

## **Aus dem Universitätsklinikum Münster**

Medizinische Klinik und Poliklinik C-  
Kardiologie und Angiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
G. Breithardt

Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-  
und Gefäßchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med.  
H. H. Scheld

# **Zelluläre Abstoßungen herztransplantierte Patienten in Münster**

## **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

**Hanna Kubitz**

aus Münster

2008

Gedruckt mit Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. S. Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2008

## **Aus dem Universitätsklinikum Münster**

Medizinische Klinik und Poliklinik C  
- Kardiologie und Angiologie -

Klinik für Thorax, Herz-  
und Gefäßchirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt

Koreferent: Priv.- Doz. Dr. med. S. Klotz

### **Zusammenfassung**

#### **Zelluläre Abstoßungen herztransplanteder Patienten in Münster**

Kubitz, Hanna

Letalität und Morbidität herztransplanteder Patienten hängen in besonderem Maße von zellulären Abstoßungsreaktionen ab. Wir untersuchten in dieser Studie retrospektiv die Daten von 246 Patienten, die zwischen 1990 und 2003 in Münster herztransplanteder wurden, hinsichtlich Häufigkeit und Folgen von zellulären Abstoßungen.

Die Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres keine Abstoßung erlitten zu haben, lag in dem untersuchten Kollektiv bei 60%. Jüngere Patienten und Patienten mit anderen Grunderkrankungsgruppen zur Herztransplantation als KHK und DCM hatten ein signifikant höheres Risiko. Eine Abstoßung war ein unabhängiger signifikanter Prediktor für das Zehnjahresüberleben (RR 1,44, Überlebensraten 54% zu 68%;  $p=0,046$ ) und für das auf ein Jahr konditionierte Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberleben. (RR: 4,66; 2,71; 1,9;  $p=0,006$ ; 0,014; 0,009). Schwere Abstoßungen (R3) hatten vor allem auf das Einjahresüberleben mittlere Abstoßungen (R2) vor allem auf das Langzeitüberleben Einfluss. Patienten mit anderen Grunderkrankungen als KHK oder DCM und Ältere Patienten hatten ein höheres Risiko zu versterben. Zwischen Patienten mit KHK und DCM bestand kein Unterschied. Patienten mit Abstoßungen zeigten im Verlauf nach dem ersten Jahr eine diastolische Funktionsstörung (E-Welle und E/A-Verhältnis erhöht; DT und IVRT verkürzt) und vermehrte Segelklappeninsuffizienzen.

Patienten mit Abstoßungen hatten ein höheres Risiko zu versterben und eine schlechtere Transplantatfunktion, die zu dem geringeren Überleben beitrug. Dies sowie die Risikofaktoren Alter und seltene Grunderkrankungen sollten in der klinischen Nachsorge besondere Berücksichtigung finden.

Wir untersuchten des Weiteren mit Hilfe der multivariaten Analyse den klinischen Nutzen der Verwendung der Echokardiographie zur Diagnostik einer kardialen Abstoßung. Keines der geprüften Modelle zeigte eine ausreichende Sensitivität und Spezifität. Die Ergebnisse echokardiographischer Untersuchungen zur Abstoßung eines transplanteder Herzens sollten somit im klinischen Alltag mit Vorsicht interpretiert werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2008

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die Herztransplantation.....	1
1.2 Die Transplantatabstoßung.....	2
1.2.1 Immunmechanismen der akuten zellulären Abstoßung.....	2
1.2.2 Immunsuppression.....	3
1.2.3 Häufigkeit von akuten zellulären Abstoßungen.....	4
1.2.4 Verlauf von Patienten mit akuten zellulären Abstoßungen.....	5
1.2.5 Andere Formen der Abstoßung.....	6
1.3 Diagnose der akuten Abstoßung.....	7
1.3.1 Echokardiographische Diagnose einer Abstoßung.....	7
1.3.2 Pathologie der akuten zellulären Abstoßung.....	8
1.4 Ziele der Arbeit.....	10
<b>2. Methoden</b> .....	<b>11</b>
2.1 Patientenkollektiv.....	11
2.2 Operationstechnik.....	11
2.3 Daten.....	12
2.3.1 Allgemeine Daten.....	12
2.3.2 Endomyokardbiopsien.....	12
2.3.3 Echokardiographien.....	13
2.4 Durchführung der Untersuchungen.....	13
2.4.1 Endomyokardbiopsien.....	13
2.4.2 Echokardiographische Untersuchungen.....	14
2.5 Definition einer Abstoßungsepisode.....	15
2.5.1 Histopathologische Definition.....	15
2.5.2 Echokardiographische Definition.....	16
2.6 Immunsuppression.....	16
2.6.1 Basisimmunsuppression.....	16
2.6.2 Abstoßungsbehandlung.....	16
2.7 Datenverarbeitung.....	17
2.7.1 Datenerhebung.....	17
2.7.2 Statistik.....	17
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>18</b>
3.1 Patientencharakteristika.....	18
3.2 Abstoßung.....	20

3.2.1 Verteilung der Abstoßungen .....	21
3.2.2 Die Zeit „frei von Abstoßung“ .....	22
3.2.3 Weitere Abstoßungen .....	25
3.3 Überleben.....	26
3.3.1 Cox-Modell der Einflussvariablen .....	26
3.3.2 Konditionierte Überlebensraten .....	29
3.3.3 Überlebensraten nach Einflussvariablen.....	30
3.3.4 Überleben nach Zahl der Abstoßungen und höchstem Abstoßungsgrad.....	35
3.4 Echokardiographischer Verlauf .....	37
3.4.1 Gesamtverlauf .....	37
3.4.2 M-Mode Parameter, LVM und EF .....	38
3.4.3 Diastolische Funktionsparameter .....	41
3.4.4 Klappenfließgeschwindigkeiten und maximaler rechtsventrikulärer sytolischer Druck .....	43
3.4.5 Klappenvitien .....	43
3.5 Vergleich Echokardiographie – Biopsieergebnisse .....	48
3.5.1 Vergleich der absoluten Werte.....	48
3.5.2 Vergleich jeder Untersuchung mit der vorhergehenden.....	51
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1 Interpretation der Ergebnisse .....	55
4.1.1 Abstoßung .....	55
4.1.2 Überleben.....	60
4.1.3 Transplantatfunktion.....	66
4.1.4 Evaluation der Echokardiographie für die Diagnose einer akuten zellulären Abstoßung.....	71
4.2 Studiengrenzen.....	73
4.3 Fazit und Ausblick .....	73
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>83</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>84</b>
<b>8. Anhang .....</b>	<b>85</b>
8.1 Verzeichnis der echokardiographische Parameter und der dafür verwendeten Abkürzungen .....	85
8.2 Verzeichnis weiterer verwendeter Abkürzungen.....	87

# 1. Einleitung

## 1.1 Die Herztransplantation

Die Herztransplantation ist eine weltweit anerkannte Therapie für Patienten mit schwerer therapierefraktärer Herzinsuffizienz (44). In Deutschland wurden in den letzten zehn Jahren 550-800 Herzen pro Jahr transplantiert (19). Eine Herztransplantation bewirkt eine verbesserte Überlebensrate und eine höhere Lebensqualität (44). Ein Überlebensvorteil besteht dabei hauptsächlich für Hochrisikopatienten mit einer Einjahresüberlebensrate ohne Herztransplantation von 30-40%, während andere Patientengruppen eher von einer medikamentösen Therapie profitieren (13). Die mediane Überlebenszeit nach Herztransplantation liegt in der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) bei 9,9 Jahren (74). Die ISHLT registriert Daten von allen herztransplantierenden Zentren in den USA und den meisten internationalen Zentren (74).

Mögliche Empfänger werden in Deutschland, den Niederlanden, Belgien, Österreich, Luxemburg und Slowenien von der Eurotransplant International Foundation auf einer gemeinsamen Liste registriert und Spenderorgane nach festen Kriterien verteilt (19).

Die am häufigsten zur Transplantation führenden Grunderkrankungen sind Ischämische (KHK) und dilatative Kardiomyopathie (DCM). In der ISHLT waren zwischen Januar 2001 und Juni 2005 DCM mit 46% und KHK mit 42% in etwa gleich häufig (74). In Eurotransplant war zwischen 1997 und 1999 DCM mit 52% deutlich häufiger als und KHK mit 34% (65). Andere zur Herztransplantation führende Diagnosen sind unter anderem Klappenventilen, Myokarditis und kongenitale Herzfehler. Todesursachen sind im ersten Jahr nach Transplantation hauptsächlich primäres und unspezifisches Transplantatversagen, Infektionen und Abstoßung. Später dominieren Transplantatvaskulopathie und Malignome (74).

Signifikante Risikofaktoren für das Ein- und Fünfjahresüberleben waren in der ISHLT HLA (Human Leukocyte Antigene) -Mismatch, Spender- und Empfängeralter, Empfängergewicht und weiblicher Empfänger. Für das Einjahresüberleben waren zusätzliche Risikofaktoren unter anderem temporäre oder dauerhafte ventrikuläre Unterstützungssysteme, KHK als Grunderkrankung, Cytomegalievirus (CMV) -Mismatch, Dialyse oder Beatmung vor Transplantation, Größe des

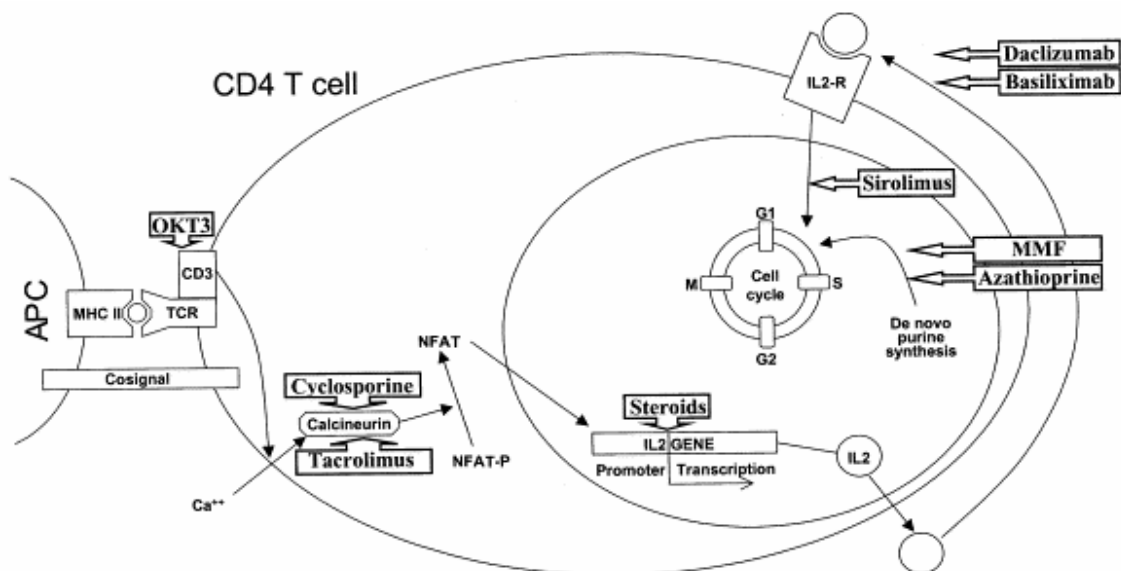
Transplantationszentrums und cerebrale Ischämie als Todesursache des Spenders. Für das Fünfjahresüberleben kam Abstoßung als signifikante Variable hinzu. Ein späteres Transplantationsjahr war im ISHLT-Report aus dem Jahr 2005 noch ein signifikanter Einflussfaktor, im Report von 2006 nicht mehr (74).

## 1.2 Die Transplantatabstoßung

Im allgemeinen werden vier Formen der Abstoßung unterschieden: die hyperakute, die akute zelluläre, die akute humorale und die chronische Abstoßung (11).

### 1.2.1 Immunmechanismen der akuten zellulären Abstoßung

Die akute zelluläre Abstoßung ist ein T-Zell-vermittelter Prozess und kann prinzipiell zu jedem Zeitpunkt nach einer Transplantation stattfinden. Am häufigsten tritt sie jedoch in den ersten Wochen und Monaten nach Transplantation auf (11). Die T-Zellen werden entweder auf dem direkten Weg durch Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC: Major Histocompatibility Complex) der Klasse eins auf antigenpräsentierenden Zellen des Spenders aktiviert oder auf dem indirekten Weg nach Antigenprozessierung durch MHC der Klasse zwei des Empfängers (16). Abbildung 1 zeigt die Aktivierung einer CD-4 Zelle auf dem indirekten Weg.



Legende: APC: Antigenpräsentierende Zelle; TCR: T-Zell-Rezeptor; MHC: Major Histocompatibility Complex; NFAT: Transkriptionsfaktor; MMF: Mycophenolat Mofetil

Abbildung 1: Aktivierung einer T-Zelle und verschiedene Angriffsstellen von Pharmaka zitiert nach Mueller et al. (52)



Der T-Zellrezeptor-CD3 (CD: Cluster of Differentiation) Komplex bindet gemeinsam mit CD4 oder CD8 an ein MHC Molekül einer antigenpräsentierenden Zelle. Durch das bei gleichzeitiger Bindung eines lymphozytenspezifischen Co-Rezeptors (zum Beispiel CD28) ausgelöste Doppelsignal wird eine Reaktionskaskade in Gang gesetzt, die über eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration zur Aktivierung einer als Calcineurin bezeichneten Proteinphosphatase führt (52). Calcineurin dephosphoriert Transkriptionsfaktoren, die so in den Zellkern vordringen können und dort eine vermehrte Produktion von Interleukin 2 (IL-2) und anderen Zytokinen bewirken. Außerdem kommt es durch das Doppelsignal zu einem vermehrten Einbau von IL-2 Rezeptoren in die Zellmembran, so dass sich die Zelle autokrin stimuliert. Die Bindung von IL-2 an seinen Rezeptor resultiert über verschiedene intrazelluläre Signale in einer klonalen Expansion der T-Zelle und einer Differenzierung der Zellen in Effektorzellen (52). Zytotoxische Zellen wandern in das Transplantat zurück und rufen dort Apoptosen und Nekrosen der Myozyten hervor. Helferzellen führen einerseits zu einer Aktivierung der B-Zellen und produzieren andererseits Zytokine (unter anderem Interferon- $\gamma$ ), die Makrophagen und andere Effektorzellen des Immunsystems anlocken (16). Makrophagen und T-Zellen produzieren Zytokine wie Transforming Growth Factor  $\beta$ , IL-1, IL-2 und Interferon- $\alpha$ , die über die Verminderung der  $\beta$ -adrenergen Wirkung und einer Induktion der NO-Synthese die Funktion der Myozyten beeinträchtigen und zu einer verstärkten Synthese von extrazellulärer Matrix führen (40).

### **1.2.2 Immunsuppression**

Um einer Abstoßung vorzubeugen, ist eine lebenslange Immunsuppression notwendig. Im Wesentlichen werden vier Medikamentengruppen benutzt, die an unterschiedlichen Stellen in die T-Zellaktivierung eingreifen. Eine Übersicht über die verschiedenen Angriffsstellen zeigt Abbildung 1 (52). Cortikosteroide wirken über eine Inhibition der Transkriptionsfaktoren für Zytokine. Die Calcineurininhibitoren Cyclosporin (CSA) und Tacrolimus binden an Calcineurin und inhibieren die Dephosphorilierung der Transkriptionsfaktoren. Antiproliferativa hemmen über verschiedene Wege die Proliferation der T-Lymphozyten nach Aktivierung, zu ihnen gehören Azathioprin (AZA), Mycophenolat Mofetil (MMF), Sirolimus und Everolimus. Azathioprin und

MMF hemmen die Purin-Synthese. Azathioprin (6-Merkaptopurin) wirkt dabei als Antimetabolit unspezifisch, während MMF durch Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase spezifischer wirken soll. Sirolimus und Everolimus verhindern die intrazelluläre Signaltransduktion nach Bindung von IL-2 an seinen Rezeptor. Die vierte Wirkstoffgruppe sind Antikörper, die entweder unspezifisch gegen menschliche Lymphozyten gerichtet sind, wie RTAG, oder monoklonal gegen bestimmte Lymphozytenantigene, wie OKT3 gegen CD3 oder Daclizumab und Basiliximab gegen den IL-2 Rezeptor (52). In der Regel wird zur Immunsuppression eine Dreierkombination aus Kortikoiden, einem Calcineurininhibitor und einem Antimetaboliten benutzt. Zu Beginn der Transplantationen handelte es sich um eine Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon, mit der Einführung neuerer Medikamente wurden diese zum Teil ersetzt. Neben den spezifischen Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe birgt die Immunsuppression eine erhöhte Gefahr von Infektionen und Malignomen (35).

### **1.2.3 Häufigkeit von akuten zellulären Abstoßungen**

Zur Häufigkeit von zellulären Abstoßungsreaktionen gibt es in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben, die von 5-50% aller Transplantierten reichen (9, 18, 21, 70, 72). Subherwal et al. fanden eine Abnahme von Abstoßungsreaktionen und stellten die weitere klinische Bedeutung von Abstoßungsreaktionen in Frage (72). Neue Entwicklungen im Bereich der Immunsuppression haben in verschiedenen Studien zu einer geringeren Abstoßungs- und einer verbesserten Überlebensrate geführt. Grimm et al. fanden nach sechs Monaten bei Tacrolimus basierter Immunsuppression weniger Abstoßungen als bei Cyclosporin basierter. Eisen et al. fanden mit Everolimus nach zwölf Monaten weniger Abstoßungen als mit Azathioprin. Die Häufigkeit blieb dennoch in beiden Studien bei ca. 30% im relevanten Bereich (18, 21). Taylor et al. fanden keine Unterschiede zwischen Tacrolimus und Cyclosporin basierter Immunsuppression (75).

Andere Faktoren, die einen Einfluss auf die Häufigkeit von Abstoßungen haben, wurden zu Beginn der 90er Jahre in mehreren Studien untersucht (25, 33, 37), zuletzt 1995 von Kubo et al. (39). Die meisten Autoren fanden eine kurze Zeit nach Transplantation und jüngeres Alter des Empfängers als Risikofaktoren für eine Abstoßung. Einige

identifizierten auch weiblicher Empfänger, weiblicher Spender, Induktionstherapie mit OKT3, positive CMV-Serologie und HLA-Mismatch als Risikofaktor.

Den Einfluss der Grunderkrankungen untersuchte keiner dieser Autoren. Auch sonst wurde der Einfluss der zur Transplantation führenden Grunderkrankung auf eine Abstoßungsreaktion bisher selten untersucht. Aziz et al. fanden mehr Abstoßungen bei Patienten mit KHK, während Abstoßungen bei Patienten mit DCM früher auftraten (3). Auch für andere Grunderkrankungen gibt es nur sehr wenig Daten, wobei für Myokarditispatienten zum Teil ein höheres Abstoßungsrisiko gefunden wurde (50).

#### **1.2.4 Verlauf von Patienten mit akuten zellulären Abstoßungen**

Vor der Einführung wirksamer Immunsuppressiva wie Cyclosporin waren Abstoßungsreaktionen der limitierende Faktor für das Überleben (35). Inzwischen wird der Einfluss von Abstoßungsreaktionen auf das Überleben unterschiedlich bewertet (32). Im der ISHLT-Bericht ist Abstoßung ein signifikanter Einflussfaktor (74), ebenso bei Stoica et al. und anderen Autoren (57, 69). Andere Autoren fanden keinen Einfluss von Abstoßungsreaktionen auf das Überleben (18, 42, 45).

Von den Faktoren, die einen Einfluss auf die Abstoßungen haben, hatten viele auch einen Einfluss auf das Überleben. Dabei verhielten sich die meisten Variablen gleichsinnig, d.h. Patienten mit mehr Abstoßungen hatten auch ein schlechteres Überleben (74). Ältere Patienten hatten aber, trotz geringerer Abstoßungswahrscheinlichkeit, einen Überlebensnachteil (9, 74). Auf die Grunderkrankungen bezogen war das Überleben von Patienten mit KHK in der ISHLT (74), bei Eurotransplant (65) und in anderen Studien gegenüber Patienten mit DCM signifikant schlechter, dabei war vor allem das frühe Überleben betroffen. Andere Grunderkrankungen als KHK und DCM hatten in Eurotransplant ein schlechteres Überleben (3, 65). In der ISHLT werden die Grunderkrankungen noch weiter aufgeschlüsselt. Patienten mit kongenitalen Erkrankungen und erworbenen Klappenfehlern hatten ein schlechteres Überleben, während die übrigen Grunderkrankungen ein etwas besseres Überleben hatten (74).

Zum Verlauf Transplantierter gehört neben dem Überleben auch die Transplantatfunktion. Die globale Ruhefunktion orthotop transplanterter Herzen ist in

der Regel mit Ejektionsfraktionen von 70-80% gut. Dabei wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne vorhergehende Abstoßungen gefunden (38, 71).

Einige Studien zur Langzeitfunktion von Transplantaten zeigen eine bei vielen Patienten eingeschränkte diastolische Funktion (4, 61, 77). Die Rolle der Abstoßung bei der Entwicklung einer diastolischen Funktionsstörung ist umstritten. Valentine et al. und andere Autoren fanden beim Vergleich von Patienten mit und ohne diastolische Funktionsstörung bei ersteren eine erhöhte Abstoßungsrate (4, 77), während Ross et al. (61) diese nicht fanden. Einen Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungen mit Blick auf die langfristige diastolische Funktion führten nur Skworonski et al. (64) in einer älteren Studie (1991) durch. Sie fanden eine verminderte Compliance des linken Ventrikels bei Patienten, die sich nach Abstoßungsreaktion nicht zurückbildete.

Eingehend untersucht ist die Häufigkeit von Trikuspidalinsuffizienzen bei Transplantierten. Die meisten Autoren gehen von einer mechanischen Klappenschädigung durch häufigere Endomyokardbiopsien aus (5, 54). Einige fanden auch vermehrte Abstoßungen bei Patienten mit Trikuspidalinsuffizienzen (5, 22).

### **1.2.5 Andere Formen der Abstoßung.**

Außer der akuten zellulären Abstoßung werden drei weitere Formen unterschieden. Die hyperakute und die akute humorale Abstoßung sind antikörpervermittelte Reaktionen. Die hyperakute wird durch präformierte Antikörper des Empfängers gegen Endothelantigene des Spenders, wie HLA- und AB0-Antigene, hervorgerufen und führt innerhalb von Minuten bis Stunden nach Herstellen der Transplantatdurchblutung zum Transplantatverlust (11, 52). Die akute humorale Abstoßung erfolgt Tage bis Wochen nach Transplantation. Definition, Häufigkeit und Folgen von humoraler Abstoßung sind umstritten (68). Humorale Abstoßung wird zum Teil durch präformierte und zum Teil durch nach Transplantation durch Aktivierung der B-Zellreihe gebildete Antikörper hervorgerufen. Es kommt zu einer Ablagerung von Antikörper-Komplement-Komplexen in den Kapillaren des Transplantats (11). Dies führt zu einer Vaskulitis mit Endothelschwellung und intravaskulärer Ansammlung von Entzündungszellen, weswegen diese Form auch vaskuläre Abstoßung genannt wird. Die Häufigkeit liegt je nach Autor zwischen 8 und 15% (11, 68).

Als chronische Abstoßung wird eine transplantatspezifische Form der Arteriosklerose mit multifaktorieller Ätiologie bezeichnet (46). Diese wird zur Unterscheidung von der Arteriosklerose Nichttransplantiertes Transplantatvaskulopathie genannt. Es kommt zu einer Intimahyperplasie mit konzentrischer Gefäßengung. Dabei werden ursächlich sowohl zelluläre und humorale immunologische als auch nichtimmunologische Mechanismen wie Hyperlipidämie, Bluthochdruck, CMV-Infektionen und Ischämie angenommen. Die Inzidenz liegt je nach Methode der Bestimmung und Autor zwischen 42 und 75% nach fünf Jahren (11, 46).

### **1.3 Diagnose der akuten Abstoßung**

Der Standard zur Diagnose einer Abstoßung ist die Endomyokardbiopsie. Mittels Rechtsherzkatheter werden rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsien entnommen und auf Vorliegen und Schwere einer Abstoßung histopathologisch untersucht. Da diese invasive Methode mit Risiken einhergeht, wurde immer wieder versucht, nichtinvasive Methoden zu entwickeln. Hierzu wurden verschiedene Echokardiographieverfahren, intrakardiales EKG, verschiedene Szintigraphiemethoden und Monitoring von peripheren Markern wie kardialen Strukturproteinen, Immunmarkern oder Marker für die Produktion von NO benutzt (47, 53, 56). Generell lassen sich sowohl akute zelluläre als auch akute humorale Abstoßungen mit diesen Methoden diagnostizieren.

#### **1.3.1 Echokardiographische Diagnose einer Abstoßung**

Während einer Abstoßung führen das zelluläre Infiltrat, Immunzytokine, ein interstitielles Ödem und Nekrosen von Kardiomyozyten zu einer erhöhten Steifheit des linken Ventrikels und einer Verdickung der Ventrikelwände (11, 40). Dies bewirkt über eine Abnahme der Compliance ein restriktives Füllungsmuster des linken Ventrikels (diastolische Dysfunktion Grad 3-4) (31). Es kommt zu einem erhöhten Druckgefälle zwischen linkem Vorhof und linker Kammer zu Beginn der Diastole. Dies bewirkt zum einen eine frühere Öffnung der Mitralklappe und damit eine kürzere isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) (77) und zum anderen einen erhöhten frühdiastolischen Einstrom, also eine erhöhte E-Welle und eine erhöhte E/A-Ratio. Die Dezelerationszeit ist verkürzt (31, 77). Neben diesen Doppler-echokardiographischen

Kriterien gibt es noch andere, wie den Pulmonalvenenfluss und Gewebedoppler, um Alterationen der diastolischen Funktion festzustellen (47).

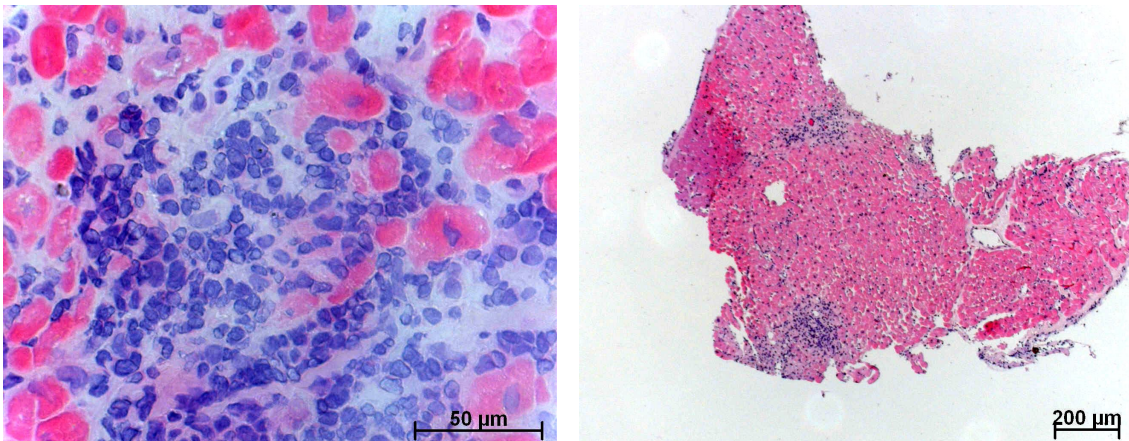
Seit Anfang der 90er Jahre untersuchten viele Autoren mit widersprüchlichen Ergebnissen, ob diese Veränderungen zur Diagnose einer Abstoßungsreaktion verwendet und ob die Endomyokardbiopsie ersetzt oder ihre Frequenz verringert werden könnte (7, 10, 12, 14, 15, 67, 73, 78, 80). Es wurden Absolutwerte (73), ein Vergleich mit der vorhergehenden Untersuchung ohne Abstoßung (10, 78) und aus verschiedenen Variablen zusammengesetzte Scores verwendet (10, 73). In einer Literaturübersicht aus dem Jahr 2006 stellten Mena et al. (48) fest, dass die aktuelle Literatur die Verwendung von Doppler-Echokardiographie für die Diagnose einer Abstoßung nicht unterstützt, da die Patientenzahl häufig zu gering, die Wiederholbarkeit der Studien eingeschränkt, die verwendeten Parameter verschieden und die Ergebnisse widersprüchlich waren.

