

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. H. H. Scheld**

**T-Zellen, Monozyten-Untergruppen und Entzündungs-Moleküle im
Kontext von Abstoßung und Hämodynamik in der Frühphase nach
Herztransplantation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

**vorgelegt von
Volker Dreimann
aus Paderborn**

2003

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

Dekan: Univ. Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. H. H. Scheld

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Berendes

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Direktor: Univ. Professor Dr. med. H. H. Scheld
Referent: Univ. Professor Dr. med. H. H. Scheld
Koreferent: Univ. Professor Dr. med. E. Berendes

ZUSAMMENFASSUNG

T-Zellen -, Monozyten-Untergruppen und Entzündungs-Moleküle im Kontext von
Abstoßung und Hämodynamik in der Frühphase nach Herztransplantation
Volker Dreimann

In der Frühphase nach Herztransplantation ist die Differentialdiagnose zwischen Transplantatversagen aufgrund von Abstoßung, Infektion oder anderer Ursachen wichtig aber sehr schwierig. Um die vielschichtigen Zusammenhänge von Immunsystem und Herztransplantat besser zu verstehen, wurden bei 22 aufeinander folgenden Patienten in den ersten drei Monaten nach Herztransplantation an 8 Untersuchungszeitpunkten neben der laborchemischen Bestimmung von Interleukin-6, T- Zell- und Monozyten- Untergruppen sowie anderer Immunparameter Rechtsherzkatheter - Messungen mit Herzmuskelbiopsien und Echokardiographien durchgeführt.

Resultate:

Nach der Zweiteilung der Hämodynamik - Messwerte durch Mittelwertbildung der Mediane der acht Abnahmezeitpunkte aller Patienten wurde nach klinischen Gesichtspunkten in eine gesündere und eine kränkere Hälfte unterschieden. In der kränkeren Gruppe fanden sich die folgenden schlechteren hämodynamischen Parameter:

- Pulmonal-Kapillärer-Verschlußdruck > 10 mmHg
- Durchschnittlicher-Pulmonal-Arterieller Druck > 19 mmHg
- Pulmonaler Gefäßwiderstand > $114 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$
- Rechter Vorhofdruck > 5,5 mmHg
- Herzindex < 3 l/min/m^2
- Frühmitrale Verlangsamungszeit < 134 msec
- Gleichvolumige Relaxationszeit < 79 msec

Wir haben in unserer Untersuchung des Immunsystems herausgefunden, dass eine Erhöhung von Interleukin-6, C-Reaktivem-Protein, Fibrinogen, Neutrophilen Granulozyten, CD71^+ Monozyten, HLADR/CD14 und Immunglobulin M und eine

Erniedrigung von CD3^+ T-Lymphozyten, CD4^+ T-Lymphozyten, CD8^+ T-Lymphozyten, $\text{CD3}^+/\text{CD25}^+$ T-Lymphozyten, $\text{CD4}^+/\text{CD45R0}^+$ T-Lymphozyten und NK-Zellen

verbunden ist mit einer verschlechterten diastolischen und systolischen Transplantatfunktion und einer ungünstigen Prognose in der Frühphase nach der Herztransplantation, verursacht durch Infektion, Sepsis und Multiorganversagen [Deng 1995]. Die Kenntnis des Aktivierungsmusters von Immunparametern könnte möglicherweise prognostisch und therapeutisch – hinsichtlich der Feinregulierung der immunsuppressiven und antimikrobiellen Therapie in der Frühphase nach der Herztransplantation verwertbar sein.

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2003.

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Herzinsuffizienz und Herztransplantation	1
1.2.	Übersicht Immunsystem und Zytokine	3
1.3.	Vernetzung der Zytokine mit den Organsystemen	7
1.4.	Interleukin-6	10
1.5.	Monoklonale Antikörper	11
1.6.	Zytokine bei Transplantatdysfunktion und Abstoßungsreaktion	13
1.7.	Diagnose der Transplantatabstoßung	14
1.8.	Ziel der Studie	16
2.	Methodik	17
2.1.	Patienten	17
2.2.	Studienprotokoll	17
2.3.	Technik der Herztransplantation	17
2.4.	Immunsuppressive und antimikrobielle Medikation	18
2.5.	Endomyokardbiopsie	19
2.6.	Echokardiographische Evaluation	19
2.7.	Hämodynamische Evaluation	20
2.8.	Blutprobenverarbeitung	20
2.9.	Zytokin-Bestimmungs-Technik	21
2.10.	Flow-Zytometrie-Analyse	22
2.11.	Kontrollgruppe	22
2.12.	Statistische Analyse	23
2.12.1.	Deskriptive Statistik	23
2.12.2.	Analytische Statistik	24

3.	Ergebnisse	25
3.1.	Patientenkollektiv	25
3.2.	Klinischer Verlauf	26
3.3.	Verlaufsanalysen im „Friedmann-Test“	26
3.3.1.	Proinflammatorische Zytokine und Immunparameter	27
3.3.1.1.	Interleukin-6	27
3.3.1.2.	CD3, CD4, CD8, CD4/CD45-RO, CD14/CD71	28
3.3.1.3.	HLADR/CD14	30
3.3.1.4.	CD71, CRP	31
3.3.1.5.	Fibrinogen	32
3.3.1.6.	Immunglobuline	33
3.3.1.7.	Leukozyten und Neutrophile Granulozyten	35
3.3.1.8.	Natürliche Killerzellen	36
3.3.1.9.	Thrombozyten und Lymphozyten	38
3.3.2.	Echokardiographie – Parameter	39
3.3.2.1.	Relaxationszeit	40
3.3.3.	Hämodynamik – Parameter	41
3.3.3.1.	Herz - Zeit – Volumen	41
3.3.3.2.	Mittlerer -, Diastolischer -, Systolischer - Pulmonal - Arterieller - Druck	42
3.3.3.3.	Pulmonal- Kapillärer – Verschlussdruck	44
3.3.3.4.	Schlagvolumen	45
3.4.	Korrelationsanalysen in der „Linearen Regression“	46
3.4.1.	Korrelation von Interleukin-6 zu Hämodynamik und Echokardiographie	46
3.4.2.	Korrelation von HLADR/CD14 zu Hämodynamik und Echokardiographie	48
3.4.3.	Korrelation des C-reaktiven- Protein zu Hämodynamik und Echokardiographie	49
3.4.4.	Korrelation des Fibrinogen zu Hämodynamik und Echokardiographie	51

3.4.5.	Korrelation von Leukozyten und Neutrophilen Granulozyten zu Hämodynamik und Echokardiographie	52
3.4.6.	Korrelation von Thrombozyten zu Hämodynamik und Echokardiographie	54
3.4.7.	Korrelation weiterer Immunparameter zur Hämodynamik und Echokardiographie	55
3.5.	Quantitative Gruppenanalysen im „Mann - Whitney - U - Test“	57
3.5.1.	Interleukin-6 Profile im Hämodynamik- und Echokardiographie - Gruppenvergleich	57
3.5.2.	HLADR/CD14 im Hämodynamik- und Echokardiographie - Gruppenvergleich	61
3.5.3.	Lymphozyten und NK-Zellen im Hämodynamik- und Echokardiographie-Gruppenvergleich	62
3.5.4.	Cluster of Differentiation und Immunglobuline im Hämodynamik- und Echokardiographie – Gruppenvergleich	63
3.5.5.	C-Reaktives-Protein und Fibrinogen im Hämodynamik- und Echokardiographie – Gruppenvergleich	66
3.5.6.	Leukozyten, Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten im Hämodynamik- und Echokardiographie – Gruppenvergleich	69
4.	Diskussion	73
4.1.	Einleitung	73
4.2.	Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse	73
4.3.	Bewertung der Ergebnisse	77
4.4.	Zytokin vermittelte kardiovaskuläre Effekte	78
4.5.	Immunhomöostase und Transplantatfunktion	79
4.6.	Konsequenzen für das klinische Management	81
4.7.	Beschränkungen	84
4.8.	Zusammenfassung	85
5.	Literaturverzeichnis	87

6.	Danksagung	110
7.	Lebenslauf	111
8.	Anhang	113
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	113
8.2.	Tabellen	115

1. Einleitung

1.1. Herzinsuffizienz und Herztransplantation

Die Herzinsuffizienz ist ein pathophysiologischer Zustand, in dem eine Abnormalität der Herzfunktion für die mangelnde Pumpfunktion des Herzens und die mangelnde Versorgung der stoffwechselaktiven Gewebe des Körpers mit Blut verantwortlich ist [Braunwald 1982]. Zu den häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz zählen die koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Herzklappenvitien, Kardiomyopathien und angeborene Herzfehler [Parmley 1985]. Die schwere Herzinsuffizienz im Stadium der New-York-Heart-Association (NYHA) Klasse III hat eine Einjahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 40 – 70%, die schwerste Herzinsuffizienz klassifiziert NYHA IV weniger als 40 – 50% [Franciosa 1983, Keogh 1988, Wilson 1983]. Die inoperable koronare Herzkrankheit mit linksventrikulärer Dysfunktion und die idiopathische Kardiomyopathie stellen bei den erwachsenen Patienten die häufigste Indikation zur Herztransplantation dar [Copeland 1987, Kriet 1991]. Bei den Kindern sind es die kongenitalen Herovitien und ebenfalls die idiopathischen Kardiomyopathien [Kaye 1991, Kriett 1991].

Durch verbesserte Behandlungsmethoden vor allem des Myokardinfarktes durch Thrombolyse, Angioplastie und Bypass-Operation hat sich die Zahl der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz in den vergangenen 25 Jahren verdreifacht [Deng 1993]. Als Folge dieser Entwicklung hat sich die Anzahl der Herz-Transplantations-Kandidaten in den USA in den Jahren von 1987 bis 1991 ebenfalls verdreifacht [Kubo 1993].

In den letzten 20 Jahren hat sich die Herztransplantation durch Entwicklungen im Bereich der Chirurgischen- und Medizintechnik, der immunologischen Grundlagenforschung und durch die Entwicklung geeigneter das Immunsystem modulierender Medikamente zu einer etablierten Behandlungsmethode bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz entwickelt [Campana 1993, Dec 1991, Evans 1985,

Kriett 1991, Young 1993]. Großen Anteil an dieser Entwicklung haben die zunehmenden Kenntnisse der immunologischen Zusammenhänge und die Entwicklung des Antithymozytenglobulin (ATG) durch Bieber 1967 sowie des Cyclosporin – A durch Shumway 1981 [Dreyfuss 1970, Oeyer 1981].

Die mit diesen Entwicklungen einhergehenden Behandlungserfolge führten zu einem Höhepunkt der Herztransplantationen zu Beginn der neunziger Jahre mit weltweit über 3000 Transplantationen pro Jahr [Kaye 1990, -1993]. Weltweit wurden bis Dezember 1999 mehr als 50000 Herzen transplantiert. Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer Herztransplantation betrug 1999 75 – 80%, nach 5 Jahren betrug sie 60% und 70% und nach 10 Jahren immerhin über 50% [Scheld 2000 a]. Ohne Transplantation lag die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit medikamentös behandelter Patienten im Endstadium ihrer Herzerkrankung, das heißt mit Ruhebeschwerden und einer Auswurfraction der linken Herzkammer unter 20% zwischen 20% und 50% [Scheld 2000]. Akute und chronische Abstoßungsreaktionen, Infektionen und die akzelerierte Graft-Arteriosklerose waren die häufigsten Komplikationen [Hosenpud 1996, Hummel 1991, 1994, Kirklin 1988, Miller 1989, O’Connel 1992, Schoen 1991]. Neben der Überlebenswahrscheinlichkeit stieg vor allem auch die subjektive und objektive Lebensqualität [Dec 1991, Evans 1985, Young 1993] und führte bei 30% der Patienten sogar zu einer Reintegration in das Berufsleben [Hummel 1991].

Trotz dieser bemerkenswert positiven Entwicklung ist die Anzahl der Herztransplantationen seit Anfang der neunziger Jahre rückläufig. Die Ursache hierfür liegt an der wachsenden Diskrepanz zwischen der ständig steigenden Zahl an Herztransplantations-Kandidaten und dem stagnierenden Pool an Organspendern. Neben dem Versuch die Akzeptanz der Organspende in der Bevölkerung zu erhöhen, die Entwicklung von Alternativen zur Allotransplantation zu beschleunigen, den Einsatz von autologer Skelettmuskulatur oder mechanischer Kunstherzen voranzutreiben und die Evaluation der Herztransplantations-Kandidaten mit dem größten Sterberisiko zu optimieren, ist es für die weiterhin positive Entwicklung der Transplantationsmedizin unabdingbar eine optimale medizinische und soziale Betreuung der Patienten vor und nach der Herztransplantation sicherzustellen [Deng 1993, Scheld 1994].

1.2. Übersicht Immunsystem und Zytokine

Das Immunsystem mit seiner grundsätzlichen Fähigkeit zwischen Selbst und Nichtselbst zu unterscheiden und der daraus resultierenden Reaktionsbereitschaft gegenüber Antigenen (Elimination fremder Pathogene, Neutralisation von Toxinen und Abtötung von Tumorzellen), setzt sich aus einem humoralen und zellulären Anteil zusammen [Arai1990], welche beide aus zwei unterschiedlichen Lymphozyten, den T- und B-Lymphozyten, hervorgehen. Die humorale Immunität bezeichnet die im Blutplasma vorhandenen Immunglobuline, die nach Kontakt mit einem als körperfremd erkannten Antigen von Plasmazellen (umgewandelten B-Lymphozyten) als Antikörper produziert werden, sich an das Antigen binden und dieses vor allem mit Hilfe des Komplementsystems auflösen oder inaktivieren. Bei der zellulären Immunität werden Antigene von Makrophagen aufgenommen und T-Lymphozyten präsentiert. Die T-Lymphozyten unterteilen sich dann in zwei Arten. Einerseits zerstören sie als zytotoxische- oder Killer-T-Zellen durch ihren Oberflächenrezeptor Antigenstrukturen in Assoziation mit Klasse-I-Histokompatibilitäts-Komplex-Molekülen (MHC-Klasse-I) Viren und Tumorzellen. Andererseits erkennen sie als T-Helfer-Zellen in Assoziation mit MHC-Molekülen der Klasse-II Antigene und stimulieren dann die B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion und –sekretion. Darüber hinaus produzieren und sezernieren sowohl B- als auch T-Lymphozyten Zytokine, welche die Antigenabwehr durch Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten stimulieren. Nur durch die enge Interaktion der verschiedenen Systeme kann eine adäquate Abwehr des Organismus auf Fremdreize stattfinden. Die Kommunikation zur Koordinierung dieser Immunreaktionen wird durch Signalmoleküle wie zum Beispiel Zytokine, Hormone, Neurotransmitter und Autakoide gewährleistet [Nathan 1991].

Bereits Ende der fünfziger Jahre wurde ein Faktor entdeckt, der andere Zellen vor Virusinfektionen schützt, das Interferon [Nagano 1954]. Kurze Zeit später wurden erstmalig die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (CSF, EPO) beschrieben. Seit Beginn der siebziger Jahre ist ein Großteil der heute unter dem Begriff Zytokin subsumierten Moleküle bekannt. Erst mit Hilfe der Gentechnologie in den achtziger

Jahren konnten viele Zytokine, welche bereits in einer Konzentration von einem milliardstel Gramm pro Milliliter wirksam sind, in ihrer Struktur und Funktion erforscht werden. Ihre Funktion beschränkt sich dabei nicht nur auf die bidirektionale Kommunikation zwischen verschiedenen Zellen, sondern auch zwischen Leukozyten und parenchymatösen Zellen des Körpers. Dabei binden sie sich an spezifische Rezeptoren und wirken in autokriner oder parakriner Weise. Die Vielfältigkeit ihrer Wirkweise lässt sich in folgende Funktionen zusammenfassen: Differenzierung, Aktivierung, Gewebeerstörung und Regulation [Arai 1990, Kishimoto 1994, Nathan 1991, O’Gara 1989, Paul 1994]. Die Tabelle 1.1. gibt einen Überblick über die geläufige Terminologie, den Gen- und Produktionsort sowie die Wirkweise der Zytokine. Die in jüngerer Zeit gefundenen Zytokine besitzen häufig international noch keine einheitliche Nomenklatur. Die Vielfältigkeit hinsichtlich ihrer Wirkungsweise wird aus folgenden Charakterisierungen ersichtlich: Zytokine mit nur lokaler Wirksamkeit (IL-2) stehen anderen mit systemischer Wirksamkeit (IL-6, TNF- α) gegenüber. Allen ist die extreme Wirksamkeit in niedrigen Konzentrationen, das heißt ihre hohe Affinität zu spärlich vorhandenen Rezeptoren eigen. Die Synthese der Zytokine erfolgt einerseits durch wenige Zelltypen, andererseits durch ein breites Zellspektrum. Immunstimulierende Wirkung geschieht durch die Induktion der Produktion weiterer Zytokine durch Phagozyten, NK-Zellen, zytotoxische T-Zellen (IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, IFN- γ , TNF- α). Antiviral und inhibierend wirken Zytokine auf die Zellvermehrung (Interferone, TGF- β), inhibierend auch auf die Zytokinproduktion (IL-10, TGF- β). Weiterhin regen sie zur Blutneubildung an (IL-3, CSF, EPO, Koloniestimulierende Faktoren). Die Multifunktionalität der Zytokine führt zur Überlappung ihrer Wirkungen (redundante Wirkung) [Kishimoto 1990]. Signale einzelner Zytokine können je nach Zielzelle positiv oder negativ wirken (pleiotrope Wirkung) und ihre Aktivität ist durch spezifische Signalmuster von begrenzter Dauer induzierbar (temporäre Aktivierung) [Kishimoto 1990].

In der folgenden Tabelle 1.1. werden die wichtigsten bislang erforschten Zytokine im Überblick hinsichtlich Bezeichnung, Genort, Molekulargewicht, Funktion und Produktionsort dargestellt.

Tab. 1.1.:

Die wichtigsten Zytokine im Überblick

Zytokine	Genort	Molgew.(KD)	Funktion	Produzent
IL-1	2q	15 - 17	<ul style="list-style-type: none"> • Freisetzung weiterer Zytokine aus Monozyten, Makrophagen, aktivierten T-Zellen, Endothelzellen, Fibroblasten • vermehrte Endotheladhäsion von Leukozyten • Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen aus Hepatozyten • Wachstum von Fibroblasten und Endothelzellen • Erhöhung der NK-Zell-Aktivität • Proliferation von B-Zellen • hämatopoetischer Wachstumsfaktor 	<ul style="list-style-type: none"> • Monozyten • Makrophagen • Endothelzellen • Fibroblasten • Granulozyten • glatte Muskelzellen • NK-Zellen • lymph. Zellen • Epithelzellen
IL-2	4q	15 - 17	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferation u. Differenzierung von T- und B-Zellen • Freisetzung von Zytokinen aus T-Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> • T-Lymphozyten
IL-3	5q	20 - 26	<ul style="list-style-type: none"> • hämatopoetischer Wachstumsfaktor 	<ul style="list-style-type: none"> • T-Lymphozyten
IL-4	5q	20	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferation aktivierter B-Zellen • IgE-Synthese • CD23-Release • T-Zell-Zytotoxizität 	<ul style="list-style-type: none"> • T-Lymphozyten
IL-5	5q	50 (Dimer)	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilen-Wachstumsfaktor • IgA und IgM-Synthese 	<ul style="list-style-type: none"> • T-Lymphozyten
IL-6	7p	26 – 32	<ul style="list-style-type: none"> • Induktion der Differenzierung von B-Zellen in Antikörper produzierende Plasmazellen • Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen aus Hepatozyten • zusammen mit IL-1 Wirkung auf die Proliferation und Zytokinproduktion von T-Helferzellen • zusammen mit IL-2 Wirkung auf die Teilung und Differenzierung von zytotoxischen T-Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Monozyten • Makrophagen • T- und B-Lymphozyten • Endothelzellen • Fibroblasten • Mesangiumzellen
IL-7	8q	17	<ul style="list-style-type: none"> • lymphatischer und megakaryopoetischer Differenzierungs- und Wachstumsfaktor 	<ul style="list-style-type: none"> • Stromazellen
IL-8	4q	10	<ul style="list-style-type: none"> • chemotaktisch für neutrophile Granulozyten und T-Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Monozyten • Makrophagen • Granulozyten
IL-9	5	16	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsfaktor der Erythropoese und für Mastzellen 	<ul style="list-style-type: none"> • T-Lymphozyten

Zytokine	Genort	Molgew. (KD)	Funktion	Produzent
IL-10			<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Zytokinproduktion u.a. durch Monozyten, Makrophagen Förderung der Proliferation von B-Lymphozyten und deren Differenzierung in Plasmazellen 	<ul style="list-style-type: none"> Monozyten Makrophagen T- und B-Lymphozyten
TNF- α , β	6p	17 - 25	<ul style="list-style-type: none"> Induktion der Bildung von Zytokinen Nekrosen in Tumoren zusammen mit IL-1 Unterstützung der Aktivierung antigenstimulierter T-Zellen und der Regulation der Antikörperproduktion Steigerung von Phagozytose und Zytotoxizität bei Monozyten, Makrophagen, Granulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> Monozyten Makrophagen
TGF			<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Proliferation von T- und B-Lymphozyten Hemmung der Differenzierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen Hemmung verschiedener Zytokin-Wirkungen Wachstumsfaktoren mit mitogener Wirkung 	<ul style="list-style-type: none"> viele Zellen
IFN α , β , γ	9p/12q	20 - 25	<ul style="list-style-type: none"> Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen Antitumor-Aktivität Hemmung der Zellproliferation Induktion der Zytokinproduktion immunregulative Wirkung 	<ul style="list-style-type: none"> T-Lymphozyten NK-Zellen virusinf. Zellen Monozyten Makrophagen Fibroblasten
G-CSF	17q	19	<ul style="list-style-type: none"> Regulation der Hämatopoese Granulopoese Beeinflussung von Zellfunktionen 	<ul style="list-style-type: none"> Monozyten Fibroblasten Endothelzellen
GM-CSF	5q	21	<ul style="list-style-type: none"> Wachstums- und Aktivierungsfaktor für die myeloische Reihe 	<ul style="list-style-type: none"> T-Lymphozyten Monozyten Fibroblasten Endothelien
M-CSF	5q	45	<ul style="list-style-type: none"> Makrophagenstimulation 	<ul style="list-style-type: none"> Monozyten Fibroblasten Endothelien
EPO	7q	36	<ul style="list-style-type: none"> Wachstumsfaktor der Erythropoese 	<ul style="list-style-type: none"> Nierenzellen Leberzellen

1.2. Vernetzung der Zytokine mit den Organsystemen

Die bei der Inflammation, also der vom Bindegewebe und den Blutgefäßen getragenen Reaktion des Organismus auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Entzündungsreiz haben die proinflammatorischen Zytokine zu denen IL-1, TNF- α , IL-6 und IL-8 gehören eine ursächliche Bedeutung. In der Akutphase der Inflammation erhöht sich ihre Konzentration und führt damit zu einer systemischen Aktivierung des Immunsystems und zur Akut-Phase-Reaktion. Die damit einhergehende Erhöhung der Akut-Phase-Proteine (C-Reaktives-Protein, Haptoglobin, Fibrinogen, α_1 -Antitrypsin, viele Komplementfaktoren) führt zur sogenannten vasalen Phase der Entzündung mit Steigerung der Phagozytosefähigkeit von Makrophagen, zur Aktivierung humoraler Kaskadenmechanismen (Gerinnungs- und Komplement-system) und unterstützt so die Wundheilung.

Die Interaktion der Zytokine mit Adhäsionsmolekülen/-rezeptoren (Immunglobulin-Superfamilie, Integrine, Selektine) spielt bei der Inflammation eine wichtige Rolle [Springer 1990]. Folgende Interaktionen mit dem Endothel wurden bislang beschrieben:

- Induktion des Abwerfens von LAM-1/MEL-14 (Selektin-Leukocyte-Adhesion-Molecule), von neutrophilen Granulozyten und Monozyten durch TNF- α und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulierender-Faktor);
- während des genannten Abwerfens Mobilisation eines anderen Typs von Adhäsionsmolekülen: β 2- Integrin (CD11/CD18) [Griffin 1990, Nathan 1989];
- TNF- α und Interleukin-1 induzieren die Expression des Selektins ELAM-1 (Endothelial-Leukocyte-Adhesion-Molecule-1) auf Endothelzellen [Bevilacqua 1989] und bewirken damit eine feste Interaktion von „rollenden Granulozyten“ mit den Endothelzellen. Daraus ergibt sich dann die Durchwanderung und Freisetzung zytotoxischer Substanzen.

Bei der postoperativen systemischen Entzündungsreaktion (SIRS – Systemic-Inflammation-Response-Syndrom) und dem Postperfusions-Syndrom sind die proinflammatorischen Zytokine von ursächlicher Bedeutung [Butler 1993, Wan 1997]. In allen drei Reaktionslagen des Immunsystems (SIRS, Postperfusions-Syndrom, Akut-Phase-Reaktion) führen die initial gebildeten Zytokine IL-1 und TNF- α zu Leukozytose, erhöhter Kapillarpermeabilität und schließlich zu interstitiellem Ödem mit Organperfusionsstörungen und Blutdruckabfall. Die Kreislaufsituation gleicht dabei der hypodynamen Phase der Sepsis [Van Deuren 1992].

Im septischen Schock kann eine Erhöhung des TNF- α durch bakterielles Endotoxin ausgelöst werden. Bei gesunden Probanden führt das zu einer Erhöhung des Herzindex, der Herzfrequenz, einem Abfall des Systemgefäßwiderstandes und der systolischen Pumpfunktion [Suffredini 1989].

In der Kardiologie werden erhöhte Serumspiegel von IL-6 und IL-8 nach Myokardinfarkt, von IL-1, TNF- α und IL-6 nach elektiver Bypassoperation und von der gesamten Gruppe der proinflammatorischen Zytokine bei postoperativer Myokardischämie und Myokardinfarkt sowie bei Bewegungsstörungen des linken Ventrikels nach elektiver Koronarchirurgie beobachtet [Hill 1998].

Bei chronisch entzündlichen Herzerkrankungen kommt es vor allem durch Lymphozyten und Makrophagen zu einer Infiltration des Herzmuskels. Auslöser für diesen Prozeß ist die Erkennung eines immunogenen Reizes durch Antigen-spezifische T-Lymphozyten, sogenannte T-Helferzellen (CD4⁺-T-Phänotyp), welche zur Antigenerkennung die Assistenz zum Beispiel von histokompatiblen Antigen-präsentierenden Makrophagen bedürfen [Kurnich 1989]. Diese Entwicklung wird ebenfalls durch erhöhte Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen (IL-2, -3, -4, -5, -6, -10, TNF- α , Interferon- γ) begleitet. Unter anderem wird hierdurch die Proliferation und Differenzierung von Vorläufer- (Precursor-) T-Lymphozyten in CD4⁺-Zellen und zytotoxische CD8⁺-Zellen induziert [Gajewski 1989]. Durch Lyse der Zellmembran zerstört die CD8⁺-Zelle dann die Zellen, welche das spezifische

Antigen exprimieren [Young 1988]. CD4⁺-Zellen fördern ihrerseits durch die Freisetzung von Zytokinen (Interferon- γ , MCF – Macrophage-Chemotactic-Factor) die Anziehung von Monozyten und deren anschließende Differenzierung in Makrophagen. Neben der Freisetzung von toxischen Molekülen wie beispielsweise freie Sauerstoff-Radikale und Proteasen werden auch IL-1, TNF- α , PDGF (Platelet-Derived-Growth-Factor) und TGF- β (Transforming-Growth-Factor- β) freigesetzt, welche wiederum Nicht-Immun-Zellen in Wachstum und Funktion beeinflussen.

Durch mikroanatomische Untersuchungen erkannte man Mitte der achtziger Jahre, dass parenchymatöse Zellen der primären und sekundären lymphatischen Organe und auch Blutgefäße durch noradrenerge Nervenendigungen innerviert werden [Del Ray 1981, Felten 1987]. Die Übertragung sympathischer Nervenimpulse zu Lymphozyten erfolgt über Kontaktstellen, welche schmaler als Synapsen sind [Sanders 1985, Felten 1987]. Über spezifische Oberflächenrezeptoren vom β -2 adrenergen Subtyp und Adenylatzyklase wird zyklisches Adenosin-Monophosphat gebildet, welches die T-Lymphozyten Proliferation und die zytotoxische T-Lymphozyten-Funktion hemmt und zu einer Abnahme der Aktivität natürlicher Killerzellen führen kann [Kammer 1988, Irwin 1988, Maisel 1990]. Es konnte gezeigt werden, dass β -Rezeptoren stimulierende Medikamente die Expression von Interleukin-2 als einem der stärksten Zytokine für die Proliferation von T-Lymphozyten blockieren können [Feldmann 1987]. Ferner hemmt eine Erhöhung des Sympathikotonus die Expression von Interleukin-2 Rezeptoren [Murray 1992].

Interleukin-1 und Interleukin-6 fungieren möglicherweise als hypothalamische Freigabefaktoren (Releasing-Faktoren) und verbinden damit neuroendokrines- und Immunsystem zu einem kompletten Regelkreis. Im Gehirn und im endokrinen System finden sich Zytokine, Peptidhormone und Neurotransmitter sowie ihre Rezeptoren [Blalock 1994, Bernton 1987, Sapolsky 1987, Berkenbosch 1987, Brines 1994].

Auf das Renin-Angiotensin-System nehmen TNF- α und IL-1 starken Einfluss durch Stimulation der Renin- und Aldosteron-Sekretion sowie durch Blockade der inhibierenden Wirkung von Angiotensin II auf Renin [Horton 1989].

1.4. Interleukin-6

Das in der Vergangenheit auch „Hepatocyte-Stimulation-Factor“, „Plasmacytoma-Growth-Factor“, „Interferon-Beta-2“ [Ohzato 1992] und „B-Zell-Stimulierender-Faktor-2“ [Hirano 1986] bezeichnete Zytokin wird nach Induktion durch IL-1 und TNF- α [Kawamura 1995, Pichler 1996] von einer großen Anzahl aktivierter lymphoider und nicht lymphoider Zellen, wie B-Zellen, T-Zellen, Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen gebildet und hat zentrale Aufgaben in der immunologischen Abwehr [Arai 1990, Kirchner 1993, Kishimoto 1990, Sakai 1993, Wong 1988].

- Stimulierung der Hämatopoese und Thrombopoese;
- Stimulation von Akute-Phase-Proteinen in der Leber;
- Stimulierung von B- und T-Lymphozyten und Differenzierung derselben;
- Stimulierung der Antikörper Produktion in aktivierten normalen und Epstein-Barr-Virus-transformierten B-Lymphozyten [Hirano 1986];
- Kostimulation der Proliferation von CD4⁺- und CD8⁺-Thymozyten zusammen mit Interleukin-2 und Interleukin-4;
- geringe antivirale Aktivität;
- inhibitorische Wirkung auf die Lipopolysaccharid-induzierte Tumor-Nekrose-Faktor- α -Produktion [Aderka 1989](TNF- α ist gleichzeitig ein sehr wirksamer Stimulator des IL-6)

All diese Wirkungen werden in lymphoiden und nicht lymphoiden Zellen, wie Plasmazellen, Monozyten, Fibroblasten, B- und T-Lymphozyten sowie Hepatozyten und Endothelzellen erzeugt. Unterschiedlich ist hierbei die Schnelligkeit der IL-6-Antwort. In vitro konnte gezeigt werden, daß IL-6-mRNA-Expression in Monozyten bereits nach fünf Stunden ihr Maximum erreicht, in T-Zellen dagegen erst nach 24 bis 48 Stunden. Unter anderem tragen diese Zusammenhänge zur Erklärung der verschiedenen Phasen der Entzündungsreaktion bei. Zusammen mit IL-1 bewirkt IL-6 eine Proliferation und IL-2-Rezeptor-Expression bei T-Lymphozyten und durch IL-2 die Vermehrung und Differenzierung von zytotoxischen T-Lymphozyten. Die

Komplexität der Interaktionen verschiedener Zellen des Immunsystems und der Immunabwehr werden exemplarisch dadurch deutlich, daß T-Lymphozyten nur in Anwesenheit von Monozyten in der Lage sind IL-6 zu bilden und daß bei der mRNA-Expression für Monozyten bereits nach fünf Stunden und für T-Lymphozyten erst nach 24 - 48 Stunden ein Höhepunkt in der IL-6 Produktion nachgewiesen werden konnte [Hirano1990]. Durch die Differenzierung der B-Lymphozyten fördert IL-6 im Verlauf einer Entzündungsreaktion in zunehmendem Maße die Ausbildung antikörperproduzierender Plasmazellen und damit die Expression von Immunglobulinen der Klasse IgM, IgG und IgA. Zu einer der systemisch bedeutsamsten Wirkungen des IL-6 gehört die Regulation der Akute-Phase-Antwort durch Induktion von Akute-Phase-Proteinen in den Hepatozyten der Leber als Reaktion des Organismus auf Gewebeerstörung und Entzündung [Arai 1990, Damas 1992, Frering 1994, Mackiewicz 1992]. Hierbei handelt es sich um eine systemische Reaktion des Organismus einhergehend mit Fieber, Leukozytose und Tachykardie, in dessen Verlauf es zur vermehrten Bildung und Sekretion von C-Reaktivem-Protein, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, Haptoglobin, Fibrinogen und vielen Komplementfaktoren kommt. Unter anderem werden damit Wundheilungsprozesse unterstützt, die Gerinnungskaskade kontrolliert und die Phagozytosefähigkeit von Makrophagen gesteigert [Balkwill 1989].

Erhöhte Serumwerte von IL-6 sind beschrieben worden bei septischem Schock, schweren Infektionen, akuter myeloischer Leukämie, kardialem Myxom, mesangioproliferativer Glomerulonephritis, rheumatoider Arthritis, angiofollikulärer Lymphknotenhyperplasie, Abstoßungsreaktion und Nierentransplantation.

1.5. Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper sind gegen nur eine der zahlreichen unterschiedlichen Determinanten eines gegebenen Antigens gerichtet (jedes Antigen hat normalerweise zahlreiche Determinanten, so dass an der Immunantwort gegen ein einziges Antigen meist viele verschieden B-Lymphozyten und entsprechend viele Antikörper beteiligt

sind). Die folgende Antikörperauswahl dient der Immunphänotypisierung für B-Lymphozyten: HLA-DR, CD34, -19, -22, -24, -20, -10; für T-Lymphozyten sind es unter anderem: CD7, -5, -2, -1, -4, -8, -3.

Eine Auswahl der in unserer Studie zum Immunmonitoring verwendeten diagnostisch wichtigen monoklonalen Antikörper zur Immunphänotypisierung lymphatischer Zellen ist in Tabelle 1.2. zusammengestellt.

