

Aus dem Universitätsklinikum Münster

**Department für Kardiologie und Angiologie**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger**

**Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Heinrich Scheld**

# **Prognostische Bedeutung der Koronarangiographie im Langzeitverlauf herztransplantierter Patienten**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

**Henning, Martin**

aus Hamburg

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Sindermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Department für Kardiologie und Angiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger  
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Heinrich Scheld  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul  
Korreferent: Prof. Dr. med. Jürgen Sindermann

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Prognostische Bedeutung der Koronarangiographie im Langzeitverlauf herztransplantierte Patienten**

Henning, Martin

Hintergrund: Der Langzeitverlauf und das Langzeitüberleben von Patienten nach orthotoper Herztransplantation (HTx) ist von vielen Faktoren abhängig. Die Rolle der routinemäßig bei diesen Patienten in vielen Zentren weltweit durchgeführten Koronarangiographien zur frühzeitigen Detektion einer beginnenden koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie (TVP) ist in diesem Zusammenhang umstritten.

Methodik: Daher wurden die Herzkatheterprotokolle aller Untersuchungen bei herztransplantierten Patienten am Universitätsklinikum Münster erfasst und neben weiteren demographischen und klinischen Daten für den Langzeitverlauf ausgewertet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 931 Katheteruntersuchungen bei 164 Patienten nach HTx (143 männlich, 21 weiblich, mittleres Alter bei HTx  $51 \pm 12$  Jahre) im Verlauf von  $10 \pm 4$  Jahren analysiert. Bei 16 (10%), 13 (8%) und 7 (4%) wurden im Verlauf eine interventionspflichtige KHK, TVP oder eine Kombination aus beiden diagnostiziert. Diese sowie die miterfassten demographischen Parameter (Alter, Grunderkrankung, Begleiterkrankung, Chimärismus) hatten allerdings keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten weibliche Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber männlichen ( $p=0,03$ ).

Schlussfolgerung: Eine KHK bzw. TVP konnte zuverlässig im Rahmen der durchgeführten Koronarangiographien bei Patienten nach HTx detektiert (und therapiert), eine prognostische Bedeutung hieraus allerdings nicht abgeleitet werden. Weitere Studien unter Einbeziehung zusätzlicher Einflussgrößen sind zur Identifikation reliabler Parameter zur Risikostratifikation bei diesen Patienten notwendig.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2011

# EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

**Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:**

Prognostische Bedeutung der Koronarangiographie  
im Langzeitverlauf herztransplantierte Patienten

**in der/im (Klinik, Institut, Krankenhaus):**

Universitätsklinikum Münster

Department für Kardiologie und Angiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Waltenberger

Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Heinrich Scheld

**unter Anleitung von:**

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Paul  
Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Stypmann

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 17.11.2011

---

Ort, Datum

Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung.....	4
1.1 Herztransplantation.....	4
1.2 Indikation und Kontraindikation für eine Herztransplantation.....	5
1.3 Nachsorge nach Herztransplantation.....	7
1.4 Ziele und Fragestellung.....	7
2 Material und Methoden.....	9
2.1. Herzkatheteruntersuchung.....	9
2.1.1 Durchführung der Herzkatheteruntersuchung.....	9
2.1.2 Auswertung qualitativ beurteilter Parameter.....	9
2.1.3 Transplantatvaskulopathie und arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen.....	12
2.1.4 Lokalisation der Gefäßwandveränderungen.....	13
2.2 Weitere Untersuchungsparameter.....	14
2.2.1 Alter und Geschlecht.....	14
2.2.2 Chimärismus.....	14
2.2.3 Langzeitverlauf und Sterberate.....	14
2.2.4 Ätiologie der zur Transplantation führenden Grunderkrankung.....	14
2.2.5 Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus.....	15
2.3 Patientenkollektiv.....	15
2.4 Operationstechnik.....	16
2.5 Postoperative Nachbeobachtung in Münster.....	17
2.6 Studienendpunkte.....	18
2.7 Datenerfassung und Datenverarbeitung.....	18
2.8 Statistik.....	19
3. Ergebnisse.....	20
3.1. Datenanalyse über 12 Jahre.....	20
3.1.1 Patientenkollektiv.....	20
3.1.2 Langzeitverlauf und Sterberate.....	21
3.1.3 Ätiologie der zur Transplantationsindikation führenden Herzinsuffizienz...	21
3.1.4 Begleiterkrankungen.....	22

3.1.5 Chimärismus .....	23
3.1.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion .....	23
3.1.7 Studienendpunkte .....	23
3.1.8 Angiographische Lokalisation der Studienendpunkte .....	24
3.2 Mittlere Zeiten für das Auftreten einer KHK / TVP .....	25
3.2.1 Mittlere Zeiten für das Auftreten einer KHK / TVP für alle Patienten .....	25
3.2.2 Differenzierung nach Alter .....	26
3.2.3 Differenzierung nach Geschlecht .....	26
3.2.4 Differenzierung nach Ätiologie .....	27
3.2.5 Differenzierung nach Begleiterkrankungen .....	27
3.2.6 Differenzierung nach Lokalisation .....	28
3.3 Mittlere Überlebenszeit und Gesamtmortalität .....	30
3.3.1 Geschlechtsspezifische Mortalität .....	30
3.3.2 Mortalität in Bezug auf die unterschiedliche Ätiologie der zur Herztransplantation führenden Herzinsuffizienz .....	31
3.3.3 Altersspezifische Mortalität .....	32
3.3.4 Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz .....	33
3.3.5 Mortalität bei Patienten mit einem Spender-Chimärismus .....	34
3.3.6 Mortalität bei Patienten mit normaler gegenüber eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion .....	35
3.3.7 Mortalität in Bezug auf die angiographischen Studienendpunkte .....	36
3.3.8 Mortalität mit und ohne Intervention bei KHK oder TVP .....	38
3.3.9 Unabhängige Determinanten für die Entwicklung einer interventionspflichtigen KHK oder TVP .....	39
4. Diskussion .....	41
4.1 Methodik .....	41
4.2 Patientenkollektiv .....	43
4.3 Interpretation der Ergebnisse .....	43
4.3.1 Langzeitverlauf und Sterberate .....	43
4.3.2 Diabetes mellitus .....	44
4.3.3 Chronische Niereninsuffizienz .....	44
4.3.4 Chimärismus .....	45

4.3.5 Transplantatvaskulopathie und interventionspflichtige Koronarsklerose .....	45
4.3.6 Lokalisation der Gefäßstenosen.....	47
4.3.7 Linksventrikuläre Funktion und regionale Wandbewegungsstörungen .....	47
4.3.8 Alter und Geschlecht .....	48
4.4 Limitationen der Studie .....	49
4.5 Zusammenfassung .....	49
5. Literaturverzeichnis .....	51
6. Lebenslauf.....	59
7. Danksagung.....	61
8 Anhang.....	I
8.1 Abkürzungsverzeichnis .....	I
8.2 Abbildungsverzeichnis .....	II
8.3 Tabellenverzeichnis.....	IV



# 1 Einleitung

## 1.1 Herztransplantation

Für viele Patienten mit medikamentös und interventionell austherapierter manifester Herzinsuffizienz stellt die Herztransplantation die letzte Alternative dar.

Die erste orthotope allogene Herztransplantation wurde in Kapstadt, Südafrika, von Professor Christiaan Barnard am 03.12.1967 durchgeführt. Die Operation verlief erfolgreich, doch der Patient erlag schon 18 Tage nach der Transplantation einer Pneumonie. In Deutschland erfolgte die erste Transplantation 1969 in München durch Professor Fritz Sebening. Nach anfänglich sehr kurzen Überlebenszeiten stieg mit zunehmender perioperativer Erfahrung die Erfolgsrate in Einzelfällen insbesondere durch die verbesserte Diagnose und Behandlung von Frühkomplikationen deutlich an, blieb aber insgesamt hinter den in diese Technik gesetzten Hoffnungen zurück.

Erst mit der Einführung von Cyclosporin A in die Klinik im Jahr 1980 verbesserten sich allgemein die Ergebnisse, so dass in Deutschland 1981 in München erstmals wieder Herztransplantationen durchgeführt wurden [23]. Am Universitätsklinikum Münster werden seit 1990 Herztransplantationen vorgenommen.

Inzwischen blickt die Medizin auf eine über 40-jährige Erfahrung im Bereich der Herztransplantationen zurück. Die seit den achtziger Jahren erzielten Erfolge und die wachsende Zahl an Herztransplantationen führten zwangsläufig zu einer ganzen Reihe von gesetzlichen und organisatorischen Neuregelungen. So beruhen beispielsweise die Feststellung des Todes und das damit verbundene Recht zur Organentnahme in Deutschland seit 1997 auf strengen Kriterien, die im Transplantationsgesetz festgelegt sind.

Die internationale Organzuteilung wird durch die 1967 gegründete Eurotransplant International Foundation mit Sitz in Leiden (Niederlande) koordiniert. Die Stiftung ist eine gemeinnützige Organisation, die den staatenübergreifenden Austausch von Spenderorganen in einem Einzugsgebiet von 124 Millionen Menschen in Deutschland, Österreich, den Benelux-Ländern, Slowenien und Kroatien vermittelt und koordiniert. Allerdings kommt es nach Datenlage der Eurotransplant International Foundation seit einigen Jahren trotz mannigfaltiger auch politischer Bemühungen zu einem

dramatischen Auseinanderdriften von benötigten und tatsächlich durchgeführten Herztransplantationen (Abbildung 1). So sind bei den mehr als 70 an Eurotransplant beteiligten Transplantationskliniken derzeit 1158 Patienten auf einer gemeinsamen Warteliste für eine Herztransplantation registriert. 929 davon stammen aus Deutschland (Stand 31.12.2010), wo 24 speziell ausgestattete Zentren jährlich etwa 350-400 Herztransplantationen durchführen.

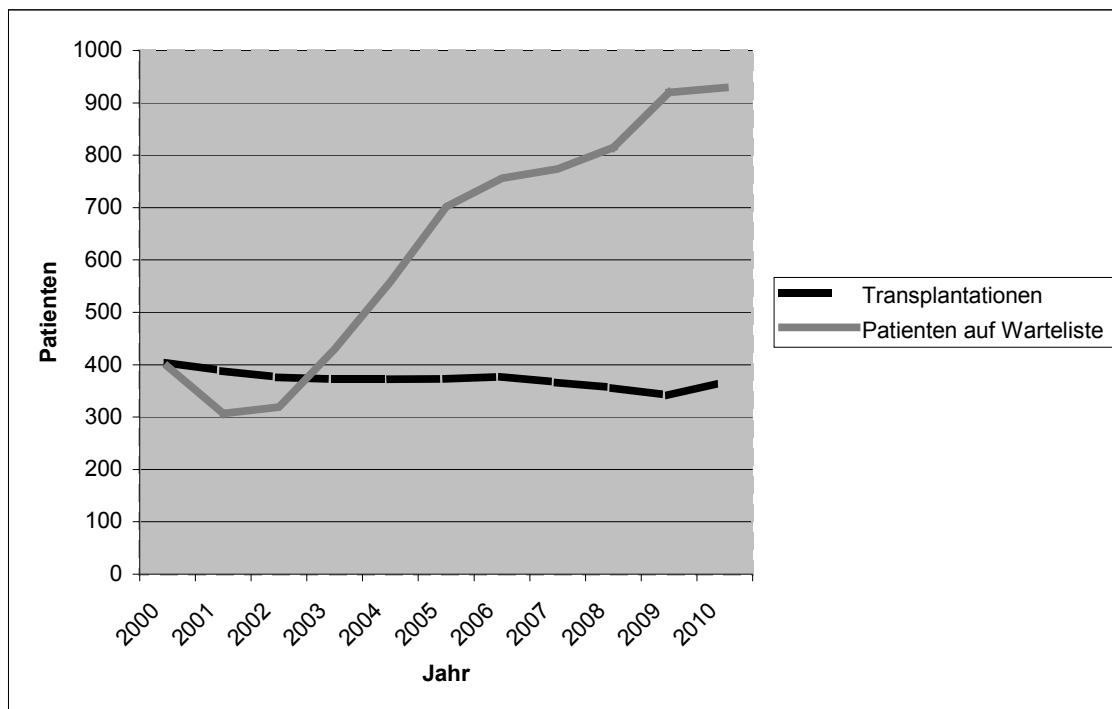


Abbildung 1: Entwicklung der in Deutschland jährlich durchgeführten Herztransplantationen im Verhältnis zur Anzahl der Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation

## ***1.2 Indikation und Kontraindikation für eine Herztransplantation***

Die derzeitige Indikationsstellung zur Herztransplantation basiert auf einer Kombination von unterschiedlichen Kriterien. Voraussetzung ist, dass alle Möglichkeiten der konservativen medikamentösen Behandlung ausgeschöpft worden sind und eine Verbesserung des Zustandes des Patienten auch durch eine

organerhaltende operative Maßnahme (z. B. koronare Bypasschirurgie, die Implantation eines Herzschrittmachers zur kardialen Resynchronisationstherapie, Mitralklappenrekonstruktion bzw. –ersatz, Aneurysmektomie oder eine Ventrikelreduktions-Operation) nicht möglich ist. Die verbleibende Lebenserwartung wird daher auf 6-12 Monate geschätzt, was eine Ein-Jahres-Überlebensrate ohne Herztransplantation von unter 50% bedeutet [53].

Die Einstufung erfordert eine vollständige kardiologische Diagnostik mit Berücksichtigung der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, diverser Laborparameter, 12-Kanal-Oberflächen-EKG, transthorakale Echokardiographie, röntgenologische Darstellung der thorakalen Organe sowie Hämodynamik- und Funktionsdiagnostik (Tabelle 1).

Untersuchung	Fragestellung
Bluttest	Nierenfunktion, Schilddrüsenfunktion, Cholesterin, Anämiediagnostik, BNP (brain natriuretic peptide), NT –proBNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide)
Elektrokardiogramm	Myokardhypertrophie, Myokardischämie, abgelaufener Myokardinfarkt
Röntgen des Thorax	Kardiomegalie, Pleuraerguss, pulmonalvenöse Stauung
Echokardiographie	Herzmorphologie (Größenverhältnisse, Vitien), Funktion (Kontraktilität, Klappen)
Magnetresonanztomographie des Herzens	Herzmorphologie (Größenverhältnisse, Vitien, Fibrose), Funktion (Kontraktilität, Klappen), Perfusion, Vitalität
Rechtsherzkatheter	Pulmonale Druck- und Widerstandsverhältnisse
Linksherzkatheter	Atriale und ventrikuläre Größenverhältnisse, Kontraktilität, Koronarmorphologie

*Tabelle 1: Diagnostische Basisuntersuchungen bei einer Herzinsuffizienz*

Nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) wird die Herzinsuffizienz klinisch in vier Stadien unterteilt (Tabelle 2). Patienten, die zur Herztransplantation beurteilt werden, befinden sich trotz optimaler medikamentöser Therapie häufig im NYHA-Stadium IV.

NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz	
NYHA I	Keine körperlichen Limitationen
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
NYHA III	Hochgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
NYHA IV	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

*Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association*

Herztransplantationen werden bei Patienten im Alter von wenigen Tagen bis zu ca. 70 Jahren durchgeführt, wobei die Altersgrenze per se keine Kontraindikation darstellt, da es genügend Erfahrung jenseits dieser Altersgrenze gibt [5]. Entscheidend sind das biologische Alter, eine gute Compliance der Patienten bezüglich der Immunsuppression und der Hygienemaßnahmen sowie die funktionierende Mitbetreuung durch die Angehörigen [55].

Zu den Kontraindikationen gehören Erkrankungen und Lebensumstände, die ein erhöhtes postoperatives Risiko wahrscheinlich machen. Dazu zählen neben nicht kurativ behandelten Tumorerkrankungen unter anderem auch fortgeschrittene chronische cerebrale, pulmonale oder Systemerkrankungen, floride Infektionen, eine aktive Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie psychosoziale Faktoren wie eine eingeschränkte Compliance oder fehlende familiäre Unterstützung [54].

### ***1.3 Nachsorge nach Herztransplantation***

Die Nachsorge herztransplantierte Patienten stellt eine essentielle interdisziplinäre Aufgabe dar, die nur durch eine optimale Interdisziplinarität der betreuenden Ärzte und der Angehörigen der Patienten gelingt. Denn nur so können Begleiterkrankungen kontrolliert, Komplikationen und Abstoßungsreaktionen frühzeitig erkannt, aber auch die Wiedereingliederung der Patienten in das Alltagsleben gewährleistet werden [58].

### ***1.4 Ziele und Fragestellung***

Durch zahlreiche Studien wird versucht, medikamentöse und interventionelle Therapien zu optimieren und potentielle Risikofaktoren sowie prognostische Einflüsse zu

identifizieren. Differenzierte diagnostische wie therapeutische Managementstrategien in der individualisierten Versorgung von Patienten nach Herztransplantation sollen einen möglichst komplikationsarmen Verlauf ermöglichen. So steht beispielsweise die invasive kardiologische Diagnostik zur frühzeitigen Erkennung einer Transplantatvaskulopathie bzw. der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit zur Verfügung. Allerdings gibt es wenige Daten zur prognostischen Aussagekraft dieser bei Patienten nach Herztransplantation routinemäßig durchgeführten Diagnostik.

Die vorliegende Arbeit befasst sich daher mit dem Langzeitverlauf herztransplantierte Patienten am Universitätsklinikum Münster und untersucht sowohl die diagnostische als auch die prognostische Aussagekraft der Koronarangiographie und Laevokardiographie im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchungen bei Patienten nach Herztransplantation.

Es soll bestimmt werden, welche Unterschiede sich hinsichtlich der Überlebenszeit aus dem Erkennen einer Transplantatvaskulopathie, Koronarsklerose oder linksventrikulärer Wandbewegungsstörungen durch die Herzkatheteruntersuchung identifizieren lassen. Zum anderen sollen Parameter bestimmt werden, die das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie (TVP) begünstigen könnten.

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1. Herzkatheteruntersuchung***

Die invasive Rechts- und Links-Herzkatheteruntersuchung gehören zur Routinediagnostik bei Patienten nach Herztransplantation und werden in regelmäßigen Abständen durchgeführt. In Münster erfolgt die erste Katheteruntersuchung innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation und anschließend jährlich.

#### **2.1.1 Durchführung der Herzkatheteruntersuchung**

Der Patient wird in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch gelagert. Bei Bedarf erhält der Patient eine leichte Sedierung. Während der gesamten Untersuchung erfolgen eine 3-Kanal-EKG-Überwachung und eine kontinuierliche invasive Blutdruckregistrierung.

Nach Desinfizieren und sterilem Abdecken einer Leiste - meist der rechten Seite - wird nach Lokalanästhesie eine Schleuse der Größe 5 French in die Arteria femoralis sowie eine zweite Schleuse der Größe 6 French in die Femoralvene platziert.

Über die arterielle Schleuse wird ein Diagnostikkatheter über die Aorta zur selektiven Koronarangiographie verwandt (Kontrastmittel: Ultravist<sup>®</sup>, Bayer). Im Anschluss daran erfolgt die Laevokardiographie zur Beurteilung der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion sowie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Ferner lässt sich die Funktion von Aorten- und Mitralklappe beurteilen.

In gleicher Sitzung wird transfemorale (Cournand-Katheter) auch die Rechtsherzuntersuchung durchgeführt.

#### **2.1.2 Auswertung qualitativ beurteilter Parameter**

##### **a) Bestimmung der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion**

Die globale linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) kann im Rahmen der Laevokardiographie computergestützt automatisch berechnet oder semiquantitativ

beschrieben werden.

Um eine statistische Auswertbarkeit zu ermöglichen, erfolgte eine Umwandlung der Untersuchungsergebnisse in Zahlenwerte nach dem folgenden Schema:

Einschränkung der globalen linksventrikulären Funktion:

1 = normal, leichtgradig eingeschränkt, LVEF > 55%

2 = mittelgradig eingeschränkt, LVEF 30-55%

3 = hochgradig eingeschränkt, LVEF < 30%

#### **b) Bestimmung regionaler Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels**

Zur standardisierten Beurteilung und Dokumentation des regionalen Kontraktionsverhaltens war eine Zuordnung der qualitativ beschriebenen Schweregrade von Wandbewegungsstörungen zu bestimmten Myokardarealen des linken Ventrikels nötig. Hierzu wurde das 16-Segment-Modell der American Society of Echocardiography (ASE) benutzt (Abbildung 2). Danach wurde der linke Ventrikel in folgende Segmente eingeteilt:

- |                           |                      |
|---------------------------|----------------------|
| 1. basal anterior-septal  | 9. medial lateral    |
| 2. basal anterior         | 10. medial posterior |
| 3. basal lateral          | 11. medial inferior  |
| 4. basal posterior        | 12. medial septal    |
| 5. basal inferior         | 13. apikal anterior  |
| 6. basal septal           | 14. apikal lateral   |
| 7. medial anterior-septal | 15. apikal inferior  |
| 8. medial anterior        | 16. apikal septal    |

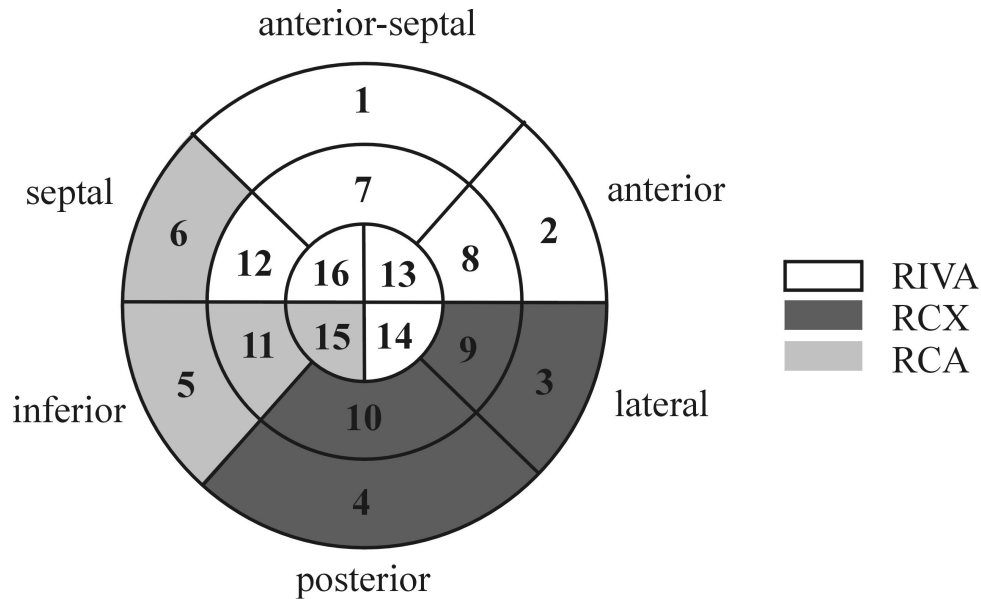


Abbildung 2: Segmentmodell des linken Ventrikels mit 16 Segmenten und seine Zuordnung zu den drei großen Koronararterien Ramus interventrikularis anterior, Ramus circumflexus und die rechte Koronararterie

Dieses Modell nach den Empfehlungen der ASE wird zur Beurteilung der KHK, bei unklarer Belastungsintoleranz, bei valvulärer Herzerkrankung, in der Abklärung der myokardialen Vitalität, aber auch nach Herztransplantation angewandt.

Analog zur Echokardiographie wurden in dieser Form die Herzkatheterbefunde kodiert. Dabei wurde jedem Segment qualitativ ein Schweregrad der Wandbewegungsstörung zugeordnet, der für die statistische Auswertung als Zahlenwert wiedergegeben wurde:

- 1 = normokinetisch
- 2 = hypokinetisch
- 3 = akinetisch
- 4 = dyskinetisch

### c) Kontraktilität des linken Ventrikels

Die LVEF errechnet sich aus dem Quotienten aus Schlagvolumen (SV) und enddiastolischem Volumen (EDV), wobei das Schlagvolumen aus der Differenz zwischen enddiastolischem Volumen und endsystolischem Volumen (ESV) besteht:

$$LVEF = \frac{SV}{EDV} = \frac{EDV-ESV}{EDV}$$



#### **d) Koronarien**

Angiographisch wurden Strukturauffälligkeiten der Koronarien erfasst und eventuelle Lumenveränderungen entsprechend der Einteilung nach der Empfehlung der American Heart Association dokumentiert:

1: Keine Stenose	
2: Wandkonturunregelmäßigkeiten	<25%
3: Leichtgradige Stenose	25-50%
4: Mittelgradige Stenose	50-75%
5: Hochgradige Stenose	75-90%
6: Kritische Stenose	90-99%
7: Verschluss	100%

#### **2.1.3 Transplantatvaskulopathie und arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen**

Ein limitierender Faktor und eine relevante therapeutische Herausforderung für die Langzeitprognose herztransplantierten Patienten ist die Transplantatvaskulopathie (TVP) [12,13,59,65]. Die TVP ist eine diffuse Form koronarer Gefäßverengungen, die typischerweise nur bei transplantierten Herzen auftritt und eine schnellere Progredienz als eine herkömmliche Koronarsklerose zeigt [47]. Sie gilt neben malignen Erkrankungen als eine der Haupttodesursachen nach dem ersten Jahr nach Transplantation. Es handelt sich hierbei um ein komplexes pathophysiologisches Geschehen, in dem immunologische Faktoren (Interaktion mit dem komplementären Immunsystem), aber auch nicht-immunologische Faktoren (beispielsweise Spenderalter, intraoperative Ischämie und Reperfusionzeit) und infektiologische Veränderungen (v.a. die Zytomegalievirusinfektion) eine Rolle spielen.

Angiographisch unterscheidet sich die Transplantatvaskulopathie von der Arteriosklerose bei der koronaren Herzkrankheit durch eine diffuse, konzentrische Verdickung der Intima des gesamten epikardialen und intramyokardialen Gefäßsystems. Dabei kommt es zu einer distalen Gefäßrarefizierung bis zur Obliteration bei

typischerweise fehlender Kollateralisierung [57].

Neben der Transplantatvaskulopathie können sich im Langzeitverlauf nach Herztransplantation auch Gefäßwandveränderungen im Sinne einer herkömmlichen Arteriosklerose bei koronarer Herzkrankheit bilden [59].

### 2.1.4 Lokalisation der Gefäßwandveränderungen

Das Auftreten von Stenosen im Koronarbaum bzw. von typischen Läsionen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie wurde gemäß der folgenden Anatomie lokalisiert (Abbildung 3).

Die linke Koronararterie (LCA) wird bis zur Aufzweigung als Hauptstamm bezeichnet und teilt sich in den Ramus circumflexus (RCX) und den Ramus interventrikularis anterior (RIVA). Bei einigen Menschen teilt sich der Hauptstamm auch in drei Gefäße auf, der mittlere wird dann als Ramus intermedius bezeichnet.

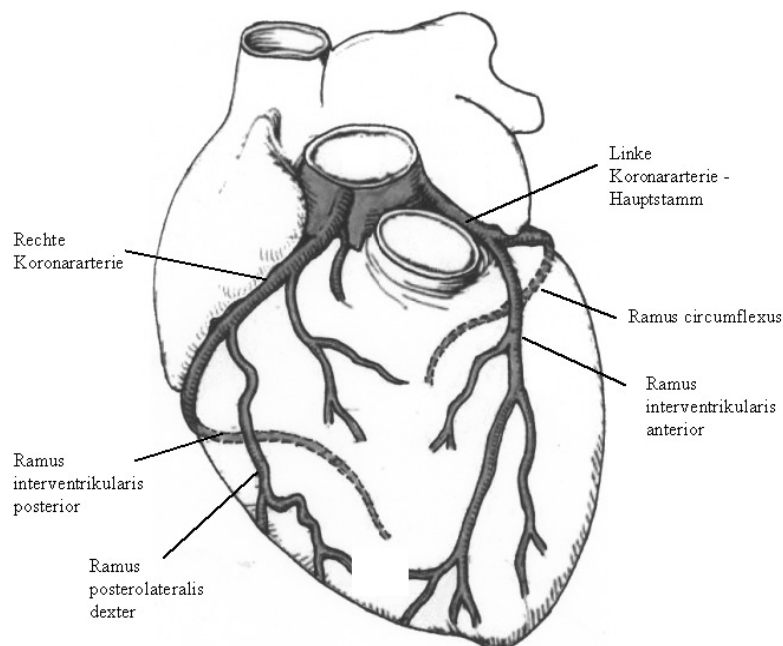


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Koronararterienbaums

Die rechte Koronararterie (RCA) teilt sich an der sogenannten crux cordis in ihre Endäste, den Ramus interventrikularis posterior (RIVP) sowie den Ramus posterolateralis dexter (RPLD) auf.

## ***2.2 Weitere Untersuchungsparameter***

### **2.2.1 Alter und Geschlecht**

Es erfolgte eine Registrierung des Alters zum Zeitpunkt der Herztransplantation sowie des Geschlechts der Patienten.

### **2.2.2 Chimärismus**

Der Begriff Chimärismus stammt aus der griechischen Mythologie und bedeutet ursprünglich das Kreuzen verschiedener (Tier-)Arten. Heutzutage nutzt man diesen Begriff beim Menschen unter anderem für das Vermischen von Zellen nach Transplantation. Bei herztransplantierten Patienten wird der Begriff gebraucht, um die wechselseitige Migration von Empfängerzellen und solchen des Spenderorgans zu beschreiben. Dies ist der Fall, wenn Organe gegengeschlechtlich transplantiert werden.

### **2.2.3 Langzeitverlauf und Sterberate**

Die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen wie auch der Todeszeitpunkt wurden für jeden Patienten dokumentiert und konnten so in die statistische Auswertung mit einbezogen werden. Ermittelt wurde die Mortalität in Korrelation zu den verschiedenen miterhobenen Parametern. Patienten, die vor der ersten Herzkatheteruntersuchung nach der Herztransplantation verstarben, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Des Weiteren erfolgte die Berechnung der geschätzten mittleren Überlebenszeiten der Patienten nach Herztransplantation am Universitätsklinikum Münster.