### **1.3.2 Pathologie der akuten zellulären Abstoßung**

In den Biopsien finden sich je nach Schwere der Abstoßung zelluläre Infiltrate, Myozytennekrosen und andere Zeichen der Schädigung (8, 29). Bis 1990 existierten viele verschiedene Klassifikationen zur Beurteilung des Schweregrades. In Münster wurde bis 1992 die Klassifikation von Kemnitz et al. benutzt (29). 1990 wurde von der ISHLT ein einheitliches System zur Klassifikation von Endomyokardbiopsien erstellt (8), dieses wurde im Jahr 2004 leicht modifiziert (68). Kemnitz et al. (29) teilten die akute Abstoßung in fünf Schweregrade ein und definierten einen Grad für Abstoßung in Rückbildung. Die genaue Definition der Schweregrade ist Tabelle 1a zu entnehmen. Außerdem kodierten Kemnitz et al. chronische Abstoßung mit (C), Vaskulopathie mit (V), Fibrose mit (F) und Vorhandensein von nicht durch Abstoßung hervorgerufenen Veränderungen mit (E). Billingham et al. (8) definierten in der ISHLT-Klassifikation von 1990 fünf Schweregrade, die in Tabelle 1b erläutert werden. Im Jahr 2004 erfolgte eine leichte Modifikation des Schemas. Grad 1-2 wurden zu Grad R1 zusammengefasst. Grad 3a wurde Grad R2 und Grad 3b und 4 wurden zu Grad R3 zusammengefasst (68). Abbildung 2 zeigt zwei Beispiele für Abstoßung Grad 2/3a.

<b>Kemnitz et al.</b>	<b>Billingham et al.</b>
<b>A0:</b> kein Hinweis auf Abstoßung	<b>0:</b> keine Abstoßung
<b>A1:</b> interstitielles oder endokardiales Ödem; leichte perivaskuläre und weniger endokardnahe Infiltrate von mononukleären Zellen	<b>1:</b> a. fokale (perivaskuläre oder interstitielle) Infiltrate b. diffuse Infiltrate, beide ohne Nekrosen
<b>A2:</b> A1 mit beginnender Infiltration des Interstitiums; regressiven Veränderungen der Myozyten, sogenannte Prämyozytolysen	<b>2:</b> wie 1 mit einem Fokus von aggressiven Infiltraten oder Myozytenschäden
<b>A3:</b> Zunehmende perivaskuläre, endokardnahe und interstitielle Infiltrate mit mononukleären Zellen; fokale Myozytennekrosen	<b>3:</b> a. multifokale aggressive Infiltrate und/oder Myozytenschäden b. diffuser inflammatorischer Prozess mit Nekrosen
<b>A4:</b> prominente Infiltrate mit mononukleären und zum Teil gemischten Infiltraten; Vaskulopathie; Zunahme von regressiven Veränderungen und Myozytennekrosen	<b>4:</b> diffuse aggressive polymorphe Herde mit Nekrosen, ±Infiltrate, ±Ödem, ±Hämorrhagien, ±Vaskulitis
<b>A5a:</b> und <b>A5b:</b> frühe und späte Rückbildungsphase	

**Tabelle 1: Schweregrade einer akuten Abstoßung nach Kemnitz et al. (29) und Billingham et al. (8)**



**Abbildung 2: Abstoßung Grad 2/3a (links) und 3a (rechts). Gut zu sehen sind die Myozytenschädigung und Infiltration durch mononukleäre Zellen im linken Bild und die multifokale Natur der Abstoßung Grad 3a im rechten Bild. Grad 2 (unifokal) und Grad 3a (multifokal) unterscheiden sich durch die Anzahl der Foki, nicht durch die Morphologie des einzelnen Fokus. (Quelle: Institut für Pathologie der Universität Münster)**

## **1.4 Ziele der Arbeit**

Häufigkeit und Folgen von Abstoßungsreaktionen werden wie oben dargelegt kontrovers diskutiert (32). Ein Ziel dieser Arbeit war daher, die Häufigkeit von zellulären Abstoßungen zu verschiedenen Zeiten nach einer Herztransplantation und die Entwicklung der Häufigkeit seit Beginn der Transplantationen in Münster herauszuarbeiten, sowie den Einfluss der zellulären Abstoßung auf das Überleben zu untersuchen.

Ein weiteres Ziel war, den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung und das Überleben zu analysieren. Ausgewählt wurden Alter, Grunderkrankung, Immunsuppression und Empfängergeschlecht. Der Einfluss des Spendergeschlechtes wurde kürzlich in einer anderen Arbeit an der Universitätsklinik Münster untersucht (59) Hierbei zeigte sich, dass gegengeschlechtlich Transplantierte Männer gegenüber gleichgeschlechtlich Transplantierten ein höheres Abstoßungsrisiko hatten. Für CMV- und HLA- Mismatch lagen zum Zeitpunkt dieser Arbeit keine ausreichenden Daten vor.

Unterschiede in Funktion und Morphologie der Transplantate zwischen Patienten mit und ohne Abstoßung sind bisher noch unzureichend untersucht. In dieser Arbeit sollten daher mögliche Unterschiede und ihr zeitlicher Verlauf untersucht werden. Dazu konnte auf eine umfangreiche Datenbank mit einer großen Zahl von Patienten mit Echokardiographien zurückgegriffen werden.

Ein letztes Ziel der Arbeit war, durch den Vergleich von Endomyokardbiopsie und Echokardiographie die Wertigkeit der nichtinvasiven Diagnostik retrospektiv zu evaluieren. Hier ermöglichte die umfangreiche echokardiographische Datenbank eine hohe Patientenzahl, die zum Zeitpunkt der Erstellung der vorliegenden Doktorarbeit nur von der Studie von Sun et al. (73) erreicht wurde. Es sollte festgestellt werden, welchen Stellenwert die Echokardiographie in der Diagnose von Abstoßungsreaktionen haben könnte.



## **2. Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasste zunächst 333 Patienten, die zwischen 1990 und dem 31.12.2003 in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld herztransplantiert wurden.

Patienten mit heterotoper Transplantation, Alter unter 18 Jahren, Herz-Lungen-Transplantation und Retransplantation wurden ausgeschlossen. Es verblieben 295 Patienten. Um perioperative Einflüsse auf das Überleben auszuschließen, wurden weitere 49 Patienten ausgeschlossen, die in den ersten 30 Tagen verstarben. Die verbleibenden 246 Patienten wurden bis Ende des Jahres 2005 beobachtet.

Für die echokardiographische Analyse lagen von 222 der 246 Patienten Ergebnisse regelmäßiger echokardiographischer Untersuchungen durch die Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie –im Rahmen der interdisziplinären Herztransplantationsambulanz vor. Die Echokardiographie ist im Rahmen der postoperativen Beobachtung im Uniklinikum Münster seit dem 05.03.1992 etabliert. Für acht Patienten ergab sich eine Datenlücke von einem Jahr, die späteren Untersuchungen wurden in die Analyse eingeschlossen.

### **2.2 Operationstechnik**

Im Patientenkollektiv dieser Arbeit wurden verschiedene orthotope Operationstechniken verwendet. Bis 1996 wurde hauptsächlich die von Shumway et al. (63) entwickelte Technik angewandt. Bei dieser werden die Herzen von Spender und Empfänger auf Vorhofebene anastomosiert. Ab 1996 wurde die vollständige Herztransplantation bevorzugt. Hierbei werden statt des rechten Vorhofs obere und untere Hohlvenen von Spender und Empfänger anastomosiert und statt des linken Vorhofs die pulmonalvenösen Einmündungsstellen des Empfängers mit dem linken Spendervorhof. Diese Technik hat den Vorteil, dass das Spenderherz weitgehend intakt bleibt und weniger Trikuspidalinsuffizienzen auftreten.

## 2.3 Daten

Die Sammlung der Parameter erfolgte retrospektiv anhand von Untersuchungsdaten, die im Rahmen von Voruntersuchungen und Routinekontrollen nach Herztransplantation in der von den beiden oben genannten Kliniken am Universitätskliniken Münster gemeinsam geführten Herztransplantationsambulanz oder bei stationären Aufenthalten in einer der beiden Kliniken erhoben wurden. Im Folgenden wird zunächst kurz beschrieben, welche Daten erfasst wurden.

### 2.3.1 Allgemeine Daten

Von den Patienten wurden Geschlecht, Größe, Gewicht vor Transplantation, die Erkrankung, die eine Herztransplantation notwendig machte, Geburts-, Transplantations- und ggf. Todesdatum sowie Todesursache erfasst. Außerdem wurde die Basisimmunsuppression der Patienten qualitativ erhoben.

### 2.3.2 Endomyokardbiopsien

Die Endomyokardbiopsien wurden von 1990 bis zum 31.12.2005 erfasst. Für jeden Patienten wurde Anzahl und Schwere der Abstoßungsepisoden erhoben. Pro Patient wurden im Durchschnitt  $15 \pm 7$  Biopsien entnommen, die höchste Anzahl war 39, bei einem Patienten, der drei Abstoßungsepisoden hatte. Insgesamt ergab sich eine Anzahl von 3768 Biopsien in 16 Jahren. Aufgrund des Nachbeobachtungsschemas wurden 81,7% der Biopsien im ersten Jahr nach Herztransplantation durchgeführt, davon 51% im ersten Quartal (Abbildung 3).

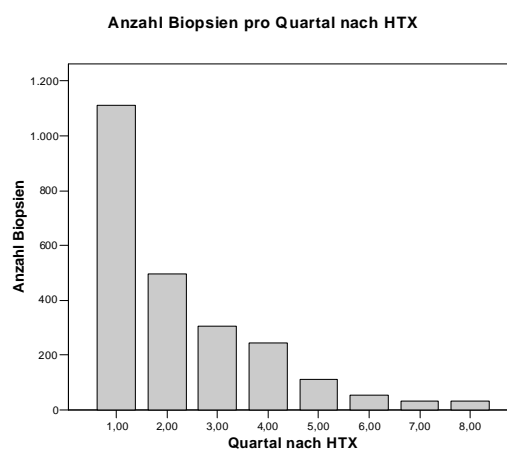


Abbildung 3: Anzahl Biopsien pro Quartal nach Transplantation in den ersten zwei Jahren

Für jede Biopsie wurde das Datum, Zeit nach Transplantation und der Abstoßungsgrad erfasst. Zu 2902 der 3768 Biopsien gab es eine innerhalb von 24 Stunden durchgeführte echokardiographische Untersuchung.

### 2.3.3 Echokardiographien

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden vom 05.03.1992 bis zum 31.10.2004 erfasst. In diesem Zeitraum wurden bei den 222 in die echokardiographische Analyse eingeschlossenen Patienten insgesamt 6621 Untersuchungen vorgenommen. Die Verteilung der Untersuchungen auf die Jahre nach Herztransplantation zeigt Tabelle 2.

<b>Jahr nach Transplantation</b>	<b>Untersuchungen von Patienten ohne Abstoßung</b>	<b>Untersuchungen von Patienten mit Abstoßungen</b>	<b>Gesamt</b>
1	1598	1152	2750
2	544	324	868
3	486	236	722
4	401	179	580
5	345	150	495
6	258	121	379
7	186	91	277
8	172	74	246
9	120	57	177
10	81	45	126
<b>Gesamt</b>	<b>4191</b>	<b>2430</b>	<b>6621</b>

**Tabelle 2: Verteilung der echokardiographischen Untersuchungen auf die Jahre nach Herztransplantation**

Bei den echokardiographischen Untersuchungen wurde die Ventrikelmorphologie sowie systolische und diastolische Funktionsparameter und etwaige Klappenfehler beurteilt. Die verschiedenen gemessenen und berechneten Parameter sind in Anhang 8.1 zu finden.

## 2.4 Durchführung der Untersuchungen

Im Folgenden soll kurz beschrieben werden, wie die Untersuchungen durchgeführt wurden, deren Daten in der vorliegenden Arbeit retrospektiv ausgewertet werden.

### 2.4.1 Endomyokardbiopsien

Die Endomyokardbiopsie erfolgte über die Vena Jugularis mittels Rechtsherzkatheter unter Benutzung eines speziellen Bioptoms. Mindestens eine Biopsie wurde unfixiert,

möglichst innerhalb von zehn Sekunden, mit flüssigem Stickstoff auf ein Trägermedium aufgefroren, die übrigen Biopsien wurden in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert. Um einen Perikarderguss und eine Perforation des rechten Ventrikels oder des Septums auszuschließen, wurde nach der Biopsie eine Echokardiographie durchgeführt.

Die erste Biopsie erfolgte meist in den ersten zehn Tagen nach Transplantation. Anschließend wurden die Biopsien bis 1993 in den ersten drei Monaten wöchentlich, bis zum sechsten Monat 14-tägig und bis Ende des ersten Jahres einmal pro Monat durchgeführt. Nach dem ersten Jahr fanden sie vierteljährlich statt. Ab 1993 erfolgte eine wöchentliche Kontrolle nur noch im ersten Monat, danach bis zum dritten Monat alle zwei Wochen, bis zum sechsten Monat alle vier Wochen und bis Ende des ersten Jahres alle vier bis sechs Wochen. Nach Ende des ersten Jahres wurden Biopsien nur noch bei klinischem oder echokardiographischem Verdacht durchgeführt. Dadurch wurden bei einem Patienten ohne Komplikationen im ersten Jahr etwa 12-15 Biopsien vorgenommen. Bei Patienten mit instabilem klinischem Verlauf oder Abstoßungsreaktionen erfolgten Kontrollbiopsien in entsprechend kürzeren Abständen und über einen längeren Zeitraum von bis zu 2 Jahren nach Transplantation.

Die Endomyokardbiopsien wurden im Institut für Pathologie der Universität Münster histopathologisch befundet. Bis zum 15.05.1992 fand die Klassifikation der Befunde nach Kemnitz et al. (29) statt, seitdem wurde die ISHLT-Klassifikation nach Billingham et al. (8) 1990 benutzt. Die Biopsien vor Mai 1992 wurden in die neue Klassifikation übertragen. Grad 0 und 1 der Klassifikation nach Billingham entsprechen A0 und A1 der Klassifikation nach Kemnitz, sind also gut übertragbar. Dies gilt nicht für die höheren Abstoßungsgrade. A2 kann je nach Erscheinungsbild unter 1a-3a, A3 kann unter 2-3b und A4 unter 3a-4 fallen (8, 29). Die erneute Nachbeurteilung der Biopsien erfolgte durch den für die Bewertung der Biopsien zuständigen Mitarbeiter des Institutes für Pathologie. In dieser Arbeit wird die modifizierte Nomenklatur der ISHLT von 2004 verwendet, also werden Grad 1-2 und Grad 3b-4 zusammengefasst (siehe Seite 8).

#### **2.4.2 Echokardiographische Untersuchungen**

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Mitarbeitern durchgeführt, die nach einem festen Rotationsplan wechselten. Die Untersuchungen fanden in Linksseitenlage mit um 20-30° aufgerichtetem Oberkörper und abduziertem

linkem Arm statt. Die Messwerte wurden unabhängig von der Systole des Empfängervorhofs verwendet. Jeder Parameter wurde als Mittelwert aus fünf zeitlich folgenden Messwerten ermittelt.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden im ersten Monat wöchentlich, bis zum sechsten Monat vierwöchentlich und bis Ende des ersten Jahres alle sechs Wochen durchgeführt, meist innerhalb von 24 h vor oder nach einer Biopsie, sofern eine Biopsie durchgeführt wurde. Nach dem ersten Jahr wurden sie lebenslang vierteljährlich fortgesetzt.

Es wurden sowohl Messungen im M-Mode als auch mittels gepulstem und kontinuierlichem Doppler durchgeführt. Die M-Mode-Messungen wurden im linksparasternalen Schnitt unter 2-D-Kontrolle in der langen und kurzen Achse durchgeführt. Die Dopplermessungen wurden im apikalen 2- und 4-Kammerblick durchgeführt und durch den 2-D-Mode kontrolliert. Das Einstromprofil an der Mitralklappe, die IVRT und die DT wurden mit gepulstem Doppler bestimmt, die Geschwindigkeiten an der Aorten- und Trikuspidalklappe mit kontinuierlichem Doppler. Die Darstellung der Herzklappen erfolgte für die Trikuspidalklappe, die Mitralklappe und die Aortenklappe im apikalen Vierkammerblick. Die Pulmonalklappe wurde in der kurzen parasternalen Achse untersucht. Für das Feststellen einer Klappeninsuffizienz wurden alle Herzklappen mittels Farb-Doppler auf das Vorliegen eines Regurgitationssignals untersucht.

## **2.5 Definition einer Abstoßungsepisode**

Zur Diagnose einer Abstoßungsepisode werden sowohl Histopathologie als auch Echokardiographie eingesetzt. Um die Genauigkeit der echokardiographischen Untersuchungen für die Diagnose einer Abstoßungsreaktion und die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungsreaktionen zu beurteilen, war es notwendig, die Abstoßungsepisode zu definieren.

### **2.5.1 Histopathologische Definition**

Biopsien mit einem ISHLT Grad R2 (ehemals 3a) oder höher wurden als Abstoßung definiert. Gab es im Verlauf einer Abstoßungsepisode mehrere Biopsien mit Abstoßungen höher als Grad R1, wurde die Biopsie mit dem höchsten Abstoßungsgrad zur Klassifizierung der Episode verwendet. Zwei Abstoßungsepisoden wurden als

getrennt angesehen, wenn mindestens eine Biopsie kleiner Grad 2 (1990er Klassifikation) dazwischen lag.

### **2.5.2 Echokardiographische Definition**

Für die Definition einer Abstoßung durch die Echokardiographie wurden zwei Modelle verwendet. Im ersten Modell wurden die Parameter, die in diesem Datensatz in der multivariaten Regression als Prädiktoren ermittelt wurden, zur Definition einer Abstoßung genutzt. Dabei galten eine Steigerung der E-Welle um 20% und eine Verdickung der linksventrikulären Hinterwand um 0,2 cm als positive Kriterien für eine Abstoßung. Im einem zweiten Modell wurde eine Abstoßung analog zu Valantine et al. als Anstieg der E-Welle um mindestens 20% oder als Abfall von IVRT oder DT um mindestens 15% definiert.

Zeigte eine Kontrollbiopsie nach bereits eingeleiteter Abstoßungsbehandlung weiterhin Grad R2 oder höher, wurde die korrespondierende Echokardiographieuntersuchung nicht in die Untersuchung mit einbezogen, da Doppleruntersuchungen in diesem Fall häufig falsch negative Resultate ergeben.

## **2.6. Immunsuppression**

### **2.6.1 Basisimmunsuppression**

Die Immunsuppression wurde mit einer Dreierkombination aus einem Kortikoid, einem Calcineurininhibitor und einem Antiproliferativum durchgeführt. Als Calcineurininhibitor wurde hauptsächlich Cyclosporin A verwendet, das nach dem empfohlenen Blutspiegel dosiert wurde. Als Antiproliferativum wurde Azathioprin verwendet, das nach 1996 zum größten Teil durch Mycophenolsäure ersetzt wurde. Dabei wurden beide Substanzen nach der Leukozytenzahl mit einem Zielwert von  $4-6 \times 10^3/\mu\text{l}$  dosiert.

Eine Induktionstherapie wurde bis 1995 durchgeführt. Sie bestand entweder in der intravenösen Gabe von Antithymozytenglobulin vom Kaninchen oder von Antilymphozythenglobulin vom Pferd.

### **2.6.2 Abstoßungsbehandlung**

Eine Abstoßung Grad 2 nach ISHLT wurde mit einer Erhöhung der normalen Immunsuppression oder oraler Gabe von Prednisolon behandelt. Unterhalb von Grad 2

wurde nur bei zusätzlichen klinischen Symptomen wie Grad 2 behandelt. Eine Abstoßung Grad 3 und 4 wurde mit einer i.V. Prednisolon Stoßtherapie behandelt. Bei Resistenz gegen die Kortikoidtherapie wurde zusätzlich Antithymozyten- oder Antilymphozytenglobulin gegeben, selten kam der monoklonale Antikörper OKT3 zum Einsatz.

## **2.7 Datenverarbeitung**

Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster.

### **2.7.1 Datenerhebung**

Die Parameter konnten zum Teil aus bereits vorhandenen Datenbanken übernommen werden, zum Teil mussten Daten aus dem Papierarchiv oder der EDV der Kliniken und des Institutes für Pathologie der Universität Münster in eine digitale Datenbank eingegeben werden.

### **2.7.2 Statistik**

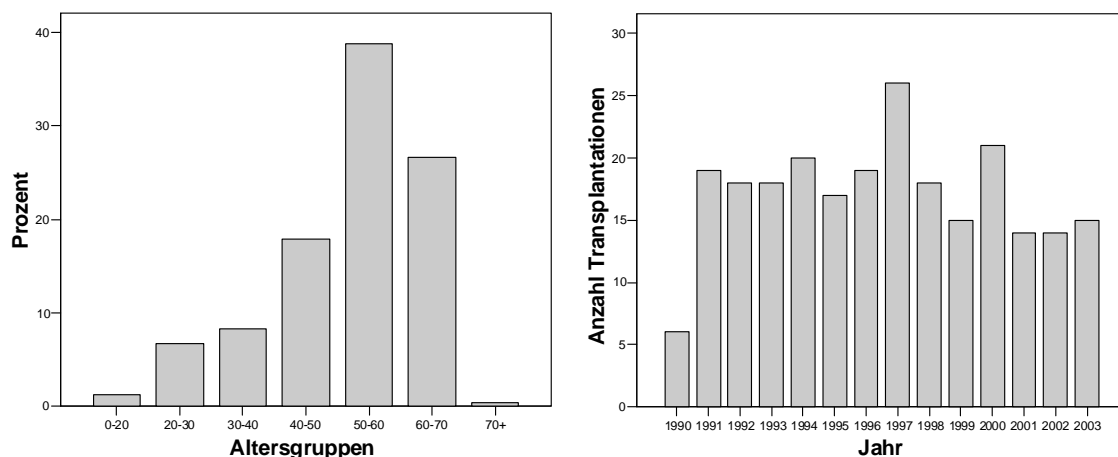
Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 12.5 („Statistical Package for Social Sciences“, SPSS Inc., Chicago, USA). Die echokardiographischen Daten wurden nach Patienten und Jahren aggregiert und in einer zweiten Datei gespeichert. Für die Aggregation wurden die metrischen Variablen gemittelt. Von den ordinalen Variablen wurde bei diastolischer und globaler Funktion der Mittelwert, bei den Herzklappen der jeweils höchste in einem Jahr gemessene Wert verwendet.

Für den Vergleich von Mittelwerten zwischen den Gruppen wurde meist der Mann-Whitney-U-Test benutzt und für den longitudinalen Verlauf der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Bei der Analyse von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test verwandt. Um den Einfluss mehrerer Parameter zu analysieren, wurden verschiedene Formen der Regression verwandt. Überlebenszeiten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und Unterschiede mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Die Signifikanzgrenze wurde als  $p < 0,05$  definiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Unter den 246 Patienten waren 206 Männer und 40 Frauen. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug  $6,7 \pm 4,5$  Jahre. Die längste Beobachtungszeit hatte der erste in transplantierte Patient mit 15,8 Jahren, die kürzeste Beobachtungszeit – ohne die perioperativ verstorbenen Patienten – betrug zwei Jahre. Abbildung 4a zeigt die Altersstruktur der Patienten. Die meisten Transplantierten waren zwischen 50 und 60 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug  $51,80 \pm 11,76$  Jahre; der jüngste Patient war 18 und der älteste 70 Jahre alt. Als Grunderkrankung bestand in 116 Fällen eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), in 106 eine Koronare Herzkrankheit (KHK), in 24 Fällen bestanden andere Grunderkrankungen, die genaue Aufschlüsselung ist Tabelle 4 zu entnehmen.



**Abbildung 4: a) Altersverteilung der Transplantierten und (b) Transplantationen pro Jahr**

Abbildung 4b gibt eine Übersicht über die Anzahl der Transplantationen pro Jahr. Pro Jahr wurden im Durchschnitt 17,6 Patienten transplantiert. Zieht man die in dieser Arbeit ausgeschlossenen Transplantierten hinzu (siehe Seite 11), ergibt sich für die Universität Münster ein Volumen von 23,4 Transplantationen pro Jahr.

Als Immunsuppression erhielten 192 Patienten eine Dreierkombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Cortison, 40 erhielten Cyclosporin, MMT und Cortison. Zehn Patienten erhielten andere Kombinationen. Bei vier Patienten war die Medikation auf Grund der Aktenlage nicht zu erfahren.



Von den 246 Patienten erlitten 98 nach der Definition dieser Arbeit (siehe Seite 20) eine Abstoßungsreaktion. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Charakteristika der Patienten mit und ohne Abstoßungen.

		Patienten ohne Abstoßungen	Patienten mit Abstoßungen	p	Gesamt
<b>N</b>		148	98		246
<b>Beobachtungszeit (Jahre)</b>		7,0 ± 4,0	6,4 ± 4,8	ns.	6,8 ± 4,4
<b>Anzahl Biopsien</b>		13,1 ± 5,8	18,5 ± 7,7	<0,001	15,26 ± 7,2
<b>Alter bei Transplantation</b>		52,9 ± 11,2	50,1 ± 12,5	ns.	51,8 ± 11,8
<b>Grund- erkrankung</b>	DCM	72 (49%)	44 (45%)	0,057	116
	KHK	67 (45%)	39 (40%)		106
	„Andere“	9 (6%)	15 (15%)		24
<b>Geschlecht</b>	männlich	127 (86%)	79 (81%)	ns.	206
	weiblich	21 (14%)	19 (19%)		40
<b>Immun- suppression</b>	CSA/AZA/C	116 (78%)	76 (78%)	ns.	192
	CSA/MMT/C	24 (16%)	16 (16%)		40
	andere	4 (3%)	6 (6%)		10
	unbekannt	4 (3%)	-		4
<b>Zeitraum</b>	1990-1993	30 (20%)	33 (34%)	0,004	63
	1994-1996	44 (28%)	13 (13%)		57
	1997-1999	40 (27%)	21 (21%)		61
	2000-2003	34 (23%)	31 (32%)		65

**Tabelle 3: Charakteristika der Patienten mit und ohne Abstoßungen**

Die Patienten mit Abstoßungen hatten mit  $6,4 \pm 4,4$  Jahren eine etwas kürzere durchschnittliche Beobachtungszeit als die Patienten ohne Abstoßungen mit  $7,0 \pm 0,4$  Jahren. In der Gruppe mit Abstoßungen befanden sich 19 Frauen und 79 Männer, in der ohne Abstoßungen 21 Frauen und 129 Männer. Die durchschnittliche Zahl Biopsien bei Patienten mit Abstoßung lag um fünf Biopsien über der der Patienten ohne Abstoßung ( $p < 0,001$ ). Das durchschnittliche Alter bei Transplantation der Patienten mit Abstoßung lag zwei Jahre unter dem durchschnittlichen Alter der Patienten ohne Abstoßung. Außer der durchschnittlichen Anzahl Biopsien war keiner der Unterschiede signifikant.

Als Grunderkrankung bestand bei den Patienten mit Abstoßungen in 44% der Fälle eine DCM, in 40% eine KHK und in 15% andere Grunderkrankungen. Bei den Patienten ohne Abstoßungen bestand als Grunderkrankung in 49% der Fälle eine DCM, in 40% eine KHK und in 6% eine andere. Die genaue Aufschlüsselung der Grunderkrankungen ist Tabelle 4 zu entnehmen.

	Patienten ohne Abstoßung	Patienten mit Abstoßungen	Gesamt
DCM	72	44	115
KHK	67	39	106
Klappenfehler	4	6	10
Akute Myokarditis	0	4	4
Hypertrophe CM	0	3	3
Kongenital	3	0	3
Arrhythmogene RCM	1	0	1
Toxische CM	1	0	1
Postpartale CM	0	1	1
RCM	0	1	1

**Tabelle 4: Grunderkrankungen zur Herztransplantation, aufgeschlüsselt nach Patienten mit und ohne Abstoßung.**

### 3.2 Abstoßung

Von jedem Patienten wurde der höchste in einer Biopsie vorgekommene Abstoßungsgrad erfasst. Tabelle 5 gibt die Häufigkeit der verschiedenen Abstoßungsgrade wieder. Da alle Abstoßungsgrade unter R2 als keine und alle ab R2 als Abstoßung definiert wurden, ergaben sich 148 Patienten ohne und 98 (39,8%) mit Abstoßung.

ISHLT		Häufigkeit	Prozent	Abstoßung
	Grad			
R0	0	13	5,3	Nein 148 (60,2 %)
R1	1a	81	32,9	
	1b	31	12,6	
	2	23	9,3	
R2	3a	84	34,1	Ja 98 (39,8%)
R3	3b	11	4,5	
	4	3	1,2	
Gesamt		246	100,0	

**Tabelle 5: Schwerster Abstoßungsgrad pro Patient**

Von den 98 Patienten mit Zeichen der Abstoßung  $\geq R3$  in mindestens einer Biopsie, erlitten 64 eine Abstoßungsperiode, 22 zwei, 11 drei und ein Patient vier Episoden. Damit gab es insgesamt es 145 Abstoßungsperioden; werden alle Patienten berücksichtigt, waren es 0,59 pro Patient, werden nur Patienten mit Abstoßung berücksichtigt, erlitten sie im Durchschnitt 1,5 Abstoßungsperioden.