Tab. 1.2.:

Lymphozyten Differenzierungen in unserer Untersuchung

CD 3	Teil des T-Zell-Rezeptors (TCR) auf ausgereiften T-Lymphozyten
CD 4	T Helfer-Induktor-Zellen, 75% Thymozyten, accessorisches Molekül für die MHC-II Molekül Erinnerung (MHC – Major-Histocompatibility-Complex)
CD 8	Zytotoxischen T-suppressor-Zellen, späte Thymozyten, Korezeptor für MHC-I Klasse Moleküle bei der Antigen Erinnerung
CD 56	Natürliche Killerzellen, 140 kDa, neutrales Zelladhäsionsmolekül
CD 25	T- und B-Lymphozyten sowie Makrophagen, 55 kDa, geringe Affinität des aktivierten Interleukin-2 Rezeptors
CD 45 R0	Gedächtnis T-Lymphozyten, 180 kDa, gleich auf dem allgemeinen Leukozytenantigen
CD 14	Monozyten und Makrophagen, 55 kDa, Rezeptor für LPS- und LPS-Bindungsprotein
CD 71	T-, B-Lymphozyten sowie Makrophagen, Erythroblasten, 95 kDa, Transferrinrezeptor
HLA-DR	B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, aktivierten T-Zellen und Endothelzellen, Haupthistokompatibilitätsantigen Klasse II, monomorphe Determinanten

1.6. Zytokine bei Transplantatdysfunktion und Abstoßungsreaktion

Vor allem zwei wesentliche Pathomechanismen lassen sich bei der Transplantatdysfunktion unterscheiden: Einerseits die zytotoxische, direkte Immunreaktion mit Verlust funktionellem Myokardgewebes; andererseits die indirekte Immunreaktion durch negativ inotrope Effekte aktivierter Mediatoren des Immunsystems [Lange 1994, Valantine 1991, Yokoyama 1993].

Der direkte Weg führt durch autokrine Wirkmechanismen der Zytokine zur Stimulierung der induzierbaren NO-Synthetase und so zur Erhöhung der NO-Produktion, welche sekundär über eine Aktivierung der Guanylatzyklase eine Zunahme der zytosolischen cGMP-Konzentration bewirkt [Balligand 1991, Barry 1994, Finkel 1992, Yokoyama 1993, Valantine 1991]. Beim indirekten Weg werden die durch Katecholamine hervorgerufenen Effekte blockiert. Hierbei werden durch Zytokine inhibierende membrangebundene G-Proteine stimuliert, welche dann zu einer Supprimierung der über den β -Adrenozeptor vermittelten Katecholaminwirkung führen [Gulick 1988, 1989 und 1991].

Die akute Abstoßungsreaktion hingegen beruht auf einer Immunreaktion vom verzögerten Typ. Es finden sich hierbei folgende zytologischen und zytochemischen Abläufe:

Durch die Interaktion $CD4^+$ T-Lymphozyten, sogenannter Helfer-T-Zellen (HTL), mit antigenpräsentierenden Zellen, welche MHC-Moleküle der Klasse II exprimieren [Kumar 1992], kommt es zu einer Freisetzung von IL-1. Para- und autokrine Mechanismen führen zu T-Lymphozyten Aktivierung und Synthese sowie Sekretion von IL-2. Hierdurch werden weitere T-Lymphozyten, HTL und CTL (Zytotoxische-T-Lymphozyten) aktiviert und zur Synthese von Interferon- γ und TNF- α stimuliert [Pfau 1993]. IL-1, TNF- α und IL-6 sind ihrerseits hochwirksame Mediatoren der Endothel- und Myokardzellaktivierung durch Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, ELAM-1 und VCAM-1 [Beutler 1989, Kishimoto 1994, Lee 1989]. Deren Interaktion mit den korrespondierenden Leukozytenrezeptoren - Integrinen (CD11 a,

CD18, LFA-1, VLA-4) führt zur Aktivierung der Leukozyten und der Zytotoxischen T-Lymphozyten sowie zur Migration der Leukozyten durch das Endothel [Paul 1994, Springer 1990, Zimmermann 1992]. In dieser Frühphase der Abstoßungsreaktion kommt es dann zur Infektion und Verletzung der Endothelintegrität und zu einem Austritt von Albumin und anderen Makromolekülen ins myokardiale Interstitium [Paul 1994, Barry 1994]. Im weiteren Verlauf folgt eine zunehmende Interaktion myozytärer ICAM-1-Rezeptoren mit den CD11/CD18-Integrinen aktivierter neutrophiler Leukozyten. Nach einer Leukozyten- und Makrophagen Diapedese durch das Endothel werden dann proteolytisch wirksame Enzyme und hochreaktive Sauerstoffradikale freigesetzt und führen zu fortschreitenden Gewebenekrosen [Barry 1994, Grunfeld 1991, Larrick 1988, Sanderson 1981, Woodley 1991].

1.7. Diagnose der Transplantatabstoßung

Nach einer Herztransplantation ist eine engmaschige Überwachung der Transplantatfunktion sowie die frühestmögliche Diagnose einer Abstoßungsreaktion von vitaler Bedeutung. Folgende Diagnoseverfahren mit pathologischen Veränderungen können dabei hinweisend sein:

- Auffällige Endomyokardbiopsie
- Voltageverringern im EKG
- Echokardiographische Zeichen systolischer oder diastolischer Pumpfunktionsstörung
- Arrhythmien [Schroeder 1974]
- Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz [Miller 1991, O'Connell 1992, Hunt 1993]
- Auffällige Radionuklid-Szintigraphie und Magnetresonanztomographie

Als Goldstandard in der Diagnose der Abstoßungsreaktion galt bislang die Endomyokardbiopsie. Sie besitzt eine hohe Sensitivität – bei allerdings ebenfalls hoher Invasivität. Es werden hier die leichte Abstoßung mit perivaskulären oder

einzelnen interstitiellen, mononukleären Zellinfiltraten ohne Nekrose, von mäßiggradiger akuter Abstoßung mit herdförmigen mononukleären Zellinfiltraten im Myokard und oft mit Myozytennekrosen bis zu schwerer Abstoßung mit gemischtzelligen Infiltrat, Myozytennekrosen und Vaskulitis unterschieden [Kemnitz 1987, Billingham 1990].

Elektrophysiologisch sind vor allem die Messung einer verringerten QRS – Voltage und eine auffällige Fourieranalyse des Oberflächen-EKG diagnostisch hinweisend [Haberl 1987, Kemkes 1988]. Durch intramyokardiales EKG (IMEG) und Telemetrieschrittmacher können kontinuierlich nächtlich QRS-Amplituden registriert werden, welches sogar eine ambulante Überwachung ermöglicht. Am Deutschen Herzzentrum Berlin wurde mit diesem Verfahren eine Sensitivität von 95% und Spezifität von 80% in der Diagnostik der Transplantatabstoßung erreicht. Die Biopsierate konnte um 80% gesenkt werden [Warnecke 1992].

Ein weiteres nicht invasives Untersuchungsverfahren ist die Doppler- oder M-Mode-Echokardiographie. Sie kann insbesondere bei Veränderungen der folgenden diastolischen Funktionsparameter bereits frühzeitig hinweisend für eine Transplantatabstoßung sein [Desruennes 1988, Spes 1992]:

- Verkürzung der isovolumetrischen Relaxationszeit durch frühzeitigen Mitralklappenschluss [Furniss 1991, Goar 1990]
- Atriale Dysfunktion mit abnormen systolischen Pulmonalvenenfluss [Angermann 1994, Stinson 1972, Valantine 1987]
- Compliance-Störungen in der frühen Diastole mit Einschränkung der aktiven Füllung und Abnahme der Dezelerationszeit [Ciliberto 1989, -1994, Park 1992]
- Interstitielles Ödem mit Zunahme der diastolischen Dicken von Septum und Hinterwand [Gibson 1980, Spes 1992]

Sowohl die Radionuklid-Szintigraphie [Novitzky 1985] als auch die Magnetresonanztomographie [Sasaki 1987, Warnecke 1992] bieten gute zusätzliche Informationen zu Klärung der Frage nach einer Abstoßungsreaktion. Beide

Verfahren sind aufgrund hoher Invasivität und Kosten für das häufig zu wiederholende postoperative Monitoring jedoch nicht geeignet [Sasaki 1987, Warnecke1992].

Aufgrund der Variabilität funktioneller und anatomischer Auswirkungen der Abstoßungsreaktion erlaubt bislang nur die im Gesamtbild interpretierte Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren sichere Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Abstoßungsreaktion.

1.8. Ziel der Studie

In der Frühphase nach einer Herztransplantation ist ein beträchtlicher Anteil der Sterblichkeit einem Transplantatuntergang durch Abstoßung, Infektion oder anderen Ursachen zuzuschreiben [Hosenpud 1996]. Zur Therapie des Transplantatversagens ist eine sichere Diagnose notwendig, differentialdiagnostisch jedoch schwierig. Zwei gegensätzliche immunologische Modelle, Immunkompetenz versus Immunikompetenz korrespondieren möglicherweise und entsprechen einem Muster, welches zu ähnlichen hämodynamischen Auswirkungen führt [Mosmann 1986].

Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, prüften wir, ob eine Übereinstimmung von T-Zell - und Monozyten - Untergruppen und Interleukin-6 in Bezug auf Transplantatdysfunktion und -abstoßung in den ersten drei Monaten nach einer Herztransplantation besteht.

2. Methodik

2.1. Patienten

Studienteilnehmer waren 22 Patienten im Mindestalter von 18 Jahren, welche sich in dem Zeitraum vom 1. Juli 1994 bis zum 30. Juni 1995 einer orthotopen Herztransplantation im interdisziplinären Herzinsuffizienz- und Herztransplantationsprogramm der Westfälischen Universitätskliniken Münster unterzogen. In einem Aufklärungsgespräch bekundeten alle Patienten schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

2.2. Studienprotokoll

Bei den Studienteilnehmern wurden in den ersten vier Wochen nach Herztransplantation wöchentlich, dann bis zum Ende des dritten Monats alle 2-3 Wochen endomyokardiale Biopsien gewonnen. Die Patienten waren darüber hinaus einverstanden, zu jedem dieser Zeitpunkte 15 ml Blut abgenommen zu bekommen und hämodynamisch und echokardiographisch innerhalb 30 Minuten beziehungsweise 12 Stunden nach der Biopsie untersucht zu werden. Das Studienprotokoll wurde vom Ethikrat der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt.

2.3. Technik der Herztransplantation

Während des Studienzeitraumes und bis 1996 erfolgte die orthotope Herztransplantation in der klassischen Technik nach Lower und Shumway [Lower 1960], bei welcher die posterioren und lateralen Anteile der Vorhofwände und der

posteriore Abschnitt des Septum interatriale in situ belassen und mit den korrespondierenden Strukturen der Spendervorhöfe anastomosiert wurden. Seitdem wird eine sogenannte komplette orthotope Herztransplantation durchgeführt, bei welcher durch Anastomosierung der Vorhöfe zur Verringerung der Trikuspidalinsuffizienz das gesamte Spenderherz intakt gelassen wird [Scheld 2000 b].

2.5. Immunsuppressive und antimikrobielle Medikation

Die immunsuppressive Therapie beinhaltete eine initiale Gabe von polyklonalen Hasen- Antilymphozyten-Antikörpern (100 mg/Tag, ATG Biotest) 12 Stunden und 4 Tage nach Herztransplantation, Cyclosporin in einer Dosierung von 1-6 mg/kg/Tag bis zu einem Blutspiegel von 300 ng/ml (Abbott TDX Fluoreszenz-Assay), Azathioprin in einer Dosierung von 0,5 - 4 mg/kg/Tag bis zu einer Anzahl weißer Blutzellen von 4.000 – 6.000/mm³, ein Gramm Prednisolon nach Anschluss und Öffnung der Aorta sowie dessen tägliche Dosisreduktion mit dem Ziel, einen Blutkortisonspiegel von 0,15 mg/kg KG/Tag bis zum 14. Tag zu erreichen. Für den Fall einer Abstoßungsreaktion Grad 3 der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) sah unser Therapieregime eine Ausweitung der Immunsuppression in Form von Steroid-Bolusgaben vor (1g Prednisolon für 3 Tage). Bei weiter fortbestehender oder wiederkehrender Abstoßung Grad 3 ISHLT würde dann Antithymocytenglobulin gegeben werden. Die antimikrobielle Prophylaxe beinhaltete eine intravenöse Antibiotikatherapie mit Cefamandol bis zum 3. – 7. postoperativen Tag, die Gabe von Zytomegalievirus-Hyperimmunglobulin intravenös bis zum 4. Tag, Aciclovir und Amphotericin-B oral bis zum 28. postoperativen Tag. Dieses immunsuppressive- und antimikrobielle Regime wurde in unserer Studie genauestens eingehalten. Für die sogenannte "klinische Abstoßung" wurde keine Erweiterung des immunsuppressiven Ausgangsniveaus vorgenommen.

2.5. Endomyokardbiopsie

In der von der Stanford-Gruppe beschriebenen Weise wurden jeweils etwa 4-6 Biopsate nach Einführen eines Vena jugularis interna dextra oder Vena femoralis Biopom's und dessen röntgenologischer oder echokardiographischer Lagekontrolle aus dem rechtsventrikulären Interventrikularseptum gewonnen. Nach Entnahme wurden die Biopsate in 4% Formalin konserviert und nach circa 4-12 Stunden in Paraffin eingebettet. Nach dem Schneiden von 5µm dicken Präparaten, wurden diese in Hämatoxylin-Eosin gefärbt und lichtmikroskopisch nach den Richtlinien der International Society-For-Heart-And-Lung-Transplantation (ISHLT) auf Abstoßungsreaktionen hin beurteilt [Billingham 1990].

2.6. Echokardiographische Evaluation

Die transthorakalen Echokardiographien wurden 30 Minuten und 12 Stunden nach Hämodynamikmessung an den in Linksseitenlage plazierten Patienten durchgeführt (Hewlett Packard Sonos 1000 - 2,5 MHz Schallkopf, Siemens Sonoline-Gerät - 2,5 MHz Schallkopf). Es wurden standardisierte, transthorakale Vier- und Zweikammeransichten aufgezeichnet. Außerdem wurden M-Mode-Aufzeichnungen in der parasternalen Ansicht der langen Herzachse von der Aortenklappe, Mitralklappe und der linken Herzkammer abgeleitet. Der Linksventrikuläre-Enddiastolische (LVEDD) und Endsystolische (LVESD) Durchmesser, die Verkürzungsfraction (FS), die Linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET) und die Relaxationszeit (RT) wurden so bestimmt.

Mit Hilfe des Doppler -Echokardiogramms konnten die maximale Frühdiastolische-Mitralklappen-Flussgeschwindigkeit (E), die maximale Spätdiastolische-Mitralklappen-Flussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Vorhofkontraktion (A), die Dezelerationszeit der Frühdiastolischen maximalen Mitralklappenflussgeschwindigkeit (DT) und die Isovolumetrische Relaxationzeit (IVRT) vom Zeitpunkt des sistierenden Strömungssignales über der Aortenklappe bis zum Zeitpunkt des

Beginns des Mitralklappenflusses bestimmt werden [Valantine 1987]. Um die Auswirkung der Variabilität zu minimieren wurden jeweils 5 aufeinanderfolgende Messungen gemittelt.

Beschrieben ist, dass die Relaxationszeit, definiert vom digitalisierten M-Mode-Echokardiogramm als das Zeitintervall von der maximalen, systolischen Wandkontraktion des Hinterwandendokards bis zu dem Zeitpunkt der maximalen Hinterwand –Retraktion, eine gute Korrelation zu höhergradiger zellulärer Abstoßung aufweist [Park 1992].

2.7. Hämodynamische Evaluation

Nach einer Pause von 30 Minuten nach Herzmuskelbiopsie erfolgte die hämodynamische Untersuchung bei den auf dem Rücken liegenden Patienten durch einen über die liegende Biopsieschleuse in die Pulmonalarterie eingeführten Swan-Ganz-Katheter. Hierbei wurden der zentrale Venendruck (ZVD), Pulmonalarteriendruck (PAP), Pulmonalkapillarverschlussdruck (PCWP) und das Herzzeitvolumen (HZV) bestimmt. Die Herzzeitvolumenmessung erfolgte hierbei mittels Thermodilution und Berechnung durch die Monitor - Computer der Firmen Siemens und Hellige. In die Bestimmung flossen die gemittelten Ergebnisse von vier Thermodilutionsmessungen ein und entweder die direkten Messungen des Mittleren-Arteriellen-Blutdruck's (MAP) aus liegendem Arteria – radialis - Katheter oder die indirekten Messungen nach Riva Rocci. Herzindex (CI) und Pulmonal- (PVR) sowie Systemgefäßwiderstand (SVR) wurden nach Standardformeln berechnet.

2.8. Blutprobenverarbeitung

Die Blutproben wurden aus dem zentralen- oder peripheren Venensystem mit dem Vacutainer-System der Firma Becton-Dickson entnommen und zur Zytokinbestimmung unmittelbar nach Entnahme in 4°C kaltem Eiswasser aufbewahrt. Anschließend wurde das Blut nach 30 minütiger Gerinnungszeit unter

Raumtemperatur für 10 Minuten mit 3.000 rpm bei einer Temperatur von 20°C zentrifugiert, um dann nach anschließendem Pipettieren des Überstandes in sterile Plastikgefäße hinein umgelagert und bis zur Bestimmung der Zytokinspiegel bei -70°C gelagert zu werden.

2.9. Zytokin-Bestimmungs-Technik

Die Analysen wurden mit handelsüblichen Immun-Enzymometrischen Analyse-Messsätzen für Interleukin-6 (Firma Dianova-Immunotech, Hamburg, Deutschland) entsprechend den Anleitungen der Hersteller durchgeführt. Die Messungen erfolgten seriell mit Hilfe der TECAN -Pipettierstation und eines Computer -Auswertesystems. Alle Messungen erfolgten doppelt um die Auswirkungen der Messvariabilität zu minimieren. Differenzen in und zwischen den Messsätzen betragen laut Herstellerangaben für Interleukin-6 <6,8% und <20,1%. Der Messbereich umfasste 2 bis 1.000 pg/ml für IL-6. Die Nachweisgrenze (Sensitivität) der verwendeten Test-Kits, also die niedrigste Konzentration, die mit 99% Wahrscheinlichkeit als von Null unterschiedlich erkannt wird, entsprachen bei IL-6 dem Beginn des Messbereiches.

Funktionsprinzip der enzymometrischen Messsätze ist die Sandwich-Enzym-Immuno-Technik, bei der im ersten Arbeitsschritt die Bindung des Zytokins an seinen spezifischen Antikörper (Monoklonaler Anti-IL-6 Antikörper) auf der Testplatte erfolgt. Im folgenden Schritt wird dann mit einem zweiten enzymgebundenen spezifischen Antikörper (an Azetylcholinesterase gekoppelt) über Nacht inkubiert. Nach abschließender Auswaschung der nicht gebundenen Antikörper- oder Enzymkomplexe wird dann die enzymatische Aktivität nach Zugabe eines farbgebenden Substrates gemessen. Die photometrisch bestimmte Farbextinktion ist der im ersten Schritt bestimmbaren Zytokinkonzentration direkt proportional.

2.10. Flow-Zytometrie-Analyse

Zur immunzytologischen Zelldifferenzierung (Phänotypisierung) erfolgt die Charakterisierung von Zellen durch den Nachweis von zellulären Antigenen mit spezifischen, meist monoklonalen Antikörpern. Hierzu wurden Proben mit 100 µl EDTA-Blut (1 mg/ml) durch Inkubation mit 5 µl Fluoresceinisothiocyanate und Phycoerythrin markierten, monoklonalen Antikörpern (Coulter-Immunotech, Krefeld, Deutschland) doppelt fluoreszenz -markiert um Oberflächenantigene von Lymphozyten und Monozyten ermitteln zu können. Als Bestimmungsmethode wurde die computergesteuerte Durchflusszytometrie eingesetzt.

Um die roten Blutzellen zu lysieren wurde das „Coulter-Immuno-Prep-Reagenz“ mit Unterstützung des „Coulter-Multi-Q-Prep-System“ verwandt. Zum Ausschluss unspezifischer Färbung wurde mit Hilfe von Isotypen-Mausantikörpern derselben IgG-Untergruppen und Konzentrationen die Analysequalität überprüft.

Das Differential-Blutbild wurde mit Hilfe des Analysegerätes „Technicon-H3-RTX“, (Bayer, Deutschland) erstellt.

2.11. Kontrollgruppe

Referenzwerte wurden festgesetzt nach Untersuchung von 32 altersangepassten, gesunden, freiwilligen Probanden in einem mittleren Alter von 53 ± 7 Jahre, 18 Männer und 14 Frauen [Deng 1997]. Der Gesundheitszustand der ausgewählten Freiwilligen wurde als normal beurteilt, wenn alle folgenden Tests unauffällig ausfielen. Detaillierte, allgemeine und kardiologische Krankheitsgeschichte, physische Untersuchung, Labortests (inklusive Differentialblutbild, Sedimentationsrate, Serumcholesterin, Blutglukose, Serumkreatinin), Elektrokardiogramm in Ruhe, Belastungselektrokardiogramm auf dem Fahrradergometer, transthorakale Echokardiographie in Ruhe sowie Lungenfunktionstests. Die so gesammelten Referenzwerte wurden mit den Herstellerangaben abgeglichen.

2.12. Statistische Analyse

Zur Sammlung der Patientendaten wurde das Computerprogramm EXCEL (Version 5.0) verwendet, die statistischen Auswertungen und die graphischen Darstellungen erfolgten mit Hilfe des Computerprogramms STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES (SPSS-Version 6.0.1). Die statistische Beratung übernahm Herr Dr. A. Heinecke, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Die Promotionsarbeit wurde mit dem Computerprogramm WORD FOR WINDOWS (Version 7.0) erstellt.

2.12.1. Deskriptive Statistik

Aufgrund fehlender Anhaltspunkte für eine Häufigkeitsverteilung der Studiendaten und durch die Schwierigkeit bei einer kleinen Stichprobe eine allgemeingültige Aussagen treffen zu können, konnte nicht von einer Gaußschen Normalverteilung der Werte ausgegangen werden. Zur Auswertung wurde daher eine deskriptive Form der statistischen Analyse ausgeführt mittels Median und Quartilen (25'er und 75'er Perzentilen) anstelle von Mittelwerten und Standardabweichungen.

Die graphischen Darstellungen der Verläufe im „Friedmann-Test“ und „Mann-Whitney-U-Test“ umfassen den Median als 0,5 Quartil, die Interquartil-Abstände (25'er und 75'er Perzentile, zwischen welchen 50% aller Werte liegen) und erfolgten durch Boxplots (Kastengraphiken), „Regressionsanalysen“ wurden mit Scatterplots und Regressionsgeraden dargestellt. Bei den Boxplots reichen die seitlichen Linien bis zu den Extremwerten, dargestellte Boxen werden vom ersten und dritten Quartil begrenzt, die innere Linie repräsentiert den Median. Durch diese Art der Darstellung wird ein Eindruck von der Streubreite der restlichen 50% der Werte vermittelt.

2.12.2. Analytische Statistik

Um die Wechselwirkung zwischen Hämodynamik und Immunologie beurteilen zu können, wurden die folgenden Schritte ausgeführt: Der Median der Hämodynamik - und Echokardiographie -Messwerte wurde unter Verwendung aller Werte der jeweiligen Patienten zu allen Messzeitpunkten berechnet. Die Differenzierung und Zweiteilung in „gesündere“ und „kränkere“ Hälfte erfolgte dann unter klinischen Gesichtspunkten. Durch den „Mann-Whitney-U-Test“ für unabhängige Stichproben wurde desweiteren der Verlauf von Immunparametern wie Interleukin-6 im Gruppenvergleich beurteilt.

Korrelationen zwischen Immunologie, Hämodynamik und Echokardiographie wurden mit Hilfe der „Linearen Regression“ berechnet, der Korrelationskoeffizient hierbei nach „Pearson“. Abhängigkeiten bis 0,2 wurden als sehr geringe, bis 0,5 als geringe, bis 0,7 als mittlere, bis 0,9 als hohe und über 0,9 als sehr hohe Korrelation gewertet. Bei beiden Testverfahren (U-Test und Lineare Regression) wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

Mit Hilfe des „Friedmann-Tests“, einem nicht parametrischen Testverfahren für verbundene Stichproben wurden die seriellen Messungen der Immunparameter daraufhin untersucht, ob es im zeitlichen Verlauf der Messwerte zu signifikanten Erhöhungen kommt. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei einer nachgewiesenen Signifikanz des Verlaufes wurde anschließend ein „Paarvergleich“ durchgeführt. Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt, Ergebnisse $< 0,10$ wurde als Trend gewertet. Während der Friedmann-Test lediglich eine Aussage darüber trifft, ob zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf eine signifikante Differenz auftritt, kann mit dem Paarvergleich nach Friedmann eine Aussage darüber getroffen werden, an welcher Stelle im zeitlichen Verlauf diese Differenz auftritt.

Bei den verwendeten Tests wurde Stetigkeit des Merkmales vorausgesetzt, jedoch keine Normalverteilung.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Nach Diagnosestellung der Grunderkrankungen durch Herzkatheteruntersuchungen wurden die Patienten unserer Studie von kardiologischen Kliniken und niedergelassenen Kollegen zur Herztransplantationsevaluation überwiesen. Die Diagnose ischämische Kardiomyopathie wurde gestellt wenn bei Vorliegen einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit mit zumeist mehreren abgelaufenen Herzinfarkten eine hochgradige Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bestand. Eine dilatative Kardiomyopathie wurde diagnostiziert wenn bei Vorliegen einer hochgradigen Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion eine stenosierende koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte. Bei einem Patienten lag eine klappenassoziierte Kardiomyopathie vor. Hier war neun Jahre zuvor ein Aortenklappenersatz ohne deutliche Besserung der linksventrikulären Pumpfunktion durchgeführt worden. Eine stenosierende koronare Herzkrankheit konnte ausgeschlossen werden. Sowohl die Evaluation als auch die Indikation zur Transplantation bei den 22 Patienten der Studie erfolgte interdisziplinär in unserer Klinik. Die Basisdaten der Patienten sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3.1.:

Patientencharakteristika

Parameter	Mittelwert ± Standardabweichung
Kongenitale Herzerkrankung	1
Ischämische Kardiomyopathie	8
Klappenassoziierte Kardiomyopathie	1
Dilatative Kardiomyopathie	11
Restriktive Kardiomyopathie	1
Funktionsklasse (NYHA) (%)	III:42, IV:58
Organ – Ischämie - Zeit (min)	154 ± 44
Aorten – Abklemm - Zeit (min)	48 ± 12
Extrakorporale Zirkulationszeit (min)	132 ± 51

3.2. Klinischer Verlauf

Von den 22 Patienten starben vier innerhalb der ersten 2 Monate (18%). Die Gründe für den Tod waren Rechtsherzversagen am Tag 2 (n=1), unerklärliches Transplantatversagen am Tag 5 (n=1), intrakranielle Blutung am Tag 10 (n=1) und Candida-Sepsis mit Multiorganversagen am Tag 42 (n=1). Da bei diesen Patienten nur wenige Untersuchungsdaten vorlagen, wurden in der Ergebnisdarstellung und in der statistischen Berechnung nur die 18 Langzeitüberlebenden berücksichtigt.

Bei den langzeitüberlebenden Patienten beobachteten wir keine Infektionsepisode, welche eine Behandlung erfordert hätte, lediglich zwei Grad 3⁺ - Abstossungsreaktionen nach der ISHLT- Klassifikation mussten mit einem Bolus von einem Gramm Prednisolon vorübergehend behandelt werden.

Zur besseren Übersichtlichkeit der Graphiken wurden Extremwerte und Ausreißer nicht dargestellt, signifikante Ergebnisse im Paarvergleich nach Friedman-Test wurden durch ein Sternchen gekennzeichnet.

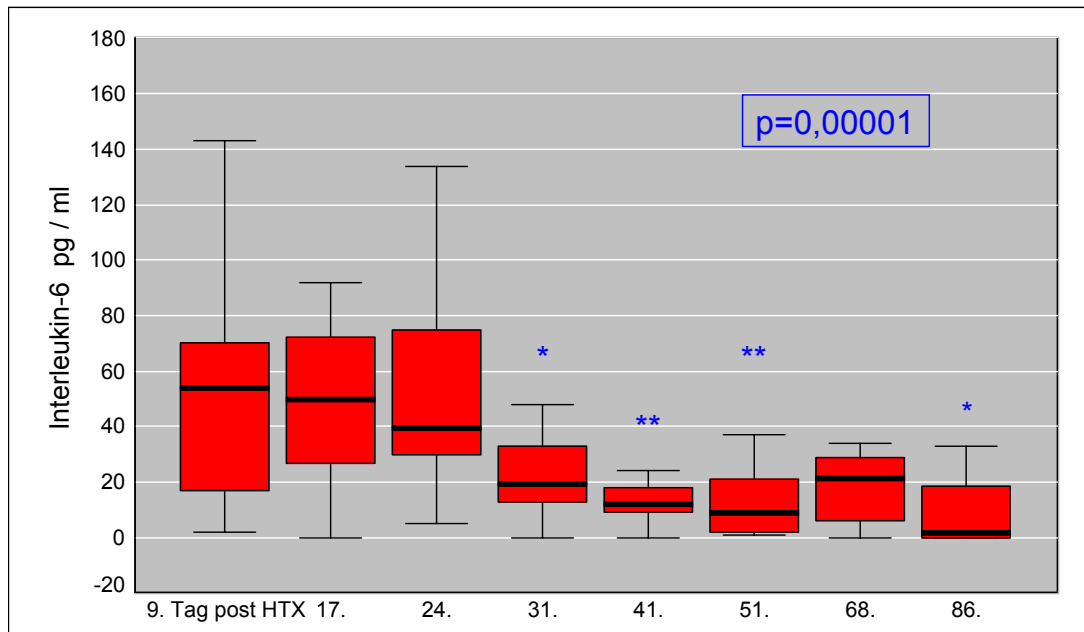
3.3. Verlaufsanalysen im „Friedmann-Test“

Um in den Verläufen der Immun-, Hämodynamik- und Echokardiographie-Parameter der 18 Langzeitüberlebenden auffällige Veränderungen, welche parallel bei mehreren Patienten vorliegen, zu erfassen wurde der Friedman-Test mit Paarvergleich durchgeführt und in den Tabellen 8.2.1. bis 8.2.3. im Tabellenanhang zusammen mit Berechnungen der Mediane und Quartile zu den einzelnen Zeitpunkten dokumentiert. Bei der folgenden Erläuterung signifikanter Einzelverläufe wurde, zur besseren Übersichtlichkeit, Auszüge dieser Tabellen mit zusätzlicher Auflistung der Paarvergleiche hinzugefügt.

3.3.1. Proinflammatorische Zytokine und Immunparameter

3.3.1.1. Interleukin-6

Graphik 3.3.1.1.: Interleukin-6 im Verlauf, n = 18 (Boxplotdarstellung)



Die medianen IL-6-Spiegel waren während der ersten 24 Tage deutlich erhöht Tag 9: 54(17-76)pg/ml, Tag 17: 50(26-77)pg/ml, Tag 24: 39,5(26-80)pg/ml (gemäß den veröffentlichten Serum-Referenzwerten von < 5,4 pg/ml. Dann fielen sie kontinuierlich bis zum 51. Tag in den oberen Normbereich 9(2-22)pg/ml, stiegen anschließend wiederum um das Doppelte [Tag 68: 21,5(5-29)pg/ml] um dann bis zum 86. Tag in den unteren Normbereich zu fallen 1,5(0-22)pg/ml.

Tabelle 3.3.1.1.:

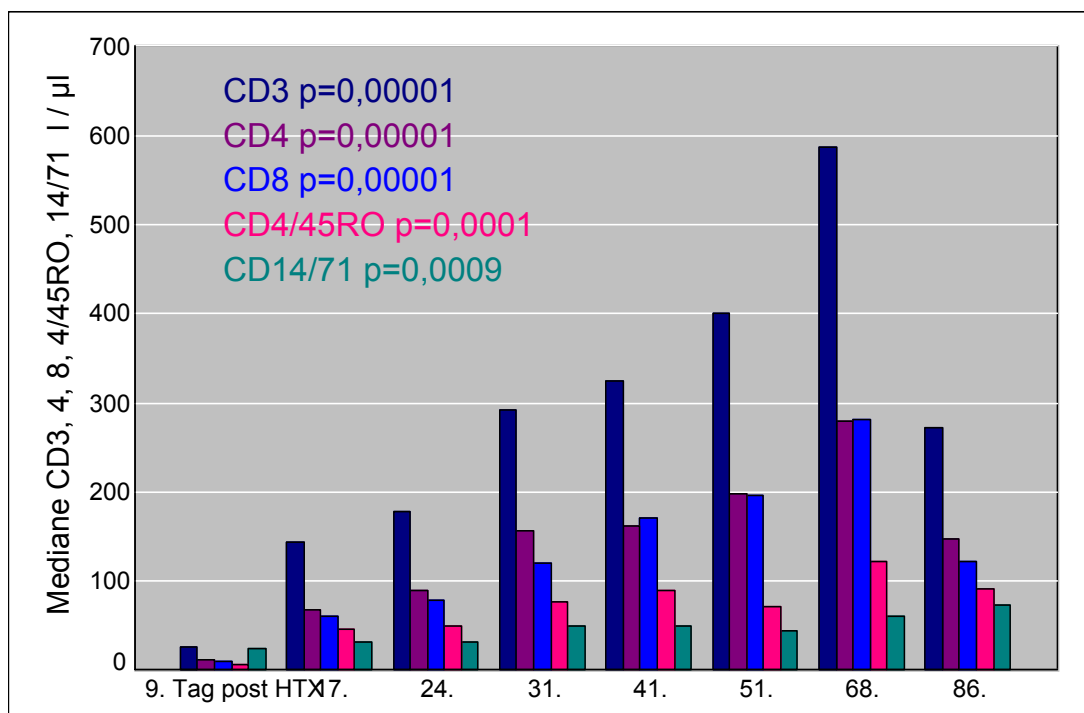
Interleukin-6 im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX →	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
IL-6 (pg/ml)	54 (17-76)	50 (26-77)	39,5 (26-80)	19 (13-33)	12 (9-18)	9 (2-22)	21,5 (5-29)	1,5 (0-22)	p= 0,00001
Signi- fikanz Paarvgl.		p=0,3458	p=1,0	p=0,0184	P=0,0047	p=0,0022	p=0,0593	p=0,0339	

Verglichen mit dem Ausgangswert durch den Paarvergleich nach dem Friedman-Test ist der Verlauf zwischen dem 31. und 68. Tag hochsignifikant. Der α -Fehler beträgt hier $p = 0,00001$. Im einzelnen zeigen der Abfall am 31. Tag ($p=0,0184$) und 41. Tag ($p=0,0047$) sowie der Anstieg am 68. Tag ($p= 0,0593$) und der Abfall am 86. Tag ($p=0,0339$) einen hochsignifikanten bis signifikanten Verlauf. Graphik 3.3.1.1. veranschaulicht den Verlauf der Konzentrationen von IL-6 als Boxplottedarstellung. Tabelle 3.3.1.1. stellt neben Medianen und Quartilen die Signifikanzen des Friedman-Tests und des Paarvergleiches zu den einzelnen Zeitpunkten dar.