### **2.2.4 Ätiologie der zur Transplantation führenden Grunderkrankung**

Die zur Transplantation führenden Grunderkrankungen sind im Münsteraner Patientenkollektiv fast ausschließlich die koronare Herzkrankheit (KHK) mit der sich

daraus entwickelnden ischämischen Kardiomyopathie sowie die dilatative Kardiomyopathie (DCM). Andere Indikationen, wie die hypertrophe, die restriktive oder die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, spielen mit <5% eine eher untergeordnete Rolle [52].

### **2.2.5 Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus**

Um häufige Begleiterkrankungen als mögliche Risikofaktoren untersuchen zu können, wurden eine vorbestehende Niereninsuffizienz und ein Diabetes mellitus einbezogen. Auf eine Unterteilung des Diabetes mellitus in die Typen I und II, auf die Erfassung der unterschiedlichen Therapieformen und auf die Einteilung der Niereninsuffizienz in die Schweregrade Stadium I-IV wurde in dieser Studie von vorneherein verzichtet, da die Patientensubgruppen für eine statistisch relevante Aussage quantitativ zu klein geworden wären. Lediglich eine perioperativ neu aufgetretene akute Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit wurde als möglicher Risikofaktor gesondert betrachtet.

## ***2.3 Patientenkollektiv***

Im Zeitraum von 1990 bis einschließlich 2002 wurden 311 Patienten 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.

In dieser Untersuchung wurden 164 Patienten erfasst, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- orthotope Herztransplantation
- regelmäßige koronarangiographische Untersuchungen im Department für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Münster
- eine Mindestüberlebenszeit von einem Jahr nach Herztransplantation

Ausgeschlossen wurden 147 Patienten nach folgenden Kriterien:

- Versterben innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation (n = 108 Patienten)
- keine regelmäßigen koronarangiographischen Untersuchungen im Department für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Münster (n = 23 Patienten)
- Herz-Lungen-Transplantation (n = 8 Patienten)
- Re-Transplantation (n = 2 Patienten)
- heterotope Transplantation (n = 6 Patienten)

## ***2.4 Operationstechnik***

Grundsätzlich wird zwischen orthotoper und heterotoper Herztransplantation unterschieden. Bei letzterer wird das Spenderherz zusätzlich zum Empfängerherz mit dem rechten Vorhof, Pulmonalarterie und Aorta anastomosiert (Abbildung 4). Diese Methode findet vornehmlich bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie Anwendung, da das Spenderherz alleine den hohen pulmonalen Widerstand ohne Adaptationszeit nicht überwinden könnte, was im sofortigen Rechtsherzversagen enden würde.

Bei der orthotopen Transplantation wird das Empfängerherz entfernt, anschließend übernimmt das Spenderherz alleine dessen Funktion. Bei der klassischen Technik nach Lower und Shumway werden die Pulmonalarterie, die Aorta und der rechte Vorhof anastomosiert. Bei der modifizierten Technik als komplette orthotope Transplantation bleiben beide Vorhöfe intakt. Somit werden die obere und untere Hohlvene sowie die Pulmonalarterie und die Aorta anastomosiert (Abbildung 4) [56].

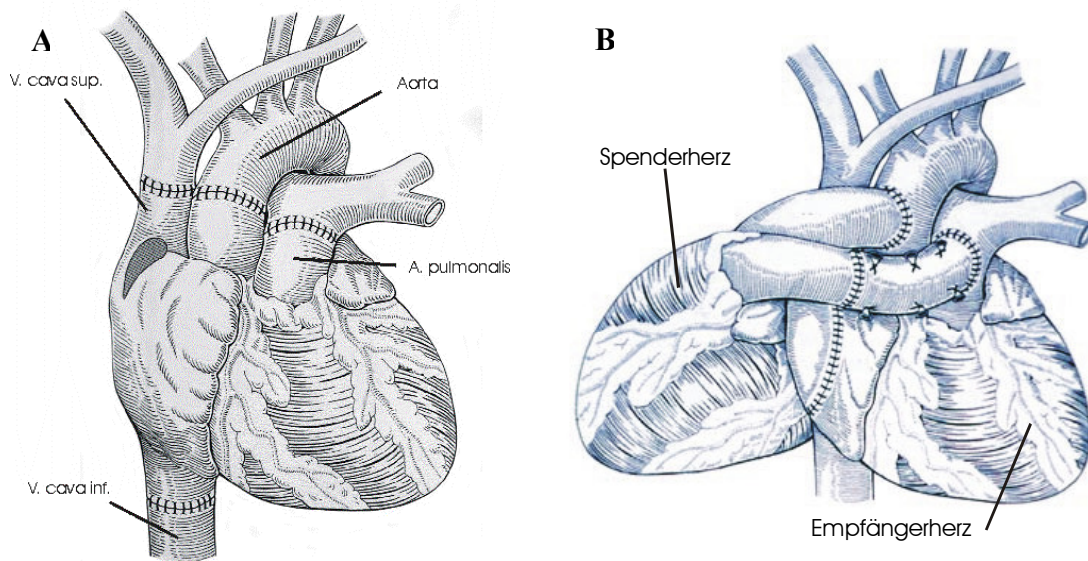


Abbildung 4: Anastomosenführung bei kompletter orthotoper (A) und bei heterotoper Herztransplantation (B) (Quelle: Fördergemeinschaft Zentrum für angeborene Herzfehler, Münster)

Am Universitätsklinikum Münster wird seit 1996 die komplette orthotope Transplantation bevorzugt. Vorteil dieser Methode ist vor allem die Verringerung der Trikuspidalinsuffizienz, die durch Verziehung bei Anastomosierung auf Vorhofebene entstehen kann.

## 2.5 Postoperative Nachbeobachtung in Münster

Unter Berücksichtigung des Spenderorganmangels (s. 1.1) und des hohen Risikos für den Patienten ist ein möglichst langer Erhalt der Spenderorganfunktion von großer Wichtigkeit. Dies beinhaltet eine gute Nachsorge der Patienten mit Kontrolle von Begleiterkrankungen und dem frühzeitigen Erkennen von Komplikationen und Abstoßungsreaktionen.

Nach der Transplantation müssen sich die Patienten im weiteren Verlauf deshalb einer Reihe von Untersuchungen unterziehen. Dazu zählen Laborkontrollen (u.a. zum Infekt- und Immunmonitoring), EKG, jährliche Krebsvorsorge mit Haut-, Darm- und Stuhluntersuchungen zur frühzeitigen Detektion von malignen Veränderungen unter immunsuppressiver Therapie, Echokardiographie, Myokardszintigraphie, die Herzkatheteruntersuchung und endomyokardiale Biopsien.

Für die vorliegende Analyse wurde das Datum der Herztransplantation zum Ausgangszeitpunkt für die Nachbeobachtungsphase gewählt, die sich bis zum 01.01.2008 erstreckte.

## ***2.6 Studienendpunkte***

Als primäre Endpunkte der Langzeitbeobachtung von Patienten nach Herztransplantation wurde das Auftreten einer angiographisch sichtbaren Transplantatvaskulopathie oder einer interventionspflichtigen Stenose der Koronararterien im Sinne einer koronaren Herzkrankheit nach Herztransplantation bzw. der Tod der Patienten definiert. Als Intervention wurden sowohl die Dilatation, die Stentversorgung als auch die Bypasschirurgie gewertet, wobei mehrere Interventionen pro Patient möglich waren.

## ***2.7 Datenerfassung und Datenverarbeitung***

Aus insgesamt 931 Herzkatheteruntersuchungen mit je 43 Parametern pro Patient wurden über 40000 Einzeldaten in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Version 2000) zusammengestellt. Die erfassten Parameter sind unter 2.2 und 2.3 beschrieben.

Auf Grund individueller Formulierungen der verschiedenen Untersucher wurden qualitative und quantitative Befunde vereinheitlicht, gruppiert und in Zahlenwerte umgewandelt, die Vergleiche und Berechnungen ermöglichen. Für jeden Patienten fielen je nach Überlebenszeit unterschiedliche Datenmengen an. Um eine Datenüber- oder Datenunterrepräsentation auszugleichen und eine statistische Auswertbarkeit zu gewährleisten, erfolgte eine Aggregation der Daten. Für jeden Patienten wurden die Werte der ersten Untersuchung nach Transplantation mit den Werten der letzten Untersuchung verglichen, die entweder die Untersuchung mit Diagnose eines Abbruchkriteriums - Auftreten einer interventionspflichtigen KHK oder TVP - oder die Untersuchung beim letzten Follow up bzw. bei Verstorbenen die letzte Untersuchung vor dem Tode darstellte. So ergab sich für jeden Patienten nur eine Datenreihe mit den oben beschriebenen Parametern, die eine statistische Auswertbarkeit gewährleistete.

## ***2.8 Statistik***

Die statistischen Auswertungen wurden daraufhin mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden.

Bei allen Tests fand eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung statt, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $<0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Überlebensstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Daten durch den Mittelwert kategorisiert, so dass ein Vergleich der Mortalität in den beiden Gruppen erfolgen konnte. Als Testverfahren zum Vergleich der Sterberaten wurde Log Rank verwendet.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Datenanalyse über 12 Jahre

Im Zeitraum von 1990 bis einschließlich 2002 wurden 311 Patienten 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.

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum vom 05.02.1991 bis zum 20.01.2004 931 Herzkatheteruntersuchungen bei 164 Patienten analysiert, die die vorgenannten Einschlusskriterien erfüllten.

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Zum Zeitpunkt der Transplantation betrug das Durchschnittsalter der 164 Patienten (143 Männer und 21 Frauen) 51 ( $\pm 12$ ) Jahre. Die Altersverteilung wird in Abbildung 5 dargestellt. Bei einer Altersverteilung von 13 bis 70 Jahren lag der Altersgipfel zwischen 50 und 65 Jahren, worin sich 93 der 164 Patienten (57%) befanden.

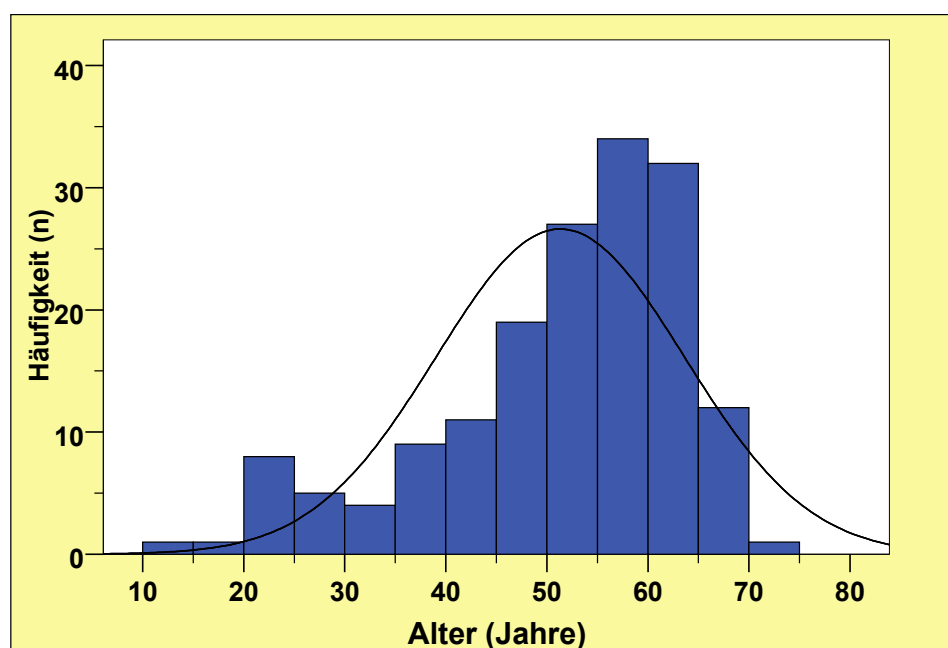


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Herztransplantation

### 3.1.2 Langzeitverlauf und Sterberate

Die Patienten wurden bezüglich ihres Überlebens bis 2008 nachverfolgt (follow up). Der Follow-up-Zeitraum betrug dabei zwischen 1 und 13 Jahren, im Mittel 9,8 ( $\pm$  3,7) Jahre. In diesem Zeitraum starben 45 der 164 Patienten (27%) (Tabelle 3).

	Häufigkeit n (%)
nach 1-2 Jahren	2 (1)
nach 2-5 Jahren	11 (7)
nach 5-10 Jahren	21 (13)
nach 10-15 Jahren	11 (7)
Patient lebt beim letzten Follow up	119 (73)

Tabelle 3: Sterberate herztransplanteder Patienten nach Transplantation

### 3.1.3 Ätiologie der zur Transplantationsindikation führenden Herzinsuffizienz

Während bei der Hälfte der Patienten eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) ursächlich für die zur Herztransplantation führenden Herzinsuffizienz vorlag, litten etwa 45% an einer durch die koronare Herzkrankheit (KHK) verursachten ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Bei etwa 5% lagen andere Ursachen vor, die sich in diesem Patientenkollektiv aus der hypertrophen Kardiomyopathie (n=1; 0,6%), der restriktiven Kardiomyopathie (n=2; 1,2%), Herzklappenfehlern (n=4; 2,4%) und einer Ebstein-Anomalie (n=1; 0,6%) zusammensetzten. Die Verteilung der Häufigkeiten wird aus Abbildung 6 ersichtlich.

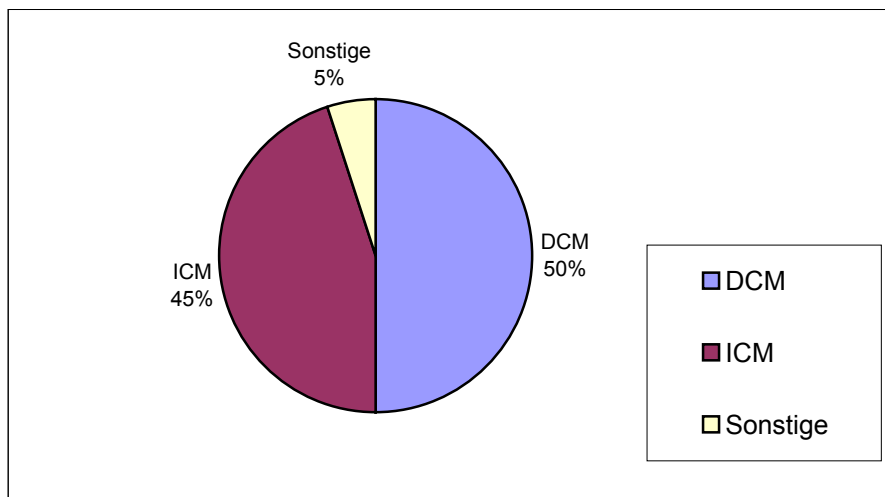


Abbildung 6: Häufigkeit der Ursachen der zur Transplantationsindikation führenden Herzinsuffizienz. DCM dilatative Kardiomyopathie, ICM ischämische Kardiomyopathie.

### 3.1.4 Begleiterkrankungen

Hinsichtlich der Prävalenz der vorbestehenden, erfassten Begleiterkrankungen der Studienpatienten hatten 23 der 164 Patienten (14%) einen Diabetes mellitus.