### 3.2.1 Verteilung der Abstoßungen

Abbildung 5a zeigt die Verteilung der Anzahl der Abstoßungen im ersten Jahr. 28% bzw. 27% der Abstoßungsperioden fanden jeweils im ersten und zweiten und 13% im dritten Monat statt. Danach sank die Zahl der Abstoßungen bis zum 7. Monat auf 0-4 Abstoßungen pro Monat. 135 Abstoßungen (93% aller Abstoßungen) traten im ersten Jahr nach Transplantation auf. Im zweiten Jahr traten drei Abstoßungen bei 212 Patienten (0,014 Episoden pro Patient) auf. Abstoßungen nach dem ersten Jahr nach Transplantation traten nur bei Patienten auf, die bereits im ersten Jahr eine Abstoßung erlitten hatten. Insgesamt fanden zehn Episoden bei acht Patienten nach dem ersten Jahr statt. Für die 212 Patienten, die das erste Jahr überlebten, waren dies 0,05 Episoden pro Patient.

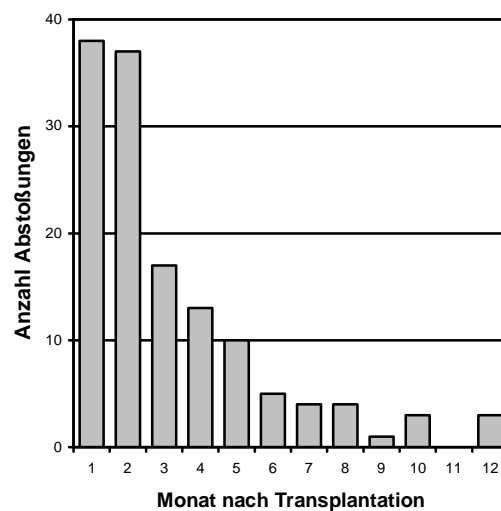
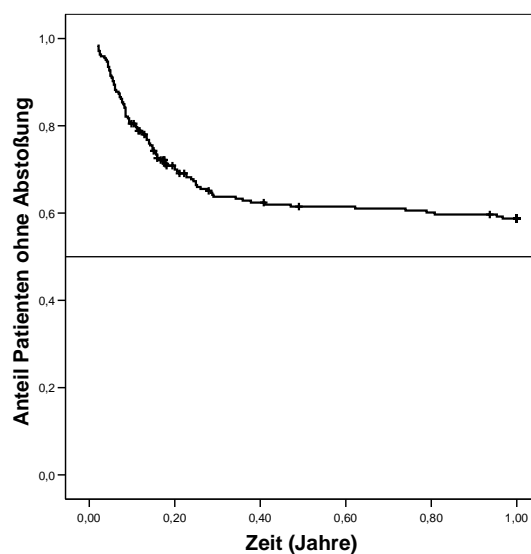


Abbildung 5: Anzahl Abstoßungsperioden pro Monat nach Transplantation während des ersten Jahres

### 3.2.2 Die Zeit „frei von Abstoßung“

Die Wahrscheinlichkeit, in einem bestimmten Zeitraum eine Abstoßung zu erleiden, wurde nach Kaplan-Meier bestimmt. Als Überlebenszeit wurde die Zeit bis zur ersten Abstoßung definiert; Abstoßung wurde als Ereignis angesehen. Zensiert wurden Patienten, die verstarben, ohne eine Abstoßung erlebt zu haben. Da nach dem ersten Jahr keine *ersten* Abstoßungen mehr stattfanden, ist die Zeit auf ein Jahr begrenzt. Abbildung 6 zeigt die Überlebensfunktion für „Freiheit von Abstoßung“. Der initial steile Kurvenverlauf weist darauf hin, dass die meisten Abstoßungen im ersten Vierteljahr stattfanden. Die Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres keine Abstoßung erlitten zu haben, betrug 59% und die Hazard-Rate 0,53. Das erste Quartil der Zeit frei von Abstoßung betrug 55 (35-74) Tage, die mittlere Zeit frei von Abstoßung betrug 241 (223-259) Tage. Berücksichtigt man nur die Patienten mit Abstoßung, ergibt sich eine mittlere Zeit frei von Abstoßung von 62 (47-77) Tagen und eine mediane Zeit frei von Abstoßung von 40 Tagen. Die kürzeste Zeit bis zur ersten Abstoßung betrug sieben und die längste 353 Tage.

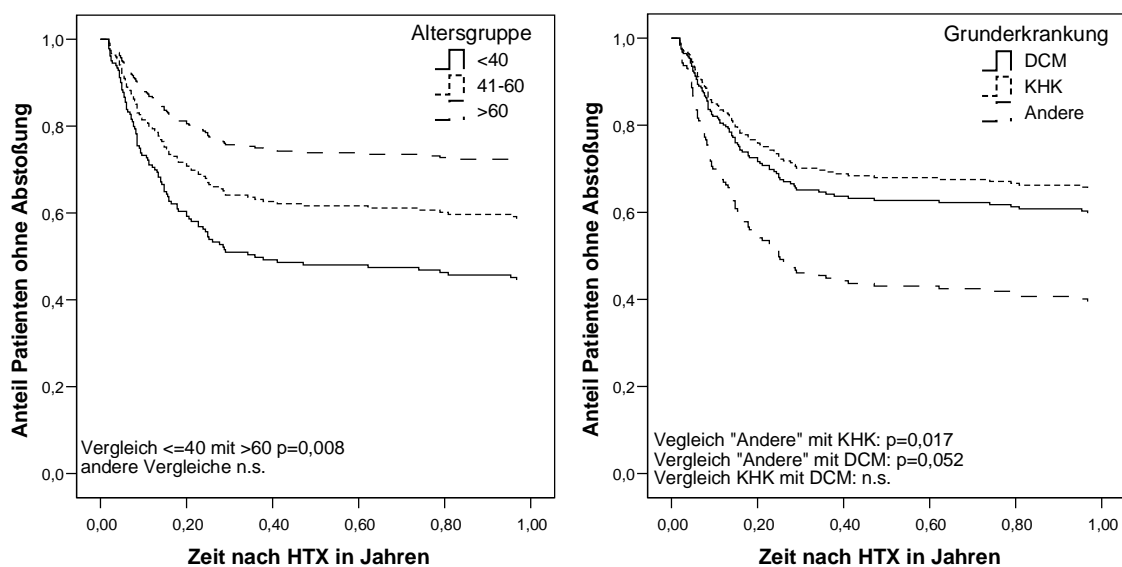


**Abbildung 6: Funktion Freiheit von Abstoßung nach Kaplan-Meier**

Mit der Cox-Regression wurde zunächst in einem univariaten Modell untersucht, welche Variablen die Wahrscheinlichkeit, frei von Abstoßung zu sein, beeinflussen. Es wurden die Variablen Geschlecht, Immunsuppression, Alter, Grunderkrankung und Transplantationszeitraum berücksichtigt. Immunsuppression und Geschlecht hatten keinen Einfluss. Die Variablen Altersgruppe, Grunderkrankung und

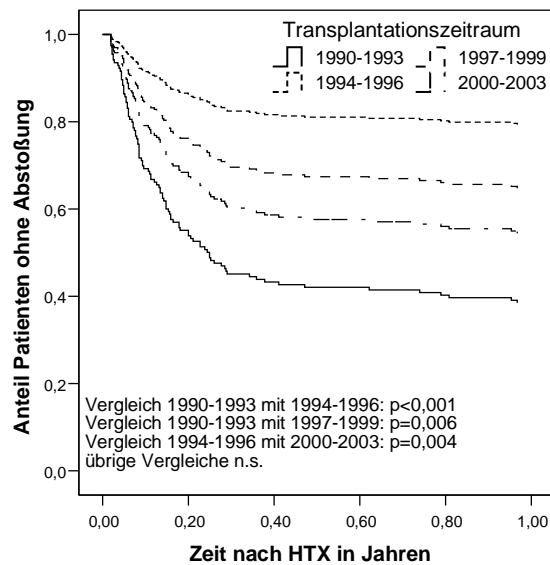
Transplantationszeitraum, die im univariaten Modell einen signifikanten Einfluss aufwiesen, wurden in einem multivariaten Modell zusammengefasst.

In Abbildung 7a sind die Überlebensfunktionen „Freiheit von Abstoßung“ aus dem multivariaten Modell nach Altersgruppen dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres keine Abstoßung erlitten zu haben, nahm mit dem Alter zu. Sie betrug bei den Patienten bis 40 Jahre 44%, bei den Patienten zwischen 40 und 60 Jahren 59% und bei den Patienten über 60 Jahren 72%. Signifikant war der Vergleich der Patienten bis 40 Jahre mit den Patienten über 60 Jahren, die Hazard Ratio (HR) betrug 2,42 ( $p=0,008$ ). Der Einfluss der Altersgruppen insgesamt war signifikant ( $p=0,028$ ).



**Abbildung 7: Überlebensfunktion für „Freiheit von Abstoßung“ im multivariaten Modell aufgeteilt a) nach Alter (links) und b) nach Grunderkrankung (rechts)**

In Abbildung 7b ist die Überlebensfunktion „Freiheit von Abstoßung“ nach Grunderkrankung dargestellt. Zwischen Patienten mit KHK und Patienten mit DCM bestand kein signifikanter Unterschied, während Patienten mit anderen Grunderkrankungen eine deutliche geringere Wahrscheinlichkeit hatten, frei von Abstoßung zu bleiben. Die Wahrscheinlichkeit, keine Abstoßung erlitten zu haben, betrug für die Patienten mit anderen Grunderkrankungen 39%, bei DCM 60% und bei KHK 65%. Signifikant war der Vergleich der anderen Grunderkrankungen mit KHK (HR: 2,18;  $p=0,017$ ), der Vergleich „Andere“ mit DCM verfehlte knapp die Signifikanzgrenze (HR: 1,81;  $p=0,052$ ). Auch der Einfluss der Grunderkrankung insgesamt war nicht signifikant ( $p=0,055$ ).



**Abbildung 8:** „Freiheit von Abstoßung“ aufgeteilt nach Transplantationszeitraum

In Abbildung 8 sind die Überlebensfunktionen der Zeit frei von Abstoßung aus dem multivariaten Modell aufgeteilt nach Transplantationszeitraum dargestellt. Im Zeitraum 1990-1993 Transplantierte hatten eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, bis zum Ende des ersten Jahres eine Abstoßung zu erleiden. Im Zeitraum 1994-1996 Transplantierte hatten eine deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit. Die Werte der Zeiträume 1997-1999 und 2000-2003 liegen dazwischen. Die Wahrscheinlichkeit, keine Abstoßung zu erleiden, betrug für die zwischen 1990 und 1993 Transplantierten 38%, für die zwischen 1994 und 1996 Transplantierten 79%, für die zwischen 1997 und 1999 Transplantierten 65% und für die zwischen 2000 und 2003 Transplantierten 54%. Signifikant waren die Vergleiche der im Zeitraum 1990-1993 Transplantierten mit Transplantierten aus den Zeiträumen 1994-1996 (HR 4,13;  $p < 0,001$ ) und 1997-1999 (HR 2,20;  $p = 0,006$ ) sowie der Vergleich der im Zeitraum 1994-1996 Transplantierten mit den im Zeitraum 2000-2003 transplantierten (HR 0,38;  $p = 0,004$ ). Die übrigen Vergleiche zwischen den Zeiträumen waren wie im univariaten Modell nicht signifikant. Der Einfluss des Transplantationszeitraums insgesamt war ebenfalls höchst signifikant ( $p < 0,001$ ). Zusammengefasst nahm die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung in unserem Patientenkollektiv von den 1990-1993 transplantierten Patienten auf die 1994-1996 Transplantierten ab und anschließend bis zu den 2000-2003 Transplantierten wieder zu.

Tabelle 6 fasst das multivariate Modell zusammen.

<b>Variable</b>	<b>Hazard-Ratio</b>	<b>p</b>
<b><u>Grunderkrankung</u></b>		
Gesamt		0,055
KHK (gegen DCM)	0,83 (0,52-1,31)	0,427
„Andere“ (gegen DCM)	1,81 (1,00-3,28)	0,052
„Andere“ (gegen KHK)	2,18 (1,14-4,14)	0,017
<b><u>Altersgruppe</u></b>		
Gesamt		0,028
≤40 Jahre (gegen >60 Jahre)	2,42 (1,27-4,64)	0,008
≤40 Jahre (gegen >40-60 Jahre)	1,51 (0,89-2,59)	0,125
>60 Jahre (gegen >40-60 Jahre)	0,63 (0,37-1,05)	0,076
<b><u>Transplantationszeitraum</u></b>		
Gesamt		<0,001
1990-1993 (gegen 1994-1996)	4,13 (2,17-7,85)	<0,001
1990-1993 (gegen 1997-1999)	2,20 (1,27-3,80)	0,006
1990-1993 (gegen 2000-2003)	1,57 (0,94-2,63)	0,088
1994-1996 (gegen 1997-1999)	0,53 (0,26-1,07)	0,077
1994-1996 (gegen 2000-2003)	0,38 (0,20-0,73)	0,004
1997-1999 (gegen 2000-2003)	0,71 (0,41-1,26)	0,245

**Tabelle 6: Hazard-Ratios und p-Werte des multivariaten Cox-Regression-Modells für Grunderkrankung, Alter und Transplantationszeiträume**

Einen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen einer Abstoßung hatte auch ein gegengeschlechtlich transplantiertes Herz. Männer, die ein Frauenherz erhalten hatten, erlitten mehr Abstoßungsepisoden als Männer, die ein Männerherz erhalten hatten. Dies wurde bereits in einer anderen Arbeit 2006 untersucht (59), weswegen an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen wird.

### 3.2.3 Weitere Abstoßungen

Von den 98 Patienten mit einer Abstoßung erlitten 34 (34,7%) eine zweite Abstoßung und zwölf (12,2%) eine dritte. Eine vierte Abstoßung kam nur einmal vor und wurde deswegen in die Analyse nicht einbezogen. Auf alle Patienten bezogen erlitten 13,8% eine zweite und 4,8% eine dritte Abstoßung. Diese Abstoßungen fanden zu 59% im ersten Quartal und zu 87% im ersten Jahr nach der vorhergehenden Abstoßung statt.

Die Wahrscheinlichkeit, ein Jahr nach der vorhergehenden Abstoßung keine weitere Abstoßung erlitten zu haben, betrug nach Kaplan-Meier 68%. Damit ist sie höher als die Wahrscheinlichkeit, keine erste Abstoßung zu erleiden von 59% (siehe Seite 20). Dieser Unterschied war nach dem Log-Rank-Test mit  $p=0,033$  signifikant.

### 3.3 Überleben

Bei der Betrachtung der Überlebenszeiten ist zu beachten, dass Patienten, die in den ersten 30 Tagen verstarben, nicht in die Analyse aufgenommen wurden. Die 30-Tagesüberlebensrate betrug für die Patienten, die nicht aus anderen Gründen ausgeschlossen wurden 16,6% (siehe Seite 11). Die Überlebenskurve der übrigen 246 Patienten nach Kaplan-Meier ist in Abbildung 9 dargestellt.

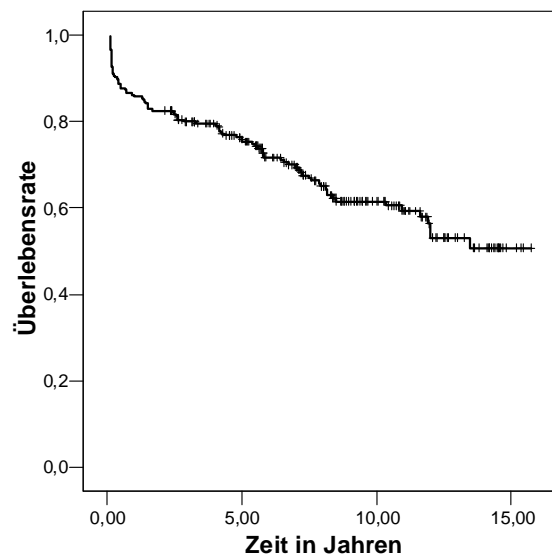


Abbildung 9: Überlebenskurve des Patientenkollektivs nach Kaplan-Meier

Die Kurve fällt zunächst steil ab, dies entspricht einer hohen Sterblichkeit in den ersten Monaten. Danach verläuft sie nahezu linear. Die mittlere Überlebenszeit betrug 10 (9,2-10,8) Jahre. Die Einjahresüberlebensrate betrug 86%, die Dreijahresüberlebensrate 80%, die Fünfjahresüberlebensrate 76% und die Zehnjahresüberlebensrate 62%.

#### 3.3.1 Cox-Modell der Einflussvariablen

Als Einflussvariablen auf das Überleben wurden für das Ein-, Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberleben mit Hilfe der Cox-Regression Alter, Geschlecht, Transplantationszeitraum, Abstoßung im ersten Jahr, Anzahl der Abstoßungen, Grunderkrankung zur Herztransplantation und Immunsuppression geprüft. Alter, Abstoßung und Grunderkrankung hatten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben in einem der Zeiträume. Die anderen Variablen wiesen keinen signifikanten Einfluss auf. Aus diesen drei Variablen wurde ein multivariates Modell erstellt. Da die



Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung von den anderen beiden signifikanten Variablen abhängt (siehe Seite 23) wurde zuvor ein Cox-Modell ohne Abstoßung erstellt.

### 3.3.1.1 Cox-Modell ohne Abstoßung

Im Cox-Modell ohne Abstoßung hatten die Variablen Alter und Grunderkrankung einen signifikanten Einfluss. Tabelle 7 zeigt Hazard-Ratios mit 95% Konfidenzintervall und die p-Werte des Cox-Modells aus den beiden Variablen für das Ein-, Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberleben. Der Einfluss von Alter war für das Ein- und Dreijahresüberleben signifikant, für das Zehnjahresüberleben bestand ein Trend. Der Einfluss der Grunderkrankung insgesamt war für das Ein- und das Dreijahresüberleben signifikant. Für das Fünf- und Zehnjahresüberleben bestand ein Trend, während der Vergleich von Patienten mit anderen Grunderkrankungen mit Patienten mit KHK oder DCM für alle Überlebenszeiten signifikant war.

Zeit		1. Jahr	3. Jahr	5. Jahr	10. Jahr
Alter (pro Jahr)	Hazard-R	1,047 (1,011-1,085)	1,033 (1,005-1,062)	1,019 (0,995-1,043)	1,021 (0,999-1,043)
	p	0,011	0,020	ns.	0,056 (ns.)
<b>Grund- erkrankung:</b>		0,035	0,012	0,054 (ns.)	0,050 (ns.)
KHK (gegen DCM)	Hazard-R	1,72 (0,81-3,68)	1,33 (0,71-2,48)	1,24 (0,70-2,20)	1,04 (0,65-1,66)
	p	ns.	ns.	ns.	ns.
„Andere“ (gegen DCM)	Hazard-R	2,21 (0,68-5,64)	2,60 (1,18-5,72)	2,18 (1,00-4,73)	2,24 (1,12-4,49)
	p	ns.	0,018	0,048	0,023
„Andere“ (gegen KHK)	Hazard-R	3,80 (1,38-10,45)	3,45 (1,51-3,45)	2,70 (1,20-6,01)	2,33 (1,15-4,73)
	p	0,010	0,003	0,016	0,020

**Tabelle 7: Cox-Modell für den Einfluss von Alter und Grunderkrankung auf das Überleben; Hazard-Ratios, mit 95% Konfidenzintervalle, p-Werte**

### 3.3.1.2 Multivariates Modell

Der Einfluss der drei Variablen auf die Überlebenszeiten wurde in einem multivariaten Cox-Modell zusammengefasst und wird im Folgenden für die verschiedenen Überlebenszeiten beschrieben. Das Modell für das Einjahresüberleben ist in Tabelle 8 dargestellt.

Variable	Hazard-Ratio	p
<b>Abstoßung</b> (gegen keine Abstoßung)	1,03 (0,50-2,05)	0,971
<b>Alter</b> (pro Jahr)	1,044 (1,001-1,081)	0,029
<b>Grunderkrankung</b> Gesamt		0,040
KHK (gegen DCM)	0,58 (0,27-1,24)	0,163
„Andere“ (gegen DCM)	2,20 (0,48-5,75)	0,108
„Andere“ (gegen KHK)	3,78 (1,35-10,62)	0,012

**Tabelle 8: Hazard-Ratios und p-Werte der multivariaten Prädiktoren für das Einjahresüberleben**

Signifikante und unabhängige multivariate Prädiktoren für das Einjahresüberleben waren Alter ( $p=0,011$ ) und Grunderkrankung ( $p=0,040$ ). Abstoßung hatte keinen Einfluss ( $p=0,971$ ). Höheres Alter hatte einen negativen Einfluss auf das Einjahresüberleben, die Hazard-Ratio betrug 1,047 pro Jahr ( $p=0,011$ ). Patienten mit anderen Grunderkrankungen hatten gegenüber Patienten mit DCM und KHK ein erhöhtes Risiko zu versterben, gegenüber KHK war dies signifikant. Die Hazard-Ratio im Vergleich mit KHK betrug 3,78 ( $p=0,012$ ) und im Vergleich mit DCM 2,20 ( $p=0,108$ ). Patienten mit DCM hatten ein höheres Risiko zu versterben als Patienten mit KHK, dies war aber nicht signifikant ( $p=0,163$ ). Die Hazard-Ratio für KHK gegenüber DCM betrug 0,58.

Variable	Hazard-Ratio	p
<b>Abstoßung</b> (gegen keine Abstoßung)	1,65 (0,92-2,94)	0,091
<b>Alter</b> (pro Jahr)	1,035 (1,007-1,063)	0,015
<b>Grunderkrankung:</b> Gesamt		0,040
KHK (gegen DCM)	0,75 (0,40-1,41)	0,377
„Andere“ (gegen DCM)	2,24 (1,00-5,01)	0,050
„Andere“ (gegen KHK)	2,97 (1,28-6,90)	0,011

**Tabelle 9: Hazard-Ratios und p-Werte der multivariaten Prädiktoren für das Dreijahresüberleben**

Für das Dreijahresüberleben (Tabelle 9) waren Alter ( $p=0,015$ ) und Grunderkrankung ( $p=0,040$ ) signifikante Prädiktoren. Für Abstoßung bestand ein Trend. Die Hazard-Ratio für Alter betrug pro Jahr 1,035. Die Hazard-Ratio für Patienten mit anderen

Grunderkrankung betrug 2,24 gegenüber DCM ( $p=0,050$ ) und 2,97 gegenüber KHK ( $p=0,011$ ). Die Hazard-Ratio für Patienten mit KHK gegenüber DCM betrug 0,75 ( $p=0,377$ ). Patienten mit Abstoßung hatten ebenfalls ein höheres Risiko zu versterben. Die Hazard-Ratio im Vergleich zu keine Abstoßung betrug 1,65; dies war aber nicht signifikant ( $p=0,091$ ).

Variable	Hazard-Ratio	p
<b>Abstoßung</b> (gegen keine Abstoßung)	1,56 (0,91-2,66)	0,103
<b>Alter</b> (pro Jahr)	1,021 (0,996-1,044)	0,099
<b>Grunderkrankung: Gesamt</b>		0,122
KHK (gegen DCM)	0,81 (0,46-1,44)	0,467
„Andere“ (gegen DCM)	1,912 (0,87-4,20)	0,107
„Andere“ (gegen KHK)	2,37 (1,04-5,40)	0,041

**Tabelle 10: Hazard-Ratios und p-Werte der multivariaten Prädiktoren für das Fünfjahresüberleben**

Auf das Fünfjahresüberleben (Tabelle 10) hatte keiner der Prädiktoren einen signifikanten Einfluss. Im Einzelvergleich war der Vergleich von Patienten mit anderen Grunderkrankung gegenüber KHK signifikant (Hazard-Ratio 2,37;  $p=0,041$ ).

Variable	Hazard-Ratio	p
<b>Abstoßung</b> (gegen keine Abstoßung)	1,58 (1,01-2,47)	0,046
<b>Alter</b> (pro Jahr)	1,022 (1,000-1,045)	0,040
<b>Grunderkrankung: Gesamt</b>		0,139
KHK (gegen DCM)	1,031 (0,64-1,65)	0,899
„Andere“ (gegen DCM)	1,95 (0,96-3,95)	0,064
„Andere“ (gegen KHK)	2,01 (0,98-4,09)	0,058

**Tabelle 11: Hazard-Ratios und p-Werte der multivariaten Prädiktoren für das Zehnjahresüberleben**

Für das Zehnjahresüberleben (Tabelle 11) waren Abstoßung ( $p=0,040$ ) und Alter ( $p=0,046$ ) signifikante Prädiktoren. Die Grunderkrankung hatte weder insgesamt noch in Einzelvergleichen einen signifikanten Einfluss. Alter hatte pro Jahr eine Hazard-Ratio von 1,022. Die Hazard-Ratio der Patienten mit Abstoßung gegenüber denen ohne Abstoßung betrug 1,58.

### 3.3.2 Konditionierte Überlebensraten

Da die Sterblichkeit im ersten Jahr nach Transplantation besonders hoch ist und Risikofaktoren im ersten Jahr die Effekte von Langzeitfaktoren überdecken können, wurde das auf ein Jahr konditionierte Überleben berechnet, d.h. das Überleben der

Patienten, die das erste Jahr überlebt haben. Dies waren insgesamt 212 Patienten, davon 84 (40%) mit Abstoßung. Die ein Jahr konditionierte mittlere Überlebenszeit betrug 12 (11,5-13,0) Jahre; die jeweils auf ein Jahr konditionierte Überlebensrate betrug nach drei Jahren 93%, nach fünf Jahren 89% und nach zehn Jahren 71%. Einen signifikanten Einfluss auf das auf ein Jahr konditionierte Drei-, Fünf-, und Zehnjahresüberleben hatte im Cox-Modell nur Abstoßung. Die Hazard-Ratio für Abstoßung gegen keine Abstoßung betrug 6,01 (1,66-21,75) für das Dreijahresüberleben ( $p=0,006$ ), 3,01 (1,25-7,23) für das Fünfjahresüberleben ( $p=0,014$ ) und 2,17 (1,21-3,89) für das Zehnjahresüberleben ( $p=0,009$ ).

Für das Zehnjahresüberleben wurde außerdem die auf drei Jahre konditionierte Überlebensrate berechnet, sie betrug 77%. Es gab keine signifikanten Einflussvariablen.

### 3.3.3 Überlebensraten nach Einflussvariablen

Abstoßung war für das Zehnjahresüberleben und für das konditionierte Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberleben ein signifikanter Prädiktor. Die Zehnjahresüberlebensrate (Abbildung 10) war für Patienten mit Abstoßung mit 54% geringer als für Patienten ohne Abstoßung mit 68%. Das bedeutete ein relatives Risiko von 1,44 für Patienten mit Abstoßung im Zehnjahresüberleben ( $p=0,046$ ).