3.3.1.2. CD3, CD4, CD8, CD4/CD45-RO, CD14/CD71

Graphik 3.3.1.2.: CD3,-4,-8,-4/-45RO,-14/-71 im Verlauf, n = 18 (Balkendiagramme)



Serum Referenzwerte:

CD3: 1,1 – 1,7 • 1000/µl (T-Lymphozyten gesamt)

CD4: 0,7 – 1,1 • 1000/µl (T-Helfer-Lymphozyten)

CD8: 0,5 – 0,9 • 1000/µl (T-Suppressor-Lymphozyten)

Alle T-Lymphozyten-Subpopulationen waren über den gesamten Untersuchungszeitraum deutlich supprimiert (veröffentlichte Serum-Referenzwerte siehe oben). Die medianen CD3-, CD4-, CD8-, CD4/CD45RO-Spiegel stiegen kontinuierlich bis zu ihrem Gipfel am 68. Tag [CD3: 587,5(421-665)l/μl, CD4: 280(162-326)l/μl, CD8: 280,5(136-313)l/μl, CD4/CD45RO: 122(66-147)l/μl]. Erst vom 68. bis zum 86. Tag kam es dann zu einem deutlichen Abfall der Konzentrationen [CD3: 489,5(160-815)l/μl, CD4: 132,5(86-556)l/μl, CD8: 122(44-296)l/μl, CD4/CD45RO: 79(56-296)l/μl]. Lediglich CD14/CD71 stieg bis zum 68. Tag 60,5(48-72)l/μl, um dann bis zum 86. Tag auf etwa einer Höhe zu bleiben [60(31-81)l/μl].

Tabelle 3.3.1.2.:

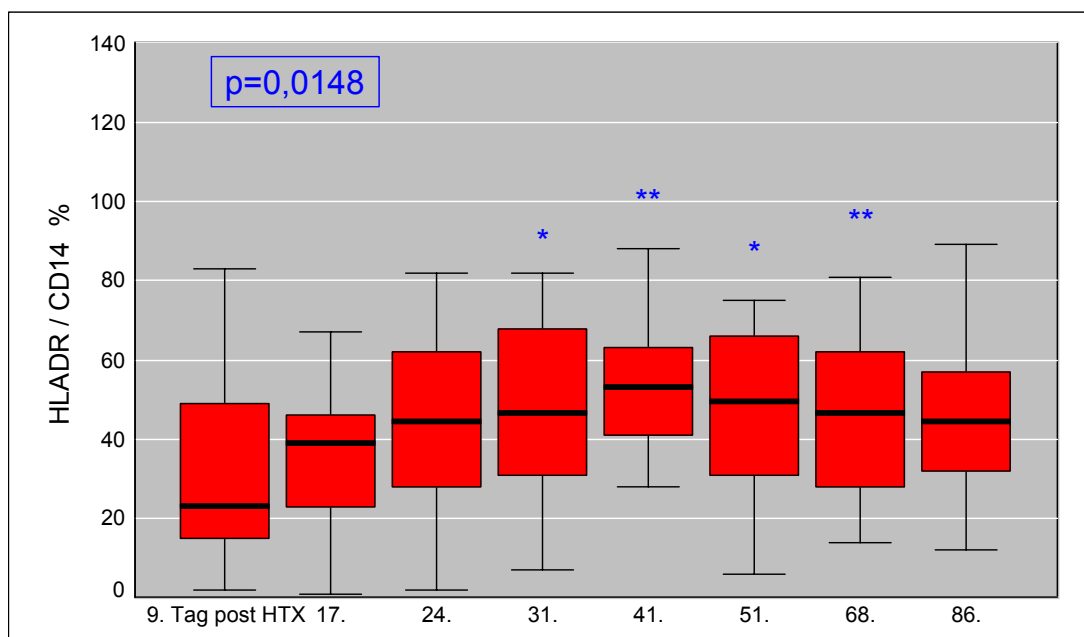
CD-Zellen im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedman-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz FRIEDM. ↓
CD3 (l/μl)	25,5 (5-185)	143,5 (64-451)	179 (107-377)	291,5 (137-341)	325,5 (238-362)	400 (169-715)	587,5 (421-665)	489,5 (160-815)	p=0,00001
Signifikanz Paarvgl.		p=0,0047	p=0,0010	p=0,0184	p=0,0184	p=0,0047	p=0,0001	p=0,0339	
CD4 (l/μl)	11,5 (2-120)	67,5 (21-283)	89,5 (44-281)	156 (69-192)	162,5 (73-179)	198 (57-312)	280 (162-326)	132,5 (86-556)	p=0,00001
Signifikanz Paarvgl.		p=0,001	p=0,001	p=0,0184	p=0,0184	p=0,0047	p=0,0001	p=0,0047	
CD8 (l/μl)	10 (2-34)	60 (28-156)	78,5 (42-113)	120,5 (61-156)	171 (94-187)	197 (84-242)	280,5 (136-313)	122 (44-296)	p=0,00001
Signifikanz Paarvgl.		p=0,001	p=0,001	p=0,0047	p=0,0047	p=0,0095	p=0,0002	p=0,0588	
CD4/CD45RO	5,5 (2-75)	45,5 (10-151)	50 (29-92)	76 (44-85)	89 (42-115)	71,5 (34-108)	122 (66-147)	79 (56-296)	p=0,0001
Signifikanz Paarvgl.		p=0,0002	p=0,001	p=0,0184	p=0,0184	p=0,0184	p=0,0047	p=0,0047	
CD14/CD71	24 (18-64)	31,5 (19-45)	32 (18-46)	49,5 (16-66)	50,3 (40-59)	44,5 (28-70)	60,5 (48-72)	60 (31-81)	p=0,0148
Signifikanz Paarvgl.		p=0,4795	p=1,0	p=0,3458	p=0,1573	p=0,0593	p=0,0184	p=0,0578	

Im Paarvergleich nach dem Friedmann-Test zeigt sich in dem Abfall der Werte zwischen dem 68. und 86. Tag für CD3-, CD4-, CD8-, -/CD45RO ein höchst signifikanter Verlauf im Vergleich zum Ausgangswert (CD3: $p=0,001$, CD4: $p=0,001$, CD8: $p=0,0002$), und ein signifikanter Verlauf für CD14/CD71: $p=0,0184$. Die CD3-, CD4-, CD8-, CD4/CD45RO -Zellen zeigen ab dem 17. Tag postoperativ bei jedem Messzeitpunkt signifikante bis hochsignifikante Veränderungen. Tabelle 3.3.1.2. stellt neben Medianen und Quartilen die Signifikanzen des Friedmann-Tests und des Paarvergleiches zu den einzelnen Zeitpunkten dar.

3.3.1.3. HLADR/CD14

Graphik 3.3.1.3.: HLADR/CD14 im Verlauf , n=18 (Boxplotdarstellung)



Die medianen HLADR/CD14-Spiegel stiegen von 23(13-50)% am 9. bis auf den Maximalwert von 53(40-63)% am 41. Tag postoperativ, um dann kontinuierlich auf 44,5(29-62)% am 86. Tag abzufallen. Gemäß den veröffentlichten Serum-Referenzwerten liegt der therapeutische Bereich einer suffizienten Immunsuppression

bei 60-100% HLADR-Expression auf Monozyten. Werte darunter bewegen sich in Richtung Immunsuffizienz und einem erhöhten Infektionsrisiko. Graphik 3.3.1.3. zeigt den medianen Werteverlauf mit Quartilen. Tabelle 3.3.1.3. stellt neben Medianen und Quartilen die Signifikanzen des Friedmann-Tests und des Paarvergleiches zu den einzelnen Zeitpunkten dar.

Tabelle 3.3.1.3.:

HLADR/CD14 im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
HLADR/ CD14 (%)	23 (13-50)	39 (22-48)	44,5 (26-63)	46,5 (29-69)	53 (40-63)	49,5 (31-66)	46,5 (27-64)	44,5 (29-62)	p= 0,0148
Signi- fikanz Paarvgl.		p=0,346	p=0,099	p=0,0184	p=0,005	p=0,0184	p=0,005	p=0,058	

Verglichen mit dem Ausgangswert durch den Paarvergleich nach dem Friedmann-Test sind die Verläufe vom 24. Tag an bis einschließlich Tag 68 hochsignifikant bis signifikant erniedrigt. Der α -Fehler beträgt insgesamt 0,0148.

3.3.1.4. CD71, CRP

Die medianen CD71-Spiegel hatten am 9. Tag ihren Höhepunkt [14(8-18)l/ μ l] und fielen dann allmählich auf einen minimalen Wert am 86. Tag von 6(4-9,5)l/ μ l.

Die medianen CRP-Spiegel lagen bis zum 68. Tag post operationem um ein Vielfaches über dem Normbereich von < 0,5mg/dl (gemäß den veröffentlichten Serum-Referenzwerten). Der maximale Wert wurde am 17. Tag mit 4,1(1,4-7,3)mg/dl erreicht, der minimale Wert am 86. Tag mit 0,7(0,2-1,7)mg/dl. Der veröffentlichte Serum-Referenzwert für CRP beträgt < 0,5 mg/dl (Nephelometrie).

Die Serumkonzentrationen von CD71 und CRP zeigten im Friedmann-Test keinen signifikanten Verlauf, der α -Fehler betrug für CD71: p=0,1984 und für CRP: p=0,1566.

Tabelle 3.3.1.4. stellt neben Medianen und Quartilen die Signifikanzen des Friedman-Tests und des Paarvergleiches für CRP zu den einzelnen Zeitpunkten dar.

Tabelle 3.3.1.4.:

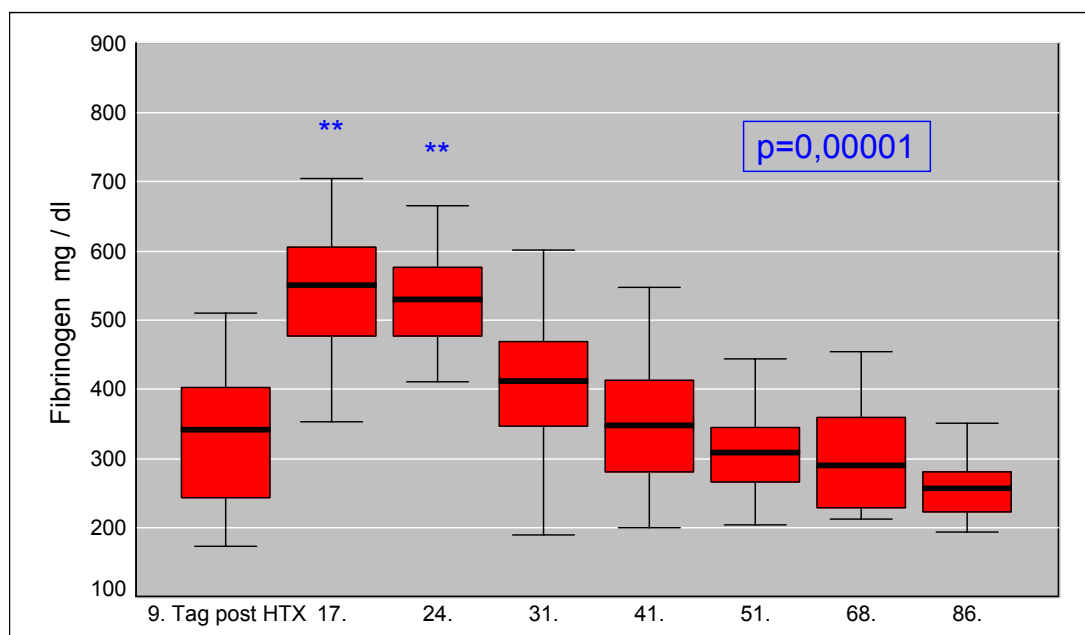
CD71 u. CRP im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedman-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- Fikanz FRIEDM. ↓
CD71 (l/μl)	14 (8-18)	13 (6-20)	14,5 (8-23)	13,5 (7-18)	11,5 (8-17)	8,5 (6-14)	6,5 (6-11)	6 (4-9,5)	p=0,1984
CRP (mg/dl)	3,8 (1,7-9)	4,1 (1,4-7,3)	3,6 (2,6-4,6)	1,75 (1,3-2,2)	1,4 (1,1-1,7)	1,4 (1-2)	1,4 (0,6-1,6)	0,7 (0,2-1,7)	p=0,1566
Signi- fikanz Paarvgl.		p=1,0	p=1,0	P=0,034	p=0,008	p=0,0114	p=0,257	p=0,0253	

Im Vergleich zum Ausgangswert war im Paarvergleich nach dem Friedman-Test der Abfall der Messwerte für CRP am 41. Tag hochsignifikant ($p=0,0082$) und am 31. ($p=0,0339$)-, 51. ($p=0,0114$)- und 86. Tag ($p=0,0253$) signifikant verändert.

3.3.1.5. Fibrinogen

Graphik 3.3.1.5.: Fibrinogen im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Der veröffentlichte Serum-Referenzwert für Fibrinogen beträgt 200 – 450 mg/dl [nach Clauss]. Wie aus Graphik 3.3.1.5. ersichtlich wird, erreichten die medianen Fibrinogen-Spiegel am 17. bis 24. Tag ihren Höchststand, um dann bis zum 86. Tag langsam auf den unteren Normwert zu fallen. In der Tabelle 3.3.1.5. sind die medianen Werteverläufe und Quartile sowie die Signifikanz im Friedmann-Test und im Paarvergleich aufgeführt.

Tabelle 3.3.1.5.:

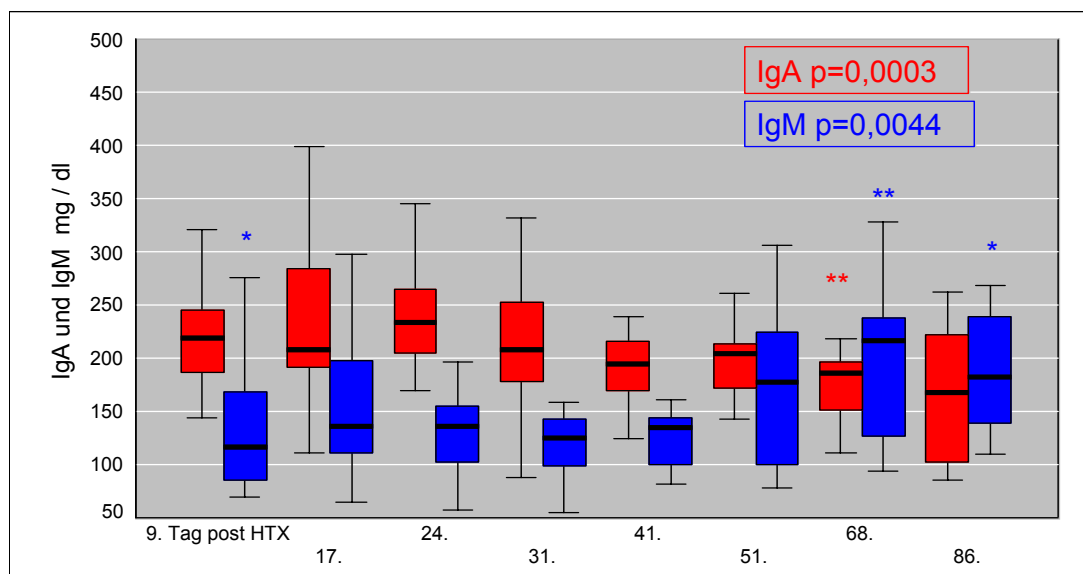
Fibrinogen im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX →	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
FIBRI- NOGEN (mg/dl)	341 (241- 405)	551,5 (459- 609)	529,5 (476- 596)	412,5 (337- 474)	348 (276- 415)	308,5 (265- 345)	289 (228- 360)	258 (223- 294)	p= 0,00001
Signi- fikanz Paarvgl.		p=0,002	p=0,002	p=0,06	p=0,6	p=1,0	p=0,64	p=0,06	

Verglichen mit dem Ausgangswert sind die fallenden Konzentrationen am 17. und 24. Tag (jeweils p=0,002) hochsignifikant. Der α -Fehler beträgt insgesamt 0,00001.

3.3.1.6. Immunglobuline

Graphik 3.3.1.6. a: IgA und IgM im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Graphik 3.3.1.6. b: IgG im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)

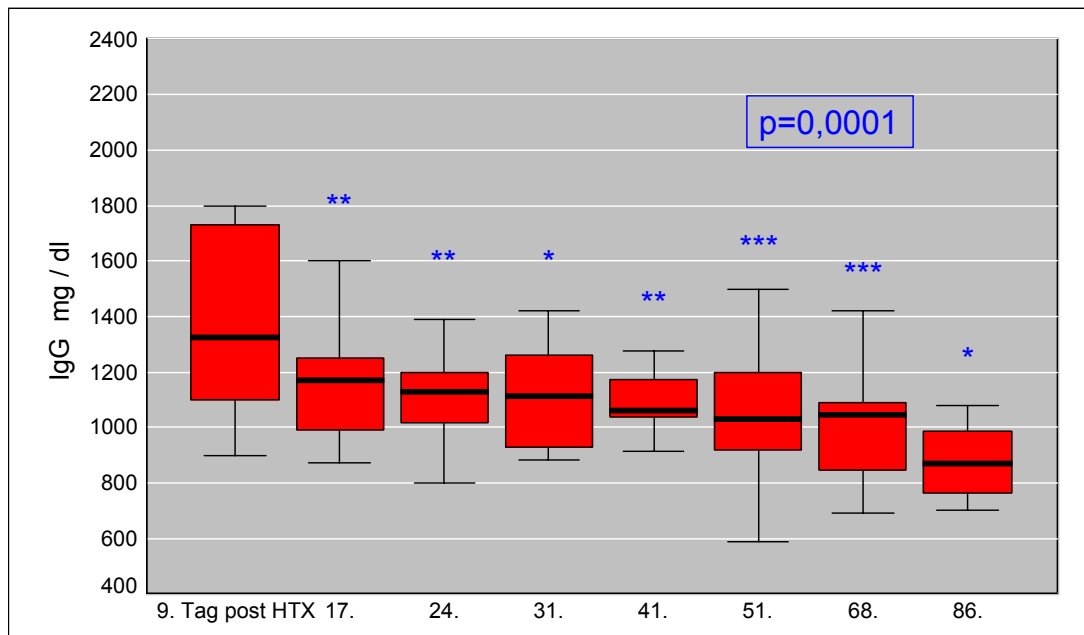


Tabelle 3.3.1.6.:

IgA, IgG, IgM im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX →	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
IgA (mg/dl)	220 (181- 246)	209 (192- 290)	234 (203- 280)	208 (176- 257)	195,5 (167- 216)	205 (171- 217)	186,5 (151- 199)	168 (95-239)	p= 0,0003
Signi- fikanz Paarvgl.		p= 0,64	P= 0,099	p= 0,64	p= 0,24	p= 0,06	p= 0,0047	p= 0,16	
IgG (mg/dl)	1325 (1097- 1737)	1170 (985- 1255)	1130 (1013- 1200)	1115 (930- 1267)	1062,5 (1017- 1185)	1033 (911- 1210)	1043,5 (830- 1132)	869 (746- 989)	p= 0,0001
Signi- fikanz Paarvgl.		p= 0,0047	p= 0,0047	p= 0,0184	p= 0,0047	p= 0,001	p= 0,001	p= 0,034	
IgM (mg/dl)	117,5 (85-171)	136,5 (110- 202)	137 (101- 156)	125 (97-143)	135,5 (100- 148)	178 (97-229)	217 (127- 239)	183,5 (138- 254)	p= 0,0044
Signi- fikanz Paarvgl.		p= 0,0184	p= 0,35	p= 0,64	p= 0,814	p= 0,1573	p= 0,0047	p= 0,034	

Die veröffentlichten Serum-Referenzwerte betragen für

Immunglobulin A 125 – 350 mg/dl

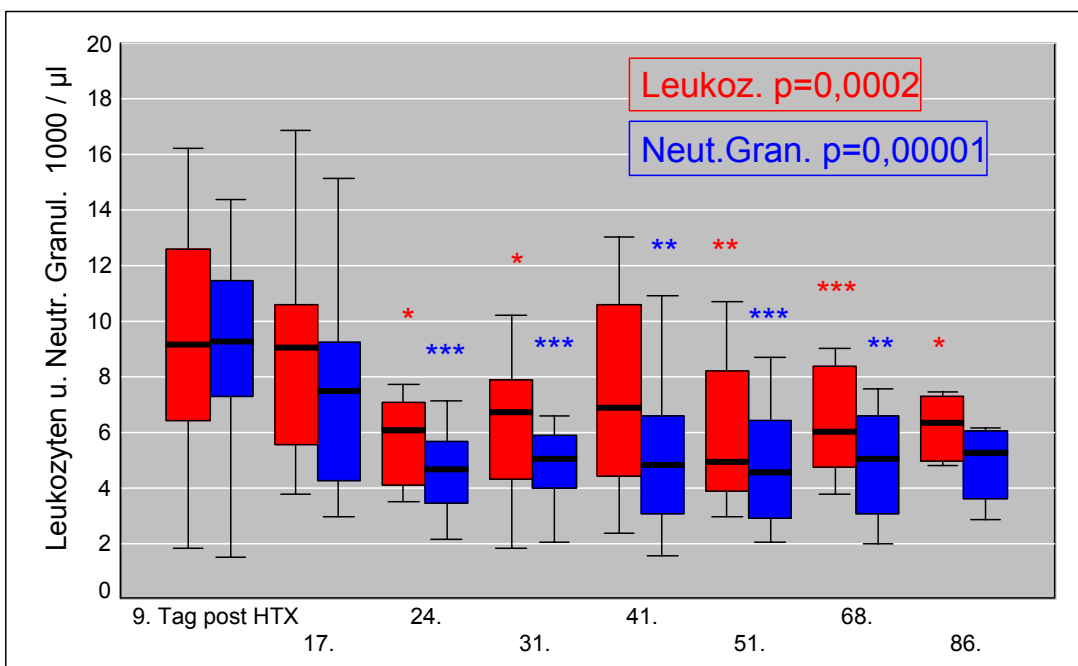
Immunglobulin G 900 – 1600 mg/dl

Immunglobulin M 75 – 225 mg/dl

Auf den Graphiken 3.3.1.6.a und -b sind die medianen Werteverläufe der Immunglobuline A, G, und M dargestellt. Hierbei fällt auf, dass die Konzentrationen aller Immunglobuline innerhalb der Serum-Referenzwerte liegen. Sowohl IgA als auch IgG fallen kontinuierlich von anfangs hohem Niveau auf ihren jeweiligen Tiefstwert am 86. Tag.. IgM verläuft antizyklisch, zeigt einen kontinuierlichen Anstieg und erreicht an den Messtagen 51, 68 und 86 mit einem Plateau seinen höchsten Kurvenabschnitt. Bei höchst signifikantem α -Fehler von $p=0,0003$ sind bei dem Verlauf von IgA vor besonders die fallenden Konzentrationen um den Tag 68 ($p=0,0047$) signifikant. IgG verzeichnet insgesamt einen höchst signifikantem α -Fehler von $p=0,0001$. An allen Tagen bestehen signifikante bis höchst signifikante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei dem antizyklischen Verlauf von IgM beträgt der hoch signifikante α -Fehler $p=0,0044$. Lediglich der Konzentrationsanstieg an Tag 68 ist hoch signifikant, der Konzentrationsanstieg an Tag 9 ($p=0,0184$) und Konzentrationsabfall an Tag 86 ($p=0,034$) sind signifikant.

3.3.1.7. Leukozyten und Neutrophile Granulozyten

Graphik 3.3.1.7.: Leukozyten u. Neutrophile Granulozyten im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Die veröffentlichten Serum-Referenzwerte für Leukozyten betragen $4,3 - 10,0 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und für Neutrophile Granulozyten $2,0 - 7,0 \cdot 1000/\mu\text{l}$.

Wie in Graphik 3.3.1.7. ersichtlich zeigt die mediane Anzahl der Leukozyten und der Neutrophilen Granulozyten einen biphasischen Verlauf. Von einem anfangs mäßig hohem Niveau beginnend bleiben die Werte insgesamt im Bereich der Normwerte. Aus Tabelle 3.3.1.7. gehen Mediane, Quartile, Signifikanz nach Friedmann-Test und Paarvergleich hervor. Die α -Fehler sind für Leukozyten ($p=0,0002$) und Neutrophile Granulozyten ($p=0,0001$) höchst signifikant. Hierbei sind vor allem die Konzentrationsanstiege an den Tagen 24, 31 sowie an den Tagen 51 und 68 parallel signifikant und hochsignifikant.

Tabelle 3.3.1.7:

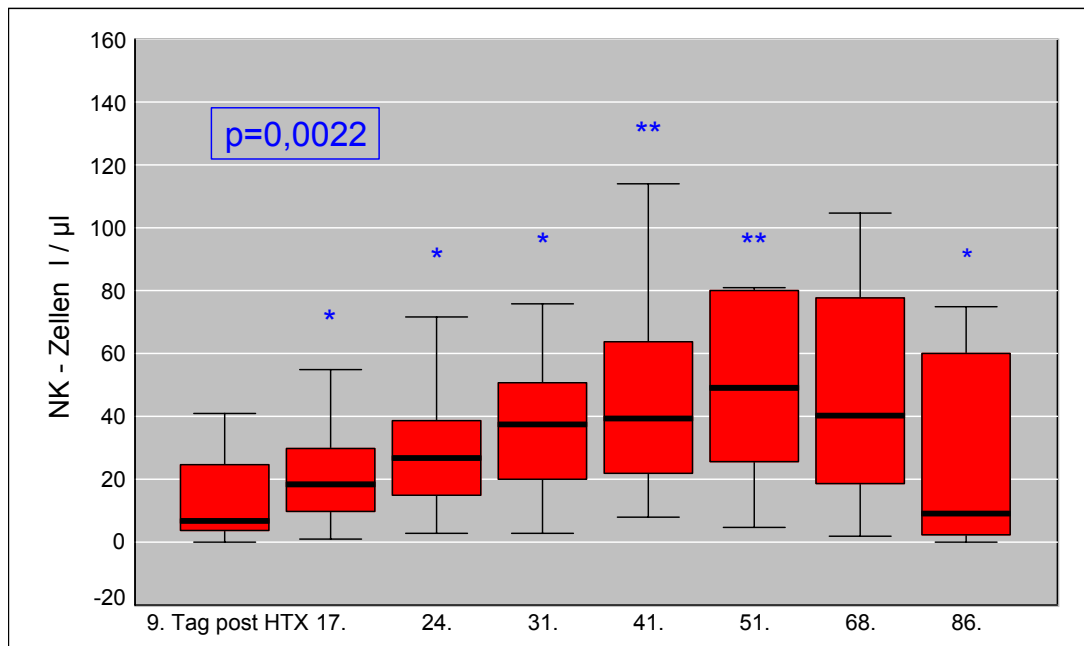
Leukozyten und Neutrophile Granulozyten im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX \Rightarrow	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. \downarrow
LEUKO- ZYTEN (1000/ μl)	9,14 (6,3-12,6)	9,05 (5,4-10,8)	6,05 (4,1-7,1)	6,74 (4,2-7,9)	6,9 (4,4-10,6)	4,91 (3,8-8,3)	5,35 (3,8-7,5)	5,73 (5,2-7)	$p=0,0002$
Signi- fikanz Paarvgl.		$p=0,64$	$p=0,018$	$p=0,018$	$p=0,059$	$p=0,0047$	$p=0,0010$	$p=0,0184$	
NEUTR. GRANZ. (1000/ μl)	9,25 (6,9-11,5)	7,47 (4,2-9,3)	4,65 (3,4-5,7)	5,03 (3,8-5,9)	4,85 (2,9-6,7)	4,53 (2,8-6,5)	5,04 (2,8-6,7)	5,26 (3,4-6,0)	$p=0,00001$
Signi- fikanz Paarvgl.		$p=0,346$	$P=0,0010$	$p=0,0010$	$p=0,0047$	$p=0,0002$	$p=0,0047$	$p=0,1025$	

3.3.1.8. Natürliche Killerzellen

Bei veröffentlichten Serum-Referenzwerten von $200 - 400/\mu\text{l}$ (10-19% der Lymphozytenpopulation) wird deutlich, dass die medianen Verläufe über den Untersuchungszeitraum deutlich supprimiert waren.

Graphik 3.3.1.8.: NK-Zellen im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Graphik 3.3.1.8. zeigt die mediane Anzahl der NK-Zellen mit einem langsamen Anstieg vom niedrigen Niveau 7(3,7-27,5)l/μl bis zum Gipfel am 51. Tag 49,5(23-80) und anschließendem raschen Abfall bis zum 86. Tag 9,5(2-63).

Tabelle 3.3.1.8.:

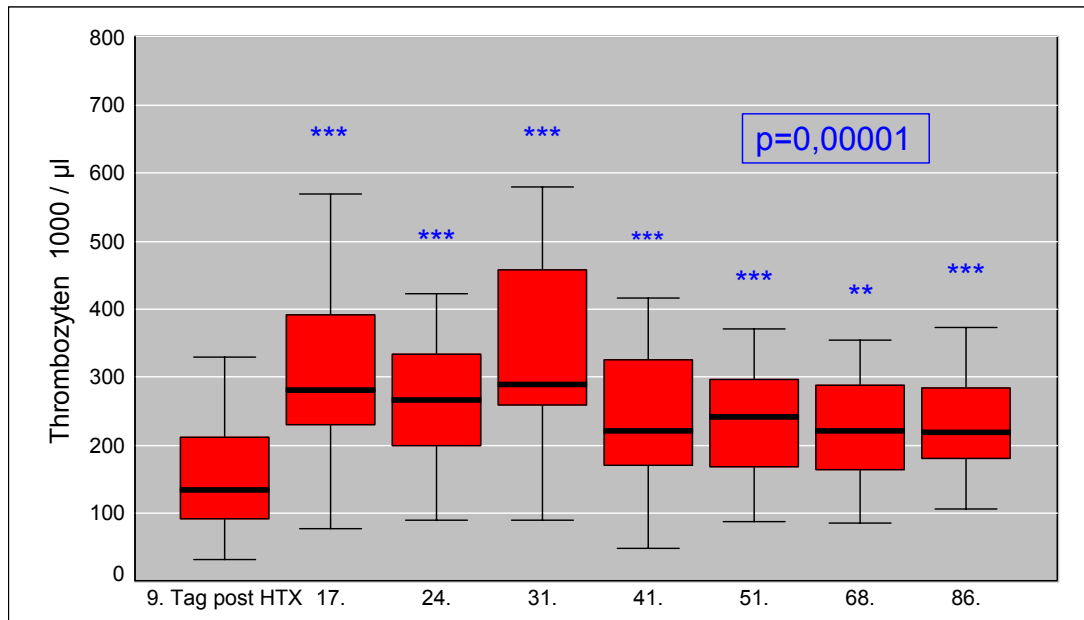
NK-Zellen im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
NK- ZELLEN (l/μl)	7 (3,7- 27,5)	18,5 (9-36)	27 (13-44)	37,5 (16-52)	39,5 (21-66)	49,5 (23-80)	40,5 (18-80)	9,5 (2-63)	p= 0,0022
Signi- fikanz Paarvgl.		p= 0,034	p= 0,0184	p= 0,0184	p= 0,0047	p= 0,0095	p= 0,0593	p= 0,48	

Wie aus Tabelle 3.3.1.8. ersichtlich kommt es bei einem hochsignifikanten α -Fehler von p=0,0022 zu signifikanten Konzentrationsanstiegen am 17. Tag (p=0,034) und hochsignifikanten Anstiegen am 41. (p=0,0047) und 51. Tag (p=0,0095).

3.3.1.9. Thrombozyten und Lymphozyten

Graphik 3.3.1.9.: Thrombozyten im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Die veröffentlichten Referenzwerte (nach Durchflusszytometrie) für Thrombozyten betragen $150 - 350 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und für Lymphozyten $1,0 - 4,0 \cdot 1000/\mu\text{l}$ (67-76% T- und 11-16% B-Lymphozyten).

Graphik 3.3.1.9. zeigt die Medianwerte einer unmittelbar postoperativen Thrombozytopenie [Tag 9: $135(91-217)1000/\mu\text{l}$], eines anschließenden Anstiegs bis auf einen Maximalwert von $289(250-458)1000/\mu\text{l}$ am Tag 31 und dann eines langsamen Abfalls der Werte bis zum Minimum am Tag 86 von $219(178-285)1000/\mu\text{l}$. Der im Gesamtverlauf errechnete α -Wert ist höchst signifikant und beträgt $p=0,0001$. Höchst signifikante Konzentrationsverminderungen finden sich an allen Tagen bis auf den Tag 68, wo die Änderung im Verlauf nur hoch signifikant ausfällt.

