

Hanns-Langendorff-Preis 1993

Pathogenese und Beeinflußbarkeit des chronischen Strahlenschadens am Herzen

- Kurzfassung -

Frau S. Schultz-Hector, München

Bei der Strahlentherapie maligner Tumoren im Brustraum, insbesondere bei der Mantelfeldbestrahlung des Morbus Hodgkin, ist es häufig unvermeidbar, das Herz in das Strahlenfeld miteinzubeziehen. Eine Reihe von klinischen Symptomen sind als mögliche Strahlenfolgen am Herzen beschrieben worden, wobei Einschränkungen der Pumpfunktion des Herzens heute im Mittelpunkt des Interesses stehen. In mehreren klinischen Studien wurde fünf bis 20 Jahre nach Abschluß der Strahlentherapie ein gehäuftes Auftreten reduzierter linksventrikulärer Auswurffractionen festgestellt.

Eine eindeutige "Zielzelle" des Strahlenschadens, wie die teilungsfähige Stamm- und Transitzelle in akut reagierenden Geweben, läßt sich im Myokard bisher nicht definieren. Ziel der experimentellen Arbeiten war es daher, die Pathogenese sowie die mögliche Beeinflußbarkeit der chronischen Strahlenfolgen am Myokard zu untersuchen.

Es wurde ein Tiermodell entwickelt, an dem sich die klinischen Erscheinungen der strahleninduzierten Kardiomyopathie nachvollziehen lassen. Entscheidend war dabei die Bestrahlungstechnik, die es erlaubt, das ganze Herz zu bestrahlen und gleichzeitig Ösophagus und Rückenmark völlig auszublenden sowie die Lunge weitgehend zu schonen. Nach dosisabhängiger Latenzzeit führt dies zum kongestiven Herzversagen, dem morphologisch eine herdförmige Degeneration und Nekrose des Myokards zugrunde liegt. Das elektronenoptische Substrat stellt eine massive Vakuolisierung der Kardiomyozyten dar, die sowohl von Mitochondrien als auch vom sarkoplasmatischen Retikulum auszugehen scheint. Innerhalb der gut abgrenzbaren Degenerationsherde sind mitochondriale Enzyme nicht mehr nachzuweisen. Dabei kommt es jedoch weder innerhalb noch in der Umgebung solcher Herde zu einer nachweisbaren lysosomalen Reaktion.

Nach bisher geltender strahlenbiologischer Lehrmeinung entstehen Strahlenfolgen an Geweben durch den quantitativen Verlust von Zielzellen, die in der Regel erst bei einem Teilungsversuch zugrunde gehen. Da Kardiomyozyten selbst jedoch postmitotisch fixiert sind, kommen im Myokard am ehesten die Endothelzellen der Kapillaren als Zielzellpopulation in Frage. In Übereinstim

mung mit dieser Hypothese zeigten enzymhistochemische und morphometrische Verlaufsuntersuchungen, daß der Entstehung von Degenerationsherden ein Verlust der alkalischen Phosphatase-Aktivität der Kapillaren in den betroffenen Arealen sowie eine diffuse Rarefizierung des Kapillarnetzes vorausgeht. Wegen der Verknüpfung zwischen Mitoseversuch und Zelltod sollte man jedoch erwarten, daß die Depletion einer Zielzellpopulation unterhalb einer kritischen Grenze eine regenerative Zellproliferation auslöst, deren Latenzzeit mit der Umsatzzeit der Zellen korreliert ist. In proliferationskinetischen Studien fand sich jedoch eine erhebliche Diskrepanz, wobei die Latenzzeit des strahleninduzierten Proliferationsschubs der Endothelzellen wesentlich kürzer war als die Umsatzzeit dieser Zellpopulation. Demnach kann der quantitative Verlust von Endothelzellen durch Zelluntergang in der Mitose zumindest nicht der einzige Entstehungsmechanismus der strahleninduzierten Myokarddegenerationen sein.

Eine weitere Bestätigung dieser Annahme ergab sich aus dem zeitlichen Verlauf hämodynamischer und biochemischer Veränderungen. Schon innerhalb weniger Wochen nach einer Strahlendosis, die erst nach vielen Monaten zum klinischen Herzversagen führt, zeigt die Radionuklidventrikulographie eine Reduktion des Herzzeitvolumens und der linksventrikulären Auswurffraktion. Zu diesem frühen Zeitpunkt waren lichtmikroskopische Veränderungen noch nicht eindeutig erkennbar, während Rezeptorbindungsstudien eine Zunahme der Konzentration adrenerger Rezeptoren ergaben. Da diese Rezeptoren positive Inotropie vermitteln, ist durch die Rezeptorzunahme eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber positiv inotropen Reizen zu erwarten. Dementsprechend wird der Myokardschaden des bestrahlten Herzens auch über viele Wochen hinweg funktionell kompensiert. Der Übergang zum dekompensierten, dilatativen Herzversagen geschieht dann beim einzelnen Tier sehr rasch. Wenn das Herzzeitvolumen und die linksventrikuläre Auswurffraktion absinken und das enddiastolische linksventrikuläre Volumen zunimmt, folgen klinische Symptome des Herzversagens wie Ruhedyspnoe und Entwicklung subkutaner Ödeme innerhalb weniger Tage:

Neben klassischen Strahleneffekten, wie der Verminderung der Kapillardichte und der daraus resultierenden Parenchymdegeneration, scheinen an der Pathogenese der strahleninduzierten Herzinsuffizienz auch Störungen von regulatorischen Zellfunktionen wie der Verlust der alkalischen Phosphatase oder die Verminderung der Katecholaminsynthese, bzw. die Zunahme β -adrenerger Rezeptoren eine Rolle zu spielen. Die Untersuchungen zeigten, daß die Pathogenese der chronischen Strahlenfolgen am Myokard nicht durch die klassischen strahlenbiologischen Vorstellungen beschrieben werden kann, sondern daß vielmehr höchst organspezifische Mechanismen im Vordergrund stehen.