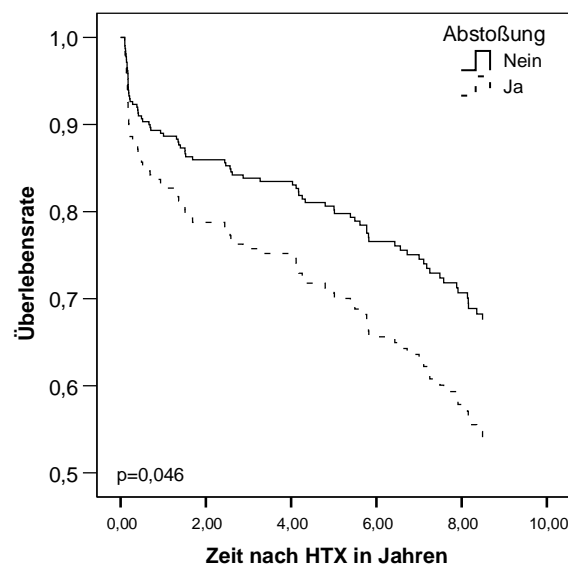
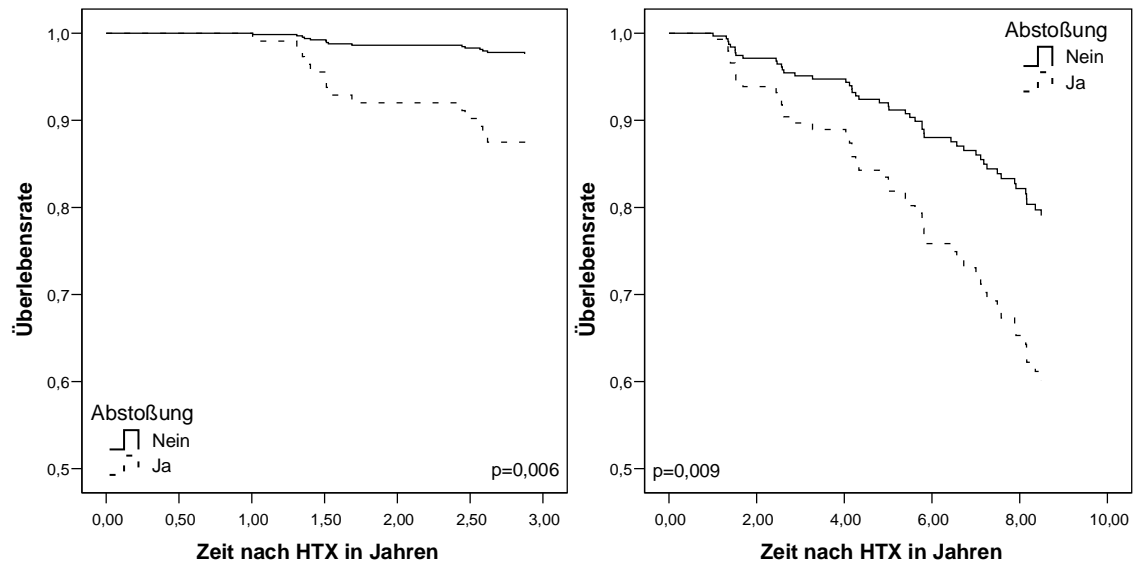


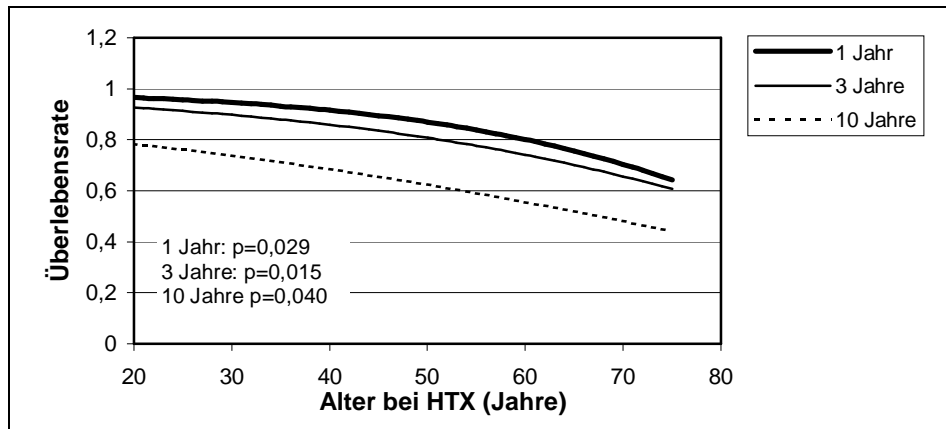
Abbildung 10: Zehnjahresüberlebensrate für Patienten mit und ohne Abstoßung

Die auf ein Jahr konditionierte Dreijahresüberlebensrate (Abbildung 11a) der Patienten mit Abstoßung betrug 86% und die der Patienten ohne Abstoßung 97%, entsprechend die Fünfjahresüberlebensrate 81% und 93% und die Zehnjahresüberlebensrate 60% und 79% (Abbildung 11b). Damit betrug das relative Risiko für Patienten mit Abstoßungen, die das erste Jahr überlebt hatten, nach drei Jahren 4,66 ( $p=0,006$ ), nach fünf Jahren 2,71 ( $p=0,014$ ) und nach zehn Jahren 1,90. ( $p=0,009$ )



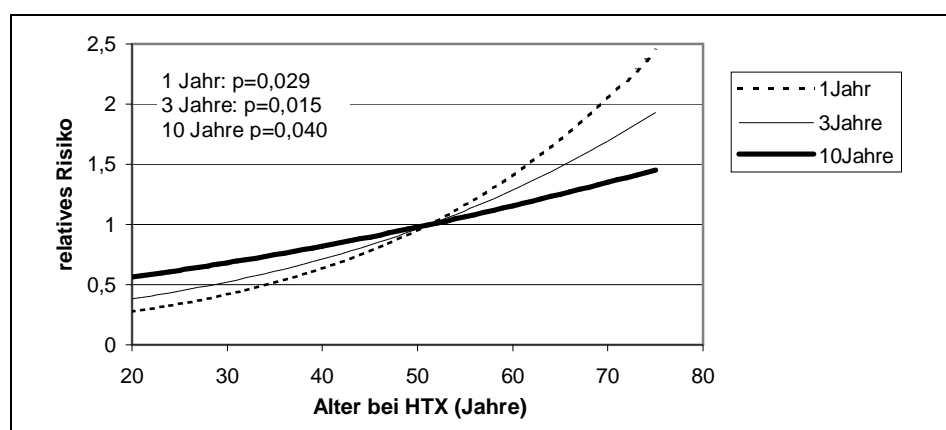
**Abbildung 11: Auf ein Jahr konditionierte a) Drei- (links) und b) Zehnjahresüberlebensraten (rechts) aufgeteilt nach Abstoßung**

Das Alter der Patienten war für das Ein-, Drei- und Zehnjahresüberleben ein signifikanter Prädiktor. Der Effekt des Alters auf die Überlebensrate ist in Abbildung 11 dargestellt. Alle drei Überlebensraten nehmen mit zunehmendem Alter ab. Zum Beispiel betrug die Einjahresüberlebensrate eines 30-jährigen 95%, während die eines 60-jährigen 80% betrug. Die Zehnjahresüberlebensraten betragen 74% bzw. 56%.



**Abbildung 12: Ein-, Drei- und Zehnjahresüberlebensraten nach Alter der Patienten**

Abbildung 12 zeigt das Relative Risiko zu versterben in Abhängigkeit vom Alter bei Transplantation im Vergleich zum Mittelwert des Alters von 51,8 Jahren. Es liegt für Patienten jünger als 51,8 unter eins und für Patienten über 51,8 über eins. Der Effekt des Alters war für das Einjahresüberleben am stärksten und für das Zehnjahresüberleben am geringsten.



**Abbildung 13: Relatives Risiko zu versterben in Abhängigkeit vom Alter bei Transplantation für das Ein-, Drei- und Zehnjahresüberleben**

Die Grunderkrankung war für das Ein- und das Dreijahresüberleben ein signifikanter Prädiktor. In Abbildung 14 sind die Ein- und die Dreijahresüberlebensrate aus dem multivariaten Modell abhängig von der Grunderkrankung dargestellt. Es wird deutlich, dass die Überlebensrate für Patienten mit KHK oder DCM ähnlich ist und für Patienten mit anderen Grunderkrankungen geringer. Die Einjahresüberlebensrate betrug für die Patienten mit anderen Grunderkrankungen 72%, für die Patienten mit einer KHK 92% und mit der einer DCM 86% ( $p=0,04$ ). Die Dreijahresüberlebensrate betrug für Patienten mit anderen Grunderkrankungen 63%, mit einer KHK 85% und mit einer DCM 81% ( $p=0,040$ ). Für die Patienten mit anderen Grunderkrankung als DCM und KHK betrug das relative Risiko zu versterben gegenüber Patienten mit KHK 3,50 ( $p=0,012$ ) nach einem Jahr und 2,47 ( $p=0,011$ ) nach drei Jahren; gegenüber den Patienten mit DCM betrug das relative Risiko 2,00 ( $p=0,108$ ) nach einem Jahr und 1,42 ( $p=0,050$ ) nach 2 Jahren.

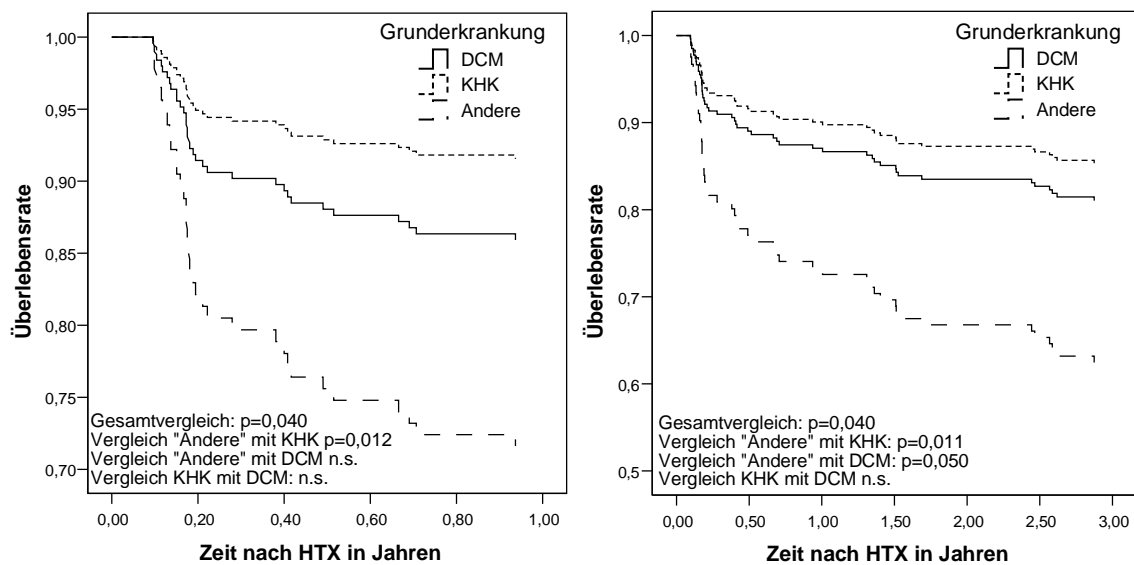


Abbildung 14: a) Ein- und b) Dreijahresüberlebensraten aufgeteilt nach Grunderkrankung

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Gesamtüberlebensraten und die signifikanten Einflussvariablen.

Überlebensrate für		1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
<b>Gesamt</b>		86%	80%	76%	62%
<b>Abstoßung</b>	nein	88%	85%	81%	68%
	ja	88%	77%	71%	54%
	RR	1,00	1,53	1,53	1,44
	p	ns.	ns.	ns.	0,046
<b>Grund- erkrankung</b>	DCM	86%	81%	77%	64%
	KHK	92%	85%	81%	65%
	„Andere“	72%	62%	60%	42%
	p	0,040	0,040	ns.	ns.
<b>Alter</b>	30 Jahre	95%	90%	84%	74%
	60 Jahre	80%	74%	73%	56%
	RR	4,00	2,60	1,69	1,69
	p	0,011	0,015	ns.	0,040
<b>Konditioniert</b>	Gesamt		95%	90%	73%
<b>Abstoßung</b>	nein		93%	89%	79%
	ja		86%	81%	60%
	RR		4,66	2,71	1,90
	p		0,006	0,014	0,009

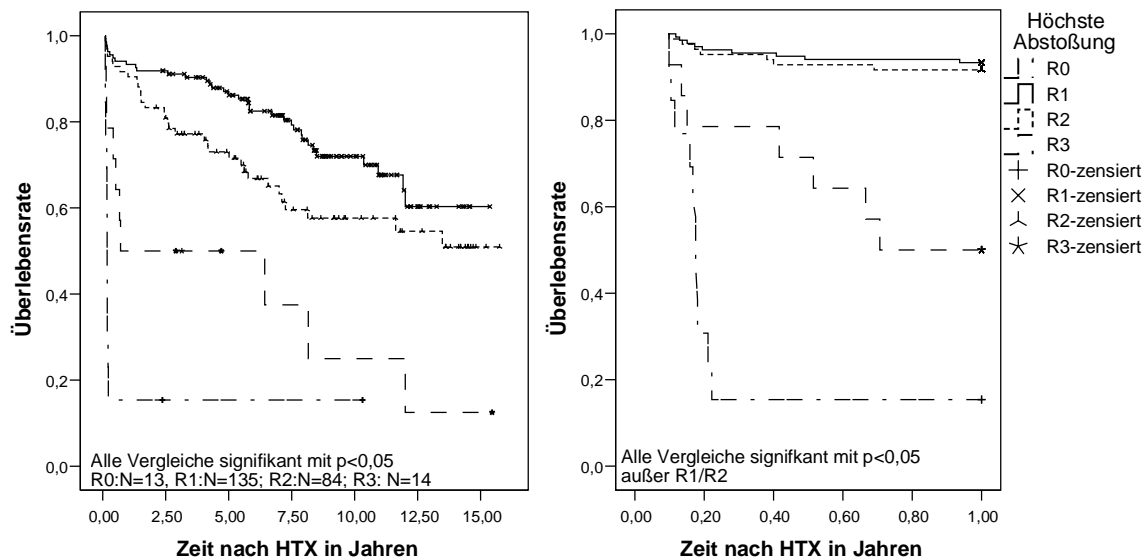
Tabelle 12: Überlebensraten, relative Risiken (RR) und p-Werte aus dem Cox-Modell für die Variablen Abstoßung, Grunderkrankung und Alter



### 3.3.4 Überleben nach Zahl der Abstoßungen und höchstem Abstoßungsgrad

Die Zahl der Abstoßungen und der höchste pro Patient aufgetretene Abstoßungsgrad nach der ISHLT-Klassifikation von 2005 wurden analysiert. Patienten mit unterschiedlich vielen Abstoßungen unterschieden sich nicht signifikant im Überleben. Für die Patienten aufgeteilt nach höchstem Abstoßungsgrad gab es signifikante Unterschiede. Dabei hatten 13 Patienten mit R0 als höchstem Abstoßungsgrad die geringste Überlebensrate. Dies ist ein Artefakt, da bei längerem Verlauf fast jeder Patient einmal eine Abstoßung  $\geq$  R1 aufweist. Bei den Patienten mit Abstoßungsgrad R0 handelt es sich also um Patienten, die nach keinen oder wenigen Biopsien früh verstarben. Sechs von ihnen wurden nie biopsiert, also konnten auch keine Zeichen einer Abstoßung in einer Biopsie nachgewiesen werden. Sechs hatten 2-5 Biopsien. Der einzige Patient mit 13 Biopsien ohne Abstoßung lebt bis heute. Auf die Patienten mit Abstoßungsgrad R0 wird deshalb im Verlauf nicht weiter eingegangen.

Abbildung 15a zeigt die Gesamtüberlebensfunktion nach Kaplan-Meier, in Abbildung 15b ist das Einjahresüberleben gesondert dargestellt.



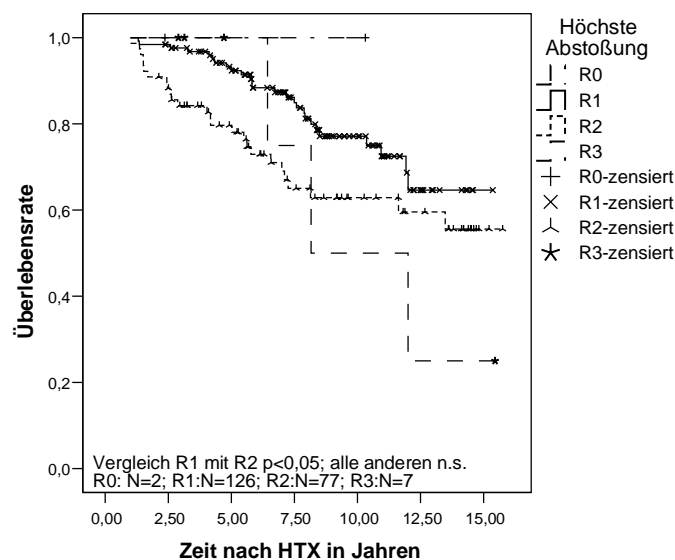
**Abbildung 15: a) Gesamtüberlebensfunktion und b) Einjahresüberleben nach Kaplan-Meier aufgeteilt nach dem höchstem vorkommenden Abstoßungsgrad pro Patient**

Patienten mit R1 als höchstem Abstoßungsgrad in einer Biopsie hatten die höchsten Überlebensraten, danach kamen Patienten mit R2; Patienten mit R3 als höchstem Abstoßungsgrad hatten die schlechtesten Überlebensraten. Die mediane Überlebenszeit betrug bei Patienten mit R3 als höchstem Abstoßungsgrad 0,71 Jahre, während für

Patienten mit R1 und R2 als höchstem Abstoßungsgrad die mediane Überlebenszeit bei über 15 Jahren lag und somit nicht messbar war. Der Einfluss des Abstoßungsgrades auf das Gesamtüberleben war sowohl insgesamt ( $p < 0,001$ ) als auch in allen Vergleichen zwischen den Abstoßungsgraden signifikant (Log-Rank-Test).

Für das Einjahresüberleben unterschieden sich Patienten mit R1 und R2 als höchstem Abstoßungsgrad mit 93% und 92% nicht signifikant. Patienten mit R3 hatte mit 50% eine signifikant geringere Einjahresüberlebensrate ( $p < 0,001$  zu R1 und R2). Die Fünfjahresüberlebensrate betrug für Patienten mit R1, R2 und R3 als höchstem Abstoßungsgrad 87%, 73% und 50% ( $p < 0,001$ ) und die Zehnjahresüberlebensrate 72%, 58% und 25% ( $p < 0,001$ ). Die Vergleiche zwischen den Abstoßungsgraden waren für die Fünf- und die Zehnjahresüberlebensrate ebenfalls signifikant.

In den auf ein Jahr konditionierten Überlebensraten war nur zwischen Patienten mit leichten (R1) und mittleren (R2) Abstoßungen ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten festzustellen (Abbildung 16). Die Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten betragen 98%, 93% und 77% für Patienten mit leichten Abstoßungen und 84%, 80% und 63% für Patienten mit mittleren Abstoßungen ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$ ;  $p = 0,008$ ).



**Abbildung 16: Auf ein Jahr konditionierte Zehnjahresüberlebensrate aufgeteilt nach höchstem vorkommendem Abstoßungsgrad pro Patient**

### 3.4 Echokardiographischer Verlauf

Um den echokardiographischen Verlauf von Patienten mit und ohne Abstoßung zu vergleichen, wurden zunächst für jeden Patienten die Ergebnisse pro Jahr aggregiert. Dann wurde für jeden Parameter der Mittelwert aus den Jahren 2-10 nach Transplantation bestimmt. Anschließend wurden der Verlauf im ersten Jahr und der Langzeitverlauf untersucht. Für den Langzeitverlauf wurden die Jahre 1, 2, 5 und 10 herangezogen.

#### 3.4.1 Gesamtverlauf

Parameter	keine Abstoßungen	Abstoßungen	p	Gesamt	Normalwerte
<b><u>M-Mode</u></b>					
LVEDD (cm)	4,90 ± 0,48	4,78 ± 0,46	0,003	4,85 ± 0,47	4,0-5,5
LVESD (cm)	3,09 ± 0,52	3,00 ± 0,46	0,046	3,06 ± 0,50	2,4-2,6
FS (%)	37,0 ± 6,9	37,3 ± 6,8	ns.	37,1 ± 6,9	>30%
LWHW (cm)	1,13 ± 0,15	1,12 ± 0,14	ns.	1,12 ± 0,15	0,7-1,2
IVS (cm)	1,17 ± 0,17	1,14 ± 0,16	0,002	1,16 ± 0,17	0,7-1,2
RVEDD (cm)	2,67 ± 0,52	2,65 ± 0,53	ns.	2,66 ± 0,52	<3,0
<b><u>Doppler</u></b>					
V <sub>E</sub> (cm/s)	86,4 ± 18,6	92,6 ± 18,1	<0,001	88,7 ± 18,6	60-82
V <sub>A</sub> (cm/s)	52,9 ± 24,9	50,1 ± 22,5	ns.	51,9 ± 24,0	50-120
E/A	1,80 ± 0,80	2,02 ± 0,72	0,001	1,87 ± 0,78	0,7-1,5
DT (ms)	155 ± 26	151 ± 22	0,025	153 ± 25	152-180
IVRT (ms)	99 ± 17	95 ± 16	<0,001	97 ± 17	80-94
V <sub>max</sub> - AO (cm/s)	1,22 ± 0,20	1,21 ± 0,18	ns.	1,22 ± 0,19	1,0-1,7
V <sub>max</sub> - TI (cm/s)	2,50 ± 0,36	2,53 ± 0,40	ns.	2,51 ± 0,37	<2,6
<b><u>Abgeleitet</u></b>					
PRV <sub>sys</sub> (mmHg)	35,2 ± 6,5	35,9 ± 7,1	ns.	35,5 ± 6,9	<35
Globale Funktion	1,09 ± 0,38	1,10 ± 0,34	ns.	1,09 ± 0,37	normal=1
LV-Masse (g)	255 ± 63	239 ± 59	<0,001	249 ± 62	<132
EF (%)	65,8 ± 9,30	66,3 ± 8,7	ns.	66,0 ± 9,1	60 ± 6
Diastolische Funktion	3,04 ± 1,21	3,48 ± 0,96	<0,001	3,20 ± 1,15	normal=1

**Tabelle 13: Mittelwerte ±SD der Echokardiographischen Parameter aus den Jahre 2-10 für Patienten mit und ohne Abstoßungen**

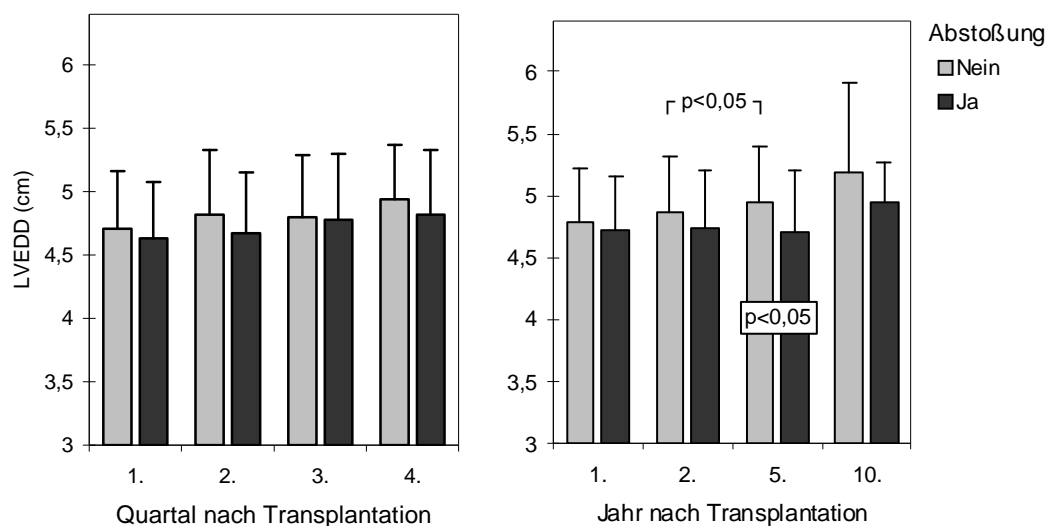
Im Gesamtverlauf der Jahre 2-10 (Tabelle 13) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungen bei den M-Mode-Parametern für den linksventrikulären systolischen und diastolischen Durchmesser, die Dicke des interventrikulären Septums und die daraus abgeleitete linksventrikuläre Masse.

Signifikante Unterschiede bei den Doppler-Parametern ergaben sich für die Geschwindigkeit der E-Welle, das E/A-Verhältnis, die IVRT, die DT und die hieraus abgeleitete diastolische Funktion. Im Folgenden wird hierauf sowie auf den Verlauf im ersten Jahr und den Langzeitverlauf näher eingegangen.

### 3.4.2 M-Mode Parameter, LVM und EF

#### 3.4.2.1 Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)

Der LVEDD war im Mittel der Jahre 2-10 mit  $4,85 \pm 0,47$  cm im Normbereich (4,0-5,5 cm). Der LVEDD der Patienten mit Abstoßungen war dabei mit 4,80 cm signifikant geringer als der der Patienten ohne Abstoßungen mit 4,93 cm ( $p=0,003$ ).



**Abbildung 17: Mittelwerte  $\pm$  SD des LVEDD a) nach Quartalen im ersten Jahr nach Transplantation und b) nach Jahren nach Transplantation, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Abstoßung**

Im Verlauf des ersten Jahres (Abbildung 17) war ein leicht niedrigerer LVEDD der Patienten mit Abstoßung zu erkennen, diese Unterschiede waren nicht signifikant. Im Langzeitverlauf zeigte sich ebenfalls ein niedrigerer LVEDD bei Patienten mit Abstoßungen, dieser Unterschied war im fünften Jahr signifikant ( $p=0,009$ ). Während die Werte der Patienten mit Abstoßungen auf gleichem Niveau blieben, stieg der LVEDD der Patienten ohne Abstoßungen von  $4,72 \pm 0,42$  cm im ersten auf  $4,74 \pm 0,046$  cm im zehnten Jahr an. Dieser Anstieg war vom zweiten auf das fünfte Jahr signifikant ( $p=0,043$ ).

### 3.4.2.2 Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)

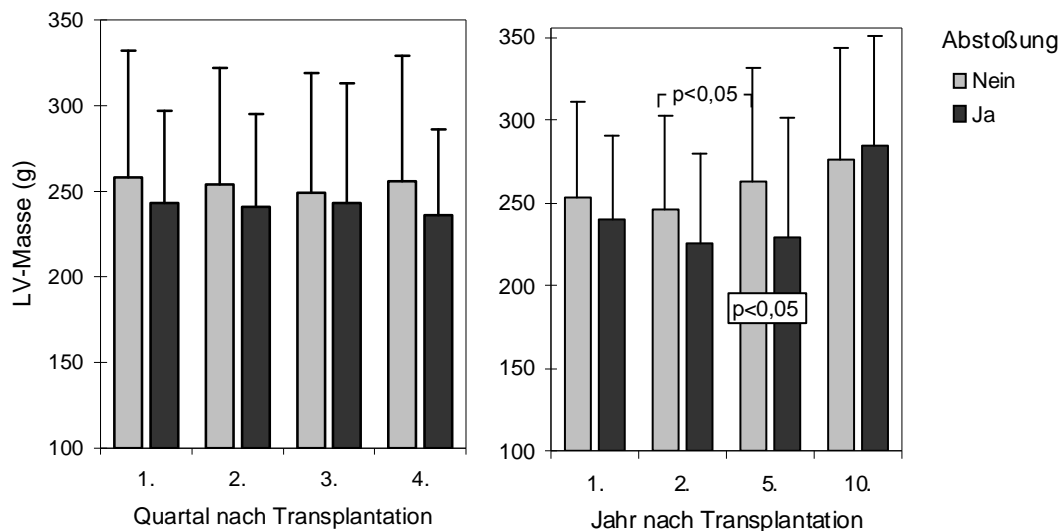
Der LVESD war im Mittel der Jahre 2-10 mit  $3,06 \pm 0,50$  cm gegenüber dem Normwert (2,4-2,6 cm) leicht erhöht und bei Patienten mit Abstoßungen mit 3,02 cm signifikant kleiner als bei Patienten ohne Abstoßungen mit 3,13 cm ( $p=0,046$ ). Im Verlauf des ersten Jahres sowie im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.4.2.3 Interventrikuläres Septum (IVS)

Das IVS lag im Mittel der Jahre 2-10 mit  $1,16 \pm 0,17$  cm im oberen Normbereich (0,7-1,2 cm). Es war bei Patienten mit Abstoßungen mit 1,14 cm signifikant schmäler als bei Patienten ohne Abstoßungen mit 1,17 cm ( $p=0,002$ ). Im Verlauf des ersten Jahres sowie im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.4.2.4 Linksventrikuläre Masse

Die linksventrikuläre Masse lag im Mittel der Jahre 2-10 in beiden Gruppen über dem Normbereich ( $<132$  g), wobei sie bei Patienten mit Abstoßungen mit  $239 \pm 59$  g signifikant geringer war als bei Patienten ohne Abstoßungen mit  $255 \pm 63$  g ( $p<0,001$ ).



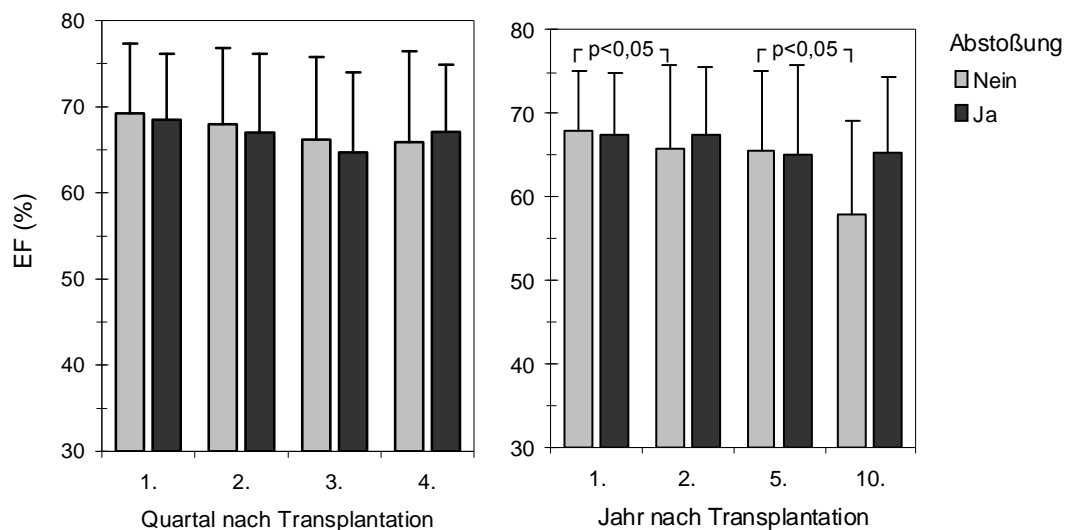
**Abbildung 18: Mittelwerte  $\pm$  SD der LV-Masse a) nach Quartalen im ersten Jahr nach Transplantation und b) nach Jahren nach Transplantation, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Abstoßung**

Der Verlauf der linksventrikulären Masse ist in Abbildung 18 dargestellt. Die LV-Masse der Patienten mit Abstoßung lag im Verlauf des ersten Jahres und im Langzeitverlauf unter der der Patienten ohne Abstoßungen. Im fünften Jahr war dieser Unterschied signifikant ( $p=0,032$ ). Die LV-Masse der Patienten mit Abstoßungen blieb

bis einschließlich des fünften Jahres auf ähnlichem Niveau. Im zehnten Jahr stieg sie an und lag dann über der der Patienten mit Abstoßungen, wobei der Anstieg nicht signifikant war. Die LV-Masse der Patienten ohne Abstoßungen stieg langsam an, dieser Anstieg war vom zweiten auf das fünfte Jahr signifikant. ( $p=0,019$ )

#### 3.4.2.5 Die Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungen nicht signifikant und lag insgesamt mit  $66,0 \pm 9\%$  im Normbereich ( $60 \pm 6\%$ ).



**Abbildung 19: Mittelwerte  $\pm$  SD der Ejektionsfraktion a) nach Quartalen im ersten Jahr nach Transplantation und b) nach Jahren nach Transplantation, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Abstoßung**

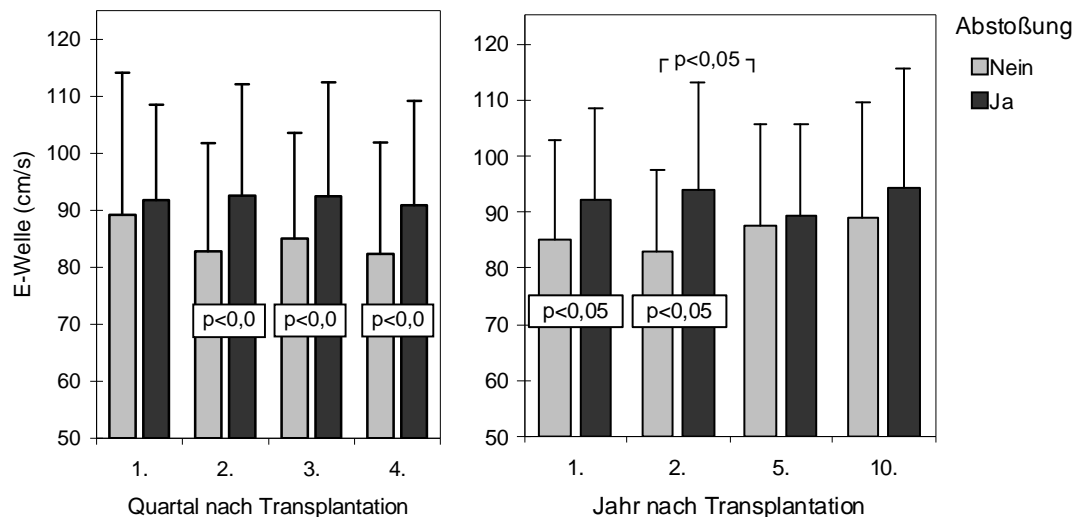
Auch im Verlauf des ersten Jahres und im Langzeitverlauf (Abbildung 19) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungen. Bemerkenswert war ein Abfall der Ejektionsfraktion der Patienten ohne Abstoßungen von  $69 \pm 8\%$  im ersten auf  $58 \pm 11\%$  im zehnten Jahr, dieser Abfall war vom ersten auf das zweite und vom fünften auf das zehnte Jahr ( $p=0,028$ ;  $p=0,041$ ) signifikant.

Die anderen M-Mode Parameter, die Herzfrequenz und die globale linksventrikuläre Funktion wiesen zwischen den Gruppen mit und ohne Abstoßungen weder im ersten Jahr noch im Langzeitverlauf signifikante Unterschiede auf. Da der Gesamtverlauf Gegenstand einer anderen Arbeit aus der Arbeitsgruppe war (23), soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.

### 3.4.3 Diastolische Funktionsparameter

#### 3.4.3.1 E-Welle

Die Geschwindigkeit E-Welle lag mit 88,7 cm/s im Mittel der Jahre 2-10 in beiden Gruppen deutlich über dem Normbereich (60-82 cm/s), wobei sie bei Patienten mit Abstoßungen mit 92,6 cm/s signifikant höher war als bei Patienten ohne Abstoßungen mit 86,4 cm/s ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 20: Mittelwerte  $\pm$  SD der E-Welle a) nach Quartalen im ersten Jahr nach Transplantation und b) nach Jahren nach Transplantation, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Abstoßung**

Die Geschwindigkeit der E-Welle war im Verlauf des ersten Jahres und im Langzeitverlauf bei Patienten mit Abstoßungen immer höher als bei Patienten ohne Abstoßungen (Abbildung 20). Signifikant war dies vom zweiten bis zum vierten Quartal ( $p=0,003$ ;  $p=0,037$ ;  $p=0,010$ ) und in den Jahren eins und zwei nach Transplantation ( $p=0,007$ ;  $p < 0,001$ ). Die E-Welle der Patienten ohne Abstoßungen stieg von  $85 \pm 18$  cm/s im ersten Jahr auf  $89 \pm 21$  cm/s im zehnten Jahr und näherte sich so der Geschwindigkeit bei Patienten mit Abstoßungen an. Vom zweiten auf das fünfte Jahr war dieser Anstieg signifikant ( $p=0,002$ ).

#### 3.4.3.2 A-Welle

Die A-Welle lag im Mittel der Jahre 2-10 bei  $51,9 \pm 24,0$  cm/s und damit im unteren Normbereich (50-120 cm/s). Dabei war der Mittelwert der Patienten mit Abstoßungen mit  $50,1 \pm 22,5$  cm/s etwas niedriger als der der Patienten ohne Abstoßungen

( $52,9 \pm 24,9$  cm/s). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Auch im Verlauf des ersten Jahres sowie im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

### 3.4.3.3 E/A-Verhältnis

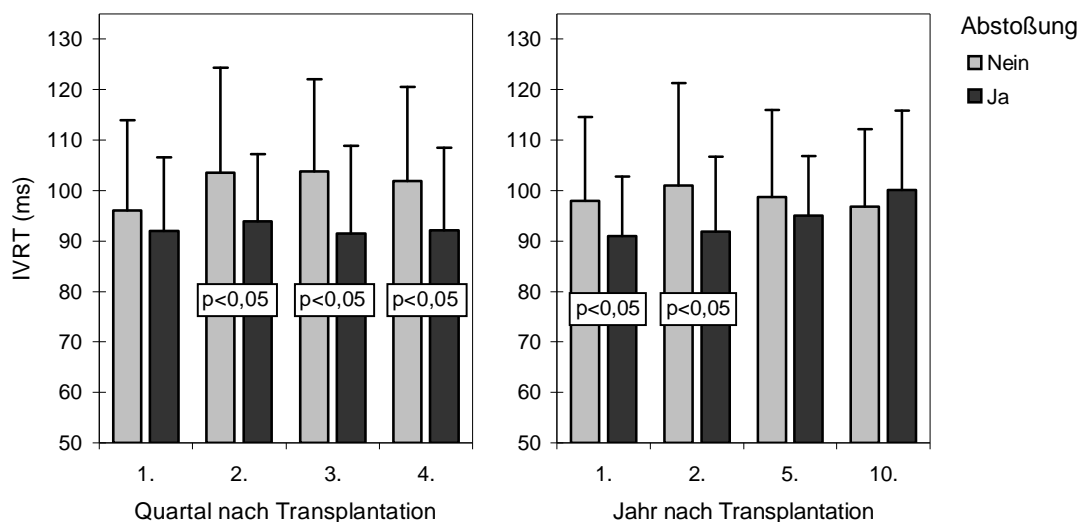
Das E/A-Verhältnis der Patienten mit Abstoßungen war im Mittel der Jahre 2-10 mit  $2,02 \pm 0,72$  kleiner als das der Patienten ohne Abstoßungen mit  $1,80 \pm 0,80$  ( $p=0,001$ ). Beide lagen über der Norm (0,7-1,5). Im Verlauf des ersten Jahres sowie im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.4.3.4 Dezelerationszeit (DT)

Die Dezelerationszeit lag im Mittel der Jahre 2-10 bei Patienten mit Abstoßungen mit  $151 \pm 22$ ms knapp unter der Norm (152-180ms). Die der Patienten ohne Abstoßungen mit  $155 \pm 25$ ms lag im unteren Normbereich. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,025$ ). Im Verlauf des ersten Jahres sowie im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.4.3.5 Isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT)

Die IVRT lag mit  $97 \pm 17$ ms im Mittel der Jahre 2-10 in beiden Gruppen über dem Normbereich (80-94ms), wobei sie bei Patienten mit Abstoßungen mit  $95 \pm 16$ ms signifikant kürzer war als bei Patienten ohne Abstoßungen mit  $99,17$ ms ( $p<0,001$ ).



**Abbildung 21: Mittelwerte  $\pm$  SD der IVRT a) nach Quartalen im ersten Jahr nach Transplantation und b) nach Jahren nach Transplantation, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Abstoßung**



Der Verlauf des ersten Jahres und im Langzeitverlauf in Abbildung 21 zeigte eine durchgehend kürzere IVRT bei Patienten mit Abstoßung gegenüber Patienten ohne Abstoßungen. Im fünften und zehnten Jahr stieg die IVRT der Patienten mit Abstoßungen an und war im zehnten Jahr länger als die der Patienten ohne Abstoßungen. Die Unterschiede waren im zweiten bis vierten Quartal ( $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,009$ ) sowie in den ersten beiden Jahren signifikant ( $p=0,010$ ;  $p=0,004$ ). Der Anstieg der IVRT bei Patienten mit Abstoßungen erreichte kein Signifikanzniveau.

#### *3.4.3.6 Diastolische Funktion*

Die diastolische Funktion war im Mittel der Jahre 2-10 bei Patienten mit Abstoßungen mit  $3,48 \pm 0,96$  signifikant schlechter als bei den Patienten ohne Abstoßungen mit  $3,04 \pm 1,21$  ( $p<0,001$ ). In beiden Gruppen war die diastolische Funktion mittelgradig gestört. Im Verlauf des ersten Jahres sowie im Langzeitverlauf ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

### **3.4.4 Klappenfließgeschwindigkeiten und maximaler rechtsventrikulärer systolischer Druck**

Die maximalen Fließgeschwindigkeiten und der rechtsventrikuläre systolische Druck wiesen zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungen keine Unterschiede auf.

### **3.4.5 Klappenvitien**

Die einzigen häufiger auftretenden Klappenvitien waren Klappeninsuffizienzen. Klappenstenosen traten nur bei 9 Patienten auf. Zur Beurteilung der Häufigkeit von Klappeninsuffizienzen bei Patienten mit und ohne Abstoßungen wurde zunächst der höchste in den Jahren 2-10 pro Patient aufgetretene Insuffizienzgrad erfasst. Anschließend wurde der Verlauf der Prävalenz über die Jahre 1-10 untersucht.

#### *3.4.5.1 Aorten und Pulmonalklappe*

Da weder in der Häufigkeit von Taschenklappenvitien noch im Verlauf Unterschiede auftraten, wurde hier auf eine Darstellung verzichtet.

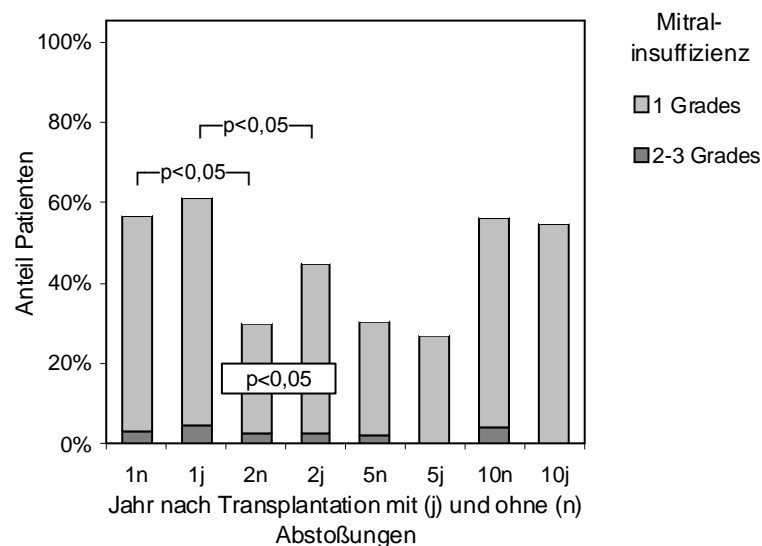
#### *3.4.5.2 Mitralklappe*

Mitralklappeninsuffizienzen kamen in leichten und mittleren Ausprägungen vor, eine schwere Insuffizienz trat nur bei einem Patienten auf, diese wurde für die statistische Auswertung als mittlere Ausprägung gezählt.

		Mitral-Insuffizienzgrad			
		Keine	1	2	3
Abstoßung	Ja	27 (35%)	47 (60%)	4 (5%)	
	Nein	40 (33%)	73 (60%)	7 (6%)	1 (1%)

**Tabelle 14: Höchster Grad einer in den Jahren 2-10 aufgetretenen Mitralinsuffizienz pro Patient**

Bei der Untersuchung des höchsten vorgekommenen Insuffizienzgrades (Tabelle 15) ließ sich feststellen, dass bei Patienten mit Abstoßungen mittlere Insuffizienzen mit 5% nahezu gleichhäufig vorkamen als wie Patienten ohne Abstoßungen mit 7%. Leichte Insuffizienzen traten in beiden Gruppen mit 60% gleichhäufig auf. Die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung waren nicht signifikant.



**Abbildung 22 Häufigkeit der Mitralinsuffizienzen im Verlauf nach Jahren nach Transplantation**

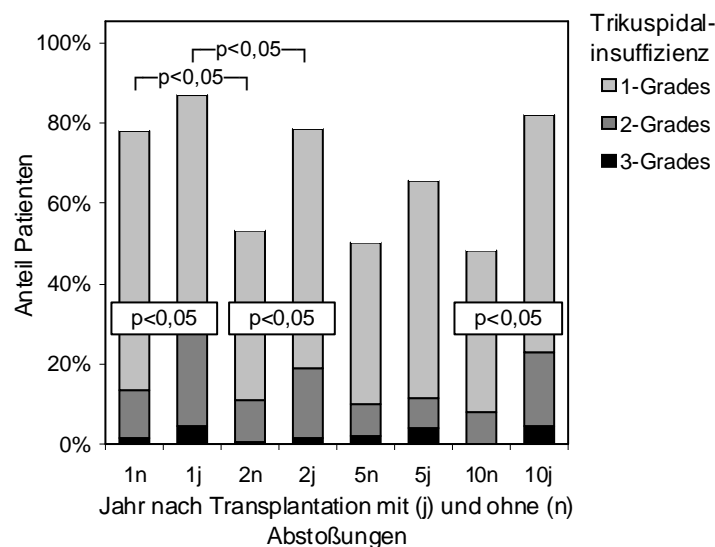
Abbildung 22 zeigt den Langzeitverlauf der prozentualen Häufigkeit von Mitralklappeninsuffizienzen. In den ersten beiden Jahren wiesen Patienten mit Abstoßung häufiger Klappeninsuffizienzen auf, als Patienten ohne Abstoßung. Im zweiten Jahr war dies signifikant ( $p=0,046$ ; Wilcoxon). Im fünften und zehnten Jahr nach Transplantation waren Mitralklappeninsuffizienzen in beiden Gruppen in etwa gleich häufig. Im Verlauf zeigte sich, dass in beiden Gruppen nach dem ersten Jahr die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz abnahm und im zehnten Jahr wieder zunahm. In beiden Gruppen war die Abnahme vom ersten auf das zweite signifikant ( $p=0,001/p=0,011$  Patienten ohne/mit Abstoßung; Randhomoogenitätstest).

## 3.4.5.3 Trikuspidalklappe

		Trikuspidal-Insuffizienzgrad			
		Keine	1	2	3
Abstoßung	Ja	6 (8%)	46 (59%)	21 (27%)	5 (6%)
	Nein	23 (19%)	73 (60%)	22 (18%)	3 (3%)

**Tabelle 15: Höchster Grad einer in den Jahren 2-10 aufgetretenen Trikuspidalinsuffizienz pro Patient**

Der höchste vorkommende Trikuspidalinsuffizienzgrad (Tabelle 15) war in beiden Gruppen eine schwere Insuffizienz (Grad 3). Bei Patienten mit Abstoßung trat bei mehr Patienten eine Trikuspidalinsuffizienz auf bei Patienten ohne Abstoßung. Den höchsten Anteil daran hatte der Insuffizienzgrad II, der bei 27% der Patienten mit und bei 18% der Patienten ohne Abstoßung auftrat. Insuffizienzgrad III kam bei 6% der Patienten mit und bei 3% der Patienten ohne Abstoßung vor. Schweregrad I traten mit 59% und 60% bei in etwa gleich vielen Patienten auf. Diese Häufigkeitsverteilung war signifikant ( $p=0,027$ ;  $\chi^2$ ).



**Abbildung 23: Häufigkeit der Trikuspidalinsuffizienzen im Verlauf nach Jahren nach Transplantation**

Im Langzeitverlauf (Abbildung 23) war die prozentuale Häufigkeit von Trikuspidalklappeninsuffizienzen in allen Jahren bei Patienten mit Abstoßungen höher als bei Patienten ohne Abstoßungen. In den ersten beiden Jahren und nach zehn Jahren war dies signifikant ( $p=0,005$ ;  $p=0,001$ ,  $p=0,013$ ; Man-Whitney-U). Im Verlauf nahm die Trikuspidalinsuffizienz in beiden Gruppen vom ersten auf das zweite Jahr signifikant ab ( $p < 0,001$  für beide; Randhomogenitätstest).

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit der Biopsien, der Häufigkeit der Abstoßungen und der Häufigkeit der Trikuspidalinsuffizienzen zu untersuchen wurden die Trikuspidalinsuffizienzen in zwei Gruppen – keine bis leichte und mittlere bis schwere – aufgeteilt. Die Anzahl der Abstoßungen wurde in drei Gruppen – keine, eine und mindestens zwei Abstoßungen – aufgeteilt. Die Häufigkeit der Biopsien wurde in zwei Gruppen nach Patienten mit weniger oder mehr als 25 Biopsien aufgeteilt.

Bei den Patienten mit mehr als 25 Biopsien kam bei 50,0% eine mittlere bis schwere Abstoßung vor. Bei den Patienten mit bis zu 25 Biopsien nur bei 22,9%. Die Häufigkeitsverteilung war signifikant ( $p=0,008$ ,  $\chi^2$ ; Tabelle 16).

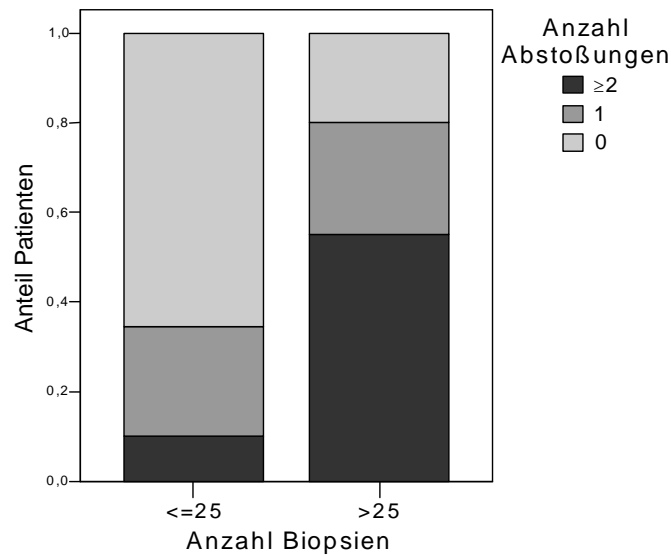
		Trikuspidalinsuffizienzgrad		Gesamt
		keine-leicht	mittel-schwer	
<b>Anzahl</b>	$\leq 25$	138 (77,1%)	41 (22,9%)	179
<b>Biopsien</b>	$>25$	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20
Gesamt		148 (74,4%)	51 (25,6%)	199

**Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Biopsien im Vergleich mit der schwere der Trikuspidalinsuffizienz**

Bei Patienten mit mindestens zwei Abstoßungen trat bei 48,3% eine mittlere bis schwere Insuffizienz auf, bei Patienten mit nur einer Abstoßung bei 24,5% und bei Patienten ohne Abstoßungen bei 20,7%. Die Häufigkeitsverteilung unterschied sich signifikant ( $p=0,009$ ,  $\chi^2$ ; Tabelle 17).

		Trikuspidalinsuffizienzgrad		Gesamt
		keine-leicht	mittel-schwer	
<b>Anzahl</b>	Keine	96 (79,3%)	25 (20,7%)	121
<b>Abstoßungen</b>	1	37 (75,5%)	12 (24,5%)	49
	$\geq 2$	15 (51,7%)	14 (48,3%)	29
Gesamt		148 (74,4%)	51 (25,6%)	199

**Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Abstoßungen im Vergleich mit der Schwere der Trikuspidalinsuffizienz**



**Abbildung 24: Prozentuale Aufteilung der Anzahl der Biopsien im Vergleich mit der Anzahl der Abstoßungen**

In Abbildung 24 wird deutlich, dass 55,0% der Patienten mit mehr als 25 Biopsien mindestens zwei Abstoßungen erlitten haben und weitere 25% eine Abstoßung. Von den Patienten mit mindestens zwei Abstoßungen wurden 37% mehr als 25 Mal biopsiert, während von den Patienten mit keiner Abstoßung 1,9% und mit einer Abstoßung 10% mehr als 25 Mal biopsiert wurden. Diese Häufigkeitsverteilung war signifikant ( $p < 0,0001$ ,  $\chi^2$ ; Tabelle 18).

		Anzahl Biopsien		Gesamt
		$\leq 25$	$> 25$	
Anzahl Abstoßungen	Keine	117	4	121
	1	44	5	49
	$\geq 2$	18	11	29
Gesamt		179	20	199

**Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Biopsien im Vergleich mit der Anzahl der Abstoßungen**

### 3.5 Vergleich Echokardiographie – Biopsieergebnisse

Um eine Aussage über die Zuverlässigkeit der Echokardiographie für Diagnose einer Abstoßung zu treffen, wurde die Ergebnisse von Echokardiographie und die Biopsie verglichen. Dazu wurden alle echokardiographischen Untersuchungen, deren zugehörige Biopsie einen ISHLT Grad R2 oder höher zeigte, mit allen Untersuchungen verglichen, deren zugehörige Biopsie niedrigere ISHLT Grade zeigte. Außerdem wurde jede echokardiographische Untersuchung mit der vorhergehenden verglichen.

#### 3.5.1 Vergleich der absoluten Werte

Die Mittelwerte aller echokardiographische Untersuchungen mit einer schweren Abstoßung in der Biopsie und die Mittelwerte aller Untersuchungen mit leichter oder ohne Abstoßung in der zugehörigen Biopsie sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Parameter	Biopsie G<R2	Biopsie G≥R2	Normalwerte
<b><u>M-Mode</u></b>			
LVEDD (cm)	4,8 ± 1,5	4,7 ± 0,6	4,0-5,5
LVESD (cm)	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6	2,4-2,6
FS (%)	38 ± 8,6	36 ± 8,6	>30%
LWHW (cm)*	1,17 ± 0,20	1,24 ± 0,23	0,7-1,2
IVS (cm)	1,18 ± 0,20	1,21 ± 0,22	0,7-1,2
RVEDD (cm)	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,4	<3,0
<b><u>Doppler</u></b>			
V <sub>E</sub> (cm/s)*	87,7 ± 22,2	97,7 ± 20,9	60-82
V <sub>A</sub> (cm/s)	49,0 ± 19,4	47,0 ± 16,7	50-120
E/A*	1,9 ± 0,7	2,3 ± 0,8	0,7-1,5
DT (ms)	149 ± 32	142 ± 33	152-180
IVRT (ms)*	98 ± 22	89 ± 20	80-94
V <sub>max</sub> - AO (cm/s)	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,0-1,7
V <sub>max</sub> - TI (cm/s)	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,4	<2,6
<b><u>abgeleitete Parameter</u></b>			
PRV <sub>sys</sub> (mmHg)	36,9 ± 8,5	37,1 ± 9,0	<35
LV-Masse (g)	250,7 ± 69,7	265,9 ± 81,5	<132
EF (%)	67,4 ± 10,8	64,6 ± 11,7	60 ± 6,0

\*univariate Prädiktoren für die Vorhersage einer Abstoßung.

**Tabelle 19: Mittelwerte ± SD der echokardiographischen Parameter aufgeteilt nach behandlungsbedürftigen Abstoßungen (Abstoßungsgrad ≥ R2) und nicht behandlungsbedürftigen Abstoßungen in der zugehörigen Biopsie**

Mithilfe der logistischen Regression wurde an verschiedenen Modellen untersucht, welche Variablen signifikante Prädiktoren für eine Abstoßung sind und wie genau sich

eine Vorhersage des Abstoßungsgrades durch die Echokardiographie treffen ließe, wenn die absoluten Werte verwendet würden.

### 3.5.1.1 Univariat:

Signifikante univariate Prädiktoren für eine Abstoßung (Tabelle 20) waren in der logistischen Regression die Dicke der linksventrikulären Hinterwand, die E-Welle, das E/A-Verhältnis und die isovolumetrische Relaxationszeit

Univariate Prädiktoren	R <sup>2</sup> nach Nagelkerk	Regressionskoeffizient B	Signifikanz (p)
LVHW	0,052	2,73	0,024
E-Welle	0,184	0,049	<0,001
E/A	0,053	0,653	0,022
IVRT	0,061	-0,033	0,025

**Tabelle 20: univariate Prädiktoren für die Vorhersage einer Abstoßung mit Regressionskoeffizient und p-Wert**

Abstoßung wurde mit 1 kodiert und keine Abstoßung mit 0, deshalb bedeutet ein positiver Regressionskoeffizient B einen positiven Zusammenhang zwischen Prädiktor und Abstoßung. Die Stärke des Zusammenhangs wird über das Bestimmtheitsmaß R<sup>2</sup> angezeigt. Die E-Welle als stärkster univariater Prädiktor erklärt zum Beispiel 18,4% der Varianz.

### 3.5.1.2 Multivariat:

In einem multivariaten Einschlussmodell war einzig der Einfluss der E-Welle signifikant. Das Modell (Tabelle 21) erklärte 24,6% der Varianz und hatte eine Treffergenauigkeit von 91,2% bei einer Sensitivität von 5,3 %.

Regressionsmodell			Klassifizierungstabelle					
	B	p	R <sup>2</sup>	vorhergesagt				
				Abstoßung		richtig (%)		
LVHW	2,542	0,059	0.246	beobachtet	nein	185	0	100,0
E-Welle	0,044	0,004			ja	18	1	5,3
E/A	0,091	0,815		Treffergenauigkeit			91,2	
IVRT	-0,022	0,154						

**Tabelle 21: a) Einschlussmodell und b) Klassifizierungstabelle des multivariaten Einschlussmodells für die Prädiktoren LVHW, E-Welle, IVRT und E/A am bestmöglichen Trennwert**

Bei einer von Sensitivität 73,7% (Tabelle 22) erreichte die Spezifität 76,2% und die Treffergenauigkeit 76%.

<b>Klassifizierungstabelle</b>				
	<b>Abstoßung</b>	<b>vorhergesagt</b>		
		nein	ja	richtig (%)
<b>beobachtet</b>	nein	141	44	76,2
	ja	5	14	73,7
<b>Treffergenauigkeit</b>				76,0

**Tabelle 22: Klassifizierungstabelle des multivariaten Einschlussmodell für LVHW, E-Welle, IVRT und E/A mit einer Sensitivität von 73%**

In einem multivariaten Ausschlussmodell (Tabelle 23) waren E-Welle und linksventrikuläre Hinterwand signifikante Prädiktoren. Dieses Modell erklärte 22,5 % der Varianz. Die Treffergenauigkeit für den besten Trennwert betrug 91,7%, die Sensitivität erreichte dann 10,5%.

<b>Regressionsmodell</b>				<b>Klassifizierungstabelle</b>				
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Abstoßung</b>	<b>vorhergesagt</b>			
					nein	ja	richtig (%)	
<b>LVHW</b>	2,629	0,047	0,225	<b>beobachtet</b>	nein	185	0	100,0
<b>E-Welle</b>	0,049	0,000			ja	17	2	10,5
<b>Treffergenauigkeit</b>								91,7

**Tabelle 23: a) Regressionsmodell und b) Klassifizierungstabelle des Ausschlussmodells für die Prädiktoren LVHW, E-Welle, IVRT und E/A am bestmöglichen Trennwert**

Da bei einer Verschmelzung von E- und A-Welle das E/A-Verhältnis nicht bestimmbar ist, wurden in diesem Modell viele der Untersuchungen nicht berücksichtigt (N 204). Wurde das E/A-Verhältnis nicht verwendet, stieg N auf 832 Untersuchungen. Das Einschlussmodell (Tabelle 24) erklärte 8% der Varianz ( $R^2=0,08$ ). Am besten Trennwert erreichte die Treffergenauigkeit 95%, bei einer Sensitivität von 4,5%.

<b>Regressionsmodell</b>				<b>Klassifizierungstabelle</b>				
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Abstoßung</b>	<b>vorhergesagt</b>			
					nein	ja	richtig (%)	
<b>LVHW</b>	2,072	0,008		<b>beobachtet</b>	nein	788	0	100
<b>E-Welle</b>	0,022	0,001	0,080		ja	42	2	4,5
<b>IVRT</b>	-0,13	0,109		<b>Treffergenauigkeit</b>				95

**Tabelle 24: a) Regressionsmodell und b) Klassifizierungstabelle für das Einschlussmodell mit den Prädiktoren LVHW, E-Welle und IVRT am bestmöglichen Trennwert**



Bei einer höheren Sensitivität von zum Beispiel 79,5%, erreichte das Modell eine Spezifität von 50,9%. Die Treffergenauigkeit betrug dann 52,4%.

### 3.5.2 Vergleich jeder Untersuchung mit der vorhergehenden

Für jede Variable wurde die Differenz zur vorherigen Untersuchung gebildet. Anschließend wurde anhand von zwei Modellen die Eignung der Echokardiographie für die Diagnose der Abstoßung überprüft. Im ersten Modell wurden, angelehnt an Valentine et al. (79), ein Anstieg der Geschwindigkeit der E-Welle um 20% und eine Verkürzung der IVRT oder der DT um 15% als Kriterien für Abstoßung verwendet. Im zweiten Modell wurde ein Anstieg der E-Welle um 20% und eine Zunahme der Dicke der LWHW um 0,2 cm verwendet, da diese bei Verwendung der absoluten Werte signifikante multivariate Prädiktoren waren.

#### 3.5.2.1 Mittelwerte

Die Mittelwerte der Differenzen der jeweiligen echokardiographischen Untersuchung zur vorhergehenden sind für die in den Modellen verwendeten Variablen in Tabelle 25 dargestellt. Mithilfe der logistischen Regression fand sich bei Verwendung der Differenzen kein univariater oder multivariater Prädiktor für die Einteilung in Abstoßung und keine Abstoßungen, d.h. keine der Differenzen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage einer Abstoßung.

<b>Differenz</b>	<b>Biopsie &lt;R2</b>	<b>Biopsie ≥R2</b>	<b>Gesamt</b>
LVHW	-0,01 ± 0,20	0,06 ± 0,23	-0,01 ± 0,20
E-Welle	-0,70 ± 18,71	0,04 ± 21,62	-0,65 ± 18,83
DT	-0,6 ± 37,9	-1,7 ± 38,3	-0,7 ± 37,9
IVRT	1,3 ± 21,3	-1,0 ± 21,5	1,2 ± 21,3

**Tabelle 25: Mittelwerte der für die Testmodelle verwendeten Variablen**

### 3.5.2.2 Modell mit E-Welle, DT und IVRT

Der Vergleich der jeweiligen Untersuchung (Tabelle 26) mit der vorhergehenden anhand von E-Welle, DT und IVRT ergab für die Gruppe mit den behandlungsbedürftigen Abstoßungen in der Biopsie ähnliche prozentuale Häufigkeiten, wie für die Gruppe mit nichtbehandlungsbedürftigen Abstoßungen in der Biopsie.

Kriterium positiv für Abstoßung	Abstoßungsgrad		Gesamt
	< R2	≥ R2	
<b>VE + 20%</b>			
Nein	1253 (84,2%)	53 (84,2%)	1306
Ja	235 (15,8%)	10 (15,8%)	245
Gesamt	1488 (100%)	63 (100%)	1551
<b>DT – 15%</b>			
Nein	1139 (79,3%)	46 (76,7%)	1185
Ja	297 (20,7%)	14 (23,3%)	311
Gesamt	1436 (100%)	60 (100%)	1496
<b>IVRT – 15%</b>			
Nein	1147 (81,3%)	48 (81,4%)	1195
Ja	263 (18,7%)	11 (18,6%)	274
Gesamt	1410 (100%)	59 (100%)	1469

**Tabelle 26: Anzahl und prozentuale Häufigkeiten von behandlungsbedürftigen und nichtbehandlungsbedürftigen Abstoßungen aufgeteilt nach echokardiographischen Parameter**

Auch die Aufteilung nach Anzahl von für eine Abstoßung sprechenden Dopplerkriterien (Tabelle 27) ergab nur leichte Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Anzahl positiver Kriterien	Abstoßungsgrad		Gesamt
	< R2	≥ R2	
0	815 (54,3%)	32 (50%)	847
1	499 (33,3%)	24 (38%)	523
2	161 (10,7%)	5 (7,9%)	166
3	25 (1,6%)	2 (3,1%)	27
<b>Gesamt</b>	1500 (100%)	63(100%)	1563

**Tabelle 27: Anzahl und prozentuale Häufigkeit von behandlungsbedürftigen und nichtbehandlungsbedürftigen Abstoßungen aufgeteilt nach der Anzahl positiver echokardiographischer Kriterien nach Valentine et al. (79)**

Um zu untersuchen, ob die Echokardiographien zur Abstoßungsdiagnostik verwendet werden könnten, wurde zunächst als ausreichend für die Diagnose einer Abstoßung verlangt, dass eines von drei Kriterien positiv ausfällt. Für dieses Modell ergab sich eine Sensitivität von 49% und eine Spezifität von 54%. 46% der Fälle waren falsch positiv. Der positive prädikative Wert für eine tatsächliche Abstoßung in diesem Modell betrug 0,043, der negative prädikative Wert 0,962 und die Exaktheit 0,54.

Wurden statt einem Kriterium zwei oder mehr verlangt, betrug die Sensitivität des Modells 11%, die Spezifität 88%, der positive prädikative Wert 0,036, der negative prädikative Wert 0,959 und die Exaktheit 0,84.

### 3.5.2.3 Modell mit E-Welle und LWHW

Wurden als echokardiographische Kriterien die Parameter linksventrikuläre Hinterwand und E-Welle als Prädiktoren verwendet, ergab sich folgende (Tabelle 28) Häufigkeitsverteilung der Biopsien mit Abstoßung auf die Anzahl echokardiographischer Kriterien:

Anzahl positiver Kriterien		Abstoßungsgrad		Gesamt
		< R2	≥ R2	
E-Welle + 20%	0	1649 (75,1%)	58 (66,7%)	1707
oder	1	520 (23,7%)	25 (28,7%)	545
LVHW + 0,2 cm	2	26 (1,2%)	4 (4,6%)	30
Gesamtzahl		2195 (100%)	87 (100%)	2282

**Tabelle 28: Anzahl und prozentuale Häufigkeit von behandlungsbedürftigen und nichtbehandlungsbedürftigen Abstoßungen, aufgeteilt nach der Anzahl positiver echokardiographischer Kriterien bei Verwendung der Prädiktoren LVHW und E-Welle**

Die Sensitivität dieses Modells betrug für mindestens ein positives Kriterium 33,3%, die Spezifität 75,1%, der positive prädikative Wert 0,05, der negative prädikative Wert 0,96, und die Exaktheit 73,5%.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit sollten folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Häufigkeit von zellulären Abstoßungen zu verschiedenen Zeiten nach einer Herztransplantation und Einfluss der Abstoßung auf das Überleben
- Einfluss von Alter, Geschlecht, Transplantationszeitraum, Grunderkrankung und Immunsuppression auf Abstoßung und Überleben
- Vergleich der Transplantatfunktion von Patienten mit und ohne Abstoßungen
- Evaluation der Möglichkeit einer nichtinvasiven Diagnostik von Abstoßungen mittels Echokardiographie

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen konnte für die vorliegende Arbeit auf eine hohe Zahl von Patienten und Biopsien über einen langen Zeitraum zurückgegriffen werden. Außerdem wurde durch das Nachbefunden älterer Biopsien erreicht, dass alle Biopsien seit 1990 nach einer einheitlichen Klassifikation beurteilt wurden, um eine gute Vergleichbarkeit herzustellen.

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit waren:

- In unserem Kollektiv waren 60% der Patienten am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßung.
- Die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung in unserem Patientenkollektiv nahm von den 1990-1993 transplantierten Patienten auf die 1994-1996 Transplantierten ab und anschließend bis zu den 2000-2003 Transplantierten wieder zu.
- Junge Patienten und Patienten mit anderen Grunderkrankungen als KHK und DCM haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßung zu sein.
- Patienten mit Abstoßung, ältere Patienten und Patienten mit anderen Grunderkrankungen als KHK und DCM haben geringere Überlebensraten.
- Patienten mit Abstoßung haben gegenüber Patienten ohne Abstoßung einen restriktiv veränderten Ventrikel und eine schlechtere diastolische Füllung sowie mehr Segelklappeninsuffizienzen.
- Die Echokardiographie erreicht keine ausreichende Sensitivität oder Spezifität für die Diagnose einer Abstoßung.

Die Interpretation und Bewertung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der internationalen Literatur soll in den folgenden Abschnitten geschehen.

## 4.1 Interpretation der Ergebnisse

### 4.1.1 Abstoßung

Die meisten Abstoßungen fanden in den ersten Monaten nach Transplantation statt (siehe Seite 21). Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien (33, 37, 39, 69).

Die Häufigkeit von Abstoßungen lag in der vorliegenden Studie mit 39,8% der Patienten und 0,59 Abstoßungen pro Patient im Bereich des internationalen Spektrums (siehe Seite 20-21). Dabei bestand die Immunsuppression bei 192 Patienten aus einer Dreierkombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Cortison und bei 40 Patienten aus einer Dreierkombination Cyclosporin, MMT und Cortison. 14 Patienten erhielten andere Kombinationen (siehe Seite 18).

Andere Studien berichteten eine Häufigkeit von Abstoßungen Grad  $\geq R2$  zwischen 40% und 50% bei Cyclosporin/Azathioprin basierter Immunsuppression (9, 18, 21, 70). Nur Subherwal et al. (72) berichteten mit 5% im Jahr 2000 eine deutlich geringere Häufigkeit von Abstoßungen  $\geq R2$  (siehe Seite 57).

Im ISHLT-Register (74) wird Abstoßung als eine Biopsie  $\geq R2$  oder ein Ereignis definiert, das eine Intensivierung der Immunsuppression erfordert. Nach dieser Definition hatten im ISHLT-Register von 2000-2004 40% der Patienten mindestens eine Abstoßung (74). Ereignisse, die eine erhöhte Immunsuppression erfordern, sind vor allem Abstoßungen mit niedrigeren Biopsiegraden mit einer zusätzlichen klinischen Abstoßungssymptomatik. Dazu zählen auch humorale Abstoßungen (12, 36, 39). Der Anteil von Abstoßungsepisoden mit Biopsien  $\geq R2$  an den Ereignissen, die eine Intensivierung der Immunsuppression erfordern, liegt je nach Autor zwischen 50-70% (12, 36, 39). Im ISHLT-Bericht selbst gibt es keine Angaben (74).

Die Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßungen zu sein, lag in unserer Einrichtung bei 60% (siehe Seite 22). Kubo et al. (39) und Kobashigawa et al. (36) berichteten in zwei älteren Studien für zwischen 1990-1993 bzw. 1990-1991 transplantierte Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 34% bzw. 37%, am Ende des ersten Jahres keine Abstoßung erlitten zu haben. Beide definieren Abstoßung als Biopsie  $\geq R2$  oder ein klinisches Ereignis, das eine Erhöhung der Immunsuppression erforderte, wobei der Prozentsatz von Biopsien  $\geq R2$  bei 60 bzw. 70% lag. Demnach lag die Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßung zu sein, nach der

Definition der vorliegenden Arbeit bei beiden im Bereich von ca. 60% und stimmt somit mit der in unserer Einrichtung beobachteten Wahrscheinlichkeit überein. Grimm et al. (21) und Zucker et al. (83) benutzten in zwei neueren Studien die histopathologische Definition einer Abstoßung als ISHLT Grad  $\geq R2$ , die auch in der vorliegenden Arbeit benutzt wurde. Grimm et al. (21) beobachteten bei 355 zwischen 1999 und 2001 transplantierten Patienten 55,6% frei von Abstoßung nach einem halben Jahr bei Cyclosporin basierter und 70% bei Tacrolimus basierter Immunsuppression. Zucker et al. (83) fanden bei zwischen 2000 und 2001 Transplantierten 42% bei Cyclosporin/MMF basierter Immunsuppression und 48% bei Sirolimus/Tacrolimus-basierter Immunsuppression frei von Abstoßung nach dem ersten Jahr. Im Vergleich mit diesen beiden Studien ist die in unserer Einrichtung beobachtete Wahrscheinlichkeit, frei von Abstoßung zu bleiben, etwas höher.

Vor dem Hintergrund, dass in der vorliegenden Arbeit alle Patienten ausgeschlossen wurden, die in den ersten 30 Tagen verstarben, muss erwähnt werden, dass keiner dieser Patienten eine Abstoßung  $\geq R2$  in einer Biopsie hatte. Der Anteil von Patienten mit Abstoßungen wurde durch den Ausschluss dieser Patienten also erhöht. Auf die Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßung zu sein, hätten die in den ersten 30 Tagen verstorbene Patienten nur eine geringe Auswirkung, da sie keine Abstoßung hatten und deswegen in der Analyse früh zensiert würden.

Zucker et al. (83) schlossen ebenso wie in der vorliegenden Studie alle Patienten aus, die in den ersten 30 Tagen verstarben. Kobashigawa et al. (36) und Grimm et al. (21) schlossen hingegen Patienten ein, die die ersten 30 Tage überlebt hatten. Dies führt durch das Einschließen von Patienten, die ohne Abstoßung verstarben, eher zu einer niedrigeren Abstoßungsrate. Kubo et al. (39) analysierten nur Patienten, die das erste Jahr überlebt hatten. Dies führt, aufgrund des Anteils Patienten, die im ersten Jahr an den Folgen der Abstoßung verstarben, eher zu einer niedrigeren Abstoßungsrate und zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, frei von Abstoßung zu sein. Im Vergleich zu den oben erwähnten Arbeiten ist der Anteil von Patienten mit Abstoßung in unserer Einrichtung also eher noch niedriger und die Wahrscheinlichkeit am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßung zu sein eher noch höher einzustufen.

#### *4.1.1.1 Wahrscheinlichkeit von Abstoßungen im Vergleich von Transplantationszeiträumen*

Die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung im ersten Jahr nahm in unserem Patientenkollektiv von den 1990-1993 transplantierten Patienten auf die 1994-1996 Transplantierten ab und anschließend bis zu den 2000-2003 Transplantierten wieder zu (siehe Seite 24).

Die anfängliche Abnahme der Wahrscheinlichkeit von Abstoßungen könnte auf einer Lernkurve beruhen, die in Bezug auf die Gesamtbehandlung Herztransplantierter zu einer besseren Überlebensrate seit 1990 geführt hat (74).

Als Grund für die Zunahme der Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung von 1994-1996 Transplantierten zu 2000-2003 Transplantierten kommt eine veränderte Zusammensetzung der Patienten mit Blick auf Grunderkrankungen in Frage. Für einen Einfluss der Grunderkrankungen der Empfänger spricht unter anderem, dass drei der vier Myokarditispatienten im letzten Zeitraum (2000-2003) transplantiert wurden. Auch Interobservervariabilität durch verschiedene hauptsächlich mit der Befundung betraute Pathologen kann zu dem Phänomen von unterschiedlichen Abstoßungsraten in verschiedenen Zeiträumen geführt haben. Als weiterer Faktor ist die zunehmende Organknappheit vorstellbar. Hierdurch könnten längere Ischämiezeiten entstehen (44). Längere Ischämiezeiten führen nach Kirklin et al. (33) zu mehr Abstoßungsreaktionen.

Die Zunahme nach 1996 steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Subherwal et al. (72), die eine stete Abnahme der Inzidenz von zellulären Abstoßungsreaktionen von 54% auf 5% zwischen 1990 und 2000 berichteten. Als Ursache führen die Autoren eine verbesserte Immunsuppression an. Auch Klingenberg et al. berichteten eine Abnahme der Inzidenz von Abstoßungsreaktionen zwischen 1989 und 1999 von 2,14 auf 0,3 pro Patient, ohne mögliche Ursachen zu benennen (34). Da die Immunsuppression in unserem Patientenkollektiv aus den unten (siehe Seite 59) angeführten Gründen keinen Einfluss auf die Abstoßungshäufigkeit hatte, ist die von Subherwal et al. postulierte Abnahme der Häufigkeit von Abstoßungen aufgrund veränderter Immunsuppression nicht zu erwarten. Im ISHLT-Bericht (74) wurden eine Abnahme durch Immunsuppression mit Tacrolimus aber sonst gleichbleibende Häufigkeiten beschrieben.

Die Frage nach den Ursachen für eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung kann mit der hier vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Da aber Transplantationen bei Hochrisiko-Empfängern und Empfängern mit seltenen Grunderkrankungen sowie die Zunahme der Organknappheit weltweite Phänomene sind (44), sollte die Entwicklung der Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen trotz verbesserter Immunsuppression weiterhin kritisch beobachtet werden.

#### *4.1.1.2 Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung*

In der vorliegenden Studie hatten jüngere Patienten und solche mit anderen Grunderkrankungen als DCM und KHK eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit, am Ende des ersten Jahres frei von Abstoßung zu sein (siehe Seite 22-25). Zwischen Patienten mit KHK und DCM bestanden keine Unterschiede. Auch die verwendete Immunsuppressionskombination und das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Zeit frei von Abstoßung.

Ein negativer Zusammenhang zwischen höherem Alter und Abstoßungshäufigkeit wird auch im ISHLT-Bericht deutlich, wobei zur Signifikanz dieses Zusammenhangs nichts berichtet wird (74). Auch Kubo et al. (39), John et al. (26) und andere (33, 37, 42) berichteten von einem signifikanten Einfluss des Alters auf die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung. Dieser Effekt ist vermutlich durch die niedrigere Immunaktivität älterer Empfänger bedingt, die unter anderem John et al. in ihrer Studie nachwies (26).

Über die Wahrscheinlichkeit von Abstoßungen nach Grunderkrankungen ist insgesamt wenig bekannt. Kirklin et al. (33) fanden keine Unterschiede in der Abstoßungshäufigkeit zwischen verschiedenen Grunderkrankungen. Aziz et al. (3) berichteten von einer höheren Inzidenz von Abstoßungen bei Patienten mit KHK gegenüber Patienten mit DCM, die in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt wurde. Außerdem hat eine Transplantation aufgrund von Myokarditis möglicherweise ein höheres Abstoßungsrisiko (50), ebenso Erkrankungen wie kongenitale Herzfehler, die zu häufigeren Operationen vor Transplantation führen (27). Insofern ist die höhere Abstoßungsrate bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen als DCM und KHK am ehesten auf den hohen Anteil von Myokarditispatienten sowie kongenitalen und Klappenerkrankungen zurückzuführen.



Der Einfluss des Empfängergeschlechts, der von den meisten genannten Autoren berichtet wurde (11, 33, 39), trat in dieser Arbeit nicht auf (siehe Seite 22). Eine Ursache könnte sein, dass die Zahl der Frauen in unserem Kollektiv klein war. Die vorherrschende Hypothese über die Ursache des Einflusses des Geschlechts ist, dass Frauen ebenso wie jüngere Menschen eine höhere Immunaktivität haben. Diese besteht vor allem bei Frauen mit vorhergehenden Schwangerschaften (11, 62). In der vorliegenden Arbeit wurde zwischen Frauen mit und ohne vorhergehende Schwangerschaften nicht unterschieden. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass kein Einfluss des Geschlechts gefunden wurde.

Zunächst ungewöhnlich erscheint die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Abstoßungshäufigkeit gefunden wurde (siehe Seite 22). Im ISHLT-Bericht (74) wurde ein signifikanter Unterschied von Tacrolimus basierter gegenüber Cyclosporin basierter Immunsuppression im Gesamtpatientenkollektiv beobachtet, während ein Unterschied zwischen Azathioprin und Mycophenolat Mofetil nur bei Frauen beobachtet wurde. Grimm et al. (21) berichteten eine geringere Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen bei Immunsuppression mit Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin. Insgesamt scheinen neuere Immunsuppressiva, vor allem Tacrolimus, zu selteneren Abstoßungen zu führen (18, 21, 35). In der vorliegenden Arbeit wurde Tacrolimus bei weniger als zehn Patienten verwendet und der Anteil weiblicher Patienten war gering. Diese geringen Zahlen erklären, warum kein Unterschied in der Abstoßungshäufigkeit festgestellt wurde.

#### *4.1.1.3 Weitere und späte Abstoßungen*

Die Häufigkeit von Abstoßungen nach dem ersten Jahr war in unserem Patientenkollektiv mit drei Abstoßungen im zweiten Jahr bei 212 Patienten (0,014 Episoden pro Patient) sehr niedrig (siehe Seite 21). Kubo et al. (39) beobachteten eine Häufigkeit von 0,18 Episoden pro Patient im zweiten Jahr nach Transplantation bei zwischen 1990 und 1993 Transplantierten. Klingenberg et al. (34) beobachteten 0,3 Episoden pro Patient im zweiten Jahr nach Transplantation bei zwischen 1986 und 2001 Transplantierten. Eine vorhergehende Abstoßung wurde von einigen Autoren als ein Risikofaktor für spätere Abstoßungen (>1 Jahr) beschrieben (33, 39). Da in unserem Patientenkollektiv Abstoßungen nach dem ersten Jahr nur noch bei Patienten vorkamen, die bereits eine Abstoßung erlitten hatten, können diese Ergebnisse bestätigt werden.

Die geringe Anzahl Abstoßungen nach dem ersten Jahr könnte auf eine gute Einstellung der Immunsuppression zurückzuführen sein. Möglicherweise wurden auch einige asymptomatische Abstoßungen durch unsere Biopsieschema nicht entdeckt. Nach einem Jahr ohne Abstoßungsreaktion werden Biopsien an unserer Einrichtung nur noch bei symptomatischen Patienten durchgeführt. Diese Praktik ist einerseits sicher, da asymptomatische Abstoßungen nach dem ersten Jahr nach Transplantation selten sind (66) und sich ohne negative Effekte zurückbilden (34). Andererseits ist es sinnvoll um durch Endomyokardbiopsien hervorgerufene Komplikationen wie eine Schädigung des Klappenapparates zu vermindern (22, 54).

Mehr als eine Abstoßung kam in unserem Patientenkollektiv bei 14% aller Patienten und damit ebenfalls selten vor (siehe Seite 25). Kobashigawa et al. (37) beobachteten bei 27% ihres Patientenkollektivs, das zwischen 1980 und 1990 Transplantierte umfasste, mehr als eine Abstoßung. Kubo et al. (39) beobachteten bei 22% ihres Patientenkollektivs, das zwischen 1990 und 1993 Transplantierte umfasste, mehr als eine Abstoßung. Die geringe Zahl zweiter Abstoßungen in unserem Patientenkollektiv könnte einerseits durch eine gute Immunsuppression nach einer ersten Abstoßung bedingt sein. Andererseits sind die beiden Vergleichsgruppen aus einem frühen Zeitraum und haben dadurch möglicherweise ein höheres Risiko für Abstoßungen.

#### **4.1.2 Überleben**

Da sich die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung auf den Einfluss von Abstoßungen auf das Überleben bezog, wurden nur Patienten berücksichtigt, die die ersten 30 Tage nach Transplantation überlebten. Hierdurch sollte der Einfluss der perioperativen Sterblichkeit verringert werden. Die Ein-, Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten lagen unter Ausschluss der in den ersten 30 Tagen verstorbenen Patienten bei 86%, 80%, 76% und 62% (siehe Seite 26).

Auch in einer sehr großen monozentrischen Studie der Universität Columbia mit 1084 Patienten wurden die Überlebensraten der Patienten untersucht, die die ersten 30 Tage überlebt hatten. Dort lagen die Ein-, Drei-, und Fünfjahresüberlebensraten mit 91%, 82%, und 77% leicht über den Überlebensraten in der vorliegenden Arbeit (17). Ohne die perioperative Sterblichkeit auszuschließen, beobachteten Robbins et al. (60) zwischen 1988 und 1999 an der Universität Stanford Ein-, Fünf-, und

Zehnjahresüberlebensraten von 85%, 68% und 46%. Die Sterblichkeit in den ersten 90 Tagen betrug 7%. Umgerechnet betragen also die Überlebensraten der Patienten, die die ersten 90 Tage überlebten 91,4%, 73,1% und 49,5%. Damit lagen die Überlebensraten der Patienten, die die ersten 30 Tage überlebt haben, abgesehen von der Einjahresüberlebensrate sicher unter unseren Überlebensraten. Eurotransplant (65) berichtete zwischen 1997 und 1999 eine Dreijahresüberlebensrate von 72% ohne Angaben zur Sterblichkeit der ersten 30 Tage, so dass eine Vergleichbarkeit nicht gewährleistet ist.

Zusätzlich wurde die auf ein Jahr konditionierte Überlebenszeit berechnet (siehe Seite 29-30). Auf ein Jahr konditioniert bedeutet, dass die Überlebensrate aller Patienten, die das erste Jahr überlebt haben, berechnet wird. Die mediane konditionierte Überlebenszeit lag in der vorliegenden Arbeit bei mindestens 15 Jahren. Auch vom ISHLT-Register (74) wurden zusätzlich zu den Gesamtüberlebenszeiten konditionierte Überlebenszeiten veröffentlicht, um das Überleben ohne den Einfluss der frühen Letalität untersuchen zu können. Die auf ein Jahr konditionierte mediane Überlebenszeit lag im ISHLT-Register bei 13 Jahren und damit deutlich unter der der vorliegenden Arbeit.

#### *4.1.2.1 Einfluss von Abstoßung*

Patienten mit Abstoßungen hatten (ohne Berücksichtigung der Letalität in den ersten 30 Tagen) ein geringere Überlebensraten (siehe Seite 30-31). Bei der dichotomen Einteilung in Abstoßung von Grad  $\geq R2$  und keine Abstoßung hatte eine Abstoßung in der multivariaten Analyse einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Zehnjahresüberleben, aber nicht auf das Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben. Außerdem hatte Abstoßung als einzige Variable in der multivariaten Analyse einen Einfluss auf das konditionierte Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberleben (siehe Seite 29-31).

In der Aufteilung nach Abstoßungsgraden (siehe Seite 35-36) hatten die 13 Patienten mit R0 als höchstem Abstoßungsgrad die schlechteste Überlebensrate. Dies lässt sich auf ein Artefakt durch die niedrige Biopsiezahl der früh verstorbenen Patienten zurückführen.

Von den übrigen Patienten hatten die mit R1 als höchstem Abstoßungsgrad die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit, gefolgt von Patienten mit R2. Patienten mit

Abstoßungsgrad R3 hatten die schlechteste Überlebensrate. Für die Zehnjahresüberlebensrate und das Gesamtüberleben waren alle Vergleiche signifikant. Für das Einjahresüberleben hatten Patienten mit einer Abstoßung vom Grad R3 als höchstem Abstoßungsgrad eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit R1 und R2. Zwischen Patienten mit R1 und R2 bestand für das Einjahresüberleben kein signifikanter Unterschied. Für das auf ein Jahr konditionierte Drei-, Fünf- und Zehnjahresüberleben hatten nur Patienten mit R2 als höchstem Abstoßungsgrad eine signifikant schlechtere Überlebensrate als Patienten mit R1. Die Zahl der Patienten mit einer Abstoßung R3, die das erste Jahr überlebten, war mit sieben vermutlich zu klein, um statistisch signifikante Unterschiede festzustellen.

Damit ist anzunehmen, dass schwere Abstoßungen von Grad R3 vor allem das Kurzzeitüberleben und mittelschwere Abstoßungen von Grad R2 vor allem das Langzeitüberleben ungünstig beeinflusst haben.

Abstoßung als eine frühe Todesursache findet sich in vielen Publikationen (17, 27, 60). Laut ISHLT-Bericht (74) ist sie die Ursache von 12% aller Todesfälle zwischen 30 Tagen und einem Jahr. Eine Abstoßung als Todesursache müsste sich in unserem Patientenkollektiv vor allem im ersten Jahr nach Transplantation bemerkbar machen, da Abstoßungen nach dem ersten Jahr in unserem Kollektiv selten waren. Dies erscheint als wahrscheinlichste Erklärung für das schlechte Einjahresüberleben von Patienten mit schweren Abstoßungen (R3). Mittelschwere Abstoßungen (R2) wirkten sich in unserem Kollektiv vor allem auf das Langzeitüberleben aus. Dies lässt sich durch direkten Tod durch Abstoßung nicht erklären.

In der Literatur wird der Effekt von Abstoßungen auf das Langzeitüberleben unterschiedlich beurteilt. Im Widerspruch zu der hier vorliegenden Arbeit fanden Marelli et al. (42) und McCarthy et al. (45) (beide berücksichtigten auch die Letalität der ersten 30 Tage) keinen Zusammenhang zwischen Langzeitüberleben und Abstoßung. Sie führten dies auf eine frühe Diagnose, eine gute Immunsuppression und ein gutes Infektionsmanagement zurück.

Im ISHLT-Bericht (74) und bei vielen anderen Autoren (57, 69) wird das schlechtere Überleben von Patienten mit Abstoßungen bestätigt. Taylor et al. (74) und Stoica et al. (69) wiesen einen Zusammenhang mit dem Überleben bei Patienten nach, die das erste Jahr bereits überlebt hatten. Radovancevic et al. (57) verglichen eine Gruppe von

zwischen dem zweiten und dem sechsten Jahr Verstorbenen mit einer Gruppe von mehr als zehn Jahre Überlebenden. Die zweite Gruppe hatte signifikant weniger Abstoßungen. Dies stimmt mit unserer Studie überein, in der der Einfluss von Abstoßungen vor allem für das Langzeitüberleben signifikant war.

Als Ursache für den negativen Einfluss einer Abstoßung auf das Langzeitüberleben kommt zum einen eine verstärkte Immunsuppression bei Patienten mit Abstoßungen in Frage, die zu einem erhöhten Risiko für Infektionen, Malignomen und anderen unerwünschten Wirkungen führt (35). Zum anderen hatten Patienten mit Abstoßungen eine schlechtere diastolische Funktion (siehe Seite 66-68), die zu einer häufigeren diastolischen Herzinsuffizienz führt (77), und vermehrt Trikuspidalinsuffizienzen. Beides beeinträchtigt das Überleben von herztransplantierten und „normalen“ Personen (5, 20, 61).

Als ein weiterer Faktor für das schlechtere Überleben von Patienten mit Abstoßung wird ein positiver Zusammenhang zwischen zellulärer Abstoßung und Transplantatvaskulopathie angenommen (46, 69, 74). Im ISHLT-Bericht (74) wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abstoßung und Transplantatvaskulopathie bei Patienten, die das erste Jahr überlebt hatten, beobachtet. Stoica et al. (69) fanden in einer Untersuchung von 489 Patienten, die das erste Jahr überlebt hatten, ein relatives Risiko von 1,1 pro Abstoßungsepisode vom Grad  $\geq R2$ . Kfoury et al. (30) postulierten hingegen, dass kein Zusammenhang zwischen zellulären Abstoßungen und Überleben, sondern ausschließlich ein Zusammenhang zwischen humoralen Abstoßungen und Überleben besteht. Allerdings gingen diese Autoren von zellulären Abstoßungen ab Grad R1 aus. Dadurch waren in der Studie von Kfoury et al. (30) die Patientenzahlen ohne jegliche Abstoßung sehr niedrig. Auch die anderen oben genannten Autoren (46, 69, 74) beobachteten einen Zusammenhang erst ab Grad R2.

Der Weg von mehr Abstoßungen zur Transplantatvaskulopathie führt vermutlich über Entzündungsmediatoren zu Endothelthelschädigung, Myofibroblastenproliferation und Fibrose und dadurch zu einer Intimaverdickung (4, 46). Da die Transplantatvaskulopathie vor allem im späteren Verlauf der Transplantationen eine Rolle spielt, scheint dies als eine Ursache für den Einfluss von Abstoßungen auf das Langzeitüberleben plausibel.

#### 4.1.2.2 Einfluss des Alters

Ältere Menschen hatten, ohne Berücksichtigung der Sterblichkeit der ersten 30 Tage, eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe Seite 32). Dieser negative Einfluss des Alters auf das Ein- und Dreijahresüberleben war im univariaten (Seite 27) und im multivariaten Modell (Seite 28-29) signifikant, also unabhängig von der geringeren Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung. Für das Fünfjahresüberleben zeigte sich in beiden Modellen eine nicht signifikante Tendenz für einen negativen Einfluss des Alters. Für das Zehnjahresüberleben zeigte sich im univariaten Modell ohne Berücksichtigung der Abstoßung ebenfalls eine Tendenz für einen negativen Einfluss des Alters; dieser Einfluss wurde im multivariaten Modell unabhängig von der Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung signifikant. Die geringere Abstoßungswahrscheinlichkeit älterer Patienten scheint somit vor allem eine Auswirkung auf das Langzeitüberleben zu haben.

Dies steht im teilweisen Widerspruch zu den Ergebnissen von John et al. (26), die allerdings die Letalität der ersten 30 Tage mit berücksichtigten. Die Autoren teilten die Patienten in drei Altersgruppen: jünger als 18, zwischen 18 und 60 und über 60. Sie beobachteten zwar ebenfalls weniger Abstoßungen bei älteren Patienten, aber ein besseres Überleben in den ersten drei Monaten nach Transplantation bei gleichem Fünfjahresüberleben. Marelli et al. (42) fanden unter Berücksichtigung der Sterblichkeit der ersten 30 Tage für Patienten über 61 Jahren ebenfalls eine geringere Abstoßungswahrscheinlichkeit ohne erhöhte Sterblichkeit. McCarthy et al. (45) – mit einer Einteilung in Zehnjahres-Gruppen – und Juffe et al. (28) – mit einer Einteilung in drei Gruppen: jünger als 50, 50-60, und älter als 60 Jahre – fanden ebenfalls kein erhöhtes Risiko älterer Patienten bei Berücksichtigung der Sterblichkeit der ersten 30 Tage.

Bestätigt wird das schlechtere Überleben von älteren Patienten bei anderen Autoren. Borkon et al. (9) beobachteten unter Ausschluss der Letalität der ersten 30 Tage ein schlechteres Überleben für Patienten über 55 Jahren, bei allerdings gleichen Abstoßungshäufigkeiten. Unter Berücksichtigung der Letalität der ersten 30 Tage beobachteten Smits et al. (65) mit einer Einteilung in 4 Gruppen – 16-40, 41-55, 56-65 unter älter als 65 – ebenso wie das ISHLT-Register (74) mit einem kontinuierlichen Altersspektrum eine höhere Sterblichkeit älterer Patienten.

Die hier vorliegende Arbeit unterstützt die These, dass ältere Empfänger ein geringeres Abstoßungsrisiko haben. Dieses geringere Abstoßungsrisiko reduzierte ohne Berücksichtigung der Sterblichkeit der ersten 30 Tage den negativen Effekt des Alters auf das Zehnjahresüberleben auf eine Tendenz.

Als Ursache eines geringeren Überlebens älterer Empfänger führen Marelli et al. ein höheres Operationsrisiko und einen höheren Anteil an KHK Patienten an (42). Da in der vorliegenden Arbeit das Operationsrisiko ausgeschlossen war und durch das multivariate Modell für die Diagnose korrigiert wurde, ist davon auszugehen, dass noch weitere Ursachen für ein geringeres Überleben älterer Patienten bestehen. Die Annahme, dass das höhere Risiko älterer Menschen in der grundsätzlich niedrigeren Überlebensrate älterer Menschen bedingt sei, wird dadurch widerlegt, dass vor allem das frühe Überleben betroffen ist. Eher wahrscheinlich scheint die Annahme von Borkon et al. (9), die von einer höheren Infektionsrate ausgehen. Eine weitere mögliche Ursache ist ein höheres Risiko für Transplantatvaskulopathie (42, 46, 69).

#### *4.1.2.3 Einfluss der Grunderkrankung*

Andere Grunderkrankungen als KHK und DCM führten zu einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit (siehe Seite 33). Dabei war der Einfluss der Grunderkrankung auf das Ein- und Dreijahresüberleben von einer Abstoßung unabhängig (siehe Seite 26-29). Der Einfluss auf das Zehnjahresüberleben war im Modell mit Berücksichtigung der Abstoßungswahrscheinlichkeit nicht signifikant und somit hauptsächlich durch eine höhere Wahrscheinlichkeit von Abstoßungen bedingt.

Zwischen KHK und DCM Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede im Überleben festgestellt (siehe Seite 33). Dies steht im Widerspruch zum ISHLT-Bericht (74) und einigen anderen Arbeiten (3, 9, 17, 27, 43), die einen Überlebensnachteil bei Patienten mit einer KHK als Grunderkrankung fanden. Martinelli et al. (43) beobachteten, dass dies vor allem mit einer hohen frühen Letalität zusammenhängt. Da die ersten 30 Tage in dieser Arbeit nicht mit berücksichtigt wurden, könnte dies die Ursache dafür sein, dass kein Unterschied zwischen Patienten mit KHK und DCM gefunden wurde. Dies wird Unterstützt durch eine andere Arbeit unserer Einrichtung, in der bei Berücksichtigung der ersten 30 Tage ein schlechteres Überleben der Patienten mit KHK beobachtet wurde (59). Es steht allerdings weiterhin im Widerspruch zu Edwards et al. (17) und Borkon et al. (9), die mit Ausschluss der in

den ersten 30 Tagen verstorbenen einen Überlebensnachteil von Patienten mit KHK beobachteten. Im ISHLT-Bericht (74) wurde ein Überlebensnachteil für das Einjahresüberleben in allen Zeiträumen, für das konditionierte Fünfjahresüberleben aber nur für den Zeitraum 1994-1996 und nicht für den Zeitraum 1997 bis 2000 beobachtet. Für Patienten mit anderen Grunderkrankungen ist bei einer großen Heterogenität dieser Gruppe das Überleben in der Literatur geringer (27, 65). Die Ursachen dürften in etwa den Ursachen für mehr Abstoßungen entsprechen (siehe Seite 58-60), außerdem ist die Erfahrung mit Patienten, die auf Grund seltener Grunderkrankungen transplantiert wurden, geringer.

#### **4.1.3 Transplantatfunktion**

##### *4.1.3.1 systolische und diastolische Funktion*

Die systolische Funktion war bei Patienten mit und ohne Abstoßung insgesamt gut und unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. Diese Beobachtungen decken sich mit Beobachtungen in der Literatur (4, 38, 71).

Beide Gruppen wiesen Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung auf (31), diese war bei Patienten mit Abstoßungen verstärkt (siehe Seite 31-43). A-Welle und Dezelerationszeit lagen im unteren Normbereich; isovolumetrische Relaxationszeit, E/A und E-Welle lagen über der Norm, die gesamt-diastolische Funktion war mittelgradig gestört. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Abstoßungen bestanden für alle diastolischen Funktionsparameter außer der A-Welle. In den ersten beiden Jahren waren bei Patienten mit Abstoßungen die Geschwindigkeit der E-Welle signifikant höher und die isovolumetrische Relaxationszeit signifikant kürzer als bei Patienten ohne Abstoßung. Dabei traten signifikante Unterschiede ab dem zweiten Quartal auf. Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser und linksventrikuläre Masse waren im fünften Jahr signifikant vermindert (siehe Seite 38-39). Im Gesamtmittel der Jahre 2-10 (siehe Seite 37) waren zusätzlich eine verkürzte Dezelerationszeit, ein erhöhtes E/A-Verhältnis und eine schlechtere gesamt-diastolische Funktion der Patienten mit Abstoßung gegenüber Patienten ohne Abstoßung signifikant. Die bei Patienten mit Abstoßungen erhöhte Geschwindigkeit der E-Welle und die verminderte isovolumetrische Relaxationszeit, ebenso die Unterschiede in E/A-Verhältnis und Dezelerationszeit sprechen für einen erhöhten Druck im linken Vorhof,



der als Zeichen für eine Verminderung der Ventrikelcompliance einzuordnen ist (20, 31). Auch ein geringerer linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser passt zu einer verminderten Ventrikelcompliance (2, 64). Als Ursache für die Verminderung der Ventrikelcompliance kommt erstens eine Restriktion durch erhöhte Myokardsteifheit und zweitens eine restriktive Perikarditis in Frage.

In der Literatur wurden Störungen der diastolischen Funktion *während* einer Abstoßung häufig beschrieben (1, 10, 64, 73). Die Autoren nehmen als Ursache der diastolischen Funktionsstörung eine vermehrte Myokardsteifheit an, die durch eine Infiltration des Myokards mit Entzündungszellen, ein durch Leukozytenzytokine verursachtes interstitielles Ödem und Myozytennekrosen hervorgerufen wird (1, 64). Aber auch ein während einer Abstoßungsreaktion im ersten Jahr nach Transplantation häufigerer Perikarderguss könnte zu einer Störung der diastolischen Füllung führen (10).

Mit der Funktion *nach* einer Abstoßung, die im Zentrum der hier vorliegenden Arbeit steht, beschäftigt sich nur eine ältere Studie von Skowronski et al. (64). Die Autoren zeigten einen Anstieg des rechtsventrikulären diastolischen Drucks, der rechtsventrikulären Füllungsrate und eine Minderung der rechtsventrikulären Compliance während Abstoßungsepisoden. Sie wiesen nach, dass diese Veränderungen nach Resolution der Abstoßungsreaktion persistierten. Außerdem zeigten sie einen verminderten links- und rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Störung der diastolischen Füllung waren Ausgangspunkt weiterer Studien (4, 61, 77). Valentine et al. (77) und Aziz et al. (4) fanden als einzige Einflussvariable vermehrte Abstoßungsreaktionen, während Ross et al. (61) keine signifikanten Unterschiede in der Abstoßungshäufigkeit fanden.

Als Ursache für die diastolische Funktionsstörung bei Patienten auch nach Abstoßungsreaktionen gingen die Autoren von einer durch die Abstoßung ausgelösten Myokardfibrose aus, (4, 64, 77) die zu einem der restriktiven Kardiomyopathie ähnlichen Füllungsmuster führt. Skowronski et al. (64) führten diese Myokardfibrose hauptsächlich auf Myozytennekrosen während Abstoßungen zurück, und hielten eine Schädigung durch Leukozytenzytokine für reversibel. Aziz et al. (4) fanden zusätzlich zu einer erhöhten Abstoßungsrate bei Patienten mit beeinträchtigter diastolischer Füllung einen erhöhten TGF- $\beta$  Spiegel, auch nach Rückbildung der Abstoßungsreaktion. Sie schlossen daraus, dass TGF- $\beta$  über

Myofibroblastenproliferation und Stimulation der Kollagensynthese zu einer vermehrten Myokardfibrose führt. Als weitere Gründe für eine vermehrte Steifheit des Myokards kommen perioperative Ischämie, arterielle Hypertonie und Cyclosporin induzierte Fibrose in Frage (4, 61, 64, 77). Letztgenannte Ursachen würden bei Patienten mit und ohne Abstoßungen gleichermaßen auftreten.

Eine andere mögliche Ursache für eine Störung der diastolischen Funktion ist eine konstriktive Perikarditis, die als Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen bekannt ist, und auch bei herztransplantierten Patienten vorkommt (2, 58). Dies wäre bei Patienten mit und ohne Abstoßungen gleichermaßen zu erwarten. Allerdings könnten immunologische Prozesse während der Abstoßungsreaktion eine begleitende Perikarditis hervorrufen (10), die zu verstärkten Adhäsionen zwischen Spenderherz und Perikard führen kann (58).

Die hier vorliegende Arbeit unterstützt die Annahme einer durch inflammatorische Phänomene hervorgerufenen diastolischen Dysfunktion, da diese bei Patienten mit Abstoßungen ausgeprägter war.

Die hämodynamischen Unterschiede waren im fünften Jahr nicht mehr signifikant, während der Unterschied im linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser erst im fünften Jahr auftrat. Im zehnten Jahr bestanden keine signifikanten Unterschiede bei echokardiographischen Parametern. Einzig für die Trikuspidalinsuffizienz bestanden im zehnten Jahr noch Unterschiede (siehe Seite 68-71). Als Ursache für die Angleichung von Patienten mit und ohne Abstoßung könnte eine Verbesserung der ventrikulären Funktion von Patienten mit Abstoßung oder eine Verschlechterung der Funktion von Patienten ohne Abstoßung angenommen werden. Ersteres ist eher unwahrscheinlich, da eine myokardiale Fibrose sich nicht zurückbilden wird. Eine Verschlechterung der Funktion von Patienten ohne Abstoßungen ist sicher denkbar, allerdings würde sich in diesem Fall die Funktion bei Patienten mit Abstoßungen ebenso weiter verschlechtern. Am wahrscheinlichsten ist daher, dass die Patienten mit einer stärker beeinträchtigten diastolischen Funktion früher versterben, und deswegen die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Abstoßung später geringer sind. Diese Annahme wird gestützt von Ross et al., die eine geringere Überlebenszeit von Patienten mit diastolischer Dysfunktion für herztransplantierte Patienten feststellten (61). Auch bei nicht

herztransplantierten Patienten geht eine diastolische Funktionsstörung mit einer erhöhten Letalität einher (20).

#### 4.1.3.2 Klappenvitien

Die Häufigkeit von Taschenklappeninsuffizienzen war bei Patienten mit und ohne Abstoßung gleich. Segelklappenvitien jedoch kamen bei Patienten mit Abstoßungen signifikant häufiger vor (siehe Seite 43-47). Für die Trikuspidalklappe traten im ersten, zweiten und zehnten Jahr nach Transplantation bei Patienten mit Abstoßung häufiger Insuffizienzen auf. Für die Mitralklappe traten signifikant häufigere Insuffizienzen nur im zweiten Jahr auf. Außerdem waren mittlere bis schwere Trikuspidalinsuffizienzen bei Patienten mit mehr als einer Abstoßung und bei Patienten mit mehr als 25 Biopsien signifikant häufiger.

Die Häufigkeit von 26% mittlerer und schwerer Trikuspidalinsuffizienzen entsprach der Häufigkeit von 25%, die Ngyuen et al. (54) bei Benutzung der gleichen Schweregradeinteilung fanden. In anderen Studien wurde eine andere Schweregradeinteilung benutzt – mittel ab 25% und schwer ab 50% Jet-Area –, so dass die Daten nicht exakt vergleichbar sind; dort lagen die Inzidenzen von mittleren bis schweren Insuffizienzen zwischen 21% und 85% (6, 22, 24, 41, 81).

In der vorliegenden Arbeit fand sich eine Abnahme der Häufigkeit von Trikuspidalinsuffizienzen vom ersten auf das zweite Jahr, danach blieb die Häufigkeit gleich. Dies steht im Gegensatz zu den Feststellungen von Hausen et al. (22), die einen Anstieg von 30% im ersten Jahr auf 80% im fünften Jahr fanden, und Lo et al. (41), die einen Anstieg von 26% auf 61% fanden. Aziz et al. (6) fanden in ihrer Studie von 1999 eine im ersten Jahr zunehmende und dann eine gleichbleibende Häufigkeit von 30% bei bicavaler Operationstechnik.

Als Risikofaktoren für Klappeninsuffizienzen werden neben biatrialer Operationstechnik, Größenmissverhältnis von Spender- und Empfängerherzen und der präoperativen Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands vor allem die Häufigkeit der Abstoßungen und der Biopsien diskutiert (41).

Lo et al. (41) fanden in einer Studie mit 39 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Biopsien und dem Auftreten einer Trikuspidalinsuffizienz, aber keinen Zusammenhang mit der Häufigkeit der Abstoßungen. Nguyen et al. (54) fanden in einer Studie mit 101 Patienten einen

Zusammenhang zwischen Biopsiehäufigkeit und Trikuspidalinsuffizienzen, wobei sie einen signifikanten Zusammenhang ab 31 Biopsien beschrieben. Auf die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen gingen sie nicht ein. Aziz et al. (4) fanden in einer 2003 veröffentlichten Studie mit 238 Patienten keinen Zusammenhang zwischen Biopsiehäufigkeit und Trikuspidalinsuffizienzen, wie sie ihn in einer früheren Studie (6) (1999) mit 249 Patienten noch beschrieben hatten, sondern nur zwischen Abstoßung und Trikuspidalinsuffizienzen. Hausen et al. (22) fanden einen Zusammenhang sowohl zwischen Biopsiehäufigkeit und Trikuspidalinsuffizienz als auch zwischen Abstoßungshäufigkeit und Trikuspidalinsuffizienz, wobei Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz im Mittel  $29 \pm 9$  Biopsien und  $2,5 \pm 2,3$  Abstoßungsepisoden aufwiesen. Der Einfluss der Biopsiehäufigkeit scheint erst ab einer hohen Zahl Biopsien relevant zu werden. Yankah et al. (82) hatten in ihrem Patientenkollektiv einen relativ niedrigen Prozentsatz von 5,6% mittlerer bis schwerer Insuffizienzen. Sie führten dies auf eine Reduktion der Zahl der Biopsien durch nichtinvasives Monitoring zurück.

Als Ursache für den Zusammenhang von Trikuspidalinsuffizienzen und Anzahl der Biopsien gehen viele Autoren von einer Schädigung der Chordae tendinae durch die Biopsien aus. Durch diese Schädigung, kommt es zu flatternden Segeln und einer nicht mehr dicht schließenden Klappe. Diese Annahme wurde von mehreren Autoren untersucht. Mielniczuk et al. (49) fanden neun Patienten mit Nachweis von Stücken von Chordae tendinae in einer Biopsie, von denen sieben nach dieser Biopsie einen Anstieg des Schweregrades der Trikuspidalinsuffizienz zeigten. Lo et al. (41) fanden eine Zunahme der Trikuspidalinsuffizienz bei sechs von acht Patienten mit kleinen Rissen der Chordae und bei sieben von zehn Patienten mit einem flatternden Segel nach Biopsie. Williams et al. (81) fanden flatternde Klappensegel bei neun von 23 Patienten mit einer mittleren bis schweren Trikuspidalinsuffizienz, ohne Zusammenhang mit der Häufigkeit der Biopsien. Huddleston et al. (24) fanden bei 21% der Patienten mittlere bis schwere Trikuspidalinsuffizienzen, von denen 31% ein flatterndes Klappensegel aufwiesen. Hausen et al. (22) fanden 8% Klappenschäden bei Patienten mit leichter oder ohne Trikuspidalinsuffizienz und 18% Klappenschäden bei Patienten mit schweren Insuffizienzen.

Der Pathomechanismus für die Auslösung einer Klappeninsuffizienz durch eine Abstoßung ist noch nicht geklärt. Aziz et al. (6) gingen davon aus, dass sich während

einer Abstoßungsreaktion ein Klappenödem bildet und die Schließung der Klappe behindert. Vorstellbar ist, dass es in der Folge der Entzündung bei einer Abstoßungsreaktionen zu einer Verdickung der zarten Klappen kommt.

Alle oben genannten Studien gingen von Patienten mit und ohne Trikuspidalinsuffizienzen aus und suchten dann nach Unterschieden zwischen diesen Gruppen. In der vorliegenden Arbeit waren hingegen Patienten mit und ohne Abstoßungen der Ausgangspunkt. Es konnte bestätigt werden, dass bei häufigeren Biopsien häufiger Trikuspidalinsuffizienzen auftreten, da es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Abstoßungszahl und Biopsiezahl gab (siehe Seite 47). Dennoch scheinen auch immunologische Faktoren eine Rolle zu spielen, da bei Patienten mit Abstoßungen Insuffizienzen auch an der Mitralklappe gehäuft auftraten (Seite 44), die einer mechanischen Schädigung bei Biopsien nicht ausgesetzt sind. Da aber Abstoßungshäufigkeit und Biopsiehäufigkeit zur Zeit eng zusammenhängen, ist es schwer möglich, den Einfluss der beiden Faktoren voneinander zu trennen.

#### **4.1.4 Evaluation der Echokardiographie für die Diagnose einer akuten zellulären Abstoßung**

Die Frage, ob sich M-Mode- und Doppler-Echokardiographie für die Diagnose einer akuten Abstoßung eignen, kann auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit eindeutig verneint werden. Obwohl es während einer Abstoßung zu Beeinträchtigungen der diastolischen Funktion und zur Zunahme der Dicke der Linksventrikulären Hinterwand kam, war die errechnete Sensitivität und Spezifität dieser Veränderungen für die Diagnose einer Abstoßung nach keinem der geprüften Modelle ausreichend (siehe Seite 48-53).

Dies bestätigt die Ergebnisse von vier Übersichtsarbeiten. Mena et al. (48) stellten in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass ein einzelner Doppler-echokardiographischer Parameter oder die Veränderung eines Parameters von einer Untersuchung zur nächsten in keiner Studie ausreichende Sensitivität und Spezifität erreichte. Auch drei weitere Übersichtsarbeiten stellten fest, dass aktuelle Studien keine ausreichenden Belege bieten, um die Echokardiographie für die alleinige Diagnose einer Abstoßungsreaktion zu verwenden (47, 51, 56).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen auch mit einer Studie von Sun et al. (73) überein, die mit 264 Patienten als einzige eine ähnlich hohe Patientenzahl wie die

vorliegende Arbeit erreichte. Die Autoren verwendeten einen Score aus verschiedenen echokardiographischen Parametern, die zwischen Untersuchungen mit und ohne Abstoßungen signifikante Unterschiede ergeben hatten. Sensitivität und Spezifität von 57% und 54% waren nicht ausreichend, um auf Endomyokardbiopsien zu verzichten.

Von den Studien, die die Verwendung der Echokardiographie befürworteten, erreichten lediglich Cilberto et al. (10) mit 130 Patienten eine hohe Patientenzahl. Sie verwendeten einen Score aus einer Abnahme der isovolumetrischen Relaxationszeit um mindestens 20%, einer Abnahme der Druckhalbierungszeit (Pressure Half Time) um mindestens 20%, einer Zunahme der Summe aus der Breite der Hinterwand und des interventrikulären Septums im Vergleich zur Voruntersuchung um mindestens 4mm, einer erhöhten Echogenität des Myokards, dem Auftreten oder der Zunahme eines Perikardergusses und einer Abnahme der Ejektionfraktion um mindestens 10%. Basierend auf einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 98% schlugen sie eine Reduzierung von Biopsien mit Hilfe der Echokardiographie vor.

Trotzdem kann mit Blick auf die übrige Literatur und die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit auch von einer Reduktion der Biopsien durch die Doppler-Echokardiographie abgeraten werden. Dennoch sollte bei Veränderung der diastolischen Füllung ein besonderes Augenmerk auf eine mögliche Abstoßung gerichtet werden.

Ursachen für die geringe Reliabilität der Echokardiographie für die Diagnose einer Abstoßung sind einerseits in einer hohen Intra- und Intersubjektvariabilität zu suchen. Diese werden dadurch bedingt, dass die linksventrikuläre Füllung neben der Ventrikelcompliance von vielen anderen Faktoren abhängt. Zu diese Faktoren gehören Herzfrequenz, Vor- und Nachlast, rechtsventrikuläre Funktion und intrathorakaler Druck (2, 76). Andererseits trägt eine hohe Interobservervariabilität (47, 55) zu einer geringeren Reliabilität der Methode bei. Ein zusätzlich komplizierender Faktor ist, dass die linksventrikuläre Füllung bei vielen transplantierten Patienten auf Grund der veränderten Vorhofmorphologie beeinträchtigt ist.

Die Entwicklung anderer Verfahren wie Gewebedoppler und akustisch quantifizierter Doppler bleibt abzuwarten und war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

## 4.2 Studiengrenzen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Erhebung. Daher standen trotz umfangreicher Recherche nicht für alle Patienten alle Variablen zur Verfügung.

Bei der Untersuchung von Einflussfaktoren auf Abstoßung und Überleben wurden nicht alle aus der Literatur bekannten Variablen berücksichtigt, wie unter anderem quantitative Immunsuppression, CMV-Mismatch, HLA-Übereinstimmungen, Ischämiezeit und ventrikuläre Unterstützungssysteme. Auch erfolgte keine Auswertung der humoralen Abstoßung.

Eine weitere mögliche Quelle für Ungenauigkeiten waren verschiedene Untersucher sowohl in der Pathologie als auch in der Echokardiographie. Da für beide Verfahren hohe Interobservervariabilitäten existieren, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Des Weiteren wurden im Verlauf der Studie zunehmend verbesserte Geräte-Generationen eingesetzt.

Rückschlüsse aus den gefunden Korrelationen auf Ursache und Wirkung wurden nur sehr vorsichtig gezogen.

## 4.3 Fazit und Ausblick

Die Untersuchung zeigte, dass Patienten mit Abstoßungsreaktionen eine geringere Überlebensrate hatten. Dabei hatten schwere Abstoßungen vom Grad R3 besonders Einfluss auf das Einjahresüberleben und mittlere Abstoßungen vom Grad R2 besonders auf das Langzeitüberleben. Außerdem wiesen Patienten mit Abstoßungen auch noch im zweiten Jahr eine schlechtere diastolische Funktion und mehr Klappeninsuffizienzen auf. Beides sind sowohl bei herztransplantierten als auch bei normalen Patienten Risikofaktoren für das Überleben und werden das Überleben der Patienten mit Abstoßungen beeinträchtigt haben.

Als Risikofaktoren für eine Abstoßungsreaktion fielen in unserem Patientenkollektiv geringeres Alter und andere Grunderkrankungen als DCM und KHK auf.

Außerdem wurde nachgewiesen, dass die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen in unserem Patientenkollektiv nicht abgenommen, sondern seit Mitte der 90er wieder leicht zugenommen hatte, obwohl sie im internationalen Vergleich im unteren Bereich lag. Klare Ursachen für diese Zunahme fanden sich nicht. Die Kontrolle von zellulären

Abstoßungsreaktionen sollte weiterhin mit im Mittelpunkt der Nachsorge stehen, vor allem bei Patienten mit einem höheren Risiko.

Ältere Patienten hatten trotz weniger Abstoßungen eine geringere Überlebensrate nach einem und drei Jahren; nach zehn Jahren hatten sie, bedingt durch eine geringere Abstoßungsrate, keine signifikant geringere Überlebensrate. Patienten mit anderen Grunderkrankungen als DCM und KHK hatten eine geringere Überlebensrate, wobei die geringere Langzeitüberlebensrate durch vermehrte Abstoßungen mitverursacht wurde. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit reichen nicht aus, um von der Transplantation bei Empfängern mit seltenen Grunderkrankungen und höherem Alter abzuraten, sollten aber dazu führen, diesen Risikofaktor in der Nachsorge zu berücksichtigen und bei der Auswahl dieser Empfänger bezüglich zusätzlicher Risikofaktoren vorsichtig zu sein.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass die Diagnose einer Abstoßungsreaktion durch die Echokardiographie nicht zuverlässig getroffen werden kann. Die Ergebnisse echokardiographischer Untersuchungen zur Abstoßung eines transplantierten Herzens sollten im klinischen Alltag mit Vorsicht interpretiert werden.

An diese Arbeit könnte Studien anschließen, die weitere Risikofaktoren für Abstoßungen – wie Ischämiezeiten oder HLA- Mismatch – untersuchen, um Patienten mit einem besonderen Risikoprofil herauszufinden. Diese könnte sowohl retrospektiv wie auch prospektiv durchgeführt werden. Retrospektiv kann vielleicht geklärt werden, warum die Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen in unserem Patientenkollektiv seit Mitte der 90er Jahre wieder zunimmt. Auch eine Untersuchung zu Häufigkeit, Risikofaktoren und Verlauf von humoralen Abstoßungen wäre wünschenswert, um dieses noch unzureichend erforschte Phänomen zu erhellen. Außerdem könnten weitere hämodynamische Parameter wie Links- und Rechtsherzkatheterdaten Berücksichtigung für den Verlauf von Patienten mit und ohne Abstoßungen finden.

Um die invasive Methode der Endomyokardbiopsie abzulösen, sollte weiter nach validen nichtinvasiven Methoden für die Diagnose einer Abstoßungsreaktion gesucht werden. Hierbei sollten allerdings andere Methoden als die Echokardiographie im Zentrum stehen.



Da retrospektive Analysen trotz aller methodischen Einschränkungen wichtige Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern können, sollte die Möglichkeit der kontinuierlichen Erfassung der Messdaten in Datenbanken genutzt werden, um möglichst vollständige Daten für solche Untersuchungen zur Verfügung zu haben. Davon wäre langfristig eine weitere Verbesserung Patientenversorgung und Qualitätskontrolle zu erwarten.

## 5. Literaturverzeichnis

- (1) Amende I, Simon R, Seegers A, Daniel W, Heublein B, Hetzer R, Haverich A, Hood WP Jr, Lichtlen PR, Schutzenmeister R (1990) Diastolic dysfunction during acute cardiac allograft rejection. *Circulation* 81: III66-70
- (2) Asher CR, Klein AL (2002) Diastolic heart failure: restrictive cardiomyopathy, constrictive pericarditis, and cardiac tamponade: clinical and echocardiographic evaluation. *Cardiol.Rev.* 10: 218-229
- (3) Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N (2001) Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J.Heart Lung Transplant.* 20: 525-533
- (4) Aziz TM, Burgess MI, Haselton PS, Yonan NA, Hutchinson IV (2003) Transforming growth factor beta and diastolic left ventricular dysfunction after heart transplantation: echocardiographic and histologic evidence. *J.Heart Lung Transplant.* 22: 663-673
- (5) Aziz TM, Saad RA, Burgess MI, Campbell CS, Yonan NA (2002) Clinical significance of tricuspid valve dysfunction after orthotopic heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 21: 1101-1108
- (6) Aziz TM, Burgess MI, Rahman AN, Campbell CS, Deiraniya AK, Yonan NA (1999) Risk factors for tricuspid valve regurgitation after orthotopic heart transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 68: 1247-1251
- (7) Berwing K, Friedl A, Schaper J, Huth C, Schwarz T, Klovekorn WP, Schlepper M (1994) Doppler and echocardiography parameters in detection of acute graft rejection after heart transplantation. *Z.Kardiol.* 83: 225-233
- (8) Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A (1990) A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 9: 587-593
- (9) Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG, Bresnahan DR,Jr, Genton RE, Gorton ME, Long ND, Magalski A, Porter CB, Reed WA, Rowe SK (1999) An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J.Heart Lung Transplant.* 18: 668-674
- (10) Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E, Bonacina E, Anjos MC, Danzi G, Colombo P, Frigerio M, Alberti A, De Vita C (1994) Acute rejection after heart transplantation: noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 23: 1156-1161
- (11) Cotts WG, Johnson MR (2001) The challenge of rejection and cardiac allograft vasculopathy. *Heart Fail.Rev.* 6: 227-240

- (12) Dandel M, Hummel M, Meyer R, Muller J, Kapell S, Ewert R, Hetzer R (2002) Left ventricular dysfunction during cardiac allograft rejection: early diagnosis, relationship to the histological severity grade, and therapeutic implications. *Transplant Proc* 34: 2169-2173
- (13) Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH (2000) Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. *Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. BMJ* 321: 540-545
- (14) Desruennes M, Corcos T, Cabrol A, Gandjbakhch I, Pavie A, Leger P, Eugene M, Bors V, Cabrol C (1988) Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J.Am.Coll.Cardiol.* 12: 63-70
- (15) Dodd DA, Brady LD, Carden KA, Frist WH, Boucek MM, Boucek RJJ (1993) Pattern of echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in adults: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 12: 1009-1017
- (16) Duquesnoy RJ, Demetris AJ (1995) Immunopathology of cardiac transplant rejection. *Curr.Opin.Cardiol.* 10: 193-206
- (17) Edwards NM, Rajasinghe HA, John R, Chen JM, Itescu S, Mancini DM (1999) Cardiac transplantation in over 1000 patients: a single institution experience from Columbia University. *Clin.Transpl.* 249-261
- (18) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P (2003) Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N.Engl.J.Med.* 349: 847-858
- (19) Eurotransplant International Foundation (2007) URL: [www.eurotransplant.nl](http://www.eurotransplant.nl) 28.02.2007
- (20) Galderisi M (2005) Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc.Ultrasound* 3: 9
- (21) Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizon Del Prado JM, Pulpon LA, Villemot JP, Frigerio M, Rodriguez Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Duveau D, Ordonez-Fernandez A, Gandjbakhch J, Maccherini M, Laufer G (2006) Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am.J.Transplant.* 6: 1387-1397
- (22) Hausen B, Albes JM, Rohde R, Demertzis S, Mugge A, Schafers HJ (1995) Tricuspid valve regurgitation attributable to endomyocardial biopsies and rejection in heart transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 59: 1134-1140
- (23) Hemmer T (2007) Dopplerechokardiographischer Langzeitverlauf Herztransplantierter Patienten in Münster. Dissertation Münster, Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster urn:nbn:de:hbz:6-79599459727

- (24) Huddleston CB, Rosenbloom M, Goldstein JA, Pasque MK (1994) Biopsy-induced tricuspid regurgitation after cardiac transplantation. *Ann.Thorac.Surg.* 57: 832-6; discussion 836-7
- (25) Jarcho J, Naftel DC, Shroyer TW, Kirklin JK, Bourge RC, Barr ML, Pitts DG, Starling RC (1994) Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J.Heart Lung Transplant.* 13: 583-95; discussion 595-6
- (26) John R, Lietz K, Schuster M, Mancini D, Naka Y, Oz M, Edwards N, Itescu S (2001) Older recipient age is associated with reduced alloreactivity and graft rejection after cardiac transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 20: 212
- (27) John R, Rajasinghe HA, Chen JM, Weinberg AD, Sinha P, Mancini DM, Naka Y, Oz MC, Smith CR, Rose EA, Edwards NM (2001) Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann.Thorac.Surg.* 72: 440-449
- (28) Juffe A, Rodriguez MA, Caputo E, Cuenca J, Crespo M (2003) Long-term results of cardiac transplantation. *J.Card.Surg.* 18: 183-189
- (29) Kemnitz J, Cohnert T, Schäfers H, Helmke M, Wahlers T, Herrmann G, Schmidt RM, Haverich A (1987) A Classification of Cardiac Allograft Rejection. *Am J Surg Pathol* 11: 503-515
- (30) Kfoury AG, Stehlik J, Renlund DG, Snow G, Seaman JT, Gilbert EM, Stringham JS, Long JW, Hammond ME (2006) Impact of repetitive episodes of antibody-mediated or cellular rejection on cardiovascular mortality in cardiac transplant recipients: defining rejection patterns. *J.Heart Lung Transplant.* 25: 1277-1282
- (31) Khouri SJ, Maly GT, Suth DD, Walsh TE (2004) A practical approach to the Echocardiographic Evaluation of Diastolic Funktion. *Am Soc Echocardiogr* 17: 290-297
- (32) Kirklin JK (2005) Is biopsy-proven cellular rejection an important clinical consideration in heart transplantation? *Curr.Opin.Cardiol.* 20: 127-131
- (33) Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, White-Williams C, Caulfield JB, Tarkka MR, Holman WL, Zorn GL,Jr (1992) Rejection after cardiac transplantation. A time-related risk factor analysis. *Circulation* 86: II236-41
- (34) Klingenberg R, Koch A, Schnabel PA, Zimmermann R, Sack FU, Haass M, Dengler TJ (2003) Allograft rejection of ISHLT grade  $\geq 3A$  occurring late after heart transplantation--a distinct entity? *J.Heart Lung Transplant.* 22: 1005-1013
- (35) Kobashigawa JA, Patel JK (2006) Immunosuppression for heart transplantation: where are we now? *Nat.Clin.Pract.Cardiovasc.Med.* 3: 203-212

- (36) Kobashigawa JA, Miller L, Yeung A, Hauptman P, Ventura H, Wilensky R, Valantine H, Wiedermann J (1995) Does acute rejection correlate with the development of transplant coronary artery disease? A multicenter study using intravascular ultrasound. Sandoz/CVIS Investigators. *J.Heart Lung Transplant.* 14: S221-6
- (37) Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK, Cintron GB, Bhat G (1993) Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J.Heart Lung Transplant.* 12: 355-366
- (38) Kruger TM, Strom C, Stempfle HU, Spes CH, Ziegler U, Theisen K, Angermann CE (1995) Influence of acute cellular rejection on long-term left ventricular systolic function after orthotopic heart transplantation. *Transplant.Proc.* 27: 1979-1980
- (39) Kubo SH, Naftel DC, Mills RM, Jr, O'Donnell J, Rodeheffer RJ, Cintron GB, Kenzora JL, Bourge RC, Kirklin JK (1995) Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group. *J.Heart Lung Transplant.* 14: 409-418
- (40) Lange LG, Schreiner GF (1994) Immune mechanisms of cardiac disease. *N.Engl.J.Med.* 330: 1129-1135
- (41) Lo CY, Chang HH, Hsu CP, Lai ST, Shih CC (2007) Endomyocardial biopsy-related tricuspid regurgitation after orthotopic heart transplantation: single-center experience. *J.Chin.Med.Assoc.* 70: 185-192
- (42) Marelli D, Laks H, Kobashigawa JA, Bresson J, Ardehali A, Esmailian F, Plunkett MD, Kubak B (2002) Seventeen-year experience with 1,083 heart transplants at a single institution. *Ann.Thorac.Surg.* 74: 1558-66; discussion 1567
- (43) Martinelli L, Rinaldi M, Pederzoli C, Pederzoli N, Goggi C, Mantovani V, Gavazzi A, Campana C, Vigano M (1995) Different results of cardiac transplantation in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 9: 644-650
- (44) Massad MG (2004) Current trends in heart transplantation. *Cardiology* 101: 79-92
- (45) McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, Cook DJ, Smedira NG, Kasirajan V, Goormastic M, Hoercher K, Young JB (1998) Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann.Thorac.Surg.* 65: 1574-8; discussion 1578-9
- (46) Mehra MR (2006) Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am.J.Transplant.* 6: 1248-1256
- (47) Mehra MR, Uber PA, Uber WE, Park MH, Scott RL (2002) Anything but a biopsy: noninvasive monitoring for cardiac allograft rejection. *Curr.Opin.Cardiol.* 17: 131-136
- (48) Mena C, Wencker D, Krumholz HM, McNamara RL (2006) Detection of heart transplant rejection in adults by echocardiographic diastolic indices: a systematic review of the literature. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 19: 1295-1300

- (49) Mielniczuk L, Haddad H, Davies RA, Veinot JP (2005) Tricuspid valve chordal tissue in endomyocardial biopsy specimens of patients with significant tricuspid regurgitation. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 1586-1590
- (50) Moloney ED, Egan JJ, Kelly P, Wood AE, Cooper LT,Jr (2005) Transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 1103-1110
- (51) Mondillo S, Maccherini M, Galderisi M (2008) Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovasc.Ultrasound* 6: 2
- (52) Mueller XM (2004) Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann.Thorac.Surg.* 77: 354-362
- (53) Muller J, Eubel A, Dandel M, Hummel M, Hetzer R (2001) Non-invasive monitoring of rejection after cardiac transplantation. The method and retrospective analysis of data on 734 patients. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 126: 1223-1228
- (54) Nguyen V, Cantarovich M, Cecere R, Giannetti N (2005) Tricuspid regurgitation after cardiac transplantation: how many biopsies are too many? *J.Heart Lung Transplant.* 24: S227-31
- (55) Palmieri V, Arezzi E, Sabatella M, Celentano A (2003) Interstudy reproducibility of parameters of left ventricular diastolic function: a Doppler echocardiography study. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 16: 1128-1135
- (56) Patel JK, Kobashigawa JA (2006) Should we be doing routine biopsy after heart transplantation in a new era of anti-rejection? *Curr.Opin.Cardiol.* 21: 127-131
- (57) Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqa M, Vaughn WK, Frazier OH (2005) Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 156-159
- (58) Ramana RK, Gudmundsson GS, Maszak GJ, Cho L, Lichtenberg R (2005) Noninfectious constrictive pericarditis in a heart transplant recipient. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 95-98
- (59) Reiners D (2006) Ein Vergleich des Verlaufs von gleichgeschlechtlich herztransplantierten mit gegengeschlechtlich herztransplantierten Männern – mögliche Einflüsse des Chimärismus. Dissertation. Münster, Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster urn:nbn:de:hbz:6-69599569394
- (60) Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, Hunt SA, Miller JL, Reitz BA, Stinson EB, Shumway NE (1999) Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 117: 939-951
- (61) Ross HJ, Gullestad L, Hunt SA, Tovey DA, Puryear JB, McMillan A, Stinson EB, Valentine HA (1996) Early Doppler echocardiographic dysfunction is associated with an increased mortality after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 94: II289-93

- (62) Schlechta B, Kocher AA, Ofner P, Nourani F, Zimmerl M, Grimm M, Laufer G (1999) Impact of gender mismatch on the outcome of heart transplantation. *Transplant.Proc.* 31: 3340-3342
- (63) Shumway NE, Lower RR, Stofer RC (1966) Transplantation of the heart. *Adv.Surg.* 2: 265-284
- (64) Skowronski EW, Epstein M, Ota D, Hoagland PM, Gordon JB, Adamson RM, McDaniel M, Peterson KL, Smith SC,Jr, Jaski BE (1991) Right and left ventricular function after cardiac transplantation. Changes during and after rejection. *Circulation* 84: 2409-2417
- (65) Smits JM, Vanhaecke J, Haverich A, de Vries E, Smith M, Rutgrink E, Ramsobhag A, Hop A, Persijn G, Laufer G (2003) Three-year survival rates for all consecutive heart-only and lung-only transplants performed in Eurotransplant, 1997-1999. *Clin.Transpl.* 89-100
- (66) Spratt P, Sitvathasan C, MacDonald P, Keogh A, Chang V (1991) Role of Routine Endomyocardial Biopsie to Monitor late Rejection after Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 10: 912-914
- (67) Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, Lipp E, Kucher N, Mohacsi P, Seiler C (2001) Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 86: 432-437
- (68) Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suci-Focia N, Zeevi A, Billingham ME (2005) Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 1710-1720
- (69) Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J, Large SR, Parameshwar J (2006) The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J.Heart Lung Transplant.* 25: 420-425
- (70) Stojanovic I, Vrtovec B, Radovancevic B, Radovancevic R, Yazdanbakhsh AP, Thomas CD, Frazier OH (2005) Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 1235-1238
- (71) Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR (2005) Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J.Heart Lung Transplant.* 24: 815-818
- (72) Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, Patel J, Espejo M, Oeser B (2004) Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transplant.Proc.* 36: 3171-3172

- (73) Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, Greenberg NL, Popovic ZB, Taylor DO, Starling RC, Thomas JD, Garcia MJ (2005) Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 24: 160-165
- (74) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI, International Society for Heart and Lung Transplantation (2006) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report--2006. *J.Heart Lung Transplant.* 25: 869-879
- (75) Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM,Jr, Smart FW, Tolman DE, Frazier OH, Young JB, VanVeldhuisen P (1999) A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J.Heart Lung Transplant.* 18: 336-345
- (76) Valantine HA, Hatle LK, Appleton CP, Gibbons R, Popp RL (1990) Variability of Doppler echocardiographic indexes of left ventricular filling in transplant recipients and in normal subjects. *J.Am.Soc.Echocardiogr.* 3: 276-284
- (77) Valantine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, Stinson EB, Popp RL (1989) A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation* 79: 66-75
- (78) Valantine HA (1993) Rejection surveillance by Doppler echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 12: 422-426
- (79) Valantine HA, Yeoh TK, Gibbons R, McCarthy P, Stinson EB, Billingham ME, Popp RL (1991) Sensitivity and specificity of diastolic indexes for rejection surveillance: temporal correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 10: 757-765
- (80) Vivekananthan K, Kalapura T, Mehra M, Lavie C, Milani R, Scott R, Park M (2002) Usefulness of the combined index of systolic and diastolic myocardial performance to identify cardiac allograft rejection. *Am.J.Cardiol.* 90: 517-520
- (81) Williams MJ, Lee MY, DiSalvo TG, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Semigran MJ (1996) Biopsy-induced flail tricuspid leaflet and tricuspid regurgitation following orthotopic cardiac transplantation. *Am.J.Cardiol.* 77: 1339-1344
- (82) Yankah AC, Musci M, Weng Y, Loebe M, Zurbruegg HR, Siniawski H, Mueller J, Hetzer R (2000) Tricuspid valve dysfunction and surgery after orthotopic cardiac transplantation. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 17: 343-348
- (83) Zucker MJ, Baran DA, Arroyo LH, Goldstein DJ, Neacy C, Mele L, Weinberg AD, Prendergast TW, Ribner HS (2005) De novo immunosuppression with sirolimus and tacrolimus in heart transplant recipients compared with cyclosporine and mycophenolate mofetil: a one-year follow-up analysis. *Transplant.Proc.* 37: 2231-2239



## 6. Danksagung

Während der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit habe ich von verschiedener Stelle wertvolle Unterstützung und hilfreiche kritische Anregungen erfahren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und den Zugang zu den archivierten Patientendaten.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld und Frau Univ.-Prof. Dr. med. G. Köhler danke ich für die Möglichkeit zur Forschung in ihren Institutionen.

Sehr herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. Jörg Stypmann für die intensive fachliche und menschliche Betreuung meiner Dissertation, ebenso wie Herrn Dr. med. Tilmann Spieker für die Betreuung des pathologischen Teils und die mühsame Nachbefundung vieler Endomyokardbiopsien.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. rer. medic. N. Osada vom Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der Universität Münster für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. A. Baba, Frau Dr. med. F. Janssen, Herrn Dr. med. D. Reiners und Herrn Dr. med. T. Hemmer bedanke ich mich für die Beiträge zu meiner Arbeit.

Danken möchte ich außerdem meinen Eltern und meinem Freund Florian für die moralische Unterstützung und die tatkräftige Hilfe diesseits und jenseits des Schreibtisches.

## 7. Lebenslauf

Hanna Kubitz

---

### Zur Person

Geburtsdatum: 09.12.1979  
Geburtsort: Münster  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig, kinderlos  
Konfession: römisch-katholisch

---

### Schulbildung

1986 - 1990      Grundschule Kattenvenne  
1990 - 1999      Hannah-Arendt-Gymnasium Lengerich  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
08.1996 - 01.1997      High School Wapakoneta (Ohio, USA)

---

### Freiwilliges Soziales Jahr

09.1999-08.2000      Henriettenstiftung Hannover, Abteilung für Gynäkologie

---

### Hochschulstudium

10.2000 - 06.2007      Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster  
09.2002      Ärztliche Vorprüfung  
09.2003      1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
09.2003 - 06.2004      Studium an der Université du Droit et de la Santé Lille II  
09.2005      2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
06.2007      3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

---

### Beruf

Seit 07.2007      Assistenzärztin in der Inneren Medizin I  
bei Prof. Dr. med. P. Baumgart am Clemenshospital in Münster

Münster, 09.12.2008

## 8. Anhang

### 8.1 Verzeichnis der echokardiographische Parameter und der dafür verwendeten Abkürzungen

- LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (4-0-5,5cm)
- LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (2,4-2,6cm)
- LVHW = Dicke der linksventrikulären Hinterwand (0,7-1,2cm)
- IVS = Dicke des interventrikulären Septums (0,7-1,2cm)
- RVEDD = rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (<3,0)
- FS = Fractional-Shortening = relative systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels: Die FS wurde als Quotient aus  $(LVEDD - LVESD) / LVEDD$  berechnet und in % angegeben. (>30%)
- LVM = linksventrikulären Masse: Die LVM wurde nach Devereux et al. berechnet und in g angegeben:  $LVM = 1,04 \times ((LVPW + IVS + LVEDD)^3 - LVEDD^3) - 13,6g$  (<132g)
- EF = Ejektionsfraktion: Die EF wurde nach Teicholz et al. berechnet und in % angegeben:  $EF = [(VED - VES) / VED] \times 100$  ( $60 \pm 6 \%$ )
  - $VED = (7 \times LVEDD^3) / (2,4 + LVEDD)$ , linksventrikuläres endsystolisches Volumen
  - $VES = (7 \times LVESD^3) / (2,4 + LVESD)$ , linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
- E-Welle: maximale Geschwindigkeit des frühdiastolischen Einstroms (60-82 cm/s)
- A-Welle: maximale Geschwindigkeit des Einstroms durch Vorhofkontraktion (50-120 cm/s)
- E/A: Verhältnis von E-Welle zu A-Welle (0,7-1,5)
- IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit: Zeit vom Aortenklappenschluss bis zur Öffnungsbewegung der Mitralklappe (80-94ms)
- DT = Dezelerationszeit: Zeit vom Maximum der E-Welle bis zum Beginn der A-Welle oder in Zyklen ohne A-Welle bis zum Ende der Diastole (152-180ms)

- V<sub>max AO</sub> = maximale systolische Flussgeschwindigkeit an der Aortenklappe (1,0-1,7 m/s)
- V<sub>max TI</sub> = maximale Flussgeschwindigkeit eines transtrikuspidalen Rückflusses (<2,6 m/s)
- PRV<sub>sys</sub> = maximale systolische Druck im rechten Ventrikel. (<35mmHg)  
Der PRV<sub>sys</sub> wurde aus der Geschwindigkeit des systolischen transtrikuspidalen Rückflusses unter Verwendung der Bernoulli-Gleichung nach  $PRV_{sys} = 4 \times (V_{max TI})^2 + PRA$  berechnet und in mmHg angegeben. Für den Druck im rechten Vorhof (PRA) wurde ein empirischer Wert von 10mmHg eingesetzt.
- Segelklappeninsuffizienzen nach Ausmaß des systolischen Regurgitationsjets:  
1 = leicht = Jet < 1,5cm , 2 = mittel = Jet zwischen 1,5cm und 3,5cm, 3 = schwer = Jet >3,5cm
- Taschenklappeninsuffizienzen nach Verhältnis des diastolischen Regurgitationsjets zum Ausflusstrakt:  
1 = leicht = Verhältnis < 2/5, 2 = mittel = Verhältnis zwischen 2/5 und 3/5, 3 = schwer = Verhältnis > 3/5
- Klappenstenosen: Die Einteilung erfolgte, wie bei den Insuffizienzen, in drei Schweregrade, die anhand der Druckgradienten an den jeweiligen Herzklappen bestimmt wurden.

Nachstehende qualitativ beurteilte Parameter wurden für die Vereinfachung der statistischen Auswertung folgendermaßen kodiert:

- Globale linksventrikuläre Funktion:  
1 = normal, 2 = leichtgradig eingeschränkt, 3 = mittelgradig eingeschränkt, 4 = höhergradig eingeschränkt, 5 = hochgradig eingeschränkt
- Diastolische Funktion:  
Die diastolische Gesamtfunktion wurde nach Khouri et al. bestimmt und kodiert in:  
1 = normal / pseudonormal (entspricht einer diastolischen Funktionsstörung Grad II)  
2 = diastolische Funktionsstörung Grad I  
3 = diastolische Funktionsstörung Grad III – IV

## 8.2 Verzeichnis weiterer verwendeter Abkürzungen

APC	Antigenpräsentierende Zelle
AZA	Azathioprin
CD	Cluster of Differentiation
CM	Cardiomyopathie
CMV	Cytomegalievirus
CSA	Cyclosporin A
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
et al.	und Andere
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin
ISHLT	International Society of Heart & Lung Transplantation
i.v.	intravenös
KHK	Ischämische Kardiomyopathie
LV	linker Ventrikel
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LVM	linksventrikuläre Masse
MMF	Mycophenolat Mofetil
MHC	Major Histocompatibility Complex
NFAT	Transkriptionsfaktor
n	Anzahl der Patienten
ns.	nicht signifikant
p	$\alpha$ -Fehler der statistische Wahrscheinlichkeit
RCM	rechtsventrikuläre Cardiomyopathie
RR	relatives Risiko (entspricht der Odds Ratio)
RV	rechter Ventrikel
TCR	T-Zell-Rezeptor