Der überwiegende Teil der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Herztransplantation eine normale renale Funktion (n=119; 73%). Bei 38 Patienten (23%) war eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention bekannt. Sieben Patienten (4%) waren perioperativ wegen eines akuten Nierenversagens passager dialysepflichtig. Bei 6 Patienten (4%) konnte eine Kombination aus Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz festgestellt werden. Eine Zusammenstellung der Häufigkeiten findet sich in Tabelle 4.

	Häufigkeit n (%)
Normale renale Funktion	119 (73)
Chronische Niereninsuffizienz	38 (23)
perioperativ akutes Nierenversagen mit Dialyse	7 (4)
Diabetes mellitus	23 (14)
Kombination Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz	6 (4)

Tabelle 4: Häufigkeit von Diabetes mellitus und Nierenfunktionseinschränkung im untersuchten Patientenkollektiv

### 3.1.5 Chimärismus

Von den 164 Patienten wurde 133 (81%) ein gleichgeschlechtliches Herz transplantiert, 31 Männer (19%) bekamen ein Frauenherz. Frauen wurden bislang keine Männerherzen transplantiert.

### 3.1.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Insgesamt hatten von den 164 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nach Herztransplantation nur 6 (4%) eine leichtgradig eingeschränkte LVEF. Im Verlauf kam es bei weiteren 11 Patienten (7%) zu einer Reduktion der LVEF, wobei nur bei einem Patienten eine LVEF unter 30% beschrieben wurde (Tabelle 5)

	Häufigkeit nach HTx, n (%)	Häufigkeit im Verlauf n (%)
LVEF < 30%	0 (0)	1 (1)
LVEF 30-55%	6 (4)	16 (10)
LVEF > 55%	158 (96)	147 (89)

*Tabelle 5: Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nach Herztransplantation und im Verlauf*

### 3.1.7 Studienendpunkte

Bei 36 der 164 Patienten (22%) wurde im Beobachtungszeitraum angiographisch eine interventionspflichtige KHK (n=16) oder eine TVP (n=13) bzw. eine Kombination aus beiden (n=7) diagnostiziert. Insgesamt wurden 44 Interventionen vorgenommen (14 Dilatationen, 23 Stentimplantationen sowie 7 Bypass-Operationen), wobei mehrere Interventionen pro Patient möglich waren.

Die Häufigkeiten der angiographisch ermittelten Studienendpunkte zeigt Tabelle 6.

	Häufigkeit n (%)
keine KHK/TVP	128 (78)
interventionspflichtige KHK	16 (10)
TVP	13 (8)
Kombination aus interventionspflichtiger KHK und TVP	7 (4)

*Tabelle 6: Häufigkeiten für das Auftreten einer interventionspflichtigen koronaren Herzkrankheit (KHK), einer Transplantatvaskulopathie (TVP) oder der Kombination aus beiden als Studienendpunkt für die Auswertung der Nachuntersuchung*

### **3.1.8 Angiographische Lokalisation der Studienendpunkte**

Im Beobachtungszeitraum erreichten 36 Patienten (22%) die unter 3.1.7 genannten angiographischen Studienendpunkte und wurden gesondert auf die Lokalisation der Stenose bzw. der TVP untersucht. Die Häufigkeiten der Lokalisationen sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Bei 58% der interventionspflichtigen Stenosen bzw. der TVP konnte der Befund im RIVA festgestellt werden, 22% in der RCA und 19% im RCX.

Betrachtet man die einzelnen Abschnitte der Koronargefäße im Detail, so werden im RIVA etwa 2/3 der Befunde im mittleren Drittel beschrieben. Auf alle Segmente bezogen finden sich damit 37,5% der Befunde im mittleren Drittel des RIVA.

	Häufigkeit [n (%)]	Häufigkeit nach Hauptästen [n (%)]
RIVA 1/3	4 (2,4)	RIVA 21 (12,8)
RIVA 2/3	13 (7,9)	
RIVA 3/3	4 (2,4)	
RCX 1/3	2 (1,2)	RCX 4 (2,4)
RCX 2/3	1 (0,6)	
RCX 3/3	1 (0,6)	
Rms	3 (1,8)	
RCA 1/3	2 (1,2)	RCA 8 (4,9)
RCA 2/3	5 (3,0)	
RCA 3/3	1 (0,6)	
keine Stenose / TVP	128 (78,0)	

*Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung interventionspflichtiger Stenosen bzw. einer Transplantatvaskulopathie in Bezug auf die Koronarien*

### **3.2 Mittlere Zeiten für das Auftreten einer KHK / TVP**

Die Dauer bis zur Erstdokumentation einer interventionspflichtigen KHK oder TVP wurde ermittelt und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse für das gesamte Patientenkollektiv berechnet. Die geschätzten Zeiten werden jeweils mit dem 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben.

#### **3.2.1 Mittlere Zeiten für das Auftreten einer KHK / TVP für alle Patienten**

Im Untersuchungszeitraum traten bei 22% der Patienten eine interventionspflichtige KHK (n=16) oder eine TVP (n=20) auf. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer KHK oder TVP wird auf jeweils 9,9 (95% CI 9,1–10,7) Jahre geschätzt, wobei es keinen zeitlichen Unterschied zwischen KHK und TVP gibt.

Der zeitliche Verlauf bis zum Auftreten einer KHK oder TVP wird in Abbildung 7 dargestellt.

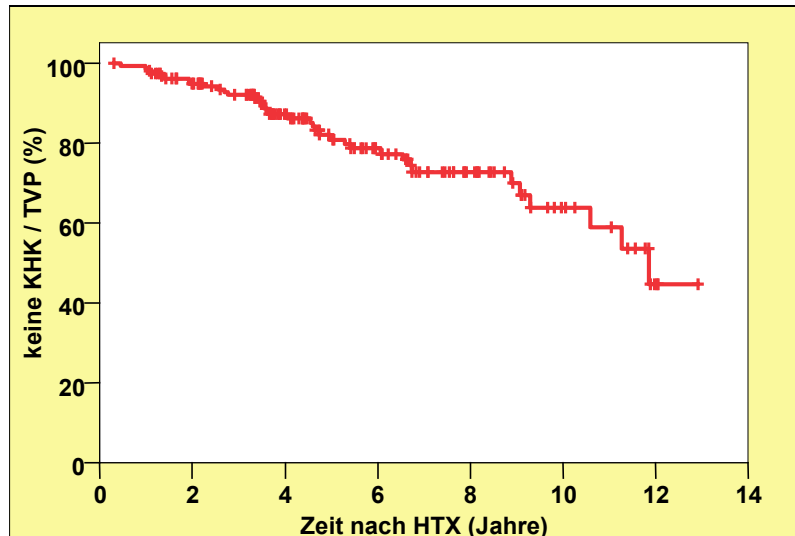


Abbildung 7: Dauer in Jahren bis zum Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie(TVP) nach Herztransplantation (HTx)

### 3.2.2 Differenzierung nach Alter

Differenziert man die Dauer bis zum Auftreten einer KHK oder TVP nach Alter der Patienten zum Transplantationszeitpunkt, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,15$ ).

Die geschätzte Zeit bis zum Auftreten einer KHK oder TVP bei den jüngeren Patienten (d.h.  $\leq 51,3$  Jahre entsprechend dem Median der Studienpopulation) betrug 9,2 Jahre (95% CI 7,9–10,6), bei den älteren Patienten (d.h.  $> 51,3$  Jahre) 9,7 Jahre (95% CI 8,9–10,6; Tabelle 9).

### 3.2.3 Differenzierung nach Geschlecht

Eine Geschlechtsspezifität für die Entwicklung einer KHK oder TVP bestand nicht: 32 der 143 Männer (22%) und 4 der 21 transplantierten Frauen (19%) entwickelten im Verlauf eine KHK oder TVP ( $p=0,54$ ;Tabelle 8).

### 3.2.4 Differenzierung nach Ätiologie

Bei der Entstehung einer KHK oder TVP konnte vor dem Hintergrund der zur Transplantation führenden Ätiologie kein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p=0,49$ ). Während bei 17 der 74 (23%) KHK-Patienten ein Abbruchkriterium auftrat, waren es bei der DCM als Grunderkrankung 18 von 82 (22%; Tabelle 8).

### 3.2.5 Differenzierung nach Begleiterkrankungen

Die Zeit bis zum Auftreten einer KHK oder TVP wurde weiter differenziert nach Bestehen einer chronischen oder akuten postoperativen Niereninsuffizienz sowie dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im untersuchten Patientenkollektiv.

Von den Patienten ohne Niereninsuffizienz entwickelten 21% im Verlauf eine KHK oder TVP, bei den Patienten mit Niereninsuffizienz waren es 29%. Von den Patienten mit perioperativ aufgetretenem, dialysepflichtigem akuten Nierenversagen entwickelte keiner eine KHK oder TVP. Das zeitliche Auftreten der Ereignisse ist der Abbildung 8 zu entnehmen. Eine scheinbare Tendenz zu Gunsten der Patienten ohne Niereninsuffizienz ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,18$ ).

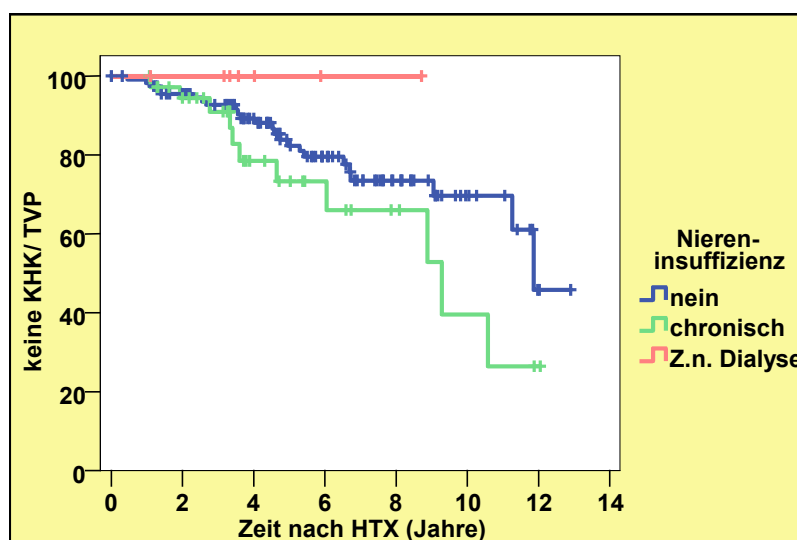


Abbildung 8: Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie (TVP) nach Herztransplantation (HTx) bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz



Von den Patienten mit Diabetes mellitus entwickelten 9% eine KHK oder TVP, in der Gruppe ohne Diabetes mellitus waren es 23% (Tabelle 8). Die geschätzte Zeit bis zum Auftreten einer KHK oder TVP betrug bei den Patienten mit Diabetes mellitus 8,4 Jahre (95% CI 7,5-9,4) gegenüber 9,7 Jahren (95% CI 8,8-10,6) ohne Diabetes mellitus (Tabelle 9). Die Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,25$ ).

Auftreten einer KHK/TVP		Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		n	n (%)	n	%
Geschlecht	männlich	143	32 (22)	111	78
	weiblich	21	4 (19)	17	81
Ätiologie	KHK	74	17 (23)	57	77
	DCM	82	18 (22)	64	68
	sonstige	8	0 (0)	8	100
Diabetes mellitus	nein	141	33 (23)	108	77
	Ja	23	2 (9)	21	91

*Tabelle 8: Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Transplantatvaskulopathie (TVP) in Bezug auf das Geschlecht, auf die unterschiedlichen Ätiologien der zur Transplantation führenden Grunderkrankung oder sonstige Ätiologien und in Bezug auf das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.*

### 3.2.6 Differenzierung nach Lokalisation

Mit der Fragestellung, ob bestimmte Gefäßäste bevorzugt betroffen sind, wurde die Zeit bis zum Auftreten einer KHK oder TVP in den einzelnen Ästen der Koronararterien untersucht. Im Mittel traten interventionspflichtige Veränderungen bzw. eine Transplantatvaskulopathie nach 4,67 ( $\pm 0,56$ ) Jahren auf. Auch wenn der RIVA das zahlenmäßig am häufigsten betroffene Gefäß ist, gibt es im zeitlichen Auftreten, wie in Abbildung 9 dargestellt, zwischen den Koronarien keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,49$ ).

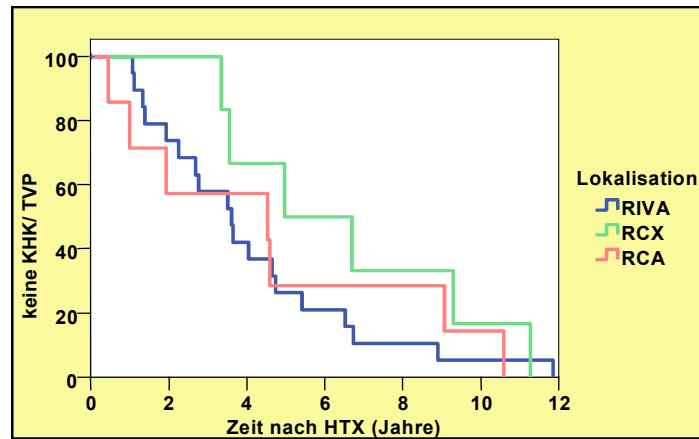


Abbildung 9: Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie (TVP) nach Herztransplantation (HTx) in Bezug auf die Koronargefäße

Die mittleren Zeiten für das Auftreten eines Abbruchkriteriums in den großen Koronararterien sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

Zeit bis zum Auftreten einer KHK/TVP		Mittelwert			
		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Alter bei HTx	≤ 51,3 Jahre	9,230	0,697	7,864	10,596
	> 51,3 Jahre	9,774	0,437	8,918	10,631
	Gesamt Alter	9,868	0,412	9,059	10,676
Lokalisation	RIVA	4,113	0,650	2,840	5,386
	RCX	6,520	1,313	3,946	9,093
	RCA	4,591	1,490	1,670	7,512
	Gesamt	4,669	0,564	3,563	5,775
Diabetes mellitus	nein	9,691	0,444	8,820	10,562
	ja	8,447	0,487	7,492	9,402
	Gesamt	9,850	0,419	9,029	10,670

Tabelle 9: Mittlere Zeiten für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie (TVP) in Bezug auf das Patientenalter zum Zeitpunkt der Herztransplantation, die koronare Lokalisation und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus

### 3.3 Mittlere Überlebenszeit und Gesamtmortalität

Im Untersuchungszeitraum starben 45 der 164 Patienten (27%). Die geschätzte Überlebenszeit beträgt 13,8 Jahre (95% CI 13,0–14,6; Abbildung 10).