Tabelle 3.3.1.9.:

Lymphozyten und Thrombozyten im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz FRIEDM. ↓
LYMPH.-ZYTEN (1000/ μ l)	0,32 (0,22-0,52)	0,55 (0,32-0,73)	0,43 (0,27-0,54)	0,57 (0,32-0,92)	0,66 (0,33-1,03)	0,67 (0,4-0,73)	0,85 (0,52-1,18)	0,48 (0,29-0,91)	p= 0,0356
Signifikanz Paarvgl.		p= 0,0047	p= 0,059	p= 0,059	p= 0,157	p= 0,346	p= 0,157	p= 0,414	
THROM. ZYTEN (1000/ μ l)	135 (91-217)	282 (228-394)	267 (197-356)	289 (250-458)	221 (171-327)	242 (169-297)	221 (163-289)	219 (178-285)	p= 0,00001
Signifikanz Paarvgl.		p= 0,00001	p= 0,0002	p= 0,0010	p= 0,0010	p= 0,0010	p= 0,0047	p= 0,0010	

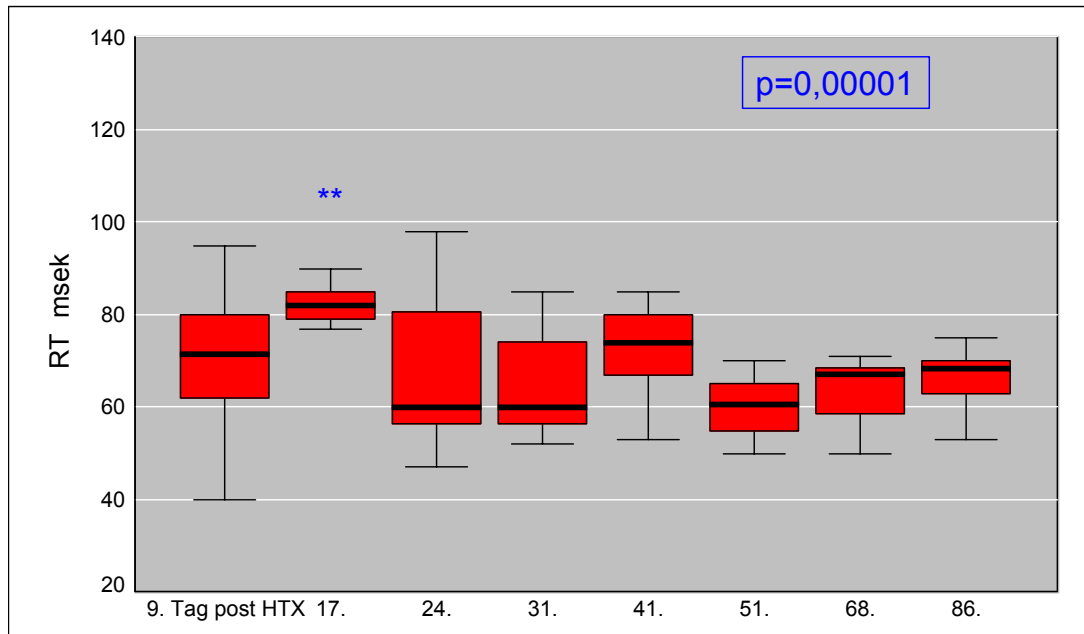
Bei den medianen Lymphozytenzahlen zeigen sich nach einer Lymphozytopenie am Tag 9 [0,32(0,22-0,52)1000/ μ l] ein hoch signifikanter Konzentrationsanstieg am 17. Tag [0,55(0,32-0,73)1000/ μ l] mit einem α -Fehler von p=0,0047 und anschließendem Abfall der Werte auf ein Plateau im Bereich des Normwertes.

3.3.2. Echokardiographie-Parameter

Bis auf signifikante Verlaufsunterschiede der Relaxationszeit, welche unten erläutert werden, waren die Profile aller weiteren Echokardiographie-Parameter im Friedmann-Test unauffällig. Die medianen Werte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte aller Echokardiographie -Parameter sind neben den Quartilen und dem Ergebnis des Friedmann-Tests im Tabellenanhang aufgeführt und werden teilweise später in anderen statistischen Testverfahren noch bewertet (siehe Tabellen 8.2.1. bis 8.2.3.).

3.3.2.1. Relaxationszeit

Graphik 3.3.2.1.: Relaxationszeit im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Die medianen Werte der Relaxationszeit im Verlauf, wie in Graphik 3.3.2.1 dargestellt zeigen einen Anstieg am Tag 9 [71,5(62-80)msec] und Tag 17 [82(79-85)msec] später dann am 41. Tag [74(67-81)msec]. Der gesamte Verlauf ist höchst signifikant mit einem α -Fehler von $p=0,00001$. Im Paarvergleich ist lediglich die hoch signifikante Zeitzunahme am Tag 17 ($p=0,0047$) und der Trend mit Zeitabnahme am Tag 51 ($p=0,059$) bemerkenswert.

Tabelle 3.3.2.1.:

Relaxationszeit im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

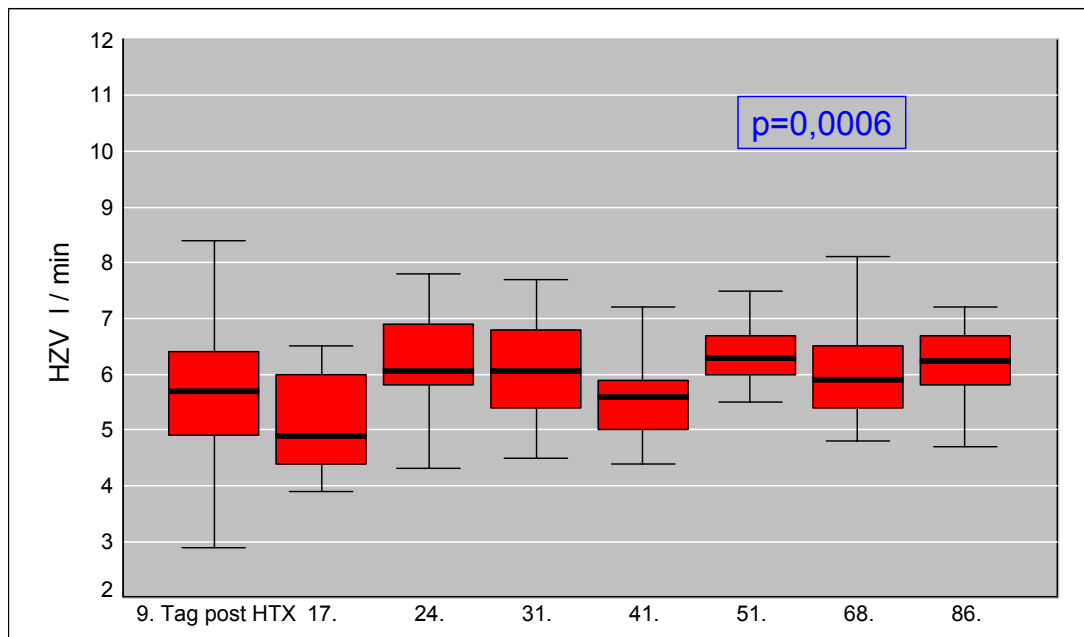
Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
RT (msec)	71,5 (62-80)	82 (79-85)	60 (53-98)	60 (56-85)	74 (67-81)	60,5 (55-65)	67 (57-70)	68,5 (63-71)	p= 0,00001
Signi- fikanz Paarvgl.		p=0,0047	p=1,0	p=1,0	p=0,346	p=0,059	p=0,257	p=0,637	

3.3.3. Hämodynamik-Parameter

Auch bei den Hämodynamik -Parametern sind nur wenige durch signifikante Ergebnisreihen im Friedmann-Test auffällig geworden. Die medianen Verläufe der einzelnen Parameter sind ebenfalls neben den Quartilen und dem Ergebnis des Friedmann-Tests im Tabellenanhang aufgeführt. Zudem sind Sie zum Teil später in anderen Testverfahren aufgeführt.

3.3.3.1. Herz - Zeit - Volumen

Graphik 3.3.3.1.: HZV im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Wie in Graphik 3.3.3.1. ersichtlich kam es unmittelbar postoperativ zu einem Abfall des medianen HZV bis zum Minimalvolumen am 17. Tag [4,9(4,7-6,5)l/min] und anschließend zu einem raschen Anstieg am 24. Tag [6,05(5,3-6,9)l/min]. Auf dem sich dann anschließenden Plateau kam es nur noch zu einer geringen Variation der Volumina. Der Gesamtverlauf erwies sich im Friedmann-Test als höchst signifikant, der α -Fehler betrug $p=0,00001$. Im Paarvergleich ergaben lediglich die Volumensteigerungen an den Tagen 24 ($p=0,0593$) und 86 ($p=0,0593$) Trendwerte im Vergleich zum Ausgangswert. Die genauen Medianwerte und Quartilen sowie

Signifikanzen in Friedman-Test und im Paarvergleich sind aus der Tabelle 3.3.3.1. zu entnehmen.

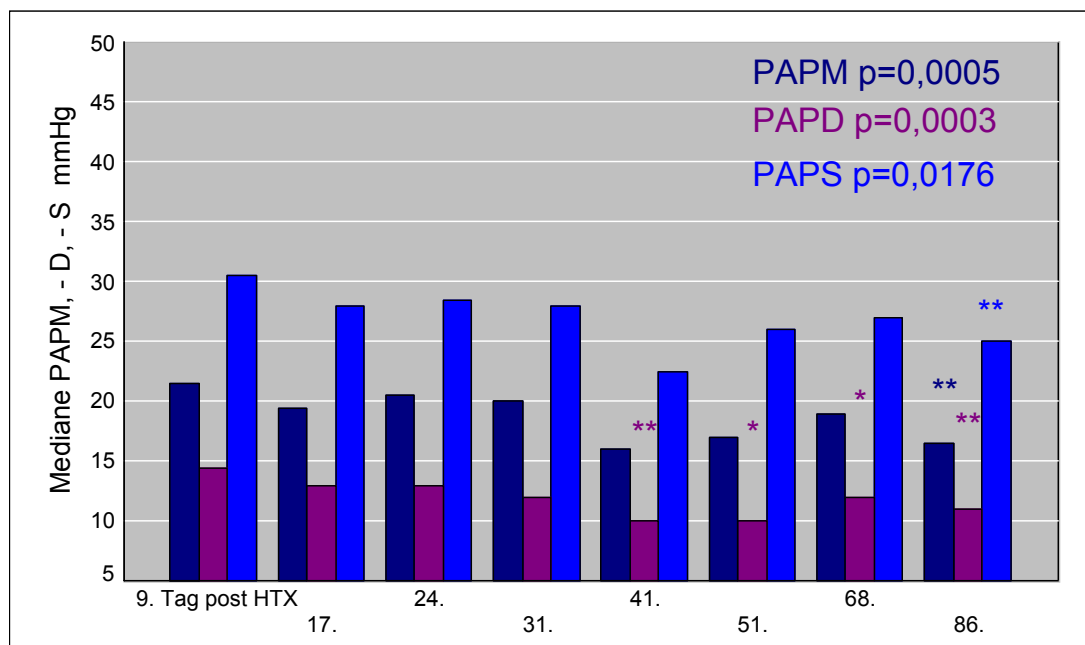
Tabelle 3.3.3.1.:

HZV im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedman-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
HZV (l/min)	5,7 (4,7-6,5)	4,9 (4,4-6,0)	6,05 (5,8-7,0)	6,05 (5,3-6,9)	5,6 (4,9-6,2)	6,3 (5,9-6,7)	5,9 (5,4-6,6)	6,25 (5,7-6,8)	p= 0,0006
Signi- fikanz Paarvgl.		p= 0,239	p= 0,0593	p= 0,157	p= 0,814	p= 0,593	p= 1,0	p= 0,0593	

3.3.3.2. Mittlerer-, Diastolischer-, Systolischer-Pulmonal-Arterieller-Druck

Graphik 3.3.3.2.: PAMP-, PAPD-, PAPS- im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Graphik 3.3.3.2. veranschaulicht den Verlauf der Mediane des mittleren-, diastolischen- und systolischen-Pulmonal-Arteriellen-Druckes in der Darstellung als

Balkendiagramme. Hierbei wird deutlich wie über den gesamten Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Reduktion der Pulmonalarteriellen Drucke als Marker für die rechtsventrikuläre Nachlast stattfindet. Die genauen Messdaten sind der Tabelle 3.3.3.2. hinsichtlich Median, Quartil, Friedmann-Test und Paarvergleich zu entnehmen.

Tabelle 3.3.3.2.:

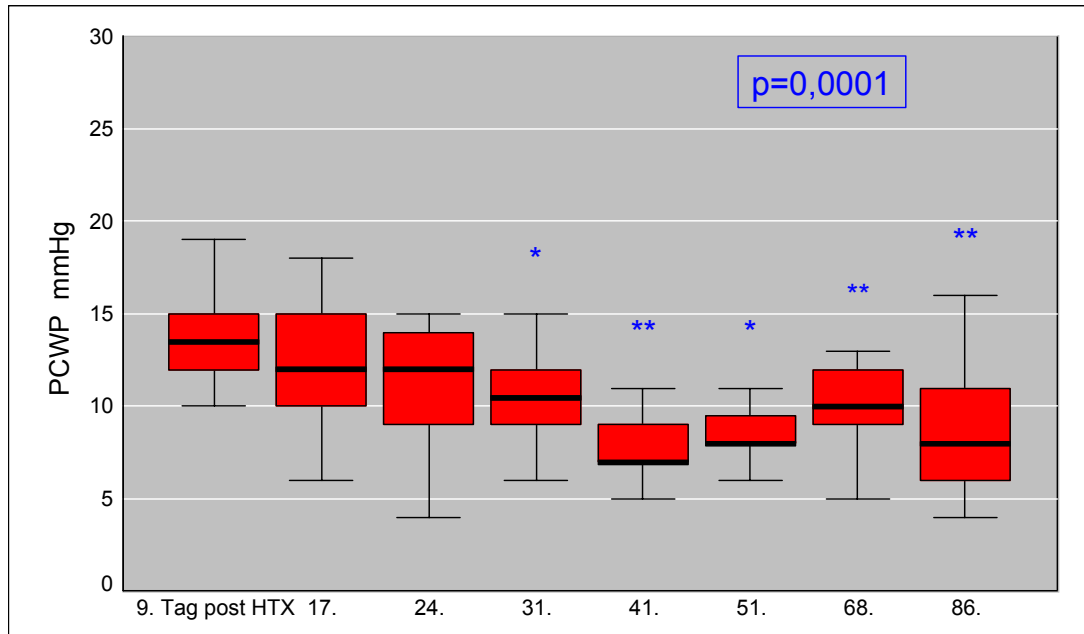
Pulmonalarterielle Drucke im Verlauf (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz FRIEDM. ↓
PAPM (mmHg)	21,5 (18-23)	19,5 (18-22)	20,5 (19-22)	20 (17-22)	16 (15-18)	17 (14-20)	19 (15-21)	16,5 (15-19)	p=0,0005
Signifikanz Paarvgl.		p=0,346	p=0,479	p=0,083	p=0,059	p=0,149	p=0,267	p=0,0022	
PAPD (mmHg)	14,5 (13-17)	13 (11-15)	13 (10-15)	12 (10,3-14,5)	10 (8,8-12)	10 (8,2-13)	12 (9-14,5)	11 (8,8-13,3)	p=0,0003
Signifikanz Paarvgl.		p=0,239	p=0,157	p=0,0833	p=0,0095	p=0,0433	p=0,0265	p=0,0047	
PAPS (mmHg)	30,5 (28-35)	28 (24-35)	28,5 (25-33,5)	28 (26-32)	22,5 (20-28)	26 (23-32)	27 (23-30)	25 (22-28)	p=0,0176
Signifikanz Paarvgl.		p=0,346	p=0,814	p=0,564	p=0,059	p=0,248	p=0,052	p=0,0095	

Auffällig sind hierbei vor allem die höchst signifikanten Gesamtverläufe von PAPM (p=0,0001) und PAPD (p=0,0003) sowie die im Vergleich mit dem Ausgangswert an Tag 9 hoch signifikanten Druckreduktionen am Tag 86 für PAPM (p=0,0022), PAPD (p=0,0047) und PAPS (p=0,0095).

3.3.3.3. Pulmonal - Kapillärer - Verschußdruck

Graphik 3.3.3.3.: PCWP im Verlauf, n=18 (Boxplotdarstellung)



Ähnlich den Pulmonal-Arteriellen-Drucken zeigt auch der Pulmonal-Kapilläre-Verschlussdruck, als Maß für die linksventrikuläre Vorlast, eine insgesamt langsam sinkende Kurve der medianen Drucke von maximal 13,5(12-15)mmHg am Tag 9 bis 8(6-11)mmHg am Tag 86, jedoch von einer erneuten Druckerhöhung am Tag 68 [10(9-12)mmHg] unterbrochen. Abbildung 3.3.3.3. veranschaulicht diesen Verlauf der medianen Blutdrucke, welcher im Friedmann-Test höchst signifikant mit einem α -Fehler von 0,0001 imponiert.

Tabelle 3.3.3.3.:

Pulmonal-Kapillärer-Verschlussdruck (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signi- fikanz FRIEDM. ↓
PCWP (mmHg)	13,5 (12-15)	12,2 (10-16)	12 (9-14)	10,5 (9-12)	7 (7-10)	8 (8-10)	10 (9-12)	8 (6-11)	p=0,0001
Signi- fikanz Paarvgl.		P=0,239	P=0,157	P=0,0339	P=0,0022	P=0,0348	P=0,0095	P=0,0047	

Im Paarvergleich in Tabelle 3.3.3.3. stellen vor allem die Druckreduktionen an den Tagen 41 ($p=0,0022$) und 86 ($p=0,0047$) hoch signifikante und signifikante Verlaufsänderungen dar.

3.3.3.4. Schlagvolumen

Tabelle 3.3.3.4.:

Schlagvolumen (Mediane, Quartile, Friedmann-Test und Paarvergleich)

Tag post HTX →	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz FRIEDM. ↓
SV (ml)	66,5 (64-73)	62 (55-66)	68,5 (63-76)	64,5 (57-71)	64 (59-70)	66 (57-77)	64 (58-72)	65 (60-79)	p=0,0896
Signifikanz Paarvgl.		p=0,034	p=0,637	P=0,238	p=0,479	p=0,317	p=0,206	p=0,527	

Wie aus Tabelle 3.3.3.4. hervorgeht verläuft das mediane Schlagvolumen über den Beobachtungszeitraum betrachtet ohne wesentliche Volumenänderungen. Der Friedmann-Test weist lediglich einen α -Fehler von $p=0,0896$ aus und kann damit nur als Trend gewertet werden. Auch der Paarvergleich zeigt keine signifikanten Änderungen in Relation zum Ausgangswert.

3.4. Korrelationsanalysen in der „Linearen Regression“

Um die Beziehung zwischen dem Schweregrad der hämodynamischen Veränderungen und den Immun-Labor-Parametern erkennen zu können, wurde eine Lineare Regressionsanalyse und die Errechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt. Tabelle 3.4. zeigt die Abstufung und Bewertung des Korrelationskoeffizienten. Die Tabellen 8.2.4.a, b und 8.2.5.a, b im Tabellenanhang zeigen alle Korrelationen zwischen Immun- und Hämodynamik- sowie Echokardiographieparametern.

Tabelle 3.4.:

Abstufungen und Interpretationen der Korrelationskoeffizienten

Wert		Interpretation
bis	0,2	sehr geringe Korrelation
bis	0,5	geringe Korrelation
bis	0,7	mittlere Korrelation
bis	0,9	hohe Korrelation
über	0,9	sehr hohe Korrelation

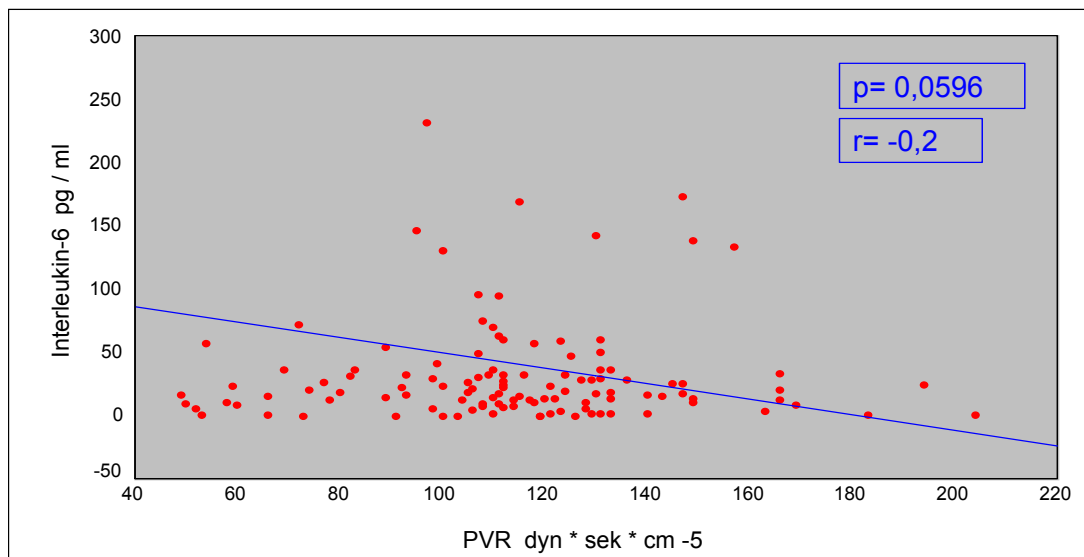
3.4.1. Korrelation von Interleukin-6 zu Hämodynamik und Echokardiographie

Unten aufgezählt sind die analysierten geringen korrelativen Zusammenhänge von Interleukin-6 mit hämodynamischen- und echokardiographischen Parametern. Höhere Korrelationen wurden nicht gefunden. Die stärkste Beziehung bildet IL-6 mit der isovolumentrischen Relaxationszeit. In den Graphiken 3.4.1.a–c werden die Korrelationen mit PVR, IVRT und LVEDD durch Scatterplots mit

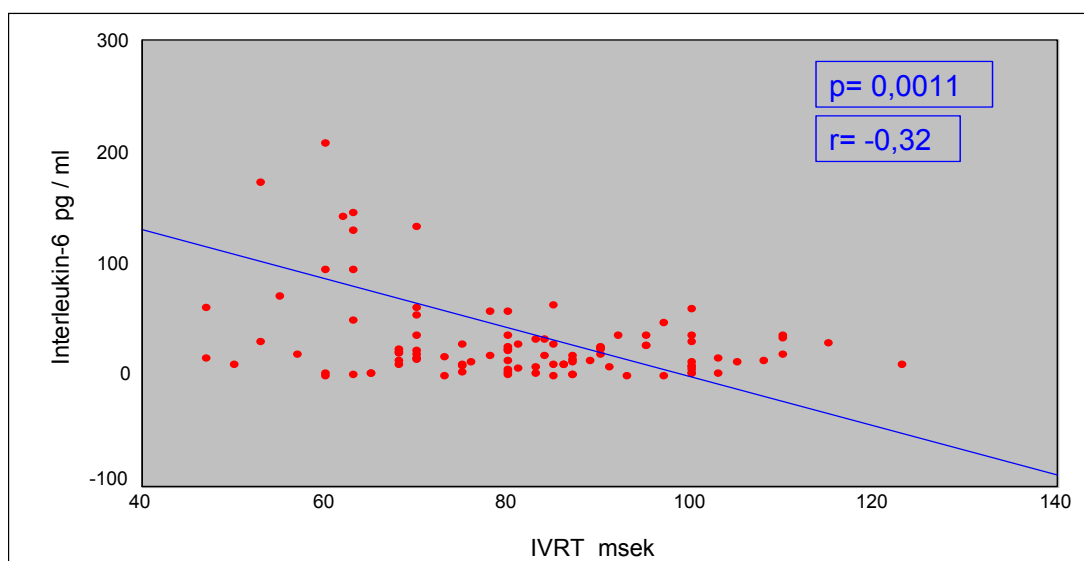
Regressionsgeraden dargestellt. Im Anschluß folgt die Auflistung signifikanter korrelativer Ergebnisse.

- Interleukin-6 und APM: $r = -0,2$ $p = 0,0632$
- Interleukin-6 und PVR: $r = -0,2$ $p = 0,0596$
- Interleukin-6 und IVRT: $r = -0,32$ $p = 0,0011$
- Interleukin-6 und LVEDD: $r = -0,2$ $p = 0,0762$
- Interleukin-6 und RT: $r = 0,2$ $p = 0,072$

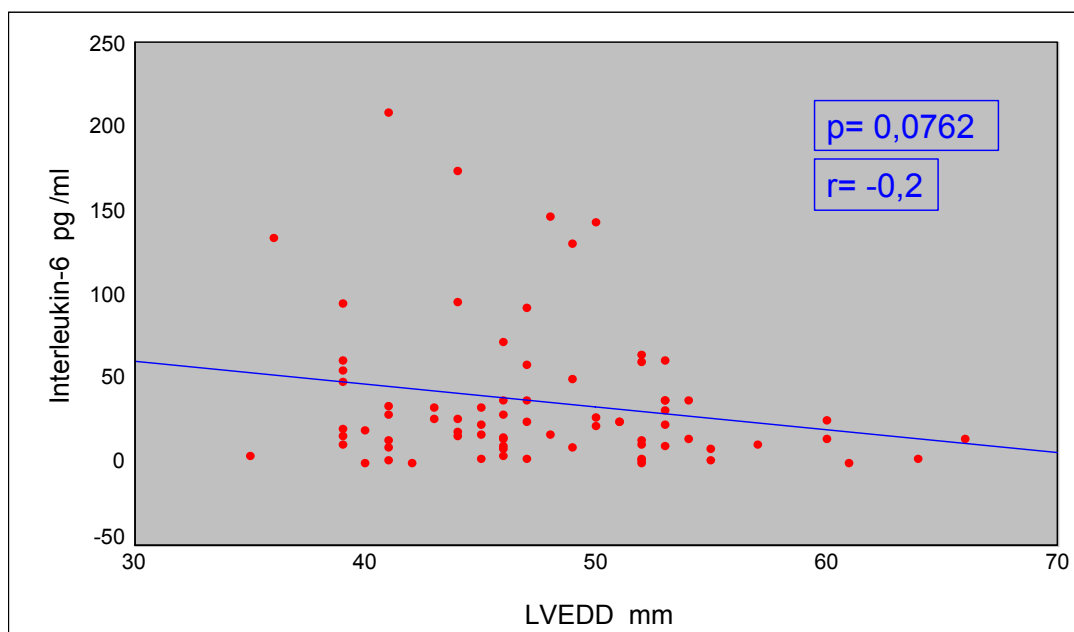
Graphik 3.4.1.a: Negative Korrelation zwischen Interleukin-6 und PVR (Scatterplot)



Graphik 3.4.1.b: Negative Korrelation zwischen Interleukin-6 und IVRT (Scatterplot)



Graphik 3.4.1.c: Negative Korrelation zwischen Interleukin-6 und LVEDD (Scatterplot)



3.4.2. Korrelation von HLADR/CD14 zu Hämodynamik und Echokardiographie

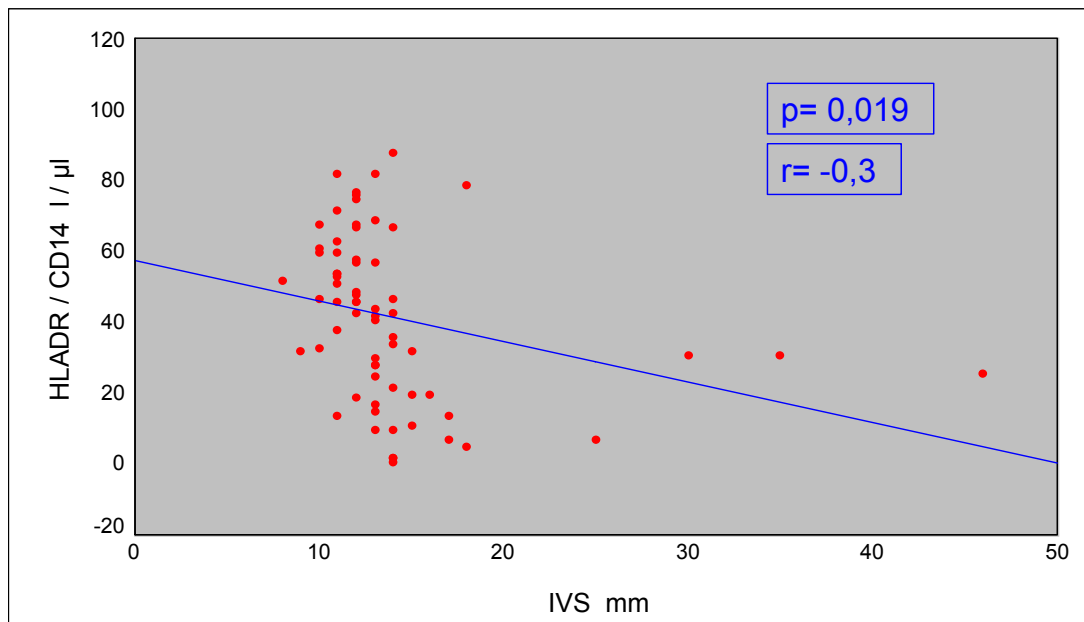
Zwischen HLADR/CD14 und den unten aufgeführten invasiven und nicht invasiven Hämodynamischen Parametern kam es lediglich zu geringen Korrelationen. Hiervon bestehen die stärksten Korrelationen zum Hinterwanddurchmesser und zum Interventrikularseptumdurchmesser. Die anderen Parameter ergaben in der Analyse niedrigere geringe Korrelationen bei teilweise jedoch hohem Signifikanzniveau.

Folgende geringe Korrelationen wurden analysiert:

- HLADR/CD14 und PAPM: $r = -0,215$ $p = 0,0186$
- HLADR/CD14 und PAPD: $r = -0,2$ $p = 0,0324$
- HLADR/CD14 und PCWP: $r = -0,23$ $p = 0,0081$
- HLADR/CD14 und RVSYS: $r = -0,24$ $p = 0,0144$
- HLADR/CD14 und HW: $r = -0,4$ $p = 0,0059$
- HLADR/CD14 und IVS: $r = -0,3$ $p = 0,019$
- HLADR/CD14 und LVPW: $r = -0,25$ $p = 0,0549$

Die Graphik 3.4.2. veranschaulicht durch Scatterplots mit Regressionsgraden die Korrelation.

Graphik 3.4.2.: Negative Korrelation zwischen HLADR und IVS (Scatterplot)



3.4.3. Korrelation des C-Reaktiven-Protein zu Hämodynamik und Echokardiographie

Unter den geprüften Parametern fand sich die stärkste Beziehung zur isovolumetrischen Relaxationszeit und zum linksventrikulären Hinterwanddurchmesser. Die Graphiken 3.4.3.a,b veranschaulichen durch Scatterplots mit Regressionsgraden die Korrelation.

Folgende geringe Korrelationen wurden analysiert:

- C-reaktives Protein und PAPS: $r = -0,19$ $p = 0,0845$
- C-reaktives Protein und PVR: $r = -0,24$ $p = 0,0259$
- C-reaktives Protein und IVRT: $r = -0,4$ $p = 0,0007$
- C-reaktives Protein und LVPW: $r = 0,4$ $p = 0,0193$

Abbildung 3.4.3.a: Negative Korrelation zwischen CRP und PVR (Scatterplot)

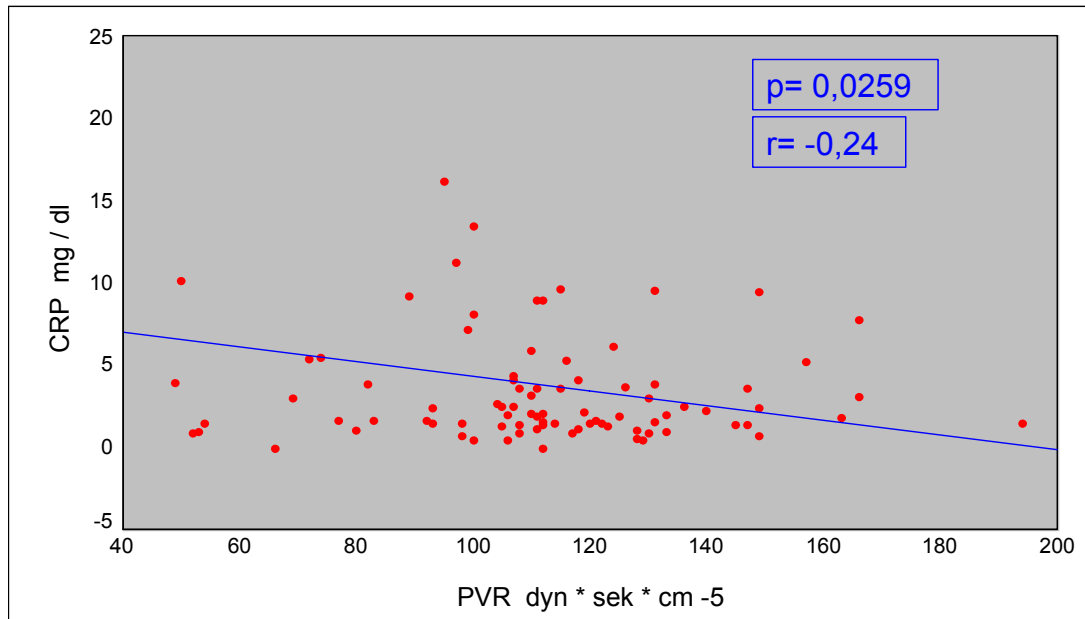
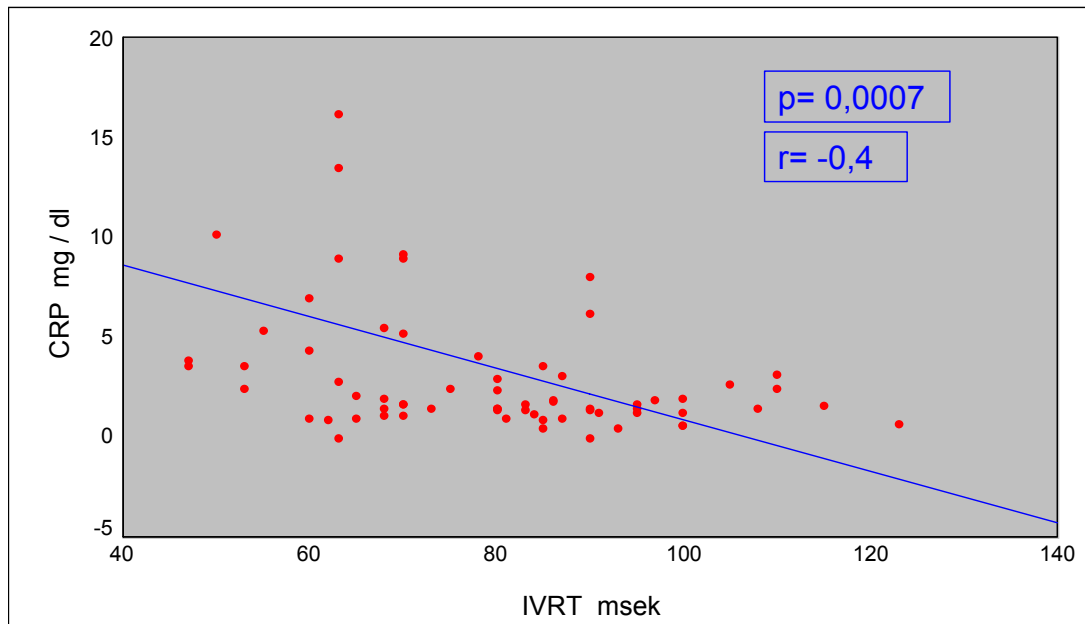


Abbildung 3.4.3.b: Negative Korrelation zwischen CRP und IVRT (Scatterplot)



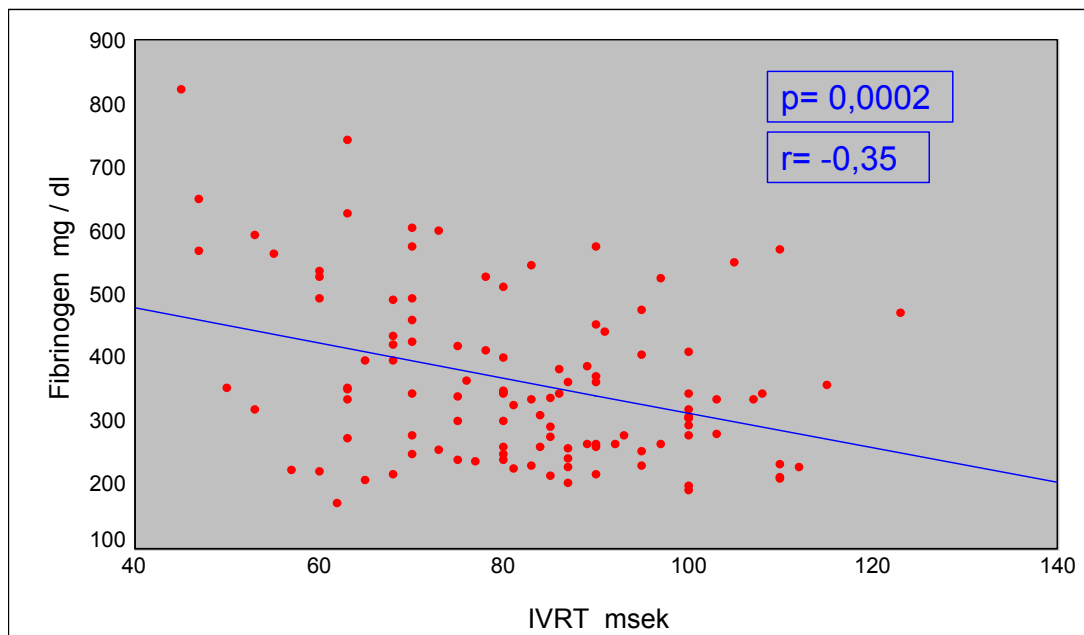
3.4.4. Korrelation des Fibrinogen zu Hämodynamik und Echokardiographie

Unter den geprüften Parametern fanden sich lediglich die unten aufgeführten -geringen- Korrelationen. Die stärksten Verbindungen hierbei bilden Fibrinogen mit der isovolumetrischen Relaxationszeit als negative und mit dem linksventrikulären Hinterwanddurchmesser als positive relativ höchste Korrelationen. Auffällig an den Korrelationen bei Fibrinogen ist die Ähnlichkeit mit dem Ergebnis beim C-Reaktiven-Protein. Auch hier korreliert PVR negativ, IVRT negativ und LVPW positiv. Folgende geringe Korrelationen wurden analysiert:

- Fibrinogen und PCWP: $r = 0,2$ $p = 0,0767$
- Fibrinogen und PVR: $r = -0,2$ $p = 0,0214$
- Fibrinogen und IVRT: $r = -0,35$ $p = 0,0002$
- Fibrinogen und LVPW: $r = 0,4$ $p = 0,05$

In der Graphik 3.4.4. wird die Korrelation Fibrinogen IVRT durch Scatterplots mit Regressionsgraden dargestellt.

Graphik 3.4.4.: Negative Korrelation zwischen Fibrinogen und IVRT (Scatterplot)



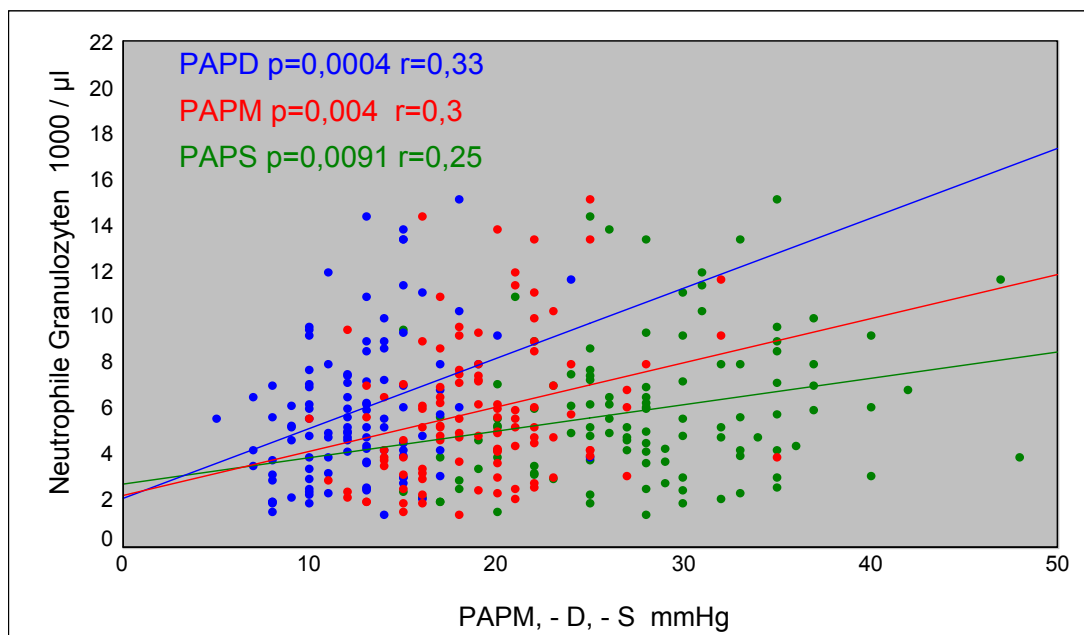
3.4.5. Korrelation von Leukozyten und Neutrophilen Granulozyten zu Hämodynamik und Echokardiographie

Unter den geprüften Parametern fanden sich die stärksten Korrelationen zwischen Leukozyten / Neutrophilen Granulozyten und den Pulmonalarteriendruck, dem Pulmonalkapillarverschlussdruck, dem Interventrikularseptumdurchmesser und der frühdiastolischen Relaxationszeit. In den Graphiken 3.4.5.a-d werden diese Korrelationen durch Scatterplots mit Regressionsgraden veranschaulicht.

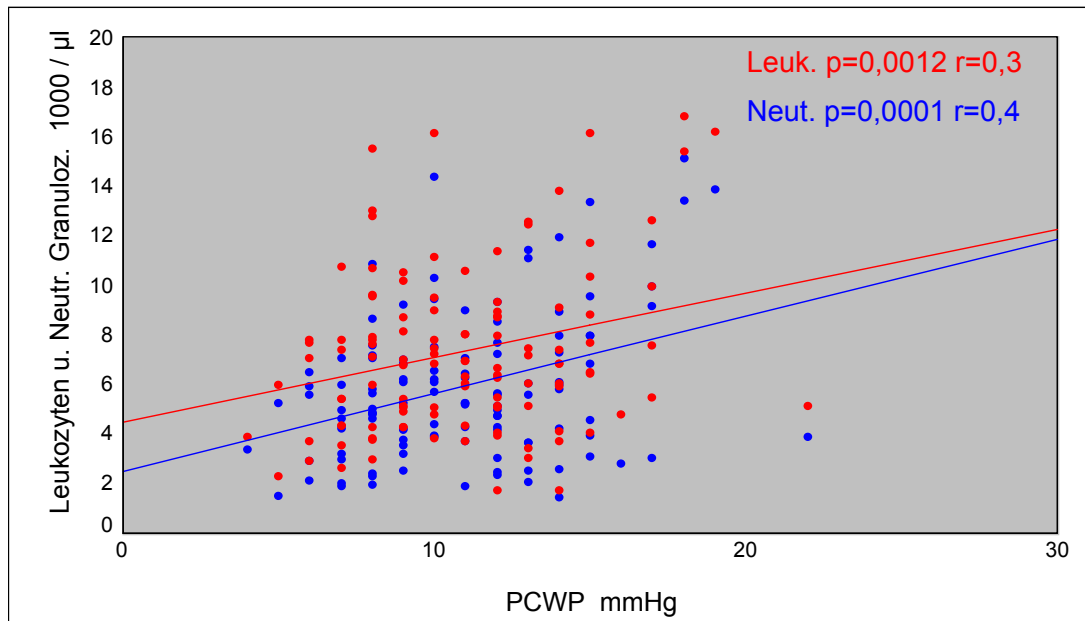
Folgende geringe Korrelationen wurden analysiert:

- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. HZV: $r = -0,2 / -0,2$ $p = 0,0144 / 0,0506$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. PAPM: $r = 0,21 / 0,3$ $p = 0,0166 / 0,004$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. PAPD: $r = 0,3 / 0,33$ $p = 0,0011 / 0,0004$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. PAPS: $r = 0,18 / 0,25$ $p = 0,0471 / 0,0091$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. PCWP: $r = 0,3 / 0,4$ $p = 0,0012 / 0,0001$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. DT: $r = -0,33 / -0,25$ $p = 0,0003 / 0,0163$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. IVS: $r = 0,5 / 0,42$ $p = 0,0001 / 0,0008$
- Leukoz. / Neutr. Granulz. u. RT: $r = 0,42 / 0,33$ $p = 0,0001 / 0,001$

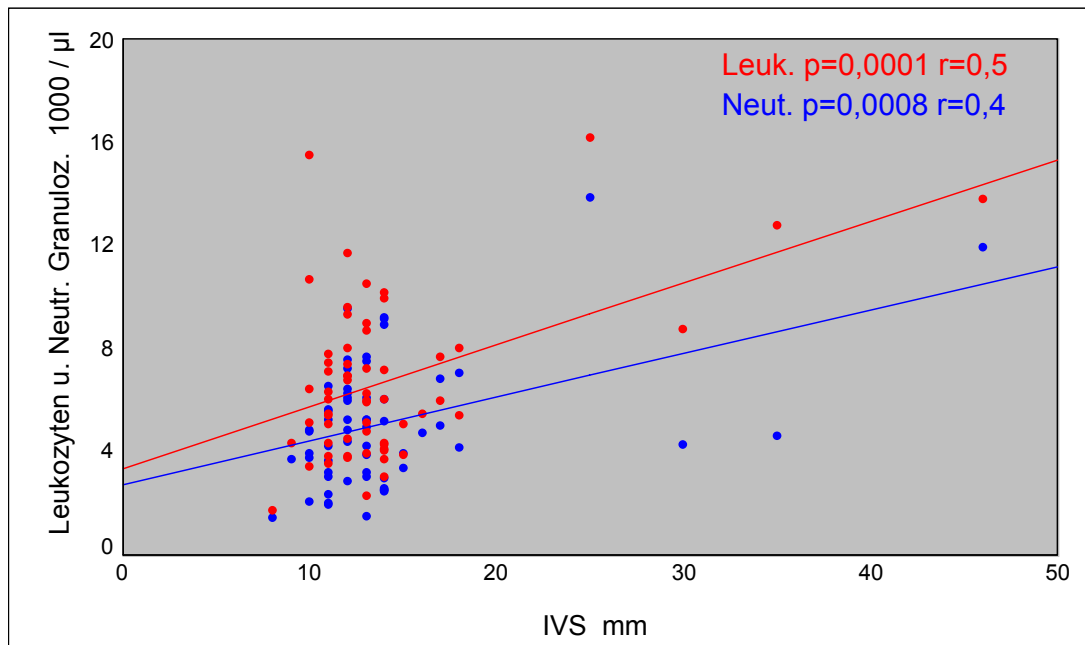
Graphik 3.4.5.a: Positive Korrelation zw. Neutrophilen Granulozyten und PAPM, -D, -S (Scatterplot)



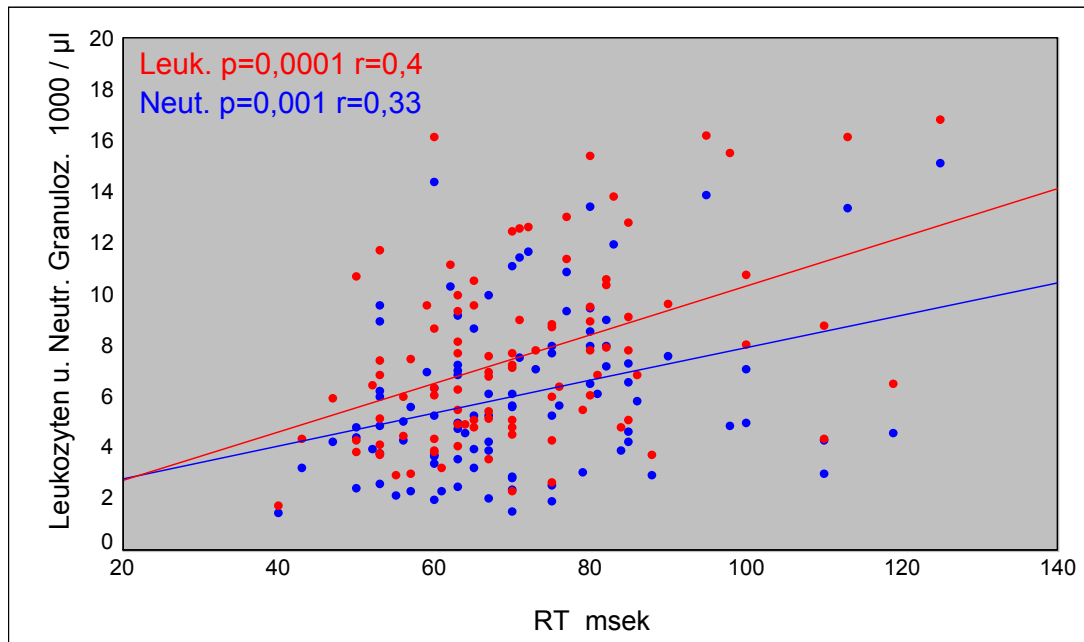
Graphik 3.4.5.b: Positive Korrelation zwischen Leukozyten, Neutrophilen Granulozyten und PCWP (Scatterplot)



Graphik 3.4.5.c: Positive Korrelation zwischen Leukozyten, Neutrophilen Granulozyten und IVS (Scatterplot)



Graphik 3.4.5.d: Positive Korrelation zwischen Leukozyten, Neutrophilen Granulozyten und RT (Scatterplot)



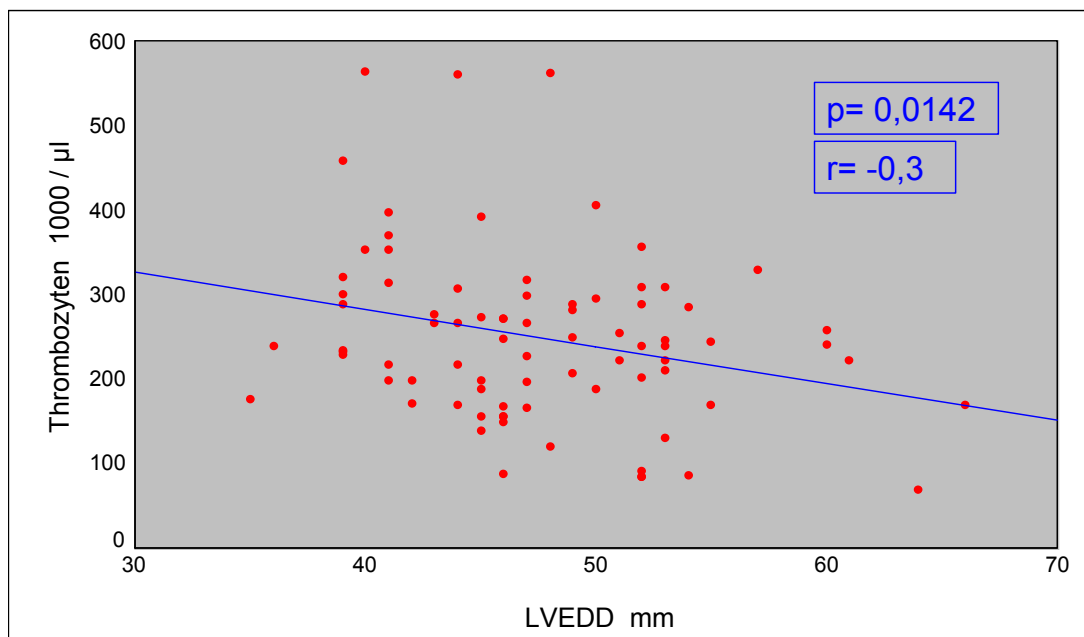
3.4.6. Korrelation von Thrombozyten zu Hämodynamik und Echokardiographie

Nach der Linearen Regressionsanalyse bilden Thrombozyten die größte Gruppe mit korrelativen Beziehungen zur invasiven und nicht invasiven Hämodynamik. Unten aufgeführt sind die analysierten und bis auf die Ratio E/A (Verhältnis zwischen Frühdiastolischer und Spät-diastolischer Mitralklappenflussgeschwindigkeit) negativ, -gering- korrelierten Ergebnisse von Thrombozyten mit hämodynamischen und echokardiographischen Parametern. Die relativ stärkste Korrelation bilden Thrombozyten mit der Ratio E/A, der isovolumetrischen Relaxationszeit und mit dem Linksventrikulären-Enddiastolischen-Durchmesser. In der Graphik 3.4.6. wird die Korrelation mit LVEDD durch Scatterplots mit Regressionsgeraden dargestellt.

- Thrombozyten und APM: $r = -0,2$ $p = 0,0461$
- Thrombozyten und PAPM: $r = -0,2$ $p = 0,0816$
- Thrombozyten und PAPD: $r = -0,15$ $p = 0,0879$

- Thrombozyten und PAPS: $r = -0,2$ $p = 0,0715$
- Thrombozyten und PVR: $r = -0,2$ $p = 0,0503$
- Thrombozyten und E/A: $r = 0,31$ $p = 0,0612$
- Thrombozyten und IVRT: $r = -0,3$ $p = 0,0016$
- Thrombozyten und LVEDD: $r = -0,3$ $p = 0,0142$
- Thrombozyten und LVESD: $r = -0,27$ $p = 0,0444$

Graphik 3.4.6.: Negative Korrelation zwischen Thrombozyten und LVEDD (Scatterplot)



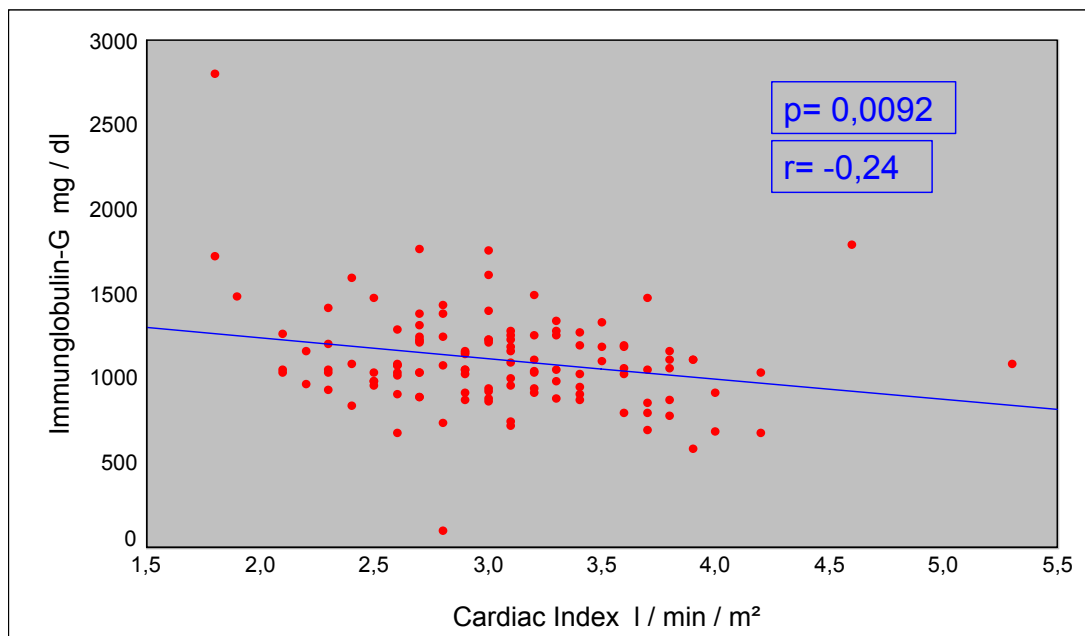
3.4.7. Korrelation weiterer Immunparameter zur Häodynamik und Echokardiographie

Unter den geprüften Parametern fanden sich ebenfalls als höchste Kategorie nur geringe Korrelationen. Die relativ stärksten Korrelationen zeigten CD4/CD45RO mit der frühdiastolischen Relaxationszeit und Immunglobulin-G mit dem Herzindex. In der Graphik 3.4.7. wird die Korrelationen von IgG und CI durch Scatterplots mit Regressionsgraden veranschaulicht.

Folgende geringe Korrelationen wurden analysiert:

- CD3 und PAPM: $r = -0,2$ $p = 0,079$
- CD3 und FS: $r = 0,23$ $p = 0,05$
- CD4 und PAPM: $r = -0,2$ $p = 0,0607$
- CD8 und FS: $r = 0,3$ $p = 0,0128$
- CD71 und DT: $r = -0,24$ $p = 0,0149$
- CD71 und IVRT: $r = -0,2$ $p = 0,0437$
- CD3/-25 und PCWP: $r = 0,2$ $p = 0,0347$
- CD4/-45 und HW: $r = -0,27$ $p = 0,0724$
- CD4/-45 und RT: $r = 0,23$ $p = 0,0191$
- CD14/-71 und RVSYS: $r = -0,2$ $p = 0,0678$
- Immunglobulin G und CI: $r = -0,24$ $p = 0,0092$
- Immunglobulin G und HZV: $r = -0,23$ $p = 0,0082$

Graphik 3.4.7.: Negative Korrelation zwischen IgG und CI (Scatterplot)



3.5. Quantitative Gruppenanalysen im „Mann - Whitney - U - Test“

Mit dem Mann-Whitney-U-Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben werden Gruppenunterschiede ausgewertet. In unserer Studie wurden Hämodynamische - und Echokardiographische-Parameter nach ihren mittleren Median- Werten der 18 Langzeitüberlebenden zu 8 Prüfzeitpunkten, nach klinischen Gesichtspunkten in eine „gesündere“ und eine „kränkere“ Gruppe unterteilt. Nach dieser Klassifizierung wurde dann mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test über 8 Untersuchungszeitpunkte hinweg geprüft, ob Gruppenunterschiede im Verlauf der Immunparameter bestehen. Die Tabellen 8.2.6.a, b und 8.2.7.a, b im Tabellenanhang zeigen die Berechnungen des Gruppenvergleichs von Immunparametern in den Hämodynamik- und Echokardiographiegruppen. Im folgenden werden in Tabellenauszügen der Haupttabellen und in Graphiken Immunparameter im Gruppenvergleich (kränkere-/gesündere Hälfte) von invasiven und nichtinvasiven (echokardiographischen) hämodynamischen Parametern dargestellt. Hierbei wird insbesondere die kränkeren Hälfte der Messergebnisse gewürdigt, von der aus sich jedoch gleichzeitig die gesündere Hälfte der Messergebnisse erklärt. In den Tabellenauszügen werden nur „signifikante“ und „trend“- Ergebnisse dargestellt, alle anderen Analysen waren mit „nicht signifikant“ bewertet worden.

3.5.1. Interleukin-6 Profile im Hämodynamik- und Echokardiographie-Gruppenvergleich

Tabelle 3.5.1. zeigt Interleukin-6 im Gruppenvergleich. Es fanden sich in der kränkeren Hälfte der echokardiographischen Parameter ausnahmslos höhere Interleukin-6 - Werte bei der Unterteilung der Gruppen durch die frühdiastolische Mitralisflussgeschwindigkeit ($p=0,045$), die Dezelerationszeit der frühdiastolischen Mitralisflussgeschwindigkeit ($p=0,06$) und durch die isovolumetrische Relaxationszeit ($p=0,037$). In der kränkeren Hälfte der hämodynamischen Parameter fanden sich ebenfalls ausnahmslos höhere IL-6 Werte bei der Unterteilung der

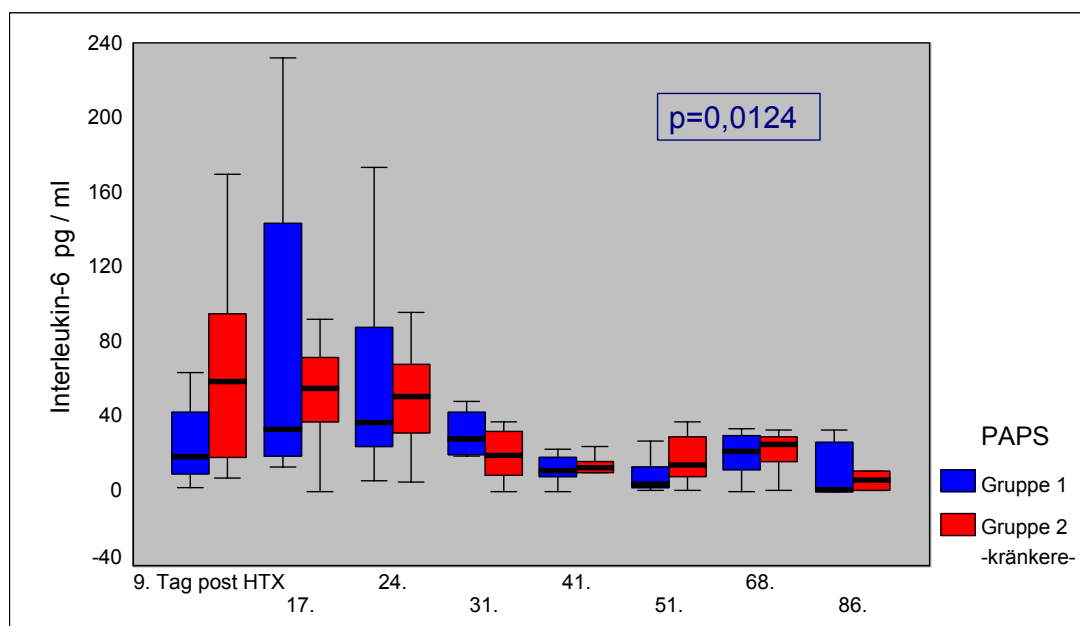
Gruppen durch den Pulmonalarteriellen Druck (Mittel: $p=0,0256$, Systolisch: $p=0,0124$), den Pulmonalkapillarverschlussdruck ($p=0,0155$), den Rechtsventrikulären-Enddiastolischen-Druck ($p=0,0218$) und durch den Rechtsventrikulären-Endsystolischen-Druck ($p=0,0295$). Die Graphiken 3.5.1.a–e veranschaulichen die Messergebnisse.

Tabelle 3.5.1.:

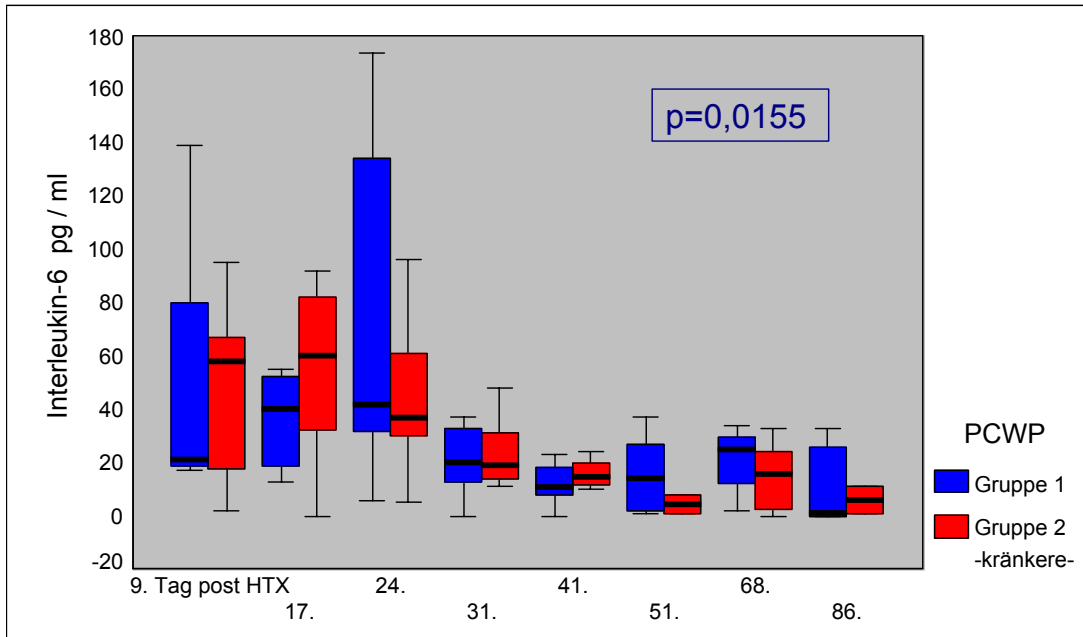
IL-6 - Profile nach Median - Werten verschiedener hämodynamischer und echokardiographischer Parameter ($\uparrow\downarrow$ = erhöht bzw. erniedrigt in der kränkeren Hälfte)

Kränkere Hälfte definiert als	Interleukin-6
PAPD ≥ 10 (mmHg)	$p=0,0256 \uparrow$
PAPS ≥ 27 (mmHg)	$p=0,0124 \uparrow$
PCWP ≥ 10 (mmHg)	$p=0,0155 \uparrow$
RVEDD $\geq 5,5$ (mmHg)	$p=0,0218 \uparrow$
RVSYS ≥ 30 (mmHg)	$p=0,0295 \uparrow$
E ≤ 88 (m/sec)	$p=0,045 \uparrow$
DT ≤ 134 (msec)	$p=0,06 \uparrow$
IVRT ≤ 79 (msec)	$p=0,037 \uparrow$

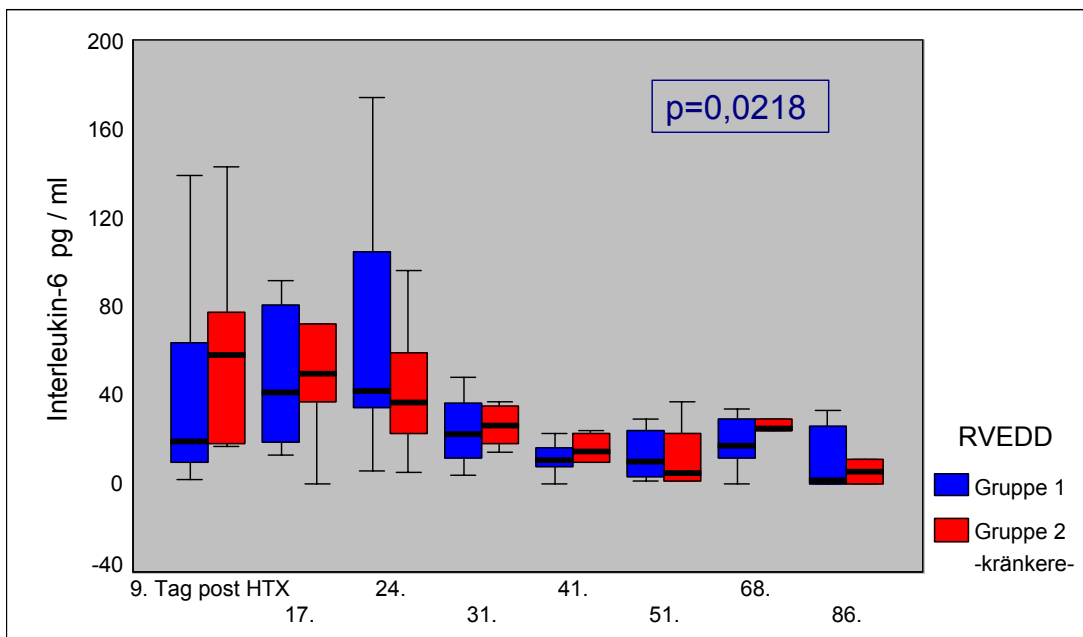
Graphik 3.5.1.a: Interleukin-6 - Profile in der gesünderen und kränkeren PAPS – Gruppe (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≥ 27 mmHg)



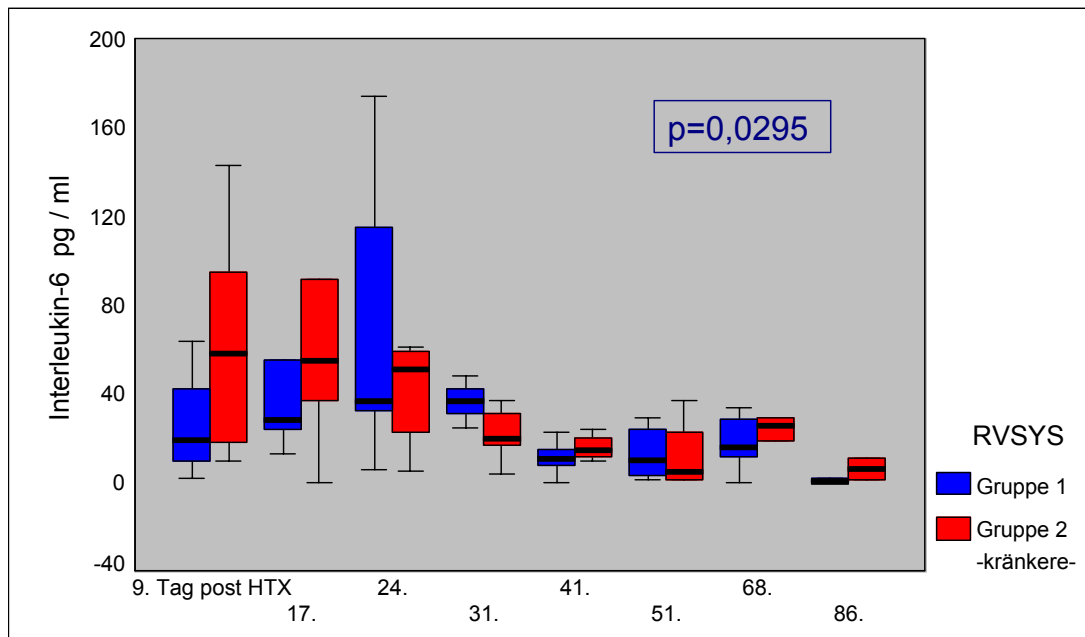
Graphik 3.5.1.b: Interleukin-6 - Profile in der gesünderen und kränkeren PCWP - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median; kränkere Hälfte Werte ≥ 10 mmHg)



Graphik 3.5.1.c: Interleukin-6 - Profile in der gesünderen und kränkeren RVEDD - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte $\geq 5,5$ mmHg)



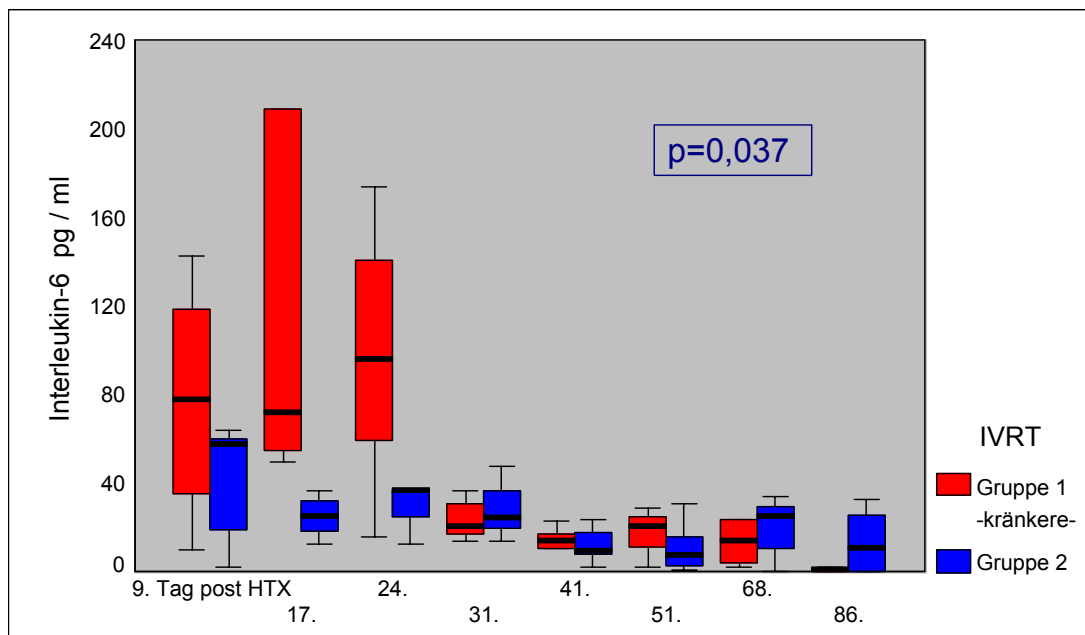
Graphik 3.5.1.d: Interleukin-6 - Profile in der gesünderen und kränkeren RVSYS - Gruppe



(Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≥ 30 mmHg)

Graphik 3.5.1.e: Interleukin-6 - Profile in der gesünderen und kränkeren IVRT – Gruppe

(Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≤ 79 msec)



3.5.2. HLADR/CD14 im Hämodynamik- und Echokardiographie-Gruppenvergleich

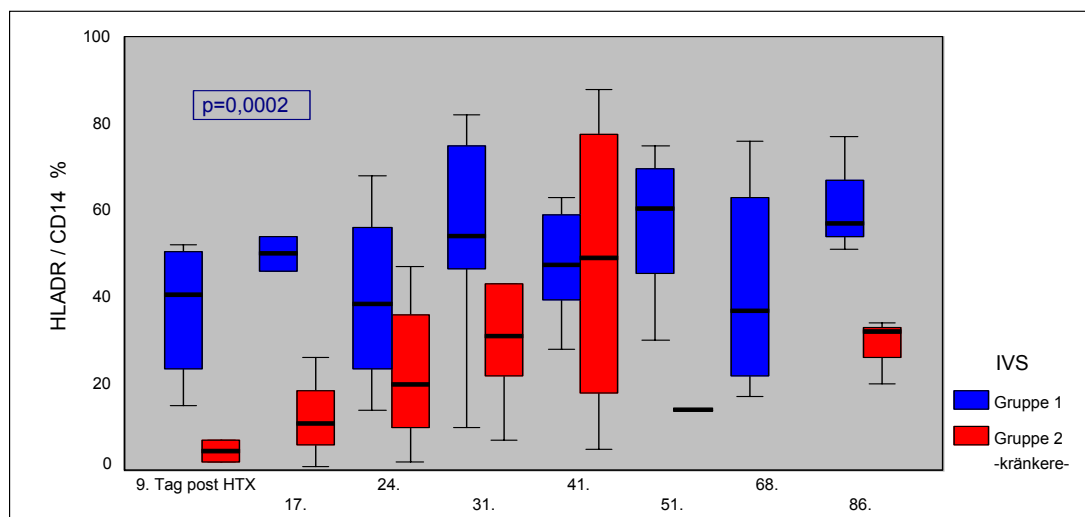
Tabelle und Graphik 3.5.2. zeigen HLADR/CD14 im Gruppenvergleich. Es fanden sich in der kränkeren Hälfte der hämodynamischen und echokardiographischen Parameter ausnahmslos niedrigere Werte von HLADR/CD14. Die Unterteilung der Gruppen durch invasive und nicht invasive Hämodynamik-Parameter mit signifikanten- und trend-Verläufen geht aus der genannten Tabelle hervor. Der Interventrikularseptumdurchmesser zeigt die deutlichste Signifikanz mit $p=0,0002$.

Tabelle 3.5.2.:

HLADR/CD14 - Profile nach Median - Werten verschiedener hämodynamischer- und echokardiographischer Parameter ($\uparrow\downarrow$ = erhöht bzw. erniedrigt in der kränkeren Hälfte)

Kränkere Hälfte definiert als	HLADR/CD14
APM ≥ 99 (mmHg)	$p=0,053$ ↓
PAPM ≥ 19 (mmHg)	$p=0,0396$ ↓
PAPD ≥ 10 (mmHg)	$p=0,0417$ ↓
PCWP ≥ 10 (mmHg)	$p=0,0497$ ↓
PVR ≥ 114 (dyn·sec·cm ⁻⁵)	$p=0,09$ ↓
HW ≥ 13 (mm)	$p=0,043$ ↓
IVS ≥ 13 (mm)	$p=0,0002$ ↓
LVPW ≥ 13 (mm)	$p=0,0573$ ↓

Graphik 3.5.2.: HLADR/CD14 - Profile in der gesünderen und kränkeren IVS – Gruppe (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkerer Hälfte Werte ≥ 13 mm)



3.5.3. Lymphozyten und NK-Zellen im Hämodynamik- und Echokardiographie-Gruppenvergleich

Tabelle 3.5.3. zeigt Lymphozyten und Natürliche Killerzellen im Gruppenvergleich. Es fanden sich in der kränkeren Hälfte der hämodynamischen und echokardiographischen Parameter ausnahmslos niedrigere Werte von Lymphozyten und NK-Zellen. Die Unterteilung der Gruppen durch invasive und nicht invasive Hämodynamik-Parameter geht aus der genannten Tabelle hervor. Der Rechtsventrikuläre-Systolische-Druck zeigt als Hämodynamik-Parameter bei den NK-Zellen die deutlichste Signifikanz mit $p=0,0083$, bei den Lymphozyten ist es der Linksventrikuläre-Enddiastolische-Durchmesser als Echokardiographie-Parameter mit einer Signifikanz von $p=0,0002$.

Tabelle 3.5.3.:

Lymphozyten und NK-Zell-Profile nach dem Median verschiedener hämodynamischer- und echokardiographischer Parameter ($\uparrow\downarrow$ = erhöht bzw. erniedrigt in der kränkeren Hälfte)

Kränkere Hälfte definiert als	NK.-ZELLEN	Lymphozyten
$CI \leq 3,0$ (l/min/m ²)	$p=0,029 \downarrow$	ns
$HZV \leq 5,8$ (l/min)	$p=0,056 \downarrow$	ns
$PAPS \geq 27$ (mmHg)	$p=0,0334 \downarrow$	ns
$RVSYS \geq 30$ (mmHg)	$p=0,0083 \downarrow$	ns
$E/A \leq 2,0$	ns	$p=0,079 \downarrow$
$HW \geq 13$ (mm)	ns	$p=0,055 \downarrow$
$LVEDD \leq 47$ (mm)	ns	$p=0,0031 \downarrow$
$LVPW \geq 13$ (mm)	ns	$p=0,0729 \downarrow$

3.5.4. Cluster of Differentiation u. Immunglobuline im Hämodynamik- und Echokardiographie-Gruppenvergleich

Die Mehrfachtafel 3.5.4. zeigt CD3, CD4, CD8, CD3/-25, CD4/-45RO, CD14/-71, CD71 und IgG, IgM im Gruppenvergleich. Es fanden sich in der kränkeren Hälfte der hämodynamischen und echokardiographischen Parameter ausnahmslos niedrigere Werte von CD3, CD4, CD8, CD3/-25, CD4/-45RO, CD14/-71 (Ausnahme CI). Bei insgesamt nur geringen Signifikanzen oder trend - Werten lag die deutlichste Signifikanz bei CD8 in der Zweiteilung gesündere/kränkere Werte der kardialen Verkürzungsfraktion ($p=0,023$).

Anders als oben geschildert fanden sich in der kränkeren Hälfte der hämodynamischen und echokardiographischen Parameter erhöhte Werte bei CD71 (Ausnahme in der Zweiteilung von HW) und bei den Immunglobulinen G und M. Die Unterteilung der Gruppen durch invasive und nicht invasive Hämodynamik-Parameter geht aus der genannten Mehrfachtafel hervor. Die Graphiken 3.5.4. a–d veranschaulichen exemplarisch die Zweiteilungen der Werte.

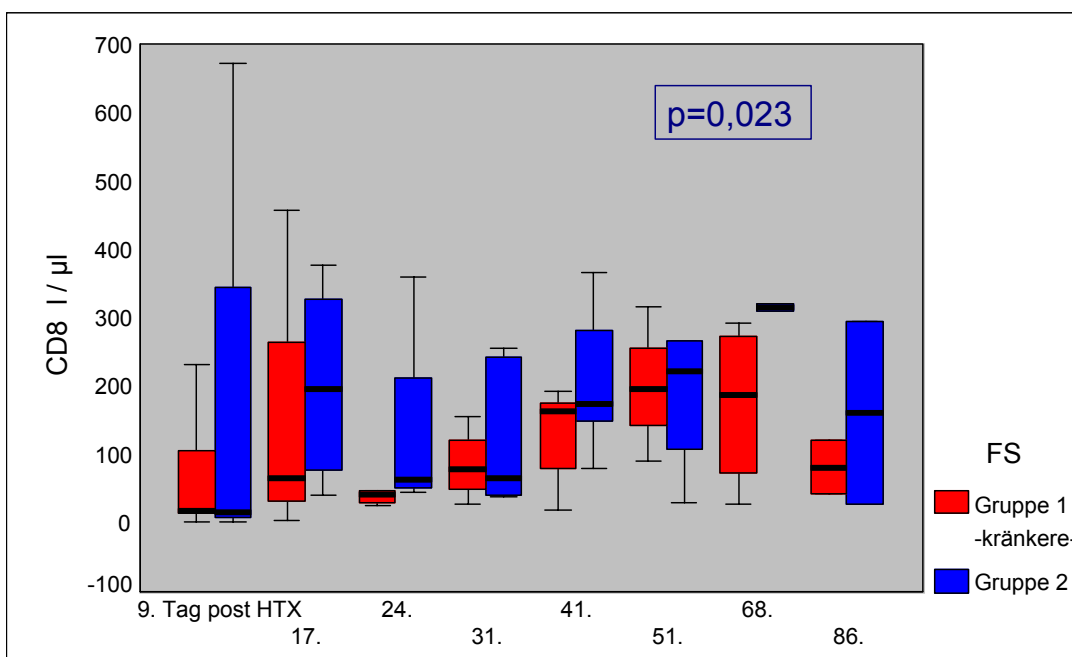
Tabellen 3.5.4.:

CD-Zellen-, IgG u. IgM - Profile nach Medianwerten verschiedener hämodynamischer und echokardiographischer Parameter ($\uparrow\downarrow$ = erhöht bzw. erniedrigt in der kränkeren Hälfte)

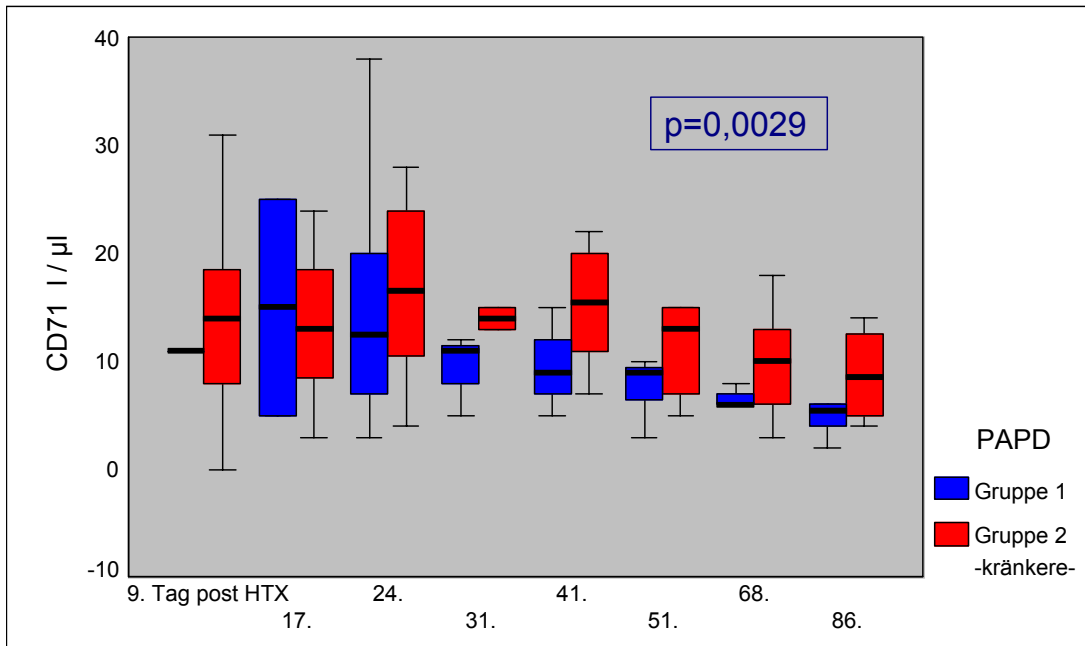
Kränkere Hälfte definiert als	CD3	CD4	CD8
RVSYS \geq 30 (mmHg)	$p=0,0677 \downarrow$	$p=0,0646 \downarrow$	ns
FS \leq 40 (%)	ns	ns	$p=0,023 \downarrow$
IVS \geq 13 (mm)	$p=0,0504 \downarrow$	ns	$p=0,0651 \downarrow$
LVPW \geq 13 (mm)	ns	$p=0,0299 \downarrow$	ns
Kränkere Hälfte definiert als	CD3 / CD25	CD4 / CD45RO	CD14 / CD71
CI \leq 3,0 (l/min/m ²)	ns	ns	$p=0,0261 \uparrow$
SVI \geq 34 (l/min/m ²)	ns	ns	$p=0,0794 \downarrow$
HW \geq 13 (mm)	ns	$p=0,074 \downarrow$	ns
IVS \geq 13 (mm)	ns	$p=0,0737 \downarrow$	$p=0,0153 \downarrow$
LVPW \geq 13 (mm)	$p=0,0373 \downarrow$	$p=0,0411 \downarrow$	ns

Kränkere Hälfte definiert als		CD71
PAPD \geq 10 (mmHg)		p=0,0029 \uparrow
PAPS \geq 27 (mmHg)		p=0,0631 \uparrow
PCWP \geq 10 (mmHg)		p=0,0456 \uparrow
RVSYS \geq 30 (mmHg)		p=0,0555 \uparrow
DT \leq 134 (msec)		p=0,0306 \uparrow
HW \geq 13 (mm)		p=0,074 \downarrow
Kränkere Hälfte definiert als	IgG	IgM
PAPD \geq 10 (mmHg)	p=0,0353 \uparrow	ns
PVR \geq 114 (dyn-sec-cm ⁻⁵)	ns	p=0,0502 \uparrow
DT \leq 134 (msec)	p=0,069 \uparrow	ns

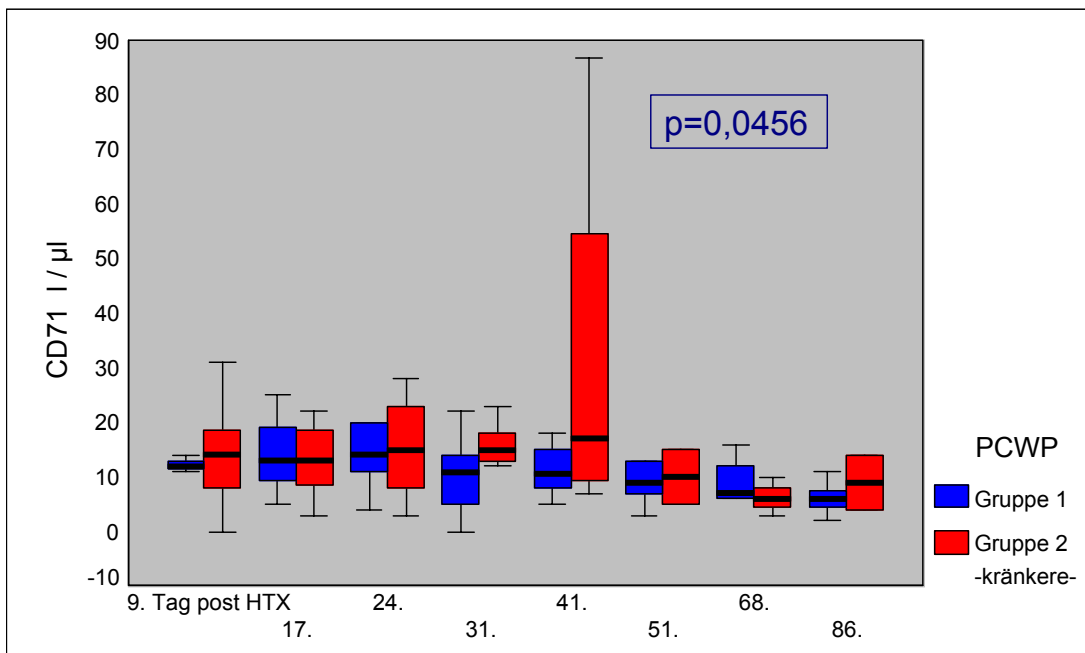
Graphik 3.5.4.a: CD8 - Profile in der gesünderen und kränkeren FS - Gruppe
(Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte \leq 40 %)



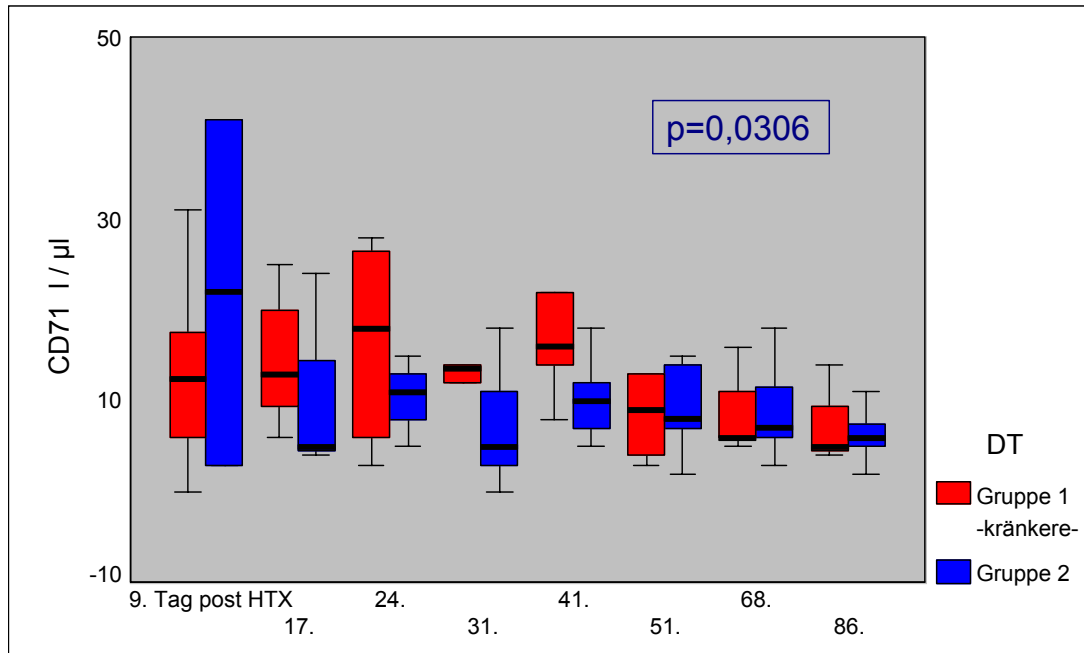
Graphik 3.5.4.b: CD71 - Profile in der gesünderen und kränkeren PAPD - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≥ 10 mmHg)



Graphik 3.5.4.c: CD71 - Profile in der gesünderen und kränkeren PCWP - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≥ 10 mmHg)



Graphik 3.5.4.d: CD71 - Verläufe in der gesünderen und kränkeren DT - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median; kränkere Hälfte Werte ≤ 134 msec)



3.5.5. C-Reaktives-Protein und Fibrinogen im Hämodynamik- und Echokardiographie-Gruppenvergleich

Tabelle 3.5.5. zeigt C-Reaktives-Protein und Fibrinogen im Gruppenvergleich. Es fanden sich in der kränkeren Hälfte der hämodynamischen und echokardiographischen Parameter ausnahmslos höhere Werte von CRP und Fibrinogen. CRP wurde lediglich in der Zweiteilung der isovolumetrischen Relaxationszeit (höchst-)signifikant mit $p=0,0009$ gewertet. Die Unterteilung der Gruppen durch invasive und nicht invasive Hämodynamik-Parameter geht aus der genannten Tabelle hervor. Die isovolumetrische Relaxationszeit zeigt ebenfalls als Echokardiographie-Parameter beim Fibrinogen in den Zweiteilungen der Parameter die deutlichste Signifikanz mit $p=0,001$ (höchst signifikant).

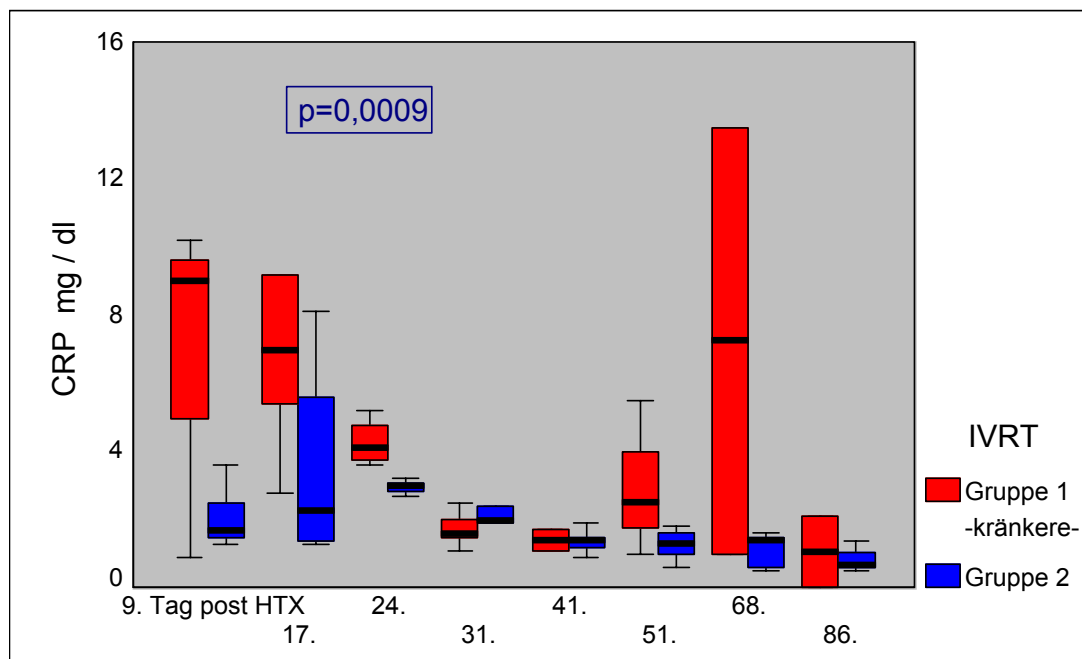
In den Graphiken 3.5.5. a–c werden einzelne Verläufe veranschaulicht.

Tabelle 3.5.5.:

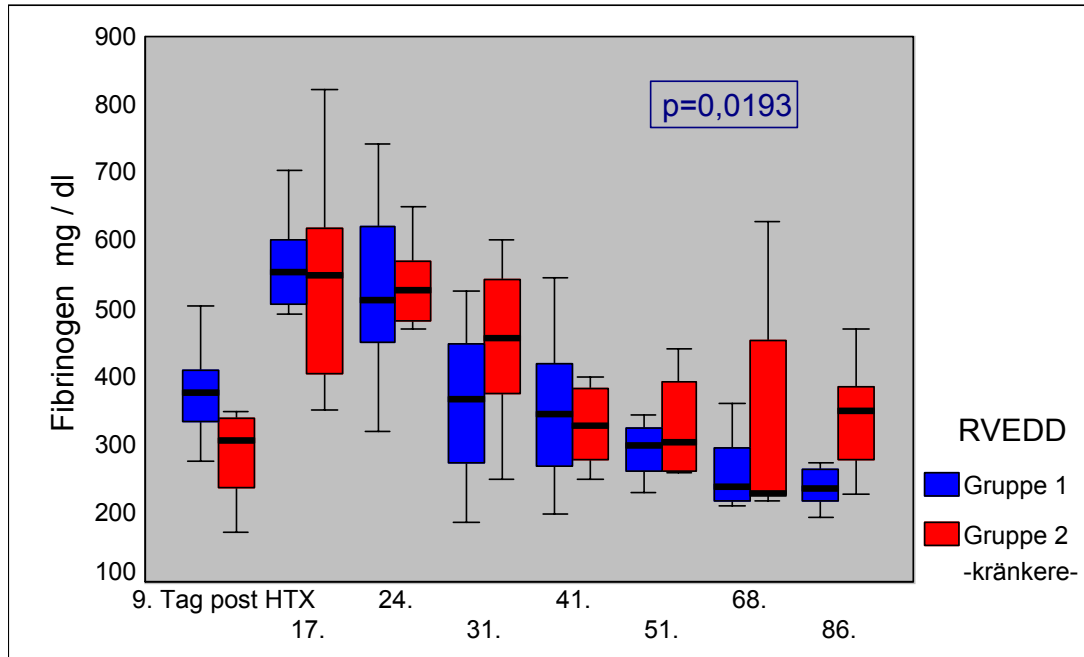
CRP- und Fibrinogen - Profile nach Median - Werten verschiedener hämodynamischer- und echokardiographischer Parameter (↑↓ = erhöht bzw. erniedrigt in der kränkeren Hälfte)

Kränkere Hälfte definiert als	CRP	Fibrinogen
PAPD \geq 10 (mmHg)	ns	p=0,0526 ↑
PAPS \geq 27 (mmHg)	ns	p=0,0933 ↑
PCWP \geq 10 (mmHg)	ns	p=0,0485 ↑
RVEDD \geq 5,5 (mmHg)	ns	p=0,0193 ↑
IVRT \leq 79 (msec)	p=0,0009 ↑	p=0,001 ↑

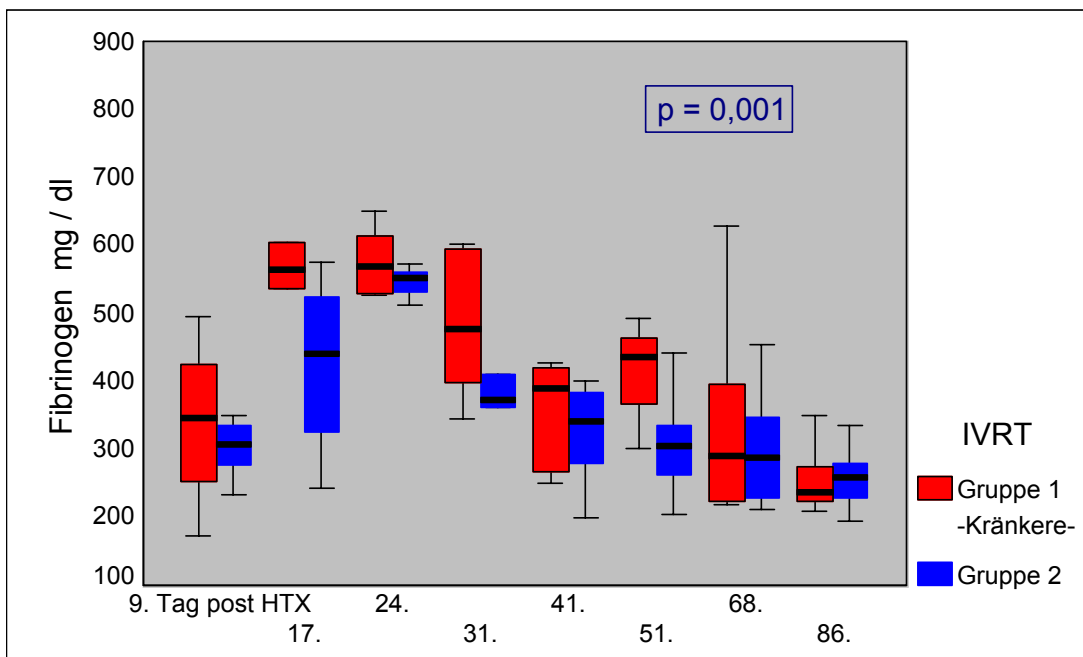
Graphik 3.5.5.a: CRP - Verläufe in der gesünderen und kränkeren IVRT - Gruppe
(Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte \leq 79 msec)



Graphik 3.5.5.b: Fibrinogen - Profile in der gesünderen und kränkeren RVEDD - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte $\geq 5,5$ mmHg)



Graphik 3.5.5.c: Fibrinogen - Profile in der gesünderen und kränkeren IVRT - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≤ 79 msec)



3.5.6. Leukozyten, Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten im Hämodynamik- und Echokardiographie Gruppenvergleich

Tabelle 3.5.6. zeigt Leukozyten, Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten im Gruppenvergleich. Es fanden sich in der kränkeren Hälfte der hämodynamischen und echokardiographischen Parameter ausnahmslos höhere Werte von Leukozyten und Neutrophilen Granulozyten. Die Thrombozyten zeigten beim Gruppenvergleich mit der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) hoch signifikant erhöhte Werte ($p=0,0011$), bei der frühdiastolischen Mitralisflussgeschwindigkeit (E) und der linksventrikulären Hinterwanddicke (LVPW) niedrigere Werte in der kränkeren Gruppe. Die Unterteilung der Gruppen durch invasive und nicht invasive Hämodynamik-Parameter geht aus der oben genannten Tabelle hervor. Die frühdiastolische Relaxationszeit (RT) zeigte bei den Leukozyten eine hohe Signifikanz ($p=0,0029$). Den deutlichsten Verlauf bei den Neutrophilen Granulozyten zeigte der Gruppenvergleich beim Herzzeitvolumen (HZV) mit einer hohen Signifikanz von $p=0,004$.

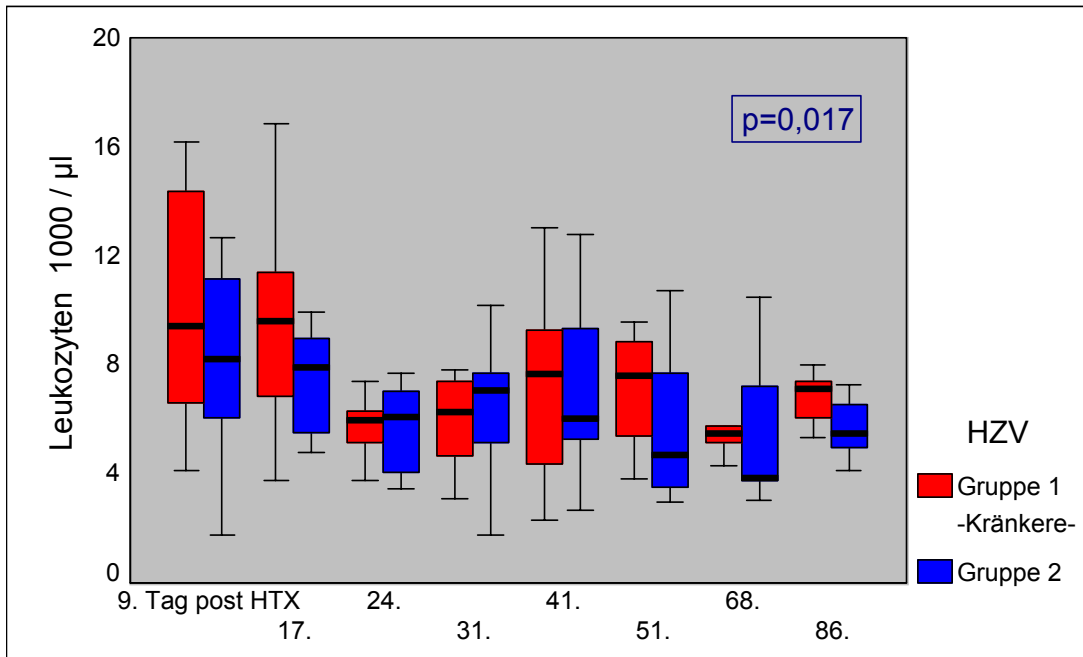
Die Graphiken 3.5.6. a – e veranschaulichen die Gruppenvergleiche.

Tabelle 3.5.6.:

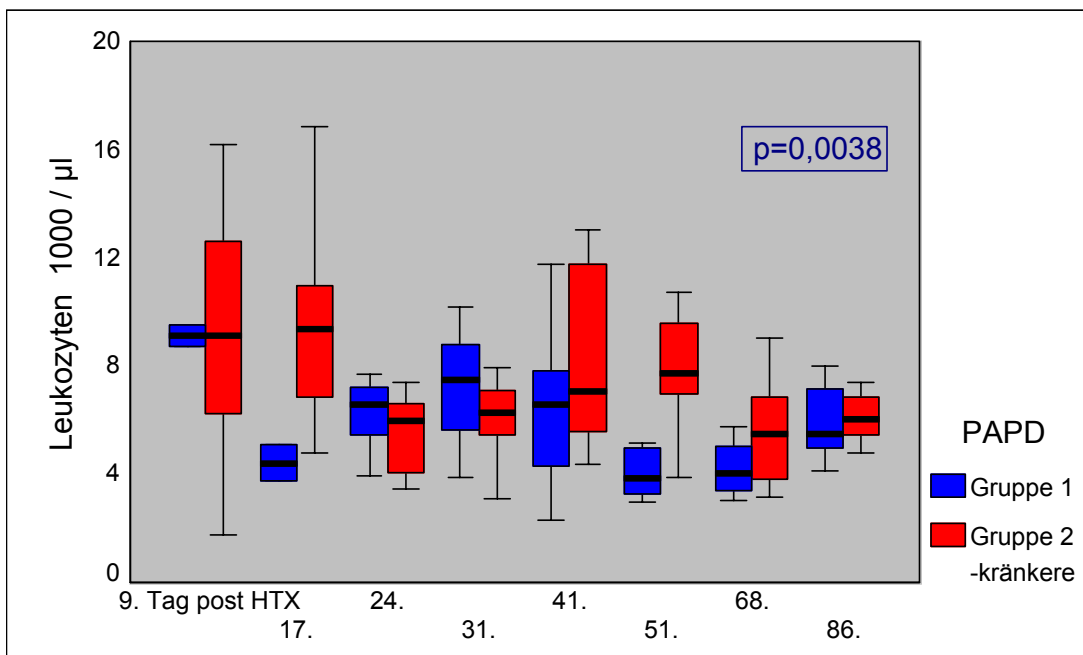
Leukozyten -, Neutrophile Granulozyten -, Thrombozyten - Profile nach Median verschiedener Hämodynamik- und Echokardiographieparameter ($\uparrow\downarrow$ =erhöht bzw. erniedrigt in der kränkeren Hälfte)

Kränkere Hälfte definiert als	Leukozyten	Neutr. Granulozyten	Thrombozyten
HZV \leq 5,8 (l/min)	$p=0,017 \uparrow$	$p=0,004 \uparrow$	ns
PAPD \geq 10 (mmHg)	$p=0,0038 \uparrow$	$p=0,0078 \uparrow$	ns
RVSYS \geq 30 (mmHg)	$p=0,0454 \uparrow$	$p=0,0504 \uparrow$	ns
E \leq 88 (m/sec)	ns	ns	$p=0,078 \downarrow$
DT \leq 134 (msec)	$p=0,0128 \uparrow$	ns	ns
IVRT \leq 79 (msec)	ns	ns	$p=0,0011 \uparrow$
LVPW \geq 13 (mm)	ns	ns	$p=0,0581 \downarrow$
RT \geq 68 (msec)	$p=0,0029 \uparrow$	$p=0,0061 \uparrow$	ns

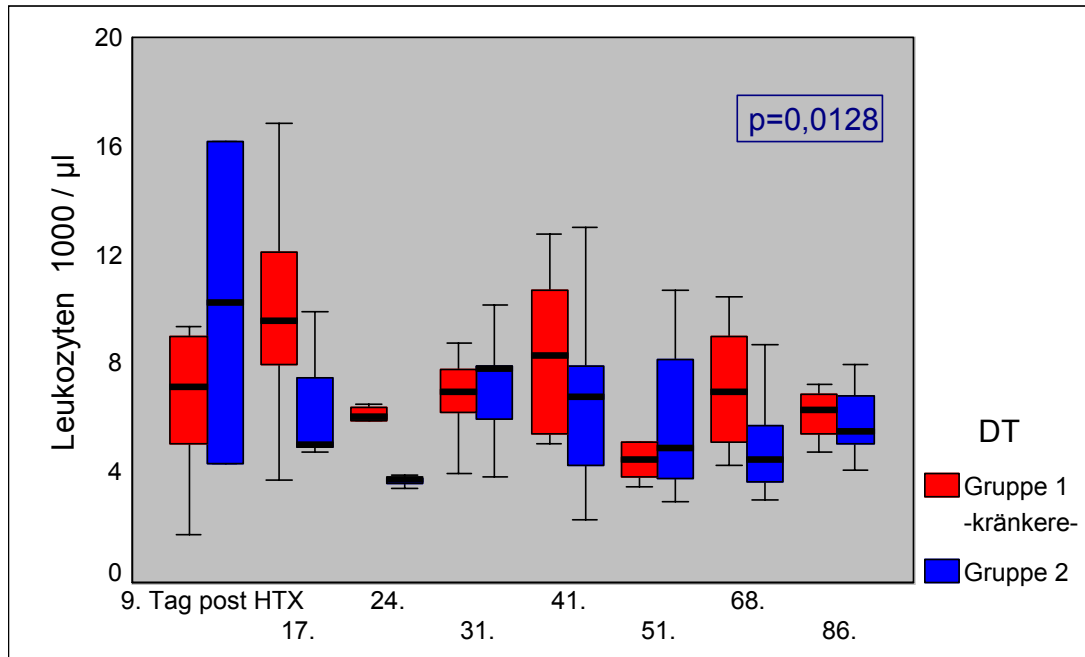
Graphik 3.5.6.a: Leukozyten - Profile in der gesünderen und kränkeren HZV - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median; kränkere Hälfte Werte $\leq 5,8$ l/min)



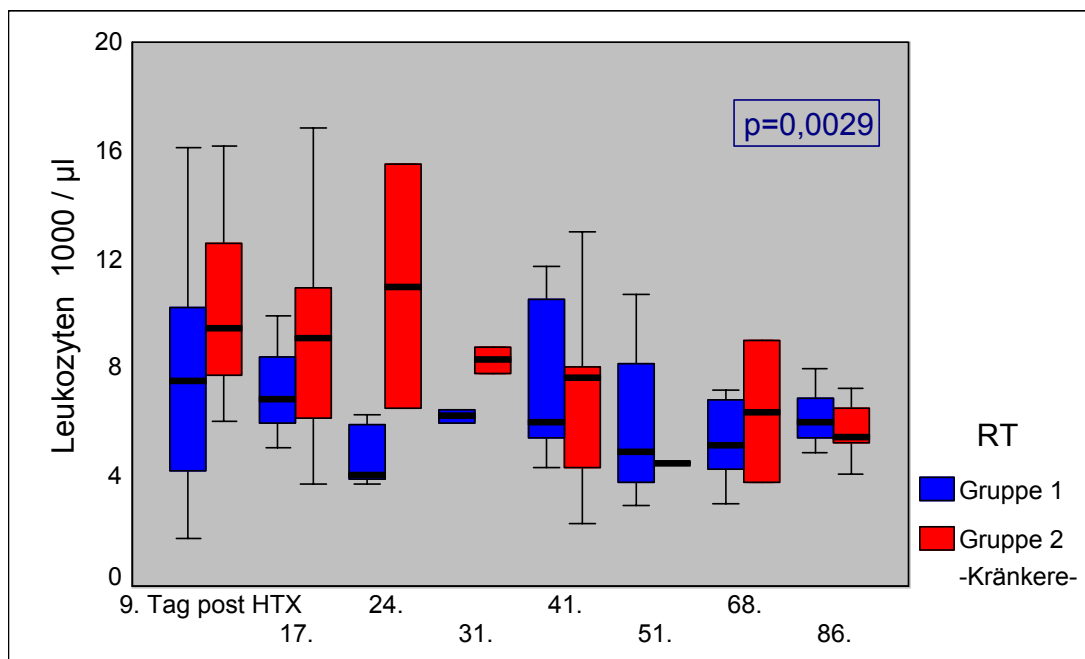
Graphik 3.5.6.b: Leukozyten - Profile in der gesünderen und kränkeren PAPD - Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≥ 10 mmHg)



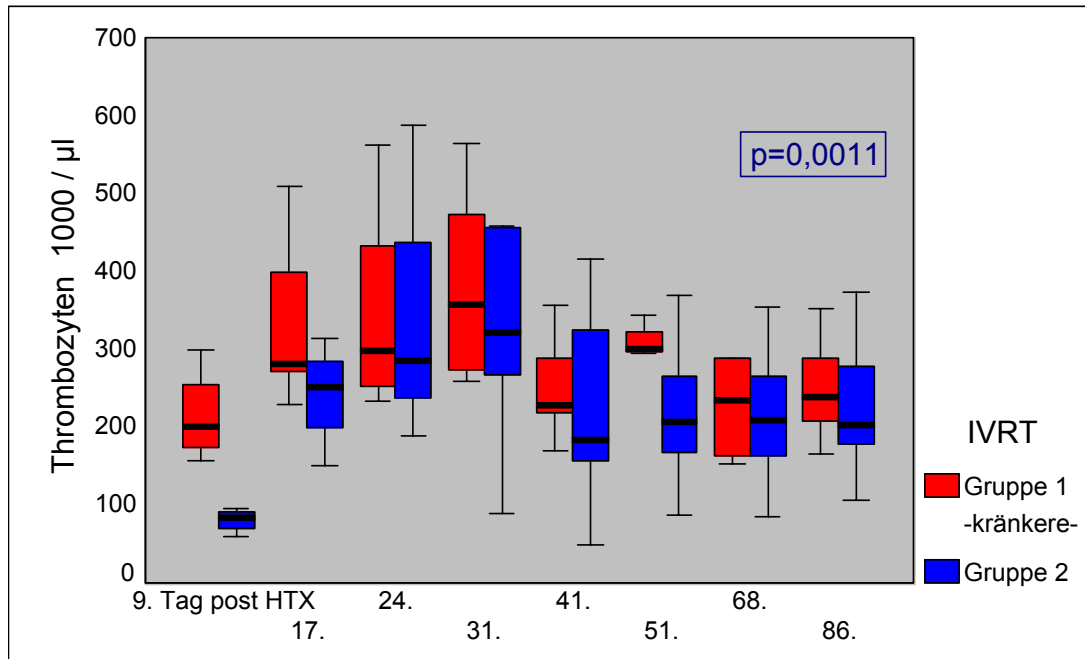
Graphik 3.5.6.c: Leukozyten - Profile in der gesünderen und kränkeren DT – Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≤ 134 msec)



Graphik 3.5.6.d: Leukozyten - Profile in der gesünderen und kränkeren RT – Gruppe
 (Boxplot; Zweiteilung gemäß Median; kränkere Hälfte Werte ≥ 68 msec)



Graphik 3.5.6.e: Thrombozyten - Profile in der gesünderen und kränkeren IVRT - Gruppe
(Boxplot; Zweiteilung gemäß Median, kränkere Hälfte Werte ≤ 79 msec)



4. Diskussion

4.1. Einleitung

Die Einleitung der immunsuppressiven Therapie führt bei den herztransplantierten Patienten zu einer deutlichen Abnahme immunkompetenter T-Zellen. Diese Abnahme ist verbunden mit einer zunehmenden Anfälligkeit für Infektionen. Wir haben in unserer Untersuchung des Immunsystems herausgefunden, dass eine Erhöhung von Interleukin-6, CD71, Immunglobulin M, C-Reaktivem-Protein, Fibrinogen und Neutrophilen Granulozyten verbunden ist mit einer verschlechterten diastolischen und systolischen Transplantatfunktion und einer ungünstigen Prognose in der Frühphase nach der Herztransplantation, verursacht durch Infektion, Sepsis und Multiorganversagen [Deng 1995].

4.2. Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse

In unserer Untersuchung der immunologischen -, hämodynamischen - und echokardiographischen Veränderungen im Patientenorganismus in der Frühphase nach der Herztransplantation wurden im Friedmann-Test die medianen Werteverläufe berechnet. Insgesamt wurden in unserer Untersuchung die in der Literatur beschriebenen Verläufe bestätigt. So zeigten sich die medianen Interleukin-6 Spiegel während der ersten 24 Tage deutlich erhöht Tag 9: 54(17-76)pg/ml, Tag 17: 50(26-77)pg/ml, Tag 24: 39,5(26-80)pg/ml (gemäß den veröffentlichten Serum-Referenzwerten von < 5,4 pg/ml. Fielen dann kontinuierlich bis zum 51. Tag in den oberen Normbereich 9(2-22)pg/ml, stiegen anschließend wiederum um das Doppelte [Tag 68: 21,5(5-29)pg/ml] um dann bis zum 86. Tag in den unteren Normbereich zu fallen 1,5(0-22)pg/ml. Alle T-Lymphozyten-Subpopulationen waren wie erwartet über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg deutlich supprimiert. Auch

weitere Inflammations - Marker (CRP, Fibrinogen) waren anfangs deutlich erhöht, und vielen dann bis zum 86. Tag in den Normbereich.

Tabelle 4.1. zeigt eine Zusammenfassung der hochsignifikant und höchstsignifikanten Verläufe.

Tabelle 4.1.:

Immun-, Hämodynamik- u. Echokardiographieparameter im Verlauf der 18 Langzeitüberlebenden während der ersten drei Monate nach der Herztransplantation nach dem Friedmann-Test

Immunparameter	Signifikanz	Immunparameter	Signifikanz	Hämodynamik - parameter	Signifikanz
CD3	p=0,00001	Fibrinogen	p=0,00001	CI	p=0,0873
CD4	p=0,00001	IgA	p=0,0003	HZV	p=0,0006
CD8	p=0,00001	IgG	p=0,0001	PAPM	p=0,0005
CD3/CD25	p=0,0023	IgM	p=0,0044	PAPD	p=0,0003
CD4/45RO	p=0,0001	Leukozyten	p=0,0002	PAPS	p=0,0176
CD14/CD71	p=0,0009	Neutr. Granulozyten	p=0,00001	PCWP	p=0,0001
HLADR/CD14	p=0,0148	NK-Zellen	p=0,0022	RVEDD	p=0,0311
Interleukin-6	p=0,00001	Lymphozyten	p=0,0356	RVSYS	p=0,0276
CRP	p=0,1566	Thrombozyten	p=0,00001	RT	p=0,00001

Die Beziehungen der immunologischen -, hämodynamischen - und echokardiographischen Parameter untereinander wurden mit der Linearen Regressionsanalyse berechnet. Hierbei wurden lediglich „geringe“ Korrelationen gefunden. Tabelle 1.2. vermittelt einen Überblick über die wichtigsten Korrelationen.

Tabelle 4.2.:

Korrelation der Immun- u. Hämodynamikparameter der 18 Langzeitüberlebenden nach der Linearen Regression

Immunparameter	Hämodynamik- parameter	Korrelation	Signifikanz	Immunparameter	Hämodynamik- parameter	Korrelation	Signifikanz
Interleukin-6	PVR	r= -0,2	p= 0,0596	Fibrinogen	PVR	r= -0,2	p= 0,0214
Interleukin-6	IVRT	r= -0,32	p= 0,0011	Fibrinogen	IVRT	r= -0,35	p= 0,0002
HLADR/CD14	PAPM	r= -0,215	p= 0,0186	Leukozyten	HZV	r= -0,2	p= 0,0144
HLADR/CD14	PAPD	r= -0,2	p= 0,0324	Leukozyten	PAPM	r= 0,21	p= 0,0166

Immunparameter	Hämodynamik- parameter	Korrelation	Signifikanz	Immunparameter	Hämodynamik- parameter	Korrelation	Signifikanz
HLADR/CD14	PCWP	r= -0,23	p= 0,0081	Leukozyten	PAPD	r= 0,3	p= 0,0011
HLADR/CD14	RVSYS	r= -0,24	p= 0,0144	Leukozyten	PCWP	r= 0,3	p= 0,0012
HLADR/CD14	HW	r= -0,4	p= 0,0059	Leukozyten	DT	r= -0,33	p= 0,0003
HLADR/CD14	IVS	r= -0,3	p= 0,019	Leukozyten	IVS	r= 0,5	p= 0,0001
CD3	FS	r= 0,23	p= 0,05	Leukozyten	RT	r= 0,42	p= 0,0001
CD8	FS	r= 0,3	p= 0,0128	Neutr. Granuloz.	PAPM	r= 0,3	p= 0,004
CD71	DT	r= -0,24	p= 0,0149	Neutr. Granuloz.	PAPD	r= 0,33	p= 0,0004
CD3/-25	PCWP	r= 0,2	p= 0,0347	Neutr. Granuloz.	PAPS	r= 0,25	p= 0,0091
CD4/-45	RT	r= 0,23	p= 0,0191	Neutr. Granuloz.	PCWP	r= 0,4	p= 0,0001
IgG	CI	r= -0,24	p= 0,0092	Neutr. Granuloz.	DT	r= -0,25	p= 0,0163
IgG	HZV	r= -0,23	p= 0,0082	Neutr. Granuloz.	IVS	r= 0,42	p= 0,0008
CRP	PVR	r= -0,24	p= 0,0259	Neutr. Granuloz.	RT	r= 0,33	p= 0,001
CRP	IVRT	r= -0,4	p= 0,0007	Thrombozyten	IVRT	r= -0,3	p= 0,0016
CRP	LVPW	r= 0,4	p= 0,0193	Thrombozyten	LVEDD	r= -0,3	p= 0,0142

Die stärksten positiven Korrelationen bilden CRP mit LVPW ($r=0,4 / p=0,0193$), -CD8 mit FS ($r=0,23 / p= 0,05$) und Leukozyten mit IVS ($r=0,5 / p=0,0001$) und RT ($r=0,42 / p=0,0001$), die stärksten negativen Korrelationen bilden HLADR/CD14 mit HW ($r= -0,4 / p=0,0059$) und CRP mit IVRT ($r= -0,4 / p=0,0007$).

Als drittes statistisches Prüfverfahren wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Beurteilung der Werteverläufe angewendet. Er ist für die Fragestellung, ob an dem Verlauf der Immunparameter auf die Transplantatfunktion rückgeschlossen werden kann für unsere Untersuchungen von grösster Bedeutung.

Folgende Tabelle zeigt die Immunparameter im Verlauf in der schlechteren Hälfte der hämodynamischen- und echokardiographischen Messergebnisse. Die Tabelle wurde zur besseren Übersichtlichkeit in Inflammations- und Immunkompetenz - Marker unterteilt.

Tabelle 4.3.a: Inflammations - Marker und Hämodynamik

	IL-6	CRP	Fibrinogen	Neutrophile Granulozyten	CD71	IgM
PCWP ≥ 10	↑	~	↑	↑	↑	~
PAPM ≥ 19	~	~	↑	~	~	~
PAPD ≥ 10	↑	~	↑	↑↑	↑↑	↑
PAPS ≥ 27	↑	~	↑	↑	↑	~
PVR ≥ 114	~	~	~	~	~	↑
RVEDD ≥ 5,5	↑	~	↑	↑	~	~
RVSYS ≥ 30	~	~	~	↑	↑	~
HZV ≤ 5,8	~	~	~	↑↑	~	~
CI ≤ 3	~	~	~	~	~	~
DT ≤ 134	↑	~	↑	~	↑	~
IVRT ≤ 79	↑	↑↑↑	↑↑↑	~	~	↑
IVS ≥ 13	~	~	~	~	↑	~
FS ≤ 40	~	~	~	~	↑	~
HW ≥ 13	~	~	~	~	↑	~

Vergleich der Immun-, Hämodynamik- u. Echokardiographieparameter der 18 Langzeitüberlebenden durch den Mann-Whitney-Test, Zweiteilung der Parameter durch Mittelwertbildung der Mediane der 8 Abnahmezeitpunkte aller Patienten in gesündere und kränkere Hälften; erhöhte ↑- oder erniedrigte ↓ Werte in der kränkeren Hälfte; ~ = nicht signifikant, ↑↓ = Trend, ↑↓ = signifikant, ↑↑↓↓ = hoch signifikant, ↑↑↑↓↓↓ = höchst signifikant

Tabelle 4.3.b: Immunkompetenz - Marker und Hämodynamik

	CD3	CD4	CD8	HLADR/CD14	CD4/CD45RO	NK-Zellen
PCWP ≥ 10	~	~	~	↓	~	~
PAPM ≥ 19	~	~	~	↓	~	~
PAPD ≥ 10	~	~	~	↓	~	~
PAPS ≥ 27	↓	~	~	~	~	↓
PVR ≥ 114	~	~	~	↓	~	~
RVEDD ≥ 5,5	~	~	~	~	~	~
RVSYS ≥ 30	↓	↓	~	~	↓	↓↓
HZV ≤ 5,8	~	~	~	~	~	↓
CI ≤ 3	~	~	~	~	~	↓
DT ≤ 134	~	~	~	↓	~	~
IVRT ≤ 79	~	~	~	~	~	~
IVS ≥ 13	↓	↓	↓	↓↓↓	↓	~
FS ≤ 40	↓	~	~	~	~	~
HW ≥ 13	↓	↓	~	↓	↓	~

4.3. Bewertung der Ergebnisse

Wir fanden eine positive Beziehung zwischen proinflammatorischen Immunparametern - wie Interleukin-6 und C-Reaktivem-Protein -, Infektionsparametern - wie CD71⁺/CD14⁺- T-Lymphozyten, IgM, Neutrophilen Granulozyten - und einer Transplantatdysfunktion ohne Vorliegen von Abstoßungsreaktionen in der Frühphase nach der Herztransplantation. Im Gegensatz dazu beobachteten wir eine umgekehrte Beziehung zwischen den Immunkompetenzmarkern - wie CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺/CD25⁺, CD4⁺/CD45R0⁺- T-Lymphozyten -, Natürlichen Killerzellen und der Transplantatfunktion.

Nach diesen Ergebnissen stellten wir uns die Frage, wie diese gegensätzlichen immunologischen Muster in Beziehung zur Funktion des Herztransplantates erklärt werden könnten.

Möglicherweise spielt bei der Immunzellsekretion von proinflammatorischen Zytokin – und Immunmediatoren das kardiovaskuläre System eine wichtige Rolle.

Lösliche Mediatoren des Immunsystems und damit Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-6 und Interleukin-2 [Salgame 1991], werden sezerniert durch eine Vielzahl von Zellen inklusive verschiedener T-Lymphozyten und Monozytenuntergruppen, Makrophagen und Endothelzellen, inbegriffen jene, welche in unserer Studie untersucht wurden. Diese Zytokinproduktion wird kontrolliert durch das neuroendokrine System innerhalb des Hypothalamus – Hypophysen - Nebennierenrindensystems [Chrousos 1995]. Die Hauptaufgabe dieses Regelkreises ist die interzelluläre Kommunikation. Zur Steuerung werden dabei Zelloberflächen-Moleküle ausgebildet. Mit ihnen wird eine koordinierte Zell- und antikörpervermittelnde Immunantwort ausgelöst [Nathan 1991]. Die Auswirkungen umfassen unter anderem kardial negativ inotrope [Finkel 1992] und positiv chronotrope Wirkungen [Oddis 1994], eine Nachlastverminderung durch Gefäßerweiterung [Suffredini 1989] und eine Vorlastanhebung durch kapillären Zufluss [Hocking 1990]. Darüber hinaus kommt es durch eine Interaktion mit der

intrazellulären Kommunikation zu einer Stimulation des Stickstoffoxid - Systems [Finkel 1992], zu einer Hemmung des Adrenozeptor - Systems [Gulick 1989] und zu einer Beeinflussung der intrazellulären Kalzium - Homöostase [Mann 1994].

All diese komplexen Mechanismen der koordinierten zellulären Immunantwort, insbesondere die daraus resultierende, direkte Beeinflussung der Funktion des transplantierten Herzens durch Zytokin- und weitere Immunmediatoren können dazu beitragen, unsere Studienergebnisse zu erklären.

4.4. Zytokin vermittelte kardiovaskuläre Effekte

Zu einer Aktivierung des Immunsystems und damit zu einem lokalen und systemischem Anstieg von Entzündungsparametern kommt es als Reaktionen des Organismus auf innere und äußere „Störungen“ wie Infektionen durch pathogene Keime, innere Erkrankungen oder äußere Verletzungen.

Die Ursachen für eine generalisierte Entzündungsreaktion mit Aktivierung des Komplementsystems, des Neuroendokrinen- und Zytokin - Systems [Westaby 1987] und der Modulation der Interleukins-2 vermittelten Immunantwort [Deng 1995] sind vielfältig. Hierzu gehören das Sepsissyndrom [Parillo 1993], große akute Herzmuskelfarkte [Maury 1989], die antineoplastische [Rosenberg 1987] und antivirale [Deyton1989] Therapie mit rekombinanten Zytokinen und der postoperativen Zeitraum nach einer offenen Herzoperation wie zum Beispiel einer Herztransplantation. Diese den ganzen Körper umfassende Entzündungsreaktion wird meist von einer reversiblen Kreislauf- und Herzmuskelfunktionsstörung begleitet, die möglicherweise von Interleukin-6 vermittelt wird [Deng 1996]. Bereits oben wurde beschrieben, dass Interleukin-6 auch zu einer direkten Beeinträchtigung der Hämodynamik führen kann.

Im Gegensatz zu den anderen entzündlich - pathologischen „Großereignissen“ für das Immunsystem stellt die Situation nach einer Herztransplantation eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Aufgrund des alloantigenen Potentials des transplantierten Herzens muss eine kontinuierliche Immunsuppression erfolgen. Gleichzeitig steht der Patientenorganismus einer großen immunologischen Herausforderung durch pathogene Keime gegenüber.

4.5. Immunhomöostase und Transplantatfunktion

Zellvermittelte Abstoßung ist mit der lokalen und systemischen Freigabe von Zytokinen [Fyfe 1993, Jordan 1993, Valantine 1993, Valantine 1994, Kimball 1996] verbunden. Diese Hypothese der Assoziation von systemisch feststellbaren, erhöhten Zytokinniveaus mit zellulärer Abstoßung wurde lange bestritten und bleibt weiter strittig [Grant 1996].

Unsere Ergebnisse können eine geradlinige Beziehung zwischen klinisch relevanter Herzallograft - Abstoßung, den Serumwerten von Immunzell - Oberflächenmarkern und löslichen Immunkompetenzmarkern nicht unterstützen.

Durch die von uns hier und auch in anderen Studien gezeigten Daten lässt sich darlegen, daß ähnliche Phänomene während allgemeiner Entzündungsreaktionen des Organismus auftreten können wie die in der Frühphase nach Herztransplantation auftretenden systemspezifischen Herzfunktionsstörungen [Deng 1995, Lewis 1996].

Für die Betreuung der Patienten in der Frühphase nach einer Herztransplantation bedeutet dies, dass die standardisierte Anwendung eines immunsuppressiven Protokolls ohne nähere Kenntnis der immunologischen Ausgangslage zu einer Überimmunsuppression, welche dann zu einer verlängerten Unterdrückung von Interleukin-2, der T-Lymphozyten und ihrer Subpopulationen sowie von Zytokinen führen könnte. Ein positiver Aspekt hierbei wäre das geringere Auftreten von zellulärer Abstoßung. Eine Überimmunsuppression würde gleichzeitig jedoch mit

einer gesteigerten Empfänglichkeit des Organismus für Infektionen und einer eventuellen systemischen Entzündungsreaktion, mit kompensatorisch antiinflammatorischer Antwort einhergehen und eine Multiorganfunktionsstörung mit daraus folgender Allograftfunktionsstörung nach sich ziehen.

Zu dem bemerkenswert niedrigen Auftreten von Abstoßungsreaktionen in unserer Untersuchung muss in diesem Sinne kritisch Stellung bezogen werden. Methodische Gründe bei der Untersuchung der Herzmuskelbiopsien scheinen aber unwahrscheinlich, da wir routinemäßig vier bis sechs Biopsien entsprechend den feststehenden ISHLT Richtlinien durchführten. Die Qualität der Proben entsprachen den Standards der Klinik für Pathologie des Universitätsklinikums Münster, in welcher routinemäßig Serienschnitte mit vier benachbarten Abschnitten pro Diapositiv angefertigt werden. Angefärbt wurden die Gewebeschnitte anschließend routinemäßig sowohl mit Hilfe von Hematoxylin und Eosin als auch mit Elastica van Gieson. Die Einstufung wurde dann von zwei erfahrenen Pathologen durchgeführt. Ein routinemäßig durchgeführtes externes Prüfungsverfahren gibt es in unserer Klinik nicht.

Durch das weitestgehende Fehlen eines methodischen Fehlers ist die wahrscheinlichste Erklärung für das Fehlen von Abstoßung in unserer Untersuchung die Überimmunsuppression. Am wahrscheinlichsten könnte dieses eine Folge der standardisierten Antithymocyten - Induktionstherapie sein, welche in unserer Klinik seit dem Januar 1996 routinemäßig durchgeführt wird.

Die postmortalen Befunde der vier in unserer Studie verstorbenen Patienten unterstützen diese Vermutung. Bei keinem von ihnen fanden wir eine zelluläre Abstoßung als Todesursache. Am ehesten hätte der Tod des Patienten, der am Tag 42 einer Pilzsepsis erlag, möglicherweise durch eine weniger aggressive Anfangsimmunsuppression vermieden werden können.

Zur Unterstützung der Interpretation einer Überimmunsuppression könnte die Tatsache herangezogen werden, dass unsere Patienten im Mittel 50 Jahre alt waren.

Damit waren sie 4 Jahre älter als das durchschnittliche Alter der Herztransplantatempfänger im ISHLT Standard.

Da die Immunkompetenz mit dem Alter abnimmt sollte unter Berücksichtigung dieser Tatsache die Auswahl der immunsuppressiven Therapie dem jeweiligen Bedarf des einzelnen Patienten angepasst werden.

Die von uns erhobenen Daten unterstützen die bestehende Auffassung, daß eine antigenunabhängige Entzündung, wie sie in der Frühphase nach der Herztransplantation auftritt und ohne systemische Infektion abläuft, mit einer beeinträchtigten Herztransplantatfunktion verbunden ist [DeMaria 1989, Halloran 1989, Lange 1994, Marty 1994, Moscovitz 1994]. Die Assoziation dieser systemischen entzündlichen Antwort, welche mit einer Herz - Allograft Funktionsstörung einhergeht, ist mit den gegenwärtigen Begriffen der Multiorgandysfunktion kompatibel.

4.6. Konsequenzen für das klinische Management

Die Mechanismen der Immunsystem vermittelnden kontraktile Funktionsstörungen nach Herztransplantation sind vielschichtig. Histologisch konnte bewiesen werden, dass Abstoßungsreaktionen von Allotransplantaten normalerweise eine Manifestation der Unterimmunsuppression darstellen.

In unserer Untersuchung waren höhere Niveaus von Immunkompetenzmarkern ohne Anzeichen einer zellulären Abstoßung mit einer verbesserten Transplantatfunktion verbunden. Daraus könnte gefolgert werden, dass ein gewisser Grad von Immuninkompetenz in Bezug auf die hämodynamische Stabilität nützlich sein kann [Young 1991] obwohl eine mäßige bis hochgradige Abstoßungsreaktion bekanntermaßen ebenfalls mit hämodynamischer Beeinträchtigung einhergeht und die Differentialdiagnose dadurch erschwert werden könnte.

Auf der anderen Seite können kontraktile Funktionsstörungen wie oben beschrieben auch allein durch zelluläre Mechanismen der Immunreaktion auf die Herztransplantation resultieren. In dieser Situation, die am wahrscheinlichsten mit einer Überimmunsuppression assoziiert ist, spielen vor allen Dingen Zytokin vermittelte Immun - Kaskaden eine wichtige Rolle.

Aus den geschilderten Zusammenhängen wird deutlich, dass die gegensätzlichen Muster einer Unter- oder Überimmunsuppression mit ganz verschiedenen Vorgängen von zellulärer und humoraler Immunität einhergehen. In deren Folge können jedoch beide zu gleichen Auswirkungen auf Hämodynamik und Transplantatfunktion führen.

Bei isolierter Betrachtungsweise wird daher die Transplantatfunktionsstörung durch zwei gegensätzliche Reaktionsweisen des Immunsystems hervorgerufen und führt folgedessen auch zu gegensätzlichen Therapien, nämlich der Erhöhung oder Verminderung der Immunsuppressiva.

Diese zwei entgegenseitlichen immunologischen Muster, Immunkompetenz versus Immundepression könnten möglicherweise dem im Ratten - Modell beschriebenen Paradigma $T_{\text{helper } 1}$ - Lymphozyten gegen $T_{\text{helper } 2}$ - Lymphozyten entsprechen [Mosmann 1986].

Aus den Erläuterungen wird das notwendige Therapieziel, Vermeidung einer Abstoßungsreaktion des Herz - Allotransplantates durch ein möglichst feines Gleichgewicht zwischen Über- und Unterimmunsuppression, deutlich.

Um die Adäquartheit der Immunsuppression zu überwachen und die direkte funktionelle Wirkung von Abweichungen der immunologischen Homöostase auf das Transplantat beurteilen zu können, führten wir in unserer Klinik 1994 ein Überwachungsprotokoll, in Anlehnung, aber mit anderer Methodik als ein vorhergehender Ansatz der „Charite Gruppe“ ein [Döcke 1994, Döcke 1997].

4.7. Beschränkungen

Obwohl durch unsere Untersuchungen eine Assoziation zwischen Entzündungsmarkern und einer Beeinträchtigung der Transplantatfunktion sowie zwischen Immunkompetenz - Markern und dem Schutz der Transplantatfunktion gefunden wurden, sollten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich Kausalität aus dieser Studie gezogen werden.

Unser Verständnis der Interaktionen zwischen immunologischen Vermittlern und dem Herzallograft steht noch am Anfang. Weitere Forschung wie zum Beispiel der Gebrauch von Zellenkulturen, Untersuchungen am Tiermodell und Techniken der Molekularbiologie werden Licht in die Kausalitätenketten bringen.

4.8. Zusammenfassung

Bei Patienten nach einer Herztransplantation muss dauerhaft durch eine immunsuppressive Therapie die Abstoßung des Allo - Transplantates verhindert werden. Die Tatsache, dass in der frühen postoperativen Phase ein beträchtlicher Anteil der Sterblichkeit einem Transplantatversagen durch Abstoßungsreaktion oder Infektion [Hosenpud 1996] zuzuschreiben ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Immuntherapie. Zur Steuerung dieser Therapie ist es unabdingbar, genaue Informationen über die immunologische Situation im Patientenorganismus zu erhalten um zwischen Abstoßungsreaktion und Infektion unterscheiden zu können. Abhängig von dieser Unterscheidung werden gegensätzliche Therapieregime notwendig. Bei der Abstoßungsreaktion würde die immunsuppressive Medikation erhöht, bei einer Infektion eher erniedrigt und zusätzlich würden neben einer Fokussuche und -therapie Antibiotika oder Antimykotika verabreicht werden. Wird auf diese unterschiedlichen, pathophysiologischen Ausgangssituationen mit einer „falschen“ Therapie geantwortet, kann dies eine dramatische Verschlechterung für den Patienten bedeuten.

Von großer differentialdiagnostischer Wichtigkeit ist bei dieser Problemstellung die Transplantatfunktion. Hämodynamische- und echokardiographische Veränderungen weisen dabei auf eine Transplantatfehlfunktion hin, welche bislang gewöhnlich als Frühzeichen einer Transplantatabstoßung interpretiert wurden. Solche Veränderungen können aber ebenfalls in der Frühphase nach der Herztransplantation in Verbindung mit Überimmunsuppression ohne zelluläre Abstoßung erscheinen.

Zwei gegensätzliche immunologische Modelle, Immunkompetenz versus Immunkompetenz, korrespondieren möglicherweise und entsprechen einem Muster, welches zu ähnlichen hämodynamischen Auswirkungen führt [Mosmann 1986].

Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, prüften wir, ob eine Übereinstimmung von T-Lymphozyten -, Monozyten - Untergruppen und Interleukin-6 in Bezug auf

Transplantatdysfunktion und -abstossung in den ersten drei Monaten nach einer Herztransplantation besteht.

Hierzu bestimmten wir prospektiv bei 22 konsekutiven Patienten nach Herztransplantation die venösen Spiegel von Interleukin-6, T-Lymphozyten, Monozyten - Untergruppen und von weiteren Entzündungs - Molekülen zum Zeitpunkt der Biopsie während der ersten drei postoperativen Monate. Zudem korrelierten wir sie mit Hämodynamik und Echokardiographieuntersuchungen zum gleichen Zeitpunkt. Von den Patienten starben vier innerhalb der ersten zwei Monate. Für deren Tod waren Rechtsherzversagen am Tag 2, unerklärliches Transplantatversagen am Tag 5, intrakranielle Blutung am Tag 10 und Candida-Sepsis mit Multiorganversagen am Tag 42 verantwortlich. Untersucht wurden die Verläufe der 18 Langzeitüberlebenden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Erhöhung von Interleukin-6, CD71, Immunglobulin M, C-Reaktivem-Protein, Fibrinogen und Neutrophilen Granulozyten und eine Verminderung von HLADR/CD14 und NK - Zellen verbunden sind mit einer verschlechterten diastolischen und systolischen Transplantatfunktion. In dieser schlechteren Hälfte der Werte kommt es zu einer ungünstigen Prognose in der Frühphase nach der Herztransplantation. Darüber hinaus vermitteln die Verläufe der Immun- sowie der Echokardiographie- und Hämodynamikparameter einen guten Einblick in die Entwicklung der damit verbundenen Organsysteme während der Frühphase nach Herztransplantation.

Die vorliegende Arbeit soll zum besseren Verständnis der komplexen immunologischen Vorgänge im Patientenorganismus nach orthotoper Herztransplantation beitragen. Aufgrund gefundener Zusammenhänge konnten Hypothesen überprüft und ergänzt werden. Diese können weitere Grundlagen für therapeutische und prognostische Interventionsmöglichkeiten in der Immuntherapie sein.

5. Literaturverzeichnis

Aderka D., Le J., Vilcek J.

IL-6 inhibits lipopolysaccharide induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U 937 cells, and in mice

J Immunol 143 (1989): 3517-3523

Angermann C.H.E., Spes C.H.H., Hart R.J., Kemkes B.M., Gokel M.J., Theisen K.

Echokardiographische Diagnose akuter Abstoßungsreaktionen bei herztransplantierten Patienten unter Cyclosporintherapie

Z Kardiol 78 (1989): 243-252

Angermann C.H.E., Spes C.H.H., Schnaack S.D., Strom C.H., Krüger T.H.M., Tammen A.R.,

Überfuhr P., Theisen K.

Kardiale Funktion nach orthotoper Herztransplantation

Tx Med 6 (1994): 291-299

Arai K., Lee F., Miyatake S., Arai N., Tokota T.

Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses

Am J Physiol 59 (1990): 783-836

Ayala A., Wang P., Ba Z.F.

Differential alterations in plasma IL-2 and TNF levels following trauma and hemorrhage

Am J Physiol 260 (1991): 167-173

Balkwill F.R., Burke F.

The cytokine network

Immunol Today 10 (1989): 229-307

Balligand J.L., Ungureanu D., Kelly R.A., Kobzik L., Pimental D., Michel T., Smith T.W.

Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage medium

J Clin Invest 86 (1991): 845-850

- Barry Wh.
Mechanisms of immune-mediated myocyte injury
Circulation 5 (1994): 2421-2432
- Berkenbosch F., von Oers J., del Rey A., Tilders F., Besedovsky H.
Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1
Science 238; 4826 (1987): 524-526
- Bernton E.W., Beach J.E., Holaday J.W., Smallridge R.C., Fein H.G.
Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells
Science 238; 4826 (1987): 519-521
- Beutler B., Cerami A.
Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: common mediators
Annu Rev Biochem 57 (1988): 505-518
- Beutler B., Cerami A.
The biology of cachectin/TNF – a primary mediator of the host response
Annu Rev Immunol 7 (1989): 625-655
- Bieber C.P., Oyer P.E., David L., Griep R.B., Stinson E.B.
Serum antithymocyte globulin (ATG) and anti-ATG levels in cardiac recipients
Surg Forum 25; 0 (1974): 285-287
- Billingham M.E., Cary N., Hammond E., et al.
A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung transplant rejection: Heart Rejection Study Group
J Heart Transplant 9 (1990): 587
- Blalock J.E.
The syntax of immune-neuroendocrine communication
Immunol Today 15; 11 (1994): 504-511
- Brandhuber B.J., Boone T., Kenney W.C. McKay D.B.
Three dimensional structure of the interleukin-2
Science 232 (1987): 1707-1709

- Braunwald E.
Congestive Heart Failure: Current research and clinical applications
In: Braunwald E., ed. New York: Gune & Tratten, 1982
- Butler J., Rucker G.M., Westaby S.
Inflammatory Responses to Cardiopulmonary Bypass
Ann Thorac Surg 55 (1993): 552-559
- Cunningham D.A., Dunn M.J., Yacoub M.H., Rose M.L.
Local production of cytokines in the human cardiac allograft
Transplantation 57 (1994): 1333-1337
- Campana C., Gavazzi A., Berzuini C., Larizza C., Marioni R., D'Armini A., Pederzoli N.,
Martinelli L., Vigano M.
Predictors of Prognosis in Patients Awaiting Heart Transplantation
J Heart Lung Transplant 12 (1993): 756-765
- Caves P.K., Billingham M.E., Stinson E.B., Shumway N.E.
Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute
rejection episodes
Lancet 1 (1974): 821-826
- Chollet-Martin S., Depoix J.P., Hvass Y.
Raised plasma levels of tumor necrosis factor in heart allograft rejection
Transplant Proc 22 (1990): 283-285
- Chrousos G.P.
The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation [review article]
N Engl J Med 332 (1995): 1351-1362
- Ciliberto G.R., Cataldo G., Cipriani M., Mascarello M., Faletra F., Gronda E., DeMaria R., Mauri L.,
Pezzano A.
Echocardiographic assessment of cardiac allograft rejection
Eur Heart J 10 (1989): 400-408
- Ciliberto G.R., Mascarello M., Gronda E., Bonacina E., Anjos M.C., Danzi G., Colombo P.,
Frigerio M., Alberti A., DeVita C.
Acute rejection after heart transplantation and noninvasive echocardiographic evaluation
J Am Coll Cardiol 23 (1994): 1156-1161

- Constanzo-Nordin M.R., Cooper D.K.C., Jessup M., Renlund D.G., Robinson J., Rose E.A.
24th Bethesda Conference: Cardiac Transplantation: Future Developments
J Am Coll Cardiol 22,1 (1993): 54-64
- Copeland J.G., Emery R.W., Levinson M.M., Icenogle T.B., Carrier M., Ott R.A., Copeland J.A.,
McAleer-Rhenman M.J., Nicholson S.M.
Transplantation of the Heart: Selection of patients for cardiac transplantation
Circulation 75,1 (1987): 2-9
- Cosman D.
Cloning, sequence and expression of human interleukin-2 receptor
Nature 312 (1984): 768-771
- Daecke W.D., Reinke P., Syrbe U., Platzer C., Asadullah K., Krausch D., Zuckermann H., Volk H.D.
Immunoparalysis in Sepsis – from Phenomenon to Treatment Strategies
Tx Med 9 (1997): 55-65
- Damas P., Ledoux D., Nys M., Vrints Y., De Groote D., Franchimont P., Lamy M.
Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity
Ann surg 215 (1992): 356-362
- Damas P., Reuter A., Gysen P.
Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans
Crit Care Med 17 (1989): 975-978
- Dawkins K.D., Jamieson S.W., Oldershaw P.J.
Changes in diastolic function as a noninvasive marker of cardiac allograft rejection
J Heart Transplant 3 (1984): 286-296
- Debets J.M., Kampmeijer R., Van der Linden M.P., Buurman W.A., Van der Linden C.J.
Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients
Crit Care Med 17 (1989): 489-494
- Dec G.W., MD; Semigran M.J., Vlahakes G.J.
Cardiac Transplantation: Current Indication and Limitations
Transplantation Proceedings 23,4 (1991): 2095-2106

- Deiwick M., Hamann P.A., Weyand M., Deng M., Hoffmeier A., Scheld H.H.
Heterotopie Herztransplantation – eine Alternative in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz
Transplantationsmedizin 6 (1994): 262-269
- DeMaria R., Zuccelli G.C., Masini S.
Nonspecific increase of interleukin-2 receptor serum levels during immune events in heart transplantation
Transplant Proc 21 (1989): 440-441
- Deng M.C., Dasch B., Erren M., Möllhoff T., Scheld H.H.
Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass surgery
Ann Thorac Surg 62 (1996): 184-190
- Deng M.C., Erren M., Arlt M., Dietl K.-H., Baba H.A., Kerber S., Plenz G., Scheld H.H.
Graft Dysfunction and Immunological Alterations Early after Heart Transplantation
Tx Med 9 (1997): 66-74
- Deng M.C., Erren M., Dreimann V., Roterling H., Breithardt G., Assmann G., Scheld H.H.
Serial multiparametric immune monitoring as a guide to management early after cardiac transplantation
In: Faist E., ed. Fourth International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis.
Bologna, Italy (1997): 187-191
- Deng M.C., Erren M., Kämmerling L., Günther F., Kerber S., Fahrenkamp A., Assmann G., Breithardt G., Scheld H.H.
Relation of interleukin(IL)-6, tumor-necrosis factor- α , IL-2 and IL-2 receptor levels to cellular rejection, allograft dysfunction and clinical events early after cardiac transplantation
Transplantation 60 (1995): 1118-1124
- Deng M.C., Scheld H.H., Breithardt G.
Betreuung vor und nach Herztransplantation: Das interdisziplinäre Herzinsuffizienz- und Herztransplantationsprogramm Münster
ZTxMed 5 (1993): 107-117

- Deng M.C., Wiedner M., Erren M., Möllhoff T., Assmann G., Scheld H.H.
 Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics
 Eur J Cardiothorac Surg 9 (1995): 22-29
- Desruennes M., Corcos T., Carbrol A., Gandjbakhch I., Pavie A., Leger P., Eugene M., Bors V., Cabrol C.
 Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection
 J Am Coll Cardiol 12 (1988): 63-70
- Deyton L.R., Walker R.E., Kovacs J.A., Herpin B., Parker M., Masur H., Fauci A.S., Lane H.C.
 Reversible cardiac dysfunction associated with interferon-alfa therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma
 N Engl J Med 321 (1989): 1246-1249
- Döcke W.D., Reinke P., Staffa G., Settmacher U., Höger T., Groth J., Lang K., Lock K.U., Prösch S., Kimmel V., Warnke H., Von Baehr R., Volk H.D.
 An immune monitoring program for the management of immunosuppressive therapy in the early phase after transplantation
 Transplant Med 6 (1994): 13-28
- Döcke W.D., Reinke P., Syrbe U.
 Immunoparalysis in sepsis: from phenomenon to treatment strategies
 Transplant Med 9 (1997): 55
- Dreyfuss M., Harri E., Hoffman H., Kobel H., Pache W., Tschertter H.
 Cyclosporin A and C, new metabolites from *Trichoderma polysporum*
 Eur J Appl Microbiol 3 (1970): 125-128
- Evans R.W.
 The Socioeconomics of organ transplantation
 Trans Proc 17, supp 14 (1985): 129-136
- Evans R.W., Manninen D.L., Overcast T.D.
 The National Heart Transplant Study: Final Report
 Seattle, Battelle Human Affairs Research Centers 1984, Vol. 1-5

- Felten D.L., Ackerman K.D., Wiegand S.J., Felten S.Y.
Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: I. Nerve fibers associate with lymphocytes and macrophages in specific compartments of the splenic white pulp
Neurosci Res 18;1 (1987): 28-36, 118-121
- Felten D.L., Felten S.Y.
Immune interactions with specific neural structures
Brain Behav Immun 1; 4 (1987): 279-283
- Felten D.L., Felten S.Y., Bellinger D.L., Carlson S.L., Ackerman K.D., Madden K.S., Olschowski J.A., Livnat S.
Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function
Immunol Rev 100 (1987): 225-260
- Felten S.Y., Olschowka J.
Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synapticlike contacts on lymphocytes in the splenic white pulp
Neurosci Res 18;1 (1987): 37-48
- Feldmann M.
Regulation of HLA class II expression and its role in autoimmune disease
Ciba Found Symp 129 (1987): 88-108
- Finkel M.S., Hoffman R.A., Shen L., Oddis C.V., Simmons R.L., Hattler B.G.
Interleukin-6 as a Mediator of Stunned Myocardium
Am J Cardiol 71 (1993): 1231-1232
- Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D., Watkins S.C., Hattler B.G., Simmons R.L.
Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide
Science 257 (1992): 387-389
- Franciosa J.A., Wilen M., Ziesche S., Cohn J.N.
Survival in Men With severe Chronic Ventricular Failure Due to Either Coronary Heart Disease or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
Am J Cardiol 51 (1983): 831-836

- Fraunberger P., Pfeiffer P., Haller M., Hoffmann F.M., Zwiebel F.M., Überfuhr P., Jauch K.W., Nagel D., Walli A.K., Seidel D.
Cytokine and Cytokine-Receptor profiles after liver and heart transplantation
Transplant Proc 27 (1995): 2023-2027
- Frering B., Philip I., Dehoux m., Rolland C., Langlois J.M., Desmonts J.M.
Circulating Cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass
J Thorac Cardiovasc Surg 108 (1994): 636-641
- Furniss S.S., Murray A., Hunter S.T., Dougenis V., McGregor C.G.A.
Value of echocardiographic determination of Isovolumic Relaxation Time in the detection of heart transplant rejection
J Heart Lung Transplant 10 (1991): 557-561
- Fyfe A., Daly P., Galligan L., Pirc L., Feindel C., Cardella C.
Coronary sinus sampling of cytokines after heart transplantation: evidence for macrophage activation and interleukin-4-production within the graft
J Am Coll Cardiol 21 (1993): 171-178
- Gajewski T.F., Schell S.R., Nau G., Fitch F.W.
Regulation of T-cell activation: differences among T-cell subsets
Immunol Rev 111 (1989): 79-110
- Gao S.Z., Schroeder J., Alderman E.
Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient
Circulation 78 (1987): 56-61
- Gaynor E.R., Vitek L., Stickin L., Creekmore S.P., Ferraro M.E., Thomas J., Fisher S.G., Fisher R.
The hemodynamic effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells
Ann Int Med 109 (1988): 953-957
- Gibson D.G., Greenbaum D.L., Marier D.L., Brown D.J.
Clinical significance of early diastolic changes in left ventricular wall thickness
Eur Heart J 1 (1980): 157-163

- Goar S.T., Gibbons R., Schnittger I., Valantine H.A., Popp L.
Left ventricular diastolic function: Doppler echocardiographic changes soon after cardiac transplantation
Circulation 82 (1990): 872-878
- Grant S.C.D., Guy S.P., Lamb W.R., Brooks N.H., Brenchley P.E.C., Hutchinson IV
Expression of cytokine messenger RNA after heart transplantation: relationship with rejection and serum cytokines
Transplantation 62 (1996): 910-916
- Grant S.C.D., Lamb W.R., Brooks N.H., Brenchley P.E.C., Hutchinson I.V.
Serum cytokines in human heart transplant recipients
Transplantation 62 (1996): 480-491
- Grant S.C.D., Lamb W.R., Yonan N., Hutchinson IV, Brenchley P.E.C.
Antithymocyte globulin preparations after heart transplantation
Transplantation 60 (1995): 684-689
- Grunfeld C., Feingold K.R.
The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines
Biotherapy 3 (1991): 143-158
- Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J., Lange L.G., Schreiner G.F.
Interleukin-1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte β -adrenergic responsiveness
Proc Natl Acad Sci USA 86 (1989): 6753-6757
- Gulick T., Chung M.K., Pieper S.J., Schreiner G.F., Lange L.G.
Immune cytokine inhibition of beta-adrenergic agonist stimulated cyclic AMP generation in cardiac myocytes
Biochem Biophys Res Commun 150 (1988): 1-9
- Gulick T., Pieper S.J., Murphy M.A., Lange L.G., Schreiner G.F.
A new method for assessment of cultured cardiac myocyte contractility detects immune factor mediated inhibition of β -adrenergic responses
Circulation 84 (1991): 313-321

- Haberl R., Weber M., Reichenspurner H., Angermann C.H.E., Kemkes B.M., Osterholzer G., Anthuber M., Steinbeck G.
Frequency analysis of the surface electrocardiogram for recognition of acute rejection after orthotopic cardiac transplantation in man
Circulation 76 (1987): 101-108
- Halloran P.F., Cockfield S.M., Mandrenas J.
The mediators of inflammation (interleukin-1, interferon gamma, and TNF- α) and their relevance to rejection
Transplant Proc 21 (1989): 26-30
- Hammond E.H., Yowell R.L., Nunoda S., Menlove R.L., Renlund D.G., Bristow M.R., Gay W.A., Jones K.W., O'Connell J.B.
Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: Pathologic observations and clinical implications
J Heart Transplant 8 (1989): 430-443
- Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T.
Il-6 and the acute phase response
Biochem J 265 (1990): 621-636
- Hibi M., Murakami M., Saito M., Hirano T., Taga T., Kishimoto T.
Molecular cloning and expression of an Il-6 signal transducer, gp 130
Cell 63 (1990): 1149-1157
- Hill G.E.
Cardiopulmonary bypass – induced inflammation: Is it important?
J Cardiothor Vasc Anästh 12-2 Suppl (1998): 21-25
- Hirano T., Akira S., Taga T., Kishimoto T.
Biological and clinical aspects of interleukin 6
Immunology Today (1989): 443-449
- Hirano T., Yasukawa K., Harada H., Taga T., Watanabe Y., Matsuda T., Kashiwamura S., Nakajima K., Koyama K., Iwamatsu A., Tsunasawa S., Sakiyama F., Matsui H., Takahara Y., Taniguchi T., Kishimoto T.
Complementary DAN for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B-lymphocytes to produce immunoglobulin
Nature 324 (1986): 73-76

- Hocking D.C., Phillips P.G., Ferro T.J., Johnson A.
Mechanisms of pulmonary edema induced by tumor necrosis factor- α
Circ Res 67 (1990): 68-77
- Hollenberg S.M., Cunnion R.E., Lawrence M., Kelly J.L., Parillo J.E.
Tumor necrosis factor depresses myocardial cell function. Results using an in vitro assay of myocyte performance
Clin Res 37 (1989): 528-533
- Hosenpud J.D., Campbell S.M., Mendelson D.J.
Interleukin-1 induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation
J Heart Transplant 8 (1989): 40-47
- Hosenpud J.D., Novick R.J., Bennett L.E., Keck B.B., Fiol B., Daily O.P.
The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth Official Report 1996
J Heart Lung Transplant 15 (1996): 655-674
- Hummel M., Czerlinski S., Friedel N., Liebenthal C., Hasper D., van Baehr R., Hetzer R., Volk H.D.
Interleukin-6 and interleukin-8 concentrations as predictors of outcome in ventricular assist device patients before heart transplantation
Crit Care Med 22 (1994): 448-454
- Hummel M., Schüler S.T., Rees W., Hempel S., Friedel N., Hetzer R.
Fungal infections following heart transplantation
Transplantationsmedizin 6 (1994): 281-286
- Hummel M., Warnecke H., Schüler S., Hempel B., Spiegelsberger S., Hetzer R.
Therapie der terminalen Herzinsuffizienz durch Herztransplantation
Klin Wochenschr 69 (1991): 495-505
- Hunt S.A.
24th Bethesda Conference: Cardiac Transplantation
J Am Coll Cardiol 22 (1993): 8-14
- Jbelgaufits H
Lexikon Zytokine
München: Medikon (1992): 12-13

Irwin M., Hauger R.L., Brown M., Britton K.T.

CRF activates autonomic nervous system and reduces natural killer cytotoxicity
Am J Physiol 255 (1988): R 744-747

Jordan S.C., Czer L., Toyoda M.

Serum cytokine levels in heart allograft recipients: correlation with findings on
endomyocardial biopsy
J Heart Lung Transplant 12 (1993): 333-337

Jutte N.H.P.M., Hesse C.J., Balk A.H.M.M., Mochtar B., Weimar W.

Sequential measurements of soluble interleukin-2 receptor levels in plasma of heart transplant
recipients
Transplantation 50 (1990): 328-329

Kahan B.D.

Critical cytokines in the allograft response
Transplantation & Immunology Letter 5 (1989): 1-11

Kammer G.M., Boehm C.A., Rudolph S.A., Schultz L.A.

Mobility of the human T-lymphocyte surface molecules CD3, CD4, and CD8: regulation by a
cAMP-dependent pathway
Proc Natl Acad Sci USA 85; 3 (1988):792-796

Kammer G.M., Walter E.I., Medof M.E.

Association of cytoskeletal re-organization with capping of the complement decay-accelerating
factor on T-lymphocytes
J Immunol 1988 1; 141 (1988): 2924-2928

Katz S.D., Rao R., Berman J.W., Schwarz M., Demopoulos L., Bijou R., LeJentel T.H.

Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with
congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm
circulation
Circulation 90 (1994): 12-16

Kawamura T., Wakusawa R., Okada K., Inada S.

Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation
of interleukin-6 and 8 in reperfusion injury
Can J Anaesth 40-11 (1993): 1016-1021

Kaye M.P., Kriett J.M.

Session VIII: Pediatric Heart Transplantation: The World Experience
J Heart Lung Transplant 10 (1991): 856-859

Kemkes B.M., Angermann C.H.E., Haberl R., Reichenspurner H., Klanke D., Anthuber M., Gokel M.
Noninvasive patient control after heart transplantation
Bibl Cardiol 43 (1988): 121-127

Kemnitz J., Cohnert T., Schafers H., Helmke M., Wahlers T., Herrmann G., Schmidt R., Haverich A.
A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification by
Billingham
Am J Surg Pathol 11; 7 (1987): 503-515

Kennedy R.L., Jones T.H.J.

Cytokines in endocrinology: Their roles in health and in disease
Endocrinol 129 (1991): 167-178

Keogh A.M., Freund J., Baron D.W., Hickie J.B.

Timing of Cardiac Transplantation in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy
Am J Cardiol 61 (1988): 418-422

Kimball P.M., Radovancevic B., Isom T., Spickard A., Frazier O.H.

The paradox of cytokine monitoring: predictor of immunologic activity as well as
immunologic silence following cardiac transplantation
Transplantation 61 (1996): 909-915

Kirchner H., Kruse A., Neustock P., Rink L.

Cytokine und Interferone - Botenstoffe des Immunsystems
Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag (1993): 99-101

Kirklin J.K., Naftel D.C., McGriffin D.C.

Analysis of Morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation
Am J Cardiol 2 (1988): 917-924

Kishimoto T.

The biology of IL-6
Blood 74 (1989): 1-10

Kishimoto T., Taga T., Akira S.

Cytokine signal transduction

Cell 76 (1994): 253-262

Kriett J.M., Kaye M.P.

The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighth Official Report-1991

J Heart Lung Transplant 10 (1991):491-498

Kubo S.H., Ormaza S., Francis G.S., Holmer S., Olivari M.T., Bolman M., Shumway S.J.

Trends in Patient Selection for Heart Transplantation

J Am Coll Cardiol 21 (1993): 975-981

Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L.

Basic Pathology. Philadelphia: W.B.

Saunders Co. 5.Auflage (1992): 122-123

Kupiec-Weglinski J.W., Sablinsik T, Hancock W., Di Stefano R., Mariani G., Mix C.T., Tilney N.L.

Modulation of accelerated rejection of cardiac allografts in sensitized rats by anti-interleukin -2 receptor monoclonal antibody and cyclosporin therapy

Transplantation 51 (1991): 300-305

Lagoo A.S., George J.F., Naftel D.C., Griffin A.K., Kirklin J.K., Lagoo-Deenadayalan S., Hardy K.J., Savunen T., McGiffin D.C.

Semiquantitative measurement of cytokine messenger RNA in endomyocardium and peripheral blood mononuclear cells from human heart transplant recipients

J Heart Lung Transplant 15 (1996): 206-217

Lange L.G., Schreiner G.F.

Immune mechanisms of cardiac disease

N Engl J Med 330 (1994): 1129-1135

Larrick J.W., Kunkel S.L.

The role of tumor necrosis factor and interleukin in the inflammatory response.

Pharm Res 5 (1988): 129-139

Lee F., Chiu C.P., Wideman J., Hodgkin P., Hudak S., Troutt L., Moulds C., Zlotnik A.

Il-6: a multifunctional regulator of growth and differentiation

Ann.N.Y.Acad.Sci. 557 (1989): 215-229

- Levine B., Kalman J., Mayer L., Fillit H.M., Packer M.
Elevating circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure
N Engl J Med 323 (1990): 236-241
- Lewis N.P., Tsao P.S., Rickenbacher P.R., Xue C., Johns R.A., Haywood G.A., Von der Leyden H.,
Trindade P.T., Cooke J.P., Hunt S.A., Billingham M.E., Valantine H.A., Fowler M.B.
Induction of nitric oxide synthase in the human cardiac allograft is associated with contractile
dysfunction of the left ventricle
Circulation 93 (1996): 720-729
- Lower R.R., Shumway N.E.
Studies in orthotopic homotransplantation of the canine heart
Surg Forum 11 (1960): 18 - 24
- Mackiewicz A., Schooltink H., Heinrich P.C., Rose-John S.
Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase-proteins
J Immunol 149 (1992): 2021-2027
- Maisel A.S., Michel M.C.
Beta-adrenoceptor control of immune function in congestive heart failure
Br J Clin Pharmacol 30 Suppl 1 (1990): 49S-53S
- Maisel A.S., Ransnas L.A., Insel P.A.
Beta-adrenergic receptors and the Gs protein in myocardial ischemia and injury
Basic Res Cardiol 85 Suppl 1(1990): 47-56
- Mann D.L., Young J.B.
Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory
cytokines
Chest 105 (1994): 897-904
- Mantovani A., Bottazzi B., Colotta F., Sozzani F., Ruco L.
The origin and function of tumor-associated macrophages
Immunol Today (1992): 265-270
- Marty C., Misset B., Tamion F., Fitting C., Carlet J., Cavaillon J.M.
Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and
nonseptic origin
Crit Care Med 22 (1994): 673-679

Maury C.P.J., Teppo A.M.

Circulating tumour necrosis factor- α (cachectin) in myocardial infarction
J Intern Med (1989): 225-233

Miller L.W.

Allograft coronary Artery disease
Heart Fail 5 (1989): 253-259

Miller L.W., Granville D.J., Narula J., McManus B.M.

Apoptosis in cardiac transplant rejection
Cardiol Clin 19; 1 (2001): 141-154

Moscovitz H., Shofer F., Mignott H., Behrmann A., Kilpatrick L.

Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia
and infectious disease severity
Crit Care Med 22 (1994): 1102-1107

Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L.

Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine
activities and secreted proteins
J Immunol 136 (1986): 2348-2357

Murray D.R., Irwin M., Rearden C.A., Ziegler M., Motulsky H., Maisel A.S.

Sympathetic and immune interactions during dynamic exercise. Mediation via a beta 2-
adrenergic-dependent mechanism
Circulation 86; 1 (1992): 203-213

Nathan C., Sporn M.

Cytokines in context
J Cell Biol 113 (1991): 981-986

Nishimura R.A., Housmans P.R., Hatle L.K., Tajik A.

Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler
echocardiography
Mayo Clin Proc 64 (1989): 71-81

- Normann S.J., Peck A.B., Staples E.D., Salomon D.R., Mills R.M. Jr.
Experimental and clinical allogeneic heart transplant rejection: correlations between histology and immune reactivity detected by cytokine messenger RNA
J Heart Lung Transplant 15 (1996): 778
- Novitzky D., Cooper D.K.C., Boniaszczuk J.
Prediction of acute rejection using radionuclide scanning to detect left ventricular volume changes
Transplant Proc 17 (1985): 218-220
- O'Connell J.B., Bourge R.C., Costanzo-Nordin M.T.
Cardiac Transplantation: Recipient Selection, Donor Procurement and Medical Follow-up
Circulation 86 (1992): 1061-1079
- Oddis C.V., Simmons R.L., Hattler B.G., Finkel M.S.
Chronotropic effects of cytokines and the nitric oxide synthase inhibitor, L-NMMA, on cardiac myocytes
Biochem Biophys Res Commun 205 (1994): 992
- O' Gara A.
Interleukins and the immune response (part I+II)
Lancet 2 (1989): 943-946 u.1003-1005
- Oyer P.E., Stinson E.B., Bieber C.P.
Diagnosis and treatment of acute cardiac allograft rejection
Transplant Proc 11 (1979): 296-303
- Oyer P.E., Stinson E.B., Reitz B.A.
Preliminary results with Cyclosporin A in clinical cardiac transplantation. In: White D: Cyclosporin A. Amsterdam: Ekseviert Biomedical Press (1981): 461-488
- Oyer P.E., Stinson E.B., Jamieson S.W., Hunt S., Reitz B.A., Bieber C.P., Schraeder J.S., Billingham M.E., Shumway N.E.
One year experience with Cyclosporin A in clinical heart transplantation
Heart Transplant 1 (1982): 285-289

Pagani F.D., Baker L.S., Hsi C., Knox M., Fink M.P., Visner M.S.

Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor α in conscious dogs

J Clin Invest 90 (1992): 389-398

Parillo J.E.

Pathogenetic mechanisms in septic shock

N Engl J Med 328 (1993): 1471-1477

Park J.W., Warnecke H., Deng M., Schüler S., Heinrich K.W., Hetzer R.

Early diastolic left ventricular function as a marker of acute cardiac rejection: a prospective serial echocardiographic study

Int J Cardiol 37 (1992): 351-359

Parmley W.W.

Pathophysiology of Congestiv Heart Failure

Am J Cardiol 55 (1985): 9A-14A

Paul W.E., Seder R.A.

Lymphocyte responses and cytokines

Cell 76 (1994): 241-251

Paulsen W., Maid N., Sagar K., Hastillo A., Wolfgang T.C., Lower R.R., Hess M.L.

Left ventricular function of heart allografts during acute rejection: An echocardiographic assessment

Heart Transplant 4 (1984): 525-529

Pfau S., Bender J.R.

Initiation of cardiac allograft rejection. Trends

Cardiovasc Med 3 (1993): 196-203

Pichler P.

Zytokine

U&S-Verlag, München

Rahmahi T.M., Forrester A.L.

Medical therapy and prognosis in chronic heart failure. Lessons from clinical trials

Cardiol Clin (1993): 958-969

Randak C.

Cyclosporin A suppresses the expression of the interleukin-2 gene by inhibiting the binding of lymphocyte-specific factors to the IL-2 enhancer
EMBO J 9 (1990): 2529-2536

Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Chang A.E., Avis F.P., Leitman S., Linehan W.M., Robertson C.N., Lee R.E., Rubin J.T., Seipp C.A., Simpson C.G., White D.E.
A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or highdose interleukin-2 alone
N Engl J Med 316 (1987): 889-897

Salgame P., Abrams J.S., Clayberger C.

Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones
Science (1991): 254-279

Sanderson C.J.

The mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity
Biol Rev 56 (1981): 153-197

Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Plotsky P., Vale W.

Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor
Science 238; 4826 (1987): 522-524

Sasaki H., Sada M., Nishimura T.

The expanded scope of effectiveness of nuclear magnetic resonance imaging to determine cardiac allograft rejection
Transplant Proc 19 (1987): 1062-1064

Scheld H.H., Breithardt G.

Qualität statt Quantität
Transplantationsmedizin (1994): 242

Scheld H.H., Deng M.C., Hammel D.

Leitfaden Herztransplantation
Steinkopff Verlag (2000)a: V, b: 94-97

Scheld H.H., Deng M.C., Hammel D., Roeder N., Roetker J.

Kosten/Nutzen - Relation der Herztransplantation
Z Kardiol 83: Suppl 6 (1994): 139-149

- Schoen F.J., Libby P.
Cardiac transplant graft atherosclerosis. Trends
Cardiovasc Med 1 (1991): 216-223
- Schroeder J.S., Berke D.K., Graham A.F., Rider A.K., Harrison D.C.
Arrhythmias after cardiac transplantation
Am J Cardiol 33; 5 (1974): 604-607
- Spes C.H., Schnaack S.D., Schütz A., Gokel J.M., Kemkes B.M., Theisen K., Angermann C.H.E.
Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular filling for non-
invasive diagnosis of mild acute cardiac allograft rejection
Eur Heart J 13 (1992): 889-894
- Springer T.A.
Adhesion receptors of the immune system
Nature 346 (1990): 425-434
- Starnes H.F., Warren R.S., Jeevanandam M.
Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man
J Clin Invest 82 (1988): 1321-1325
- Stempfle H.U., Strom C., Spes C.H., Überfuhr P., Krüger T.H.M., Reichart B., Theisen K.,
Angerman C.H.E.
Cardiac changes during acute allograft rejection. Evaluation by serial echocardiographic
measurements over a 5-year follow-up period
Transplantation Proceedings 27 (1995): 1981-1982
- Stinson E.B., Schroeder J.S., Griep R.B., Shumway N.E., Dong E.
Observations on the behavior of recipient atria after cardiac transplantation in man
Am J Cardiol 30 (1972): 615-622
- Suffredini A.F., Fromm R.E., Parker M.M., Bremer M., Kovacs J.A., Wesley R.A., Parillo J.E.
The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin
N Engl J Med 321 (1989): 280-287
- Termuhlen D.F., Pennington D.G., Roodman S.T., Anzevich S.A., Swartz M.T., Reedy J.E.,
McBride L.R., Miller L.W., Tsai C.C., Kennedy D.J.
T-cells in ventricular assist device patients
Circulation 80III (1989): 174-182

- Trento A., Hardesty K.L., Griffith B.P., Zerbe T., Kormos R.L., Bahnson H.T.
Role of antibody to vascular cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation
J Thorac Cardiovasc Surg 95 (1988): 37-41
- Valantine H.A.
Rejection surveillance by Doppler echocardiography
J Heart Lung Transplant 12 (1993): 422-426
- Valantine H.A., Appleton C.H.P., Hatle L.K., Hunt S.A., Billingham M.E., Shumway N.E., Stinson E.B., Popp R.L.
A hemodynamic and doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology
Circulation 79 (1989): 66-75
- Valantine H.A., Appleton C.H.P., Hatle L.K., Hunt S.A., Stinson E.B., Popp R.L.
Influence of recipient atrial contraction on left ventricular filling dynamics of the transplanted heart assessed by Doppler echocardiography
Am J Cardiol 59 (1987): 1159-1163
- Valantine H.A., Fowler M.B., Hunt S.A., Naasz C., Hatle L.K., Billingham