplantiert), dass die anfängliche T-Zell-Aktivierung der Hauptfaktor für die Transplantatvaskulopathie (TVP) war. Die Aktivität von Makrophagen und Monozyten verschlimmerten die Entwicklung zwar, konnten aber in Abwesenheit von T-Zellen eine TVP nicht ausbilden. Die Vorarbeit zu dieser Arbeit wurde 1995 von IZUTANI et al. (1995) geleistet, die anhand des Retransplantationsmodells demonstrierten, dass die Spenderherzen, wenn sie fünf Tage oder länger in einem anderen Rattenstamm transplantiert waren, trotz Retransplantation in den eigenen Stamm eine TVP ausbildeten. Transplantationen, die kürzer als 4 Tage dauerten, führten nicht zur Ausbildung einer TVP.

Auch hier zeigt sich anhand der weit gefächerten Forschung, wie unklar auch heute noch die genauen Mechanismen der Transplantatvaskulopathie sind.

Mit dieser Forschungsarbeit wollte man einen Beitrag dazu leisten, einen möglichen Faktor näher zu untersuchen, nämlich die Auswirkungen des Alters von Spender und Empfänger auf die Transplantatveränderungen.