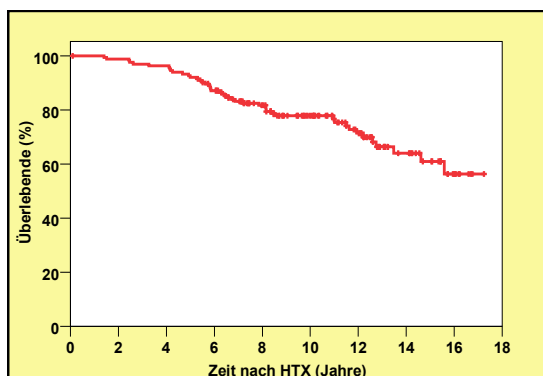


Abbildung 10: Überlebensrate in Jahren aller Patienten nach Herztransplantation

#### 3.3.1 Geschlechtsspezifische Mortalität

Unterscheidet man bei der Mortalität zwischen Frauen und Männern, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einer besseren Prognose für Frauen ( $p=0,03$ ). Im Beobachtungszeitraum starben 44 der 143 herztransplantierten Männer (31%), wobei im selben Zeitraum nur eine (5%) der 21 Frauen starb (Tabelle 10). Frauen hatten eine mittlere geschätzte Überlebenszeit von 16,0 Jahren (95% CI 14,6-17,4) gegenüber der der Männer von 13,5 Jahren (95% CI 12,6-14,4; Tabelle 11). Die Überlebenskurven werden in Abbildung 11 wiedergegeben.

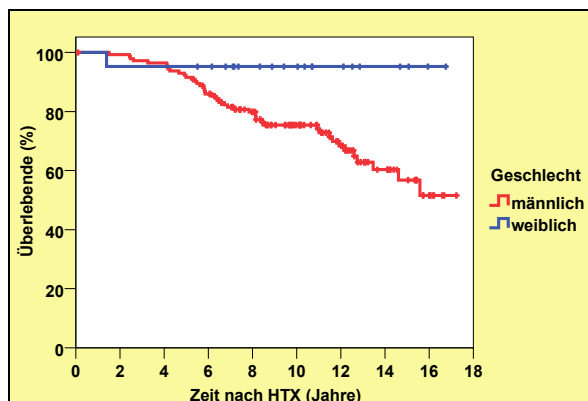


Abbildung 11: Überlebensrate von Frauen und Männern nach Herztransplantation

### 3.3.2 Mortalität in Bezug auf die unterschiedliche Ätiologie der zur Herztransplantation führenden Herzinsuffizienz

Bei der Unterscheidung der Ätiologie der zur Transplantationsindikation führenden Herzinsuffizienz nach DCM und KHK konnte bei der Mortalität kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Sowohl bei der Gesamtmortalität von Patienten mit vormaliger DCM (n=21; 26%) gegenüber denen mit KHK (n=21; 28%; Tabelle 10) als auch bei der mittleren Überlebenszeit der DCM (13,8 Jahre, 95% CI 12,7-14,9) vs. der KHK (13,7 Jahre; 95% CI 12,5-14,9; Tabelle 11) sind die Gruppen vergleichbar (p=0,66; Abbildung 12).

Mortalität nach HTx in Bezug auf:		Gesamtzahl	verstorben	zensiert	
		n	n (%)	n	%
Geschlecht	männlich	143	44 (31)	99	69
	weiblich	21	1 (5)	20	95
Ätiologie	KHK	74	21 (28)	53	72
	DCM	82	21 (26)	61	74
	sonstige	8	3 (38)	5	62
Patientenalter	≤ 51,3 Jahre	66	14 (21)	52	79
	> 51,3 Jahre	98	31 (32)	67	68
Diabetes mellitus	nein	141	39 (28)	102	72
	ja	23	6 (26)	17	74
Niereninsuffizienz	nein	119	34 (29)	85	71
	ja	45	11 (24)	34	76
Gesamt		164	45 (27)	119	73

Tabelle 10: Mortalität von Patienten nach Herztransplantation in Bezug auf das Geschlecht, auf die unterschiedlichen Ätiologien der zur Transplantation führenden Grunderkrankung und auf Komorbiditäten

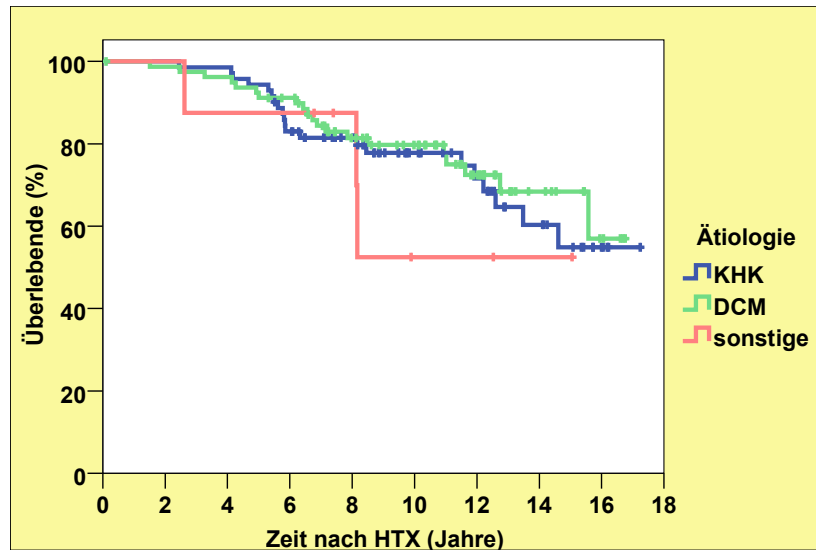


Abbildung 12: Überlebensrate von Patienten nach Herztransplantation bei unterschiedlicher Ätiologie der Herzinsuffizienz

### 3.3.3 Altersspezifische Mortalität

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 51,3 Jahre. Betrachtet man die Sterberate bei den jüngeren ( $\leq 51,3$  Jahre, entsprechend dem Median der Studiengruppe) gegenüber den älteren Patienten ( $> 51,3$  Jahre), so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mortalität betrug 21% bei der Gruppe  $\leq 51,3$  Jahre gegenüber 32% bei der Gruppe  $> 51,3$  Jahre (Tabelle 10).

Die mittlere Überlebenszeit betrug 14,5 Jahre (95% CI 13,2–15,8) bei den Jüngeren, bei den Älteren 13,2 Jahre (95% CI 12,2–14,2; Tabelle 11). Der hieraus und auch aus Abbildung 13 vermutbare Trend zu Gunsten der jüngeren Patienten ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,27$ ).

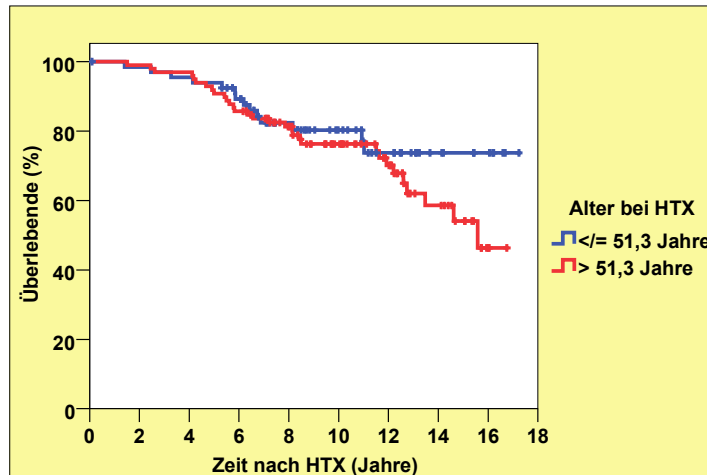


Abbildung 13: Überlebensrate von Patienten in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Herztransplantation (HTx)

### 3.3.4 Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz

Bei der Unterscheidung der Patienten mit vor Herztransplantation bestehendem Diabetes mellitus von denen ohne konnte hinsichtlich der Mortalität oder Überlebenszeit kein Unterschied festgestellt werden. Die Mortalität bei Diabetikern betrug im Untersuchungszeitraum 26%, bei Nicht-Diabetikern 28% (Tabelle 10).

Die mittlere Überlebenszeit wurde bei Diabetikern auf 13,0 Jahre (95% CI 10,9–15,1), bei Nicht-Diabetikern auf 13,9 Jahre (95% CI 13,0-14,8) geschätzt (Tabelle 11). Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,70$ ; Abbildung 14).

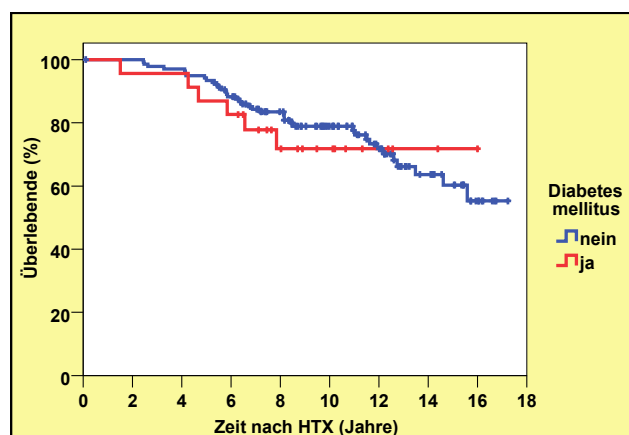


Abbildung 14: Überlebensrate nach Herztransplantation (HTx) von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Bei der Untersuchung der Mortalität in Bezug auf die Niereninsuffizienz konnte ebenfalls kein Unterschied im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion festgestellt werden. Im Beobachtungszeitraum verstarben aus der Gruppe mit Niereninsuffizienz 11 der 45 Patienten (24%) gegenüber 34 von 115 Patienten ohne Niereninsuffizienz (28%) (Tabelle 10).

Mittelwert für die Überlebenszeit nach HTx in Jahren		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Geschlecht	männlich	13,463	0,460	12,561	14,364
	weiblich	16,022	0,713	14,624	17,421
	Gesamt	13,802	0,426	12,967	14,636
Ätiologie	KHK	13,687	0,629	12,454	14,921
	DCM	13,790	0,564	12,684	14,896
	sonstige	11,082	1,742	7,669	14,496
	Gesamt	13,784	0,430	12,941	14,628
Alter bei HTx	<= 51,3 Jahre	14,486	0,649	13,214	15,758
	> 51,3 Jahre	13,184	0,515	12,174	14,193
	Gesamt	13,802	0,426	12,967	14,636
Diabetes mellitus	nein	13,884	0,449	13,004	14,764
	ja	12,979	1,066	10,889	15,070
	Gesamt	13,819	0,427	12,982	14,656

Tabelle 11: Geschätzte mittlere Überlebenszeit von Patienten nach Herztransplantation (HTx) bei Unterscheidung nach Geschlecht, Alter, der zur Transplantation führenden Ätiologie und nach Vorhandensein eines Diabetes mellitus

### 3.3.5 Mortalität bei Patienten mit einem Spender-Chimärismus

Von den untersuchten herztransplantierten Patienten wurden 31 Männern Frauenherzen transplantiert, 133 Patienten erhielten ein gleichgeschlechtliches Herz. Frauen wurden keine Männerherzen transplantiert. Während aus der gegengeschlechtlich

transplantierten Gruppe 26% der Patienten verstarben, waren es im Untersuchungszeitraum bei den gleichgeschlechtlich transplantierten Gruppe 28% ( $p$ = nicht signifikant; Tabelle 12).

Die Überlebenszeiten werden aus Tabelle 13 ersichtlich. Sie betragen bei der gegengeschlechtlichen Transplantation 12,9 Jahre (95% CI 11,1–14,8), bei der gleichgeschlechtlichen Transplantation 13,8 Jahre (95% CI 12,9–14,7;  $p=0,87$ ; Abbildung 15).

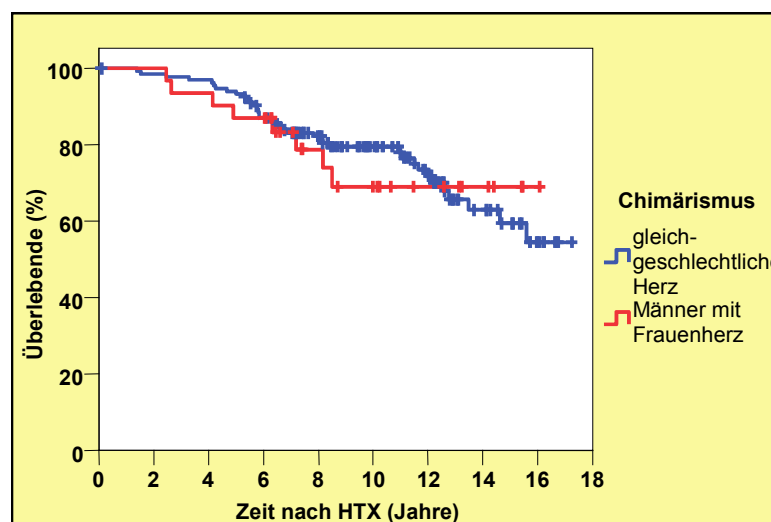


Abbildung 15: Überlebensrate von Patienten mit Transplantation eines gleichgeschlechtlichen Herzens im Vergleich zu Männern mit transplantiertem Frauenherz (Chimärismus).

### 3.3.6 Mortalität bei Patienten mit normaler gegenüber eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Patienten, bei denen im Rahmen der letzten Nachuntersuchung eine LVEF > 55% dokumentiert wurde, hatten eine Mortalität von 27% gegenüber 50% bei den Patienten mit einer LVEF ≤ 55% ( $p=0,34$ ; Tabelle 12).

Für die mittlere Überlebenszeit ergibt sich hier eine tendenziell bessere Prognose für Patienten mit einer normalen LVEF >55% ( $p=0,06$ ).



Wie in Tabelle 13 ersichtlich beträgt die mittlere Überlebenszeit bei einer LVEF >55% 13,9 Jahre (95% CI 13,1-14,8), bei einer LVEF ≤55% dagegen nur 9,1 Jahre (95% CI 5,0-13,1; Abbildung 16).

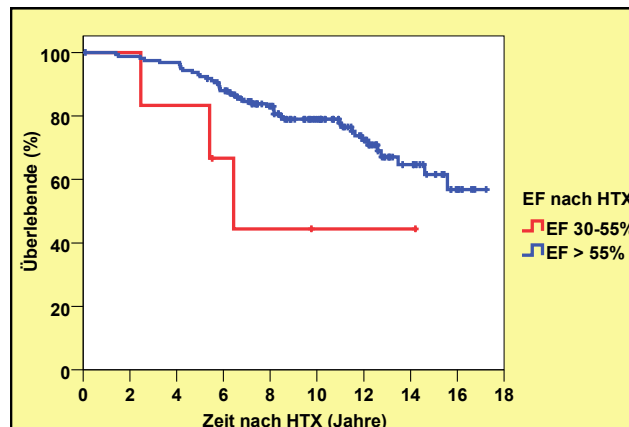


Abbildung 16: Überlebensrate von Patienten mit normaler (>55%) gegenüber eingeschränkter (30-55%) linksventrikulärer Ejektionsfraktion nach Herztransplantation (HTx)

### 3.3.7 Mortalität in Bezug auf die angiographischen Studienendpunkte

Im Untersuchungszeitraum starben 24% der Patienten, ohne dass eine KHK oder TVP dokumentiert wurde (mittlere Überlebenszeit: 13,8 Jahre (95% CI 12,9-14,7)).

Bei Patienten mit angiographischen Veränderungen (TVP/KHK) im Bereich des RIVA waren es 37% (mittlere Überlebenszeit: 13,7 Jahre (95% CI 11,4–15,9), im Bereich des RCX 33% (mittlere Überlebenszeit: 13,1 Jahre (95% CI 9,4–16,8) und im Bereich der RCA 57% (mittlere Überlebenszeit: 10,9 Jahre (95% CI 6,6–15,1; Tabelle 12).

Mortalität nach HTx in Bezug auf:		Gesamtzahl	Ereignisse [n (%)]	Zensiert	
				n	%
Chimärismus	Gleichgeschlechtliches Herz	133	37 (28)	96	72
	Männer mit Frauenherz	31	8 (26)	23	74
LVEF nach HTx	LVEF 30-55%	6	3 (50)	3	50
	LVEF > 55%	158	42 (27)	116	73
Lokalisation	keine	132	32 (24)	100	76
	RIVA	19	7 (37)	12	63
	RCX	6	2 (33)	4	67
	RCA	7	4 (57)	3	43
Intervention	nein	128	31 (24)	97	76
	ja	36	14 (39)	22	61
Gesamt		164	45 (27)	119	73

Tabelle 12: Mortalität von Patienten nach Herztransplantation (HTx) in Bezug auf Chimärismus, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die Lokalisation für das Auftreten eines Abbruchkriteriums sowie eine stattgefundene Intervention

Bei der Analyse der Lokalisationen lässt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens feststellen ( $p=0,58$ ). Die geschätzten Überlebenszeiten zeigt Tabelle 13. Aus Abbildung 17 wird ersichtlich, dass die Überlebenskurven für die unterschiedlichen Lokalisationen auch in Bezug auf Patienten ohne KHK oder TVP vergleichbar sind.

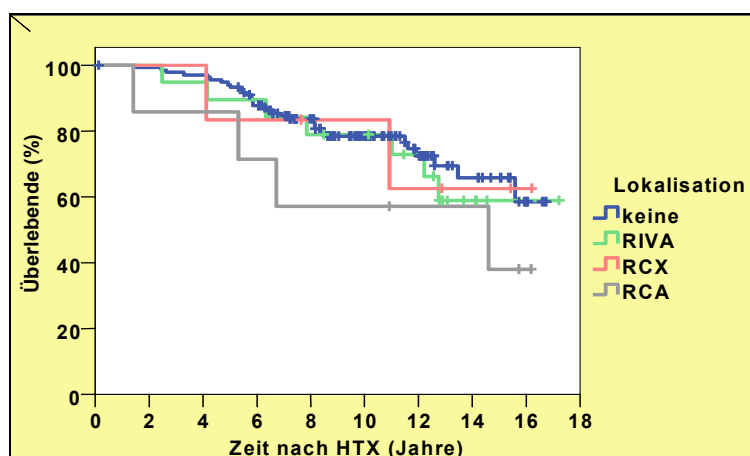


Abbildung 17: Überlebensrate von Patienten nach Herztransplantation (HTx) bei Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder Transplantatvaskulopathie (TVP) bezogen auf die Koronargefäße im Vergleich zur Überlebensrate ohne KHK oder TVP

### 3.3.8 Mortalität mit und ohne Intervention bei KHK oder TVP

Vergleicht man die Mortalität bei Patienten die eine Koronarintervention oder Bypass-Operation hatten mit denen, die ohne Intervention geblieben sind, so betrug diese bei letzteren nur 24% gegenüber 39% in der Gruppe mit Intervention ( $p=0,09$ ; Tabelle 12).

Bei den Patienten ohne Intervention ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 13,8 Jahren (95% CI 12,9–14,7) gegenüber einer mittleren Überlebenszeit von 13,3 Jahren (95% CI 11,6–15,0) Jahren bei den Patienten mit Intervention (Tabelle 13). Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,46$ ; Abbildung 18).

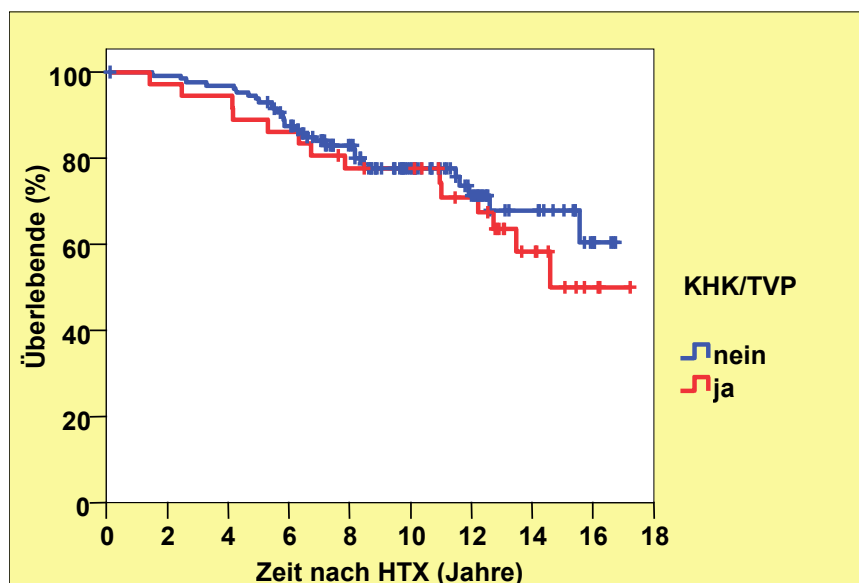


Abbildung 18: Überlebensrate nach Herztransplantation mit und ohne Auftreten einer interventionspflichtigen koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Transplantatvaskulopathie (TVP)

Mittelwerte der Überlebenszeit in Jahren nach HTx		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Chimärismus	Gleichgeschlechtliches Herz	13,828	0,463	12,922	14,735
	Männer mit Frauenherz	12,919	0,943	11,071	14,768
	Gesamt	13,802	0,426	12,967	14,636
LVEF nach HTx	LVEF 30-55%	9,055	2,071	4,995	13,114
	LVEF > 55%	13,924	0,427	13,088	14,760
	Gesamt	13,802	0,426	12,967	14,636
Lokalisation	kein Abbruch	13,770	0,450	12,888	14,652
	RIVA	13,658	1,152	11,400	15,917
	RCX	13,103	1,898	9,383	16,822
	RCA	10,867	2,178	6,598	15,136
	Gesamt	13,802	0,426	12,967	14,636
Intervention	nein	13,769	0,460	12,867	14,671
	ja	13,273	0,876	11,557	14,990
	Gesamt	13,802	0,426	12,967	14,636

*Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeit von Patienten nach Herztransplantation (HTx) in Bezug auf Chimärismus, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Auftreten eines Abbruchkriteriums sowie eine stattgefunden Intervention*

### **3.3.9 Unabhängige Determinanten für die Entwicklung einer interventionspflichtigen KHK oder TVP**

Um unabhängige Determinanten für die Entwicklung einer interventionspflichtigen KHK oder TVP zu identifizieren, wurden die Parameter hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses in der multivariaten Analyse durch die Coxregression überprüft. Die Signifikanz der einzelnen Parameter wurde mit Hilfe der Wald-Statistik bestimmt. Für

die Auswertung wurden folgende Parameter berücksichtigt: Geschlecht, Alter, Ätiologie der zur Transplantation führenden Grunderkrankung, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Chimärismus und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Anhand der vorliegenden Daten lassen sich keine statistisch signifikanten unabhängigen Einflussgrößen auf die Entwicklung einer KHK oder TVP identifizieren.

## **4. Diskussion**

Die orthotope Herztransplantation ist eine anerkannte Therapieoption bei terminaler Herzinsuffizienz [18]. Im Laufe der etwa 40jährigen Erfahrung konnten die Ergebnisse der Langzeitüberlebensrate stetig verbessert werden [20]. Dennoch sterben etwa 50% der Herztransplantierten innerhalb der ersten 10 Jahre, wobei die Transplantatvaskulopathie und maligne Erkrankungen den größten Stellenwert in der langfristigen Überlebensprognose einnehmen [17,40,48,65].

Für die Entstehung der Transplantatvaskulopathie als Spätkomplikation wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen, welches sowohl immunologische als auch nicht-immunologische Faktoren beinhaltet. Die Erforschung dieser Faktoren ist Gegenstand vieler Studien. Die Therapieoptionen haben sich hinsichtlich besserer Wirkung und reduzierter Nebenwirkungen deutlich verändert.

Die Erkennung von Komplikationen stellt einen wesentlichen Bestandteil der postoperativen Nachsorge dar, da eine frühe Diagnose eine intensivierete Überwachung, ggf. auch eine Alteration der Therapie und außerdem prognostische Aussagen ermöglicht.

### ***4.1 Methodik***

Am Universitätsklinikum Münster wird bei allen herztransplantierten Patienten neben anderen Untersuchungen jährlich eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, die sich seit Jahrzehnten als Standard etabliert hat und schnell und sicher durchgeführt werden kann.

Die Koronarangiographie wird allerdings, bedingt durch die zahlreichen im Laufe der Zeit hinzugekommenen diagnostischen Möglichkeiten, von einigen Autoren nicht mehr als der Goldstandard angesehen, da insbesondere für die in dieser Arbeit untersuchte Transplantatvaskulopathie [13,29,61] aber auch bei der koronaren Herzkrankheit [6] die Koronarangiographie, vor allem in der Frühphase, keine besonders sensitive Methode darstellt. Hier werden andere Verfahren angeführt, wobei sich insbesondere die

intravaskuläre Ultraschalluntersuchung (IVUS) als sehr sensitive Methode herausgestellt hat [6,10,30,32,33]. Sie ermöglicht es, konzentrische Gefäßwandveränderungen in Sinne einer Intimaverdickung als Zeichen einer beginnenden Transplantatvaskulopathie schon frühzeitig zu erkennen. Eine Intimaverdickung bereits von  $>0,5\text{mm}$  ist mit einem deutlich erhöhten kardialen Risiko verbunden und kann konventionell angiographisch in der Regel noch nicht erfasst werden [36,51,66,70].

Während viele Autoren die Linksherzkatheteruntersuchung auch mit Interventionsmöglichkeit im Sinne einer Dilatation oder Stentversorgung stenotischer Koronararterien als sicher einschätzen [34,60,63], wird die Herzkatheteruntersuchung von einigen Autoren wegen der Invasivität und möglicher Risiken der Untersuchung, namentlich Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflimmern, Aneurysma dissecans oder Ruptur epikardialer Gefäße, als risikobehaftet bezeichnet. Hier wird von einer angiographiebezogenen Sterblichkeit von 2,6% [3] bzw. dem Auftreten von signifikanten Komplikationen bei 8,2% [13] berichtet. Auch akutes Nierenversagen im Zusammenhang mit der Kontrastmittelbelastung wird beschrieben [42]. Dandel et al. bewerten die routinemäßige Herzkatheteruntersuchung bei Patienten nach Herztransplantation als mit Risiko, Stress und Kosten verbundene Methode und empfehlen eine echokardiographische Routinenachsorge mit der Option, eine Herzkatheteruntersuchung nur im Bedarfsfall durchzuführen [15,16]

Andere diagnostische Möglichkeiten umfassen die  $^{31}\text{P}$ -Magnet-Resonanz-Spektroskopie mittels Chemical Shift Imaging [9,67], reduziertes Glutation [11], single photon emission computed tomography (SPECT) [36], pulsed-wave tissue Doppler imaging [15], fractional flow reserve [19] und 64-Zeilen multidetektor Computertomographie [21,26,67].

Problem aller nichtinvasiven diagnostischen Methoden ist die fehlende Interventionsmöglichkeit. Auch wenn allgemeiner Konsens darin besteht, dass eine Intervention keinen sicheren Langzeiterfolg bieten kann, so könnte doch die Beseitigung relevanter Gefäßstenosen möglicherweise zu einer Linderung der klinischen Beschwerdesymptomatik beitragen (siehe 4.3.5)

## ***4.2 Patientenkollektiv***

Von den 311 im Untersuchungszeitraum transplantierten Patienten wurden nur 164 angiographisch nachuntersucht, 147 Patienten wurden ausgeschlossen, zum überwiegenden Teil (108 Patienten) auf Grund von Versterben im ersten Jahr nach Transplantation. Die hier gewählten Ein- und Ausschlusskriterien sind mit denen einiger anderer Studien vergleichbar [2,13,48,49,69], erklären aber auch Unterschiede zu anderen Studien [14,17,25,31,73]. Zum einen resultieren aus diesen Ausschlusskriterien bessere Überlebensraten, da in dem Münsteraner Gesamtkollektiv Herztransplantierte etwa ein Drittel der Patienten schon im ersten Jahr nach Transplantation verstorben ist. Zum anderen gehen dadurch unter Umständen bei einigen Risikofaktoren signifikante Unterschiede verloren, was eventuell damit begründet werden kann, dass diese Faktoren ein Risiko überwiegend für die perioperative Phase und das erste Jahr nach Transplantation darstellen und damit natürlich auch die Gesamtmortalität beeinflussen könnten.

Insgesamt wurden in dieser Studie repräsentative Ergebnisse ermittelt, die gut mit anderen großen Studien über Langzeitverläufe herztransplantierte Patienten vergleichbar sind [2,13,24,42,48–50].

## ***4.3 Interpretation der Ergebnisse***

### **4.3.1 Langzeitverlauf und Sterberate**

Die Patienten wurden bezüglich ihres Überlebens bis 2008 nachverfolgt, die Zeitspanne der Nachverfolgung betrug zwischen 1 und 13 Jahren. In diesem Zeitraum starben 45 der 164 Patienten (27%). In einem Untersuchungszeitraum von 10-12 Jahren ergeben sich in anderen Studien Mortalitätszahlen um 50 Prozent [18,27,48], wobei hier Patienten mitberücksichtigt wurden, die in der Akutphase und im Verlauf des ersten Jahres verstarben. Bezieht man die im ersten Jahr verstorbenen Patienten in dieses Kollektiv mit ein, so erhält man eine repräsentative Mortalität von etwa 56%.



Betrachtet man die Überlebenszeiträume differenziert, findet man zu dieser Studie ähnliche Ergebnisse. Tjang et al. konnten eine 10-Jahres Überlebensrate von 24% ermitteln, wenn die im ersten Jahr verstorbenen Patienten nicht berücksichtigt werden [65]. In dieser großen Studie mit 1290 Patienten konnte auch ein ähnlich linearer Verlauf der Sterberate wie im Münsteraner Kollektiv (siehe 3.3) gezeigt werden, der keine Unterschiede in der Mortalitätsrate in den unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen erkennen ließ.

### **4.3.2 Diabetes mellitus**

In der untersuchten Patientengruppe fand sich bei 14% ein Diabetes mellitus. Ähnliche Daten wurden auch in anderen großen Follow-up Studien mit einem Anteil von 13-18% an Diabetikern erhoben [14,17].

Gilt ein Diabetes mellitus in der normalen Bevölkerung als kardiovaskulärer Risikofaktor [22], so liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei Herztransplantierten ähnlich verhält.

Während für den Diabetes mellitus in einigen Studien ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Herztransplantierte bestand [14,31], konnte das in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Ebenso konnte in unserer Patientengruppe kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einem vermehrten Auftreten einer Koronarsklerose oder einer Transplantatvaskulopathie (TVP) gefunden werden. Diese Feststellung deckt sich wiederum mit anderen Studien, die zeigten, dass ein Diabetes mellitus nicht als unabhängiger Risikofaktor für eine TVP angesehen werden kann [14,49]. Es wird vermutet, dass es durch den Diabetes mellitus zu einer eher generellen Beeinträchtigung aller Organe kommt und die Mortalität nicht zwingend mit der Herztransplantation in Verbindung gebracht werden kann.

### **4.3.3 Chronische Niereninsuffizienz**

In der Normalbevölkerung [43] wie auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung [39,68] geht man von einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse und einer erhöhten

Mortalität bei chronischer Niereninsuffizienz aus.

Allerdings konnte in dieser Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz kein signifikanter Überlebensnachteil für die Erkrankten gezeigt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, so dass letztlich eine vorbestehende Niereninsuffizienz keinen prädiktiven Faktor quo ad vitam bei Herztransplantierten darstellt [2,48]. Lediglich eine postoperativ neu entstandene Insuffizienz, nicht dagegen eine vorbestehende, stellt ein Risiko dar [2].

#### **4.3.4 Chimärismus**

Die Bedeutung von gleich- oder gegengeschlechtlicher Transplantation ist Thema vieler Studien und wird kontrovers diskutiert [46]. Die vorliegende Studie zeigt bei der Mortalität und bei den Überlebenszeiten keine signifikanten Unterschiede im Patientenkollektiv.

Während einige Autoren von einem Nachteil für gegengeschlechtlich Transplantierte ausgehen [37,46,64], werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie u.a. von Santo et al. bestätigt [50]. Radovancevic et. al konnten zeigen, dass nach dem zweiten Jahr nach Transplantation kein Unterschied für gegengeschlechtlich transplantierte Patienten besteht [45].

Abweichende Ergebnisse liegen daher vermutlich in den Ausschlusskriterien der Patienten begründet: Die Hauptursache für ein schlechteres Outcome bei gegengeschlechtlich Transplantierten könnte in häufigeren und schwerwiegenderen Abstoßungsreaktionen liegen, die vor allem in den ersten drei Monaten nach Herztransplantation auftreten [73]. Dadurch könnte es bei einer zunächst höheren Gesamtmortalität zu einer Anpassung des Risikos nach dem ersten Jahr kommen.

#### **4.3.5 Transplantatvaskulopathie und interventionspflichtige Koronarsklerose**

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) ist eine diffuse Form koronarer Gefäßverengungen, die typischerweise nur bei transplantierten Herzen auftritt und eine

schnellere Progredienz als eine herkömmliche Koronarsklerose zeigt [47]. Sie gilt neben malignen Erkrankungen als eine der Haupttodesursachen nach dem ersten Jahr nach Transplantation [1,17,18,31,40,44,48,64–66,70].

In der vorliegenden Studie traten eine relevante, d.h. interventionspflichtige TVP oder koronare Gefäßverengung bei 22% der Patienten auf. Dieses Ergebnis liegt unter denen anderer großer Studien, bei denen ein Auftreten von TVP von etwa 30-50% beschrieben wird [18,24,40,48]. Hiemann et al. konnten in der Analyse endomyokardialer Biopsien herztransplantierten Patienten zeigen, dass histologisch gesicherte stenosierende Mikrovaskulopathien bei 43% der Patienten gefunden wurden, aber nur 19% in der Angiographie bei den gleichen Patienten zu sehen waren [25]. Ähnliche Werte von 16% [13] bis 27% [11] angiographisch diagnostizierter TVP berichteten auch andere Autoren. Selbst bei post mortem gesicherter TVP wurde dieser Befund nur in einem Fünftel der Fälle in der letzten vorangegangenen Angiographie beschrieben [13]. Von den unterschiedlichen Definitionen für eine relevante Stenose abgesehen, die von 50% über 75% bis 90% reichen, scheint sich der Unterschied in der Häufigkeit einer TVP jedoch überwiegend aus der diagnostischen Methode zu ergeben.

Der Vergleich von Befunden identischer Herzkatheteruntersuchungen in verschiedenen transplantierenden Zentren in Deutschland zeigte, dass insbesondere für diffuse und periphere Gefäßwandveränderung nicht immer ein Konsens über Lokalisation und Ausprägung der Stenosen besteht. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. spricht sich daher für eine bessere Standardisierung der Herzkatheterbefunde aus [72].

Ein Konsens über eine einheitliche Nomenklatur der Transplantatvaskulopathie wurde im Juli 2010 von der International Society for Heart and Lung Transplantation veröffentlicht, die eine bessere Vergleichbarkeit zukünftiger Studien ermöglichen wird [35].

Es zeigte sich auch, dass die interventionelle Versorgung von Stenosen zwar gute Kurzzeitergebnisse liefert, bei hohen Restenoserraten [38,60,63], die deutlich über denen von stentversorgten Patienten mit Nativherzen liegen [28], aber keine verbesserte Überlebenszeit bietet [1,38,51,71]. In der Hochrisikogruppe von Patienten nach Herztransplantation war die primäre Stentimplantation hinsichtlich der Re-Stenoserrate

einer Ballon-Dilatation (cutting-balloon) überlegen [62]. Auf Grund der diffusen Natur der TVP wird auch die Bypasschirurgie bei bestimmten Patienten, bei denen eine perkutane Revaskularisation nicht mehr möglich ist, als adäquate Therapie betrachtet [4], was in diesem Kollektiv bei 4 Patienten der Fall war.

Insgesamt konnte in keiner Studie ein Langzeitbenefit einer Intervention belegt werden [1,38,60,71], und auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit von Patienten mit oder ohne Intervention.

#### **4.3.6 Lokalisation der Gefäßstenosen**

Eine weitere Fragestellung lautete, ob sich hinsichtlich der Überlebenszeit der Patienten eine Aussage aus der Lokalisation der Gefäßstenosen oder der TVP treffen lässt. Auffällig erscheint, dass sich knapp 60% der Läsionen im RIVA finden lassen, davon 63% im mittleren Drittel. Das bedeutet, dass über ein Drittel aller ermittelten Stenosen im mittleren Drittel des RIVA zu erwarten sind. Auch Tarantini et al. [63] und Perotta et al. [42] fanden 60-65% aller interventionspflichtigen Stenosen im RIVA. Bei der Analyse der Lokalisationen lässt sich jedoch in dieser wie auch in anderen Studien kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Mortalität feststellen [44].

#### **4.3.7 Linksventrikuläre Funktion und regionale Wandbewegungsstörungen**

Die Überlegung liegt nahe, dass es bei einer zunehmenden Gefäßrarefizierung und -stenosierung zu einer Minderperfusion und folglich zu gehäuften Wandbewegungsstörungen sowie einer Abnahme der linksventrikulären Funktion kommen kann. So hat in diesem Patientenkollektiv tendenziell ein erhöhter Prozentsatz der Patienten Wandbewegungsstörungen im anterioren Abschnitt, was gut zu der Beobachtung passt, dass sich etwa 60% der beobachteten Läsionen im Bereich des RIVA befinden. Eine signifikante prognostische Relevanz konnte hieraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Kommt es jedoch zu einer Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) im Verlauf, so konnte in der Mortalität ein Unterschied mit 27% bei einer LVEF >55% gegenüber 50% bei einer LVEF <55% mit grenzwertiger Signifikanz ( $p=0,06$ ) festgestellt werden. Die mittlere Überlebenszeit betrug 13,9 ( $\pm 0,4$ ) respektive 9,1 ( $\pm 2,1$ ) Jahre.

Bolad et al. konnten zeigen, dass es bereits bei frühzeitig nach Transplantation auftretenden Wandbewegungsstörungen eine Assoziation zu später angiographisch sichtbarer Transplantatvaskulopathie gibt [7].

#### **4.3.8 Alter und Geschlecht**

Beim Vergleich der älteren mit den jüngeren Patienten in diesem Kollektiv konnte lediglich ein geringer Unterschied festgestellt werden. Der aus Abbildung 16 (s. 3.3.6) vermutbare Trend zu Gunsten der jüngeren Patienten ist statistisch nicht signifikant.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 14,5 Jahre (95% CI 13,2–15,8) bei den Jüngeren, bei den Älteren 13,2 Jahre (95% CI 12,2–14,2). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die eine höhere Sterblichkeit beim älteren Patienten zeigen konnten [41]. Erklärbar ist dieser Unterschied möglicherweise dadurch, dass ältere Patienten in der perioperativen Phase bis zu einem Jahr nach der Transplantation ein höheres Risiko tragen [8]. Czerny et al. konnten allerdings in einer ähnlich angelegten Studie ebenso wie Kübrich et. al. und McCarthy et al. keinen Unterschied bei der Überlebensrate bezüglich des Patientenalters zum Zeitpunkt der Herztransplantation zeigen [14,31,37].

Unterscheidet man dagegen bei der Mortalität zwischen Frauen und Männern, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied mit einer besseren Prognose für die Frauen ( $p=0,03$ ). Frauen haben eine mittlere geschätzte Überlebenszeit von 16,0 Jahren (95% CI 14,6–17,4), wohingegen für Männer 13,5 Jahre (95% CI 12,6–14,4) ermittelt wurden. Auch Hiemann et al. konnten in gleicher Weise zeigen, dass Frauen im Langzeitverlauf >5 Jahre ein geringeres Risiko als Männer aufwiesen [24]. In anderen Studien mit einem Verlauf <5 Jahre konnte hingegen kein Unterschied zwischen Männern und Frauen festgestellt werden [31,48].

#### ***4.4 Limitationen der Studie***

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden prädefinierte angiographische, demographische und klinische Parameter in Bezug auf die Risikostratifizierung im Langzeitüberleben von Patienten nach Herztransplantation analysiert. Nicht erfasst wurden weitere Einflussgrößen wie beispielsweise aus den Bereichen der medikamentösen Therapie, Infektiologie, Immunologie und Psychosozialogie.

Aufgrund der relativ kleinen Patientengruppe ist die Möglichkeit detaillierter Subgruppenanalysen begrenzt.

#### ***4.5 Zusammenfassung***

In der vorliegenden Studie wurden über einen 14-jährigen Beobachtungszeitraum von 1990-2004 die Ergebnisse von 931 Herzkatheteruntersuchungen an 164 herztransplantierten Patienten wissenschaftlich ausgewertet. Die Daten wurden hinsichtlich der Entwicklung einer interventionspflichtigen koronaren Herzkrankheit oder einer Transplantatvaskulopathie sowie der Mortalität retrospektiv analysiert.

Insgesamt lebten von den ursprünglich untersuchten Patienten am Ende der Nachbeobachtungszeit noch 119 Patienten (73%), wobei Frauen eine signifikant längere Überlebenszeit ( $16 \pm 0,7$  Jahre) als Männer hatten ( $14 \pm 0,5$  Jahre;  $p=0,03$ ).

Angiographische Parameter zur Risikostratifizierung konnten im Kollektiv nicht detektiert werden, auch hatte das Alter der Patienten und deren zur Transplantation führende Grunderkrankung keinen Einfluss auf die Mortalität. Selbiges trifft auch auf den Spenderchimärismus bzw. einen vorbestehenden Diabetes mellitus oder eine Niereninsuffizienz zu. Allerdings scheint eine laevokardiographisch eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (initial oder im Verlauf nach Herztransplantation) mit einem tendenziell schlechteren Langzeitüberleben assoziiert zu sein.

Letztlich scheint das Überleben nach Herztransplantation ein komplexer, multifaktorieller Prozess zu sein, bei dem die möglicherweise interdependenten Interaktionen in weiteren Studien untersucht werden sollten. Einzelfaktoren wie das Auftreten einer KHK oder Transplantatvaskulopathie sind Ziele laufender pathophysiologischer Untersuchungen. Welches bildgebende Verfahren zu deren Detektion zur Anwendung kommen kann, sollte Ziel großer vergleichender Multicenter-Studien sein, um so schließlich zu einer optimierten und individualisierten Managementstrategie für Patienten nach Herztransplantation beitragen zu können.

Zusammenfassend ergab sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine gute durchschnittliche Überlebensrate für herztransplantierte Patienten nach dem ersten Jahr nach Herztransplantation. Aus den Ergebnissen der Herzkatheteruntersuchungen in dieser Studie kann über langfristige Einflussgrößen auf das Überleben nach Herztransplantation keine prognostische Aussage getroffen werden.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Aranda JM, Pauly DF, Kerensky RA, Cleeton TS, Walker TC, Schofield RS et al. (2002) Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary allograft vasculopathy. One center's experience. *J Heart Lung Transplant* 21(8): 860–6
2. Arora S, Andreassen A, Simonsen S, Gude E, Dahl C, Skaardal R et al. (2007) Prognostic importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. *Transplantation* 84(2): 149–54
3. Benza RL, Zoghbi GJ, Tallaj J, Brown R, Kirklin JK, Hubbard M et al. (2004) Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: a decade of experience. *J Am Coll Cardiol* 43(11): 1973–81
4. Bhama JK, Nguyen DQ, Scolieri S, Teuteberg JJ, Toyoda Y, Kormos RL et al. (2009) Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: Is it still an option? *J Thorac Cardiovasc Surg* 137(6): 1488–92
5. Blanche C, Matloff JM, Denton TA, Czer LS, Fishbein MC, Takkenberg JJ et al. (1996) Heart transplantation in patients 70 years of age and older: initial experience. *Ann Thorac Surg* 62(6): 1731–6
6. Bocksch W, Wellnhofer E, Scharl M, Dreysse S, Klimek W, Franke R et al. (2000) Reproducibility of serial intravascular ultrasound measurements in patients with angiographically silent coronary artery disease after heart transplantation. *Coron Artery Dis* 11(7): 555–62
7. Bolad IA, Robinson DR, Webb C, Hamour I, Burke MM, Banner NR (2006) Impaired left ventricular systolic function early after heart transplantation is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 6(1): 161–8
8. Borkon AM, Muehlebach GF, Jones PG, Bresnahan DR, Genton RE, Gorton ME et al. (1999) An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J. Heart Lung Transplant.* 18(7): 668–74
9. Caus T, Kober F, Marin P, Mouly-Bandini A, Quilici J, Métras D et al. (2006) Non-invasive diagnostic of cardiac allograft vasculopathy by 31P magnetic resonance chemical shift imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 29(1): 45–9



10. Chamorro CI, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lacuesta E, Martín-Pastor J, Ten-Morro F et al. (2006) Do cardiovascular risk factors influence cardiac allograft vasculopathy? *Transplant Proc* 38(8): 2572–4
11. Chiara B de, Bigi R, Campolo J, Parolini M, Turazza F, Masciocco G et al. (2005) Blood glutathione as a marker of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 19(3): 367–71
12. Ciliberto GR, Parodi O, Cataldo G, Mangiavacchi M, Alberti A, Parolini M et al. (2003) Prognostic value of contractile response during high-dose dipyridamole echocardiography test in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 22(5): 526–32
13. Clague JR, Cox ID, Murday AJ, Charokopos N, Madden BP (2001) Low clinical utility of routine angiographic surveillance in the detection and management of cardiac allograft vasculopathy in transplant recipients. *Clin Cardiol* 24(6): 459–62
14. Czerny M, Sahin V, Fasching P, Zuckermann A, Zimpfer D, Kilo J et al. (2002) The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival. *Diabetologia* 45(11): 1498–508
15. Dandel M, Hummel M, Müller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N et al. (2001) Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation* 104(12 Suppl 1): I184-91
16. Dandel M, Wellnhofer E, Hummel M, Meyer R, Lehmkuhl H, Hetzer R (2003) Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 22(12): 1353–64
17. Deuse T, Haddad F, Pham M, Hunt S, Valantine H, Bates MJ et al. (2008) Twenty-year survivors of heart transplantation at Stanford University. *Am J Transplant* 8(9): 1769–74
18. Dhaliwal A, Thohan V (2006) Cardiac allograft vasculopathy: the Achilles' heel of long-term survival after cardiac transplantation. *Curr Atheroscler Rep* 8(2): 119–30
19. Fearon WF, Nakamura M, Lee DP, Rezaee M, Vagelos RH, Hunt SA et al. (2003) Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation* 108(13): 1605–10

20. Fraund S, Pethig K, Franke U, Wahlers T, Harringer W, Cremer J et al. (1999) Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? *Heart* 82(1): 47–51
21. Gregory SA, Ferencik M, Achenbach S, Yeh RW, Hoffmann U, Inglessis I et al. (2006) Comparison of sixty-four-slice multidetector computed tomographic coronary angiography to coronary angiography with intravascular ultrasound for the detection of transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 98(7): 877–84
22. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339(4): 229–34
23. Hagl S (2010) Herztransplantation in Deutschland: Vom Experiment zur Routine. *Transplantationsmedizin* 22: 19–28
24. Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhofer E, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Meyer R (2008) Beneficial effect of female gender on long-term survival after heart transplantation. *Transplantation* 86(2): 348–56
25. Hiemann NE, Wellnhofer E, Knosalla C, Lehmkuhl HB, Stein J, Hetzer R et al. (2007) Prognostic impact of microvasculopathy on survival after heart transplantation: evidence from 9713 endomyocardial biopsies. *Circulation* 116(11): 1274–82
26. Iyengar S, Feldman DS, Cooke GE, Leier CV, Raman SV (2006) Detection of coronary artery disease in orthotopic heart transplant recipients with 64-detector row computed tomography angiography. *J Heart Lung Transplant* 25(11): 1363–6
27. John R, Rajasinghe HA, Chen JM, Weinberg AD, Sinha P, Mancini DM et al. (2001) Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 72(2): 440–9
28. Jonas M, Fang JC, Wang JC, Giri S, Elian D, Har-Zahav Y et al. (2006) In-stent restenosis and remote coronary lesion progression are coupled in cardiac transplant vasculopathy but not in native coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 48(3): 453–61
29. Kass M, Haddad H (2006) Cardiac allograft vasculopathy: pathology, prevention and treatment. *Curr Opin Cardiol* 21(2): 132–7

30. König A, Kilian E, Rieber J, Schiele TM, Leibig M, Sohn H et al. (2008) Assessment of early atherosclerosis in de novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis. *J Heart Lung Transplant* 27(1): 26–30
31. Kübrich M, Petrakopoulou P, Kofler S, Nickel T, Kaczmarek I, Meiser BM et al. (2008) Impact of coronary endothelial dysfunction on adverse long-term outcome after heart transplantation. *Transplantation* 85(11): 1580–7
32. Lee C, Wu Y, Chou N, Jui H, Hsu R, Wang S et al. (2006) Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent allograft vasculopathy inversely correlates with circulating level of hepatocyte growth factor. *J Heart Lung Transplant* 25(12): 1456–61
33. Lee C, Wu Y, Jui H, Yen R, Tzen K, Chou N et al. (2008) Intravascular ultrasound correlates with coronary flow reserve and predicts the survival in angiographically normal cardiac transplant recipients. *Cardiology* 109(2): 93–8
34. Lee MS, Kobashigawa J, Tobis J (2008) Comparison of percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovascular interventions* 1(6): 710–5
35. M.R. Mehra, M.G. Crespo-Leiro, A. Dipchand, S.M. Ensminger, N.E. Hiemann, J.A. Kobashigawa et al. (2010) International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy, 2010. *J Heart Lung Transplant* 17(29): 717–27
36. Manrique A, Bernard M, Hitzel A, Bubenheim M, Tron C, Agostini D et al. (2010) Diagnostic and prognostic value of myocardial perfusion gated SPECT in orthotopic heart transplant recipients. *J Nucl Cardiol* 17(2): 197–206
37. McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, Cook DJ, Smedira NG, Kasirajan V et al. (1998) Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann Thorac Surg* 65(6): 1574-8; discussion 1578-9
38. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M et al. (1998) Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 46(5): 268–74

39. Nabais S, Rocha S, João C, Marques J, Torres M, Magalhães S et al. (2008) Prognostic impact of moderate renal dysfunction in acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 27(3): 303-12; discussion 315-7
40. Nagji AS, Hranjec T, Swenson BR, Kern JA, Bergin JD, Jones DR et al. (2010) Donor age is associated with chronic allograft vasculopathy after adult heart transplantation: implications for donor allocation. *Ann Thorac Surg* 90(1): 168–75
41. Norman DJ, La Turka (2001) *Primer on Transplantation*. 2nd ed.: American Society of Transplant Physicians
42. Perrotta S, Lentini S, Muré P, Rinaldi M, D'Armini AM, Viganó M (2008) Cardiac transplant vasculopathy treated by percutaneous coronary intervention. *Minerva Chir* 63(5): 321–7
43. Pilmore HL (2009) Review article: Coronary artery stenoses: detection and revascularization in renal disease. *Nephrology (Carlton)* 14(6): 537–43
44. Potluri SP, Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO (2005) Relationship among epicardial coronary disease, tissue myocardial perfusion, and survival in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24(8): 1019–25
45. Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqa M et al. (2005) Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24(2): 156–9
46. Reiners D (2006) Chimärismus in transplantierten Herzen – ein Vergleich von gleichgeschlechtlich herztransplantierten Männern mit gegengeschlechtlich herztransplantierten Männern. *Münster*
47. Rhodes LR (2004 Jan-Mar) Cardiac allograft vasculopathy. *Crit Care Nurs* 27(1): 10–6
48. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, Bizouarn P, Pattier S, Habash O et al. (2008) Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant* 27(5): 486–93
49. Sánchez Lázaro IJ, Almenar Bonet L, Moro López J, Sánchez Lacuesta E, Martínez-Dolz L, Agüero Ramón-Llín J et al. (2008) Influence of traditional cardiovascular risk factors in the recipient on the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Transplant Proc* 40(9): 3056–7

50. Santo LS de, Marra C, Feo M de, Amarelli C, Romano G, Cotrufo M (2002) The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience. *Ital Heart J* 3(7): 419–23
51. Schmauss D, Weis M (2008) Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 117(16): 2131–41
52. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S 13ff
53. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S 34f
54. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S43ff
55. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S 45f
56. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S72ff
57. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S125ff
58. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S 157f
59. Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009) Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. 3., vollst. überarb. Aufl. Heidelberg: Steinkopff S 159f
60. Simonsen S, Lee EK, Hott BJ, Vega DJ, Book WM (2005) Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 24(9): 1211–7

61. Störk S, Behr TM, Birk M, Uberfuhr P, Klauss V, Spes CH et al. (2006) Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary? *J Heart Lung Transplant* 25(9): 1103–8
62. Tanaka K, Li H, Curran PJ, Takano Y, Arbit B, Currier JW et al. (2006) Usefulness and safety of percutaneous coronary interventions for cardiac transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 97(8): 1192–7
63. Tarantini G, Favaretto E, Gardin A, Napodano M, Isabella G, Panfili M et al. (2008) Drug-eluting stents for the treatment of coronary lesions in cardiac transplant vasculopathy: acute and mid-term clinical and angiographic outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 9(4): 396–402
64. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R et al. (2008) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. *J Heart Lung Transplant* 27(9): 943–56
65. Tjang YS, van der Heijden GJMG, Tenderich G, Grobbee DE, Körfer R (2008) Survival analysis in heart transplantation: results from an analysis of 1290 cases in a single center. *Eur J Cardiothorac Surg* 33(5): 856–61
66. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J et al. (2005) Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 45(9): 1538–42
67. Usta E, Burgstahler C, Aebert H, Schroeder S, Helber U, Kopp AF et al. (2009) The challenge to detect heart transplant rejection and transplant vasculopathy non-invasively - a pilot study. *J Cardiothoracic Surg* 4: 43
68. van Domburg RT, Hoeks SE, Welten GMJM, Chonchol M, Elhendy A, Poldermans D (2008) Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 19(1): 158–63
69. Wang H, Ko W, Leea C, Hsu R, Chou N, Wang S et al. (2004) Delayed occurrence of cardiac allograft vasculopathy in Chinese heart transplant recipients compared with their western counterparts. *Clin Transplant* 18(1): 21–7
70. Wang S (2008) Treatment and prophylaxis of cardiac allograft vasculopathy. *Transplant Proc* 40(8): 2609–10

71. Wellnhofer E, Hiemann NE, Hug J, Dreysse S, Knosalla C, Graf K et al. (2008) A decade of percutaneous coronary interventions in cardiac transplant recipients: a monocentric study in 160 patients. *J Heart Lung Transplant* 27(1): 17–25
72. Wellnhofer E, Stypmann J, Bara CL, Stadlbauer T, Heidt MC, Kreider-Stempfle HU et al. (2010) Angiographic assessment of cardiac allograft vasculopathy: results of a Consensus Conference of the Task Force for Thoracic Organ Transplantation of the German Cardiac Society. *Transpl Int* 23(11): 1094–104
73. Welp H, Spieker T, Erren M, Scheld HH, Baba HA, Stypmann J (2009 Jul-Aug) Sex mismatch in heart transplantation is associated with increased number of severe rejection episodes and shorter long-term survival. *Transplant Proc* 41(6): 2579–84

## **6. Lebenslauf**





## **7. Danksagung**

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jörg Stypmann für die freundliche und geduldige Betreuung der Arbeit und für die vielen wertvollen Anregungen bei der Bearbeitung des Themas.

Ebenso möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Matthias Paul für die freundliche Durchsicht und konstruktive Betreuung der Arbeit danken.

Bei den Mitarbeitern des Departments für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Münster möchte ich mich für die hilfreiche Unterstützung zur Erstellung meiner Datenbank bedanken.

Ganz besonders danke ich meiner Frau und meinen Kindern, die mir die viele Zeit für das Erstellen dieser Arbeit gelassen haben und meinen Eltern, die mich jederzeit uneingeschränkt unterstützt haben.

## **8 Anhang**

### ***8.1 Abkürzungsverzeichnis***

ASE	American Society of Echocardiography
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Volumen
HTx	Herztransplantation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCA	Linke Koronararterie, Hauptstamm
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PW-TDI	Pulsed-wave tissue Doppler imaging
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RD1	Ramus diagonalis 1
RD2	Ramus diagonalis 2
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RIVP	Ramus interventrikularis posterior
RM	Ramus marginalis
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
RPLS	Ramus posterolateralis sinister
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SV	Schlagvolumen
TVP	Transplantatvaskulopathie
WBS	Wandbewegungsstörungen

## 8.2 *Abbildungsverzeichnis*

	Seite
Abbildung 1: Entwicklung der in Deutschland jährlich durchgeführten Herztransplantationen im Verhältnis zur Anzahl der Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation .....	5
Abbildung 2: Segmentmodell des linken Ventrikels mit 16 Segmenten und seine Zuordnung zu den drei großen Koronararterien Ramus interventrikularis anterior, Ramus circumflexus und die rechte Koronararterie .....	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Koronararterienbaums .....	13
Abbildung 4: Anastomosenführung bei kompletter orthotoper und bei heterotoper Herztransplantation .....	17
Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Herztransplantation.....	20
Abbildung 6: Häufigkeit der Ursachen der zur Transplantationsindikation führenden Herzinsuffizienz.....	22
Abbildung 7: Dauer in Jahren bis zum Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation.....	26
Abbildung 8: Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation bei Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz .....	27
Abbildung 9: Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation in Bezug auf die Koronargefäße.....	29
Abbildung 10: Überlebensrate in Jahren aller Patienten nach Herztransplantation .....	30
Abbildung 11: Überlebensrate von Frauen und Männern nach Herztransplantation.....	30
Abbildung 12: Überlebensrate von Patienten nach Herztransplantation bei unterschiedlicher Ätiologie der Herzinsuffizienz.....	32
Abbildung 13: Überlebensrate von Patienten in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Herztransplantation .....	33
Abbildung 14: Überlebensrate nach Herztransplantation von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus .....	33

Abbildung 15: Überlebensrate von Patienten mit Transplantation eines gleichgeschlechtlichen Herzens im Vergleich zu Männern mit transplantiertem Frauenherz (Chimärismus).....	35
Abbildung 16: Überlebensrate von Patienten mit normaler (>55%) gegenüber eingeschränkter (30-55%) linksventrikulärer Ejektionsfraktion nach Herztransplantation.....	36
Abbildung 17: Überlebensrate von Patienten nach Herztransplantation bei Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder Transplantatvaskulopathie in Bezug auf die Koronargefäße im Vergleich zur Überlebensrate ohne KHK oder TVP .....	37
Abbildung 18: Überlebensrate nach Herztransplantation mit und ohne Auftreten einer interventionspflichtigen koronaren Herzkrankheit oder einer Transplantatvaskulopathie.....	38

### 8.3 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Diagnostische Basisuntersuchungen bei einer Herzinsuffizienz .....	6
Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association.....	7
Tabelle 3: Sterberate herztransplantiertter Patienten nach Transplantation.....	21
Tabelle 4: Häufigkeit von Diabetes mellitus und Nierenfunktions- einschränkung im untersuchten Patientenkollektiv .....	22
Tabelle 5: Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nach Herztransplantation und im Verlauf .....	23
Tabelle 6: Häufigkeiten für das Auftreten einer interventionspflichtigen koronaren Herzkrankheit, einer Transplantatvaskulopathie oder der Kombination aus beiden als Studienendpunkt für die Auswertung der Nachuntersuchung .....	24
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung interventionspflichtiger Stenosen bzw. einer Transplantatvaskulopathie in Bezug auf die Koronarien.....	25
Tabelle 8: Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder Transplantatvaskulopathie in Bezug auf das Geschlecht, auf die unterschiedlichen Ätiologien der zur Transplantation führenden Grunderkrankung oder sonstige Ätiologien und in Bezug auf das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.....	28
Tabelle 9: Mittlere Zeiten für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit oder Transplantatvaskulopathie in Bezug auf das Patientenalter zum Zeitpunkt der Herztransplantation, die koronare Lokalisation und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.....	29
Tabelle 10: Mortalität von Patienten nach Herztransplantation in Bezug auf das Geschlecht, auf die unterschiedlichen Ätiologien der zur Transplantation führenden Grunderkrankung und auf Komorbiditäten .....	31
Tabelle 11: Geschätzte mittlere Überlebenszeit von Patienten nach Herztransplantation bei Unterscheidung nach Geschlecht, Alter, der zur Transplantation führenden Ätiologie und nach Vorhandensein eines Diabetes mellitus .....	34

Tabelle 12: Mortalität von Patienten nach Herztransplantation in Bezug auf Chimärismus, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Lokalisation für das Auftreten eines Abbruchkriteriums sowie eine stattgefunde Intervention .....	37
Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeit von Patienten nach Herztransplantation in Bezug auf Chimärismus, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Auftreten eines Abbruchkriteriums sowie eine stattgefunde Intervention .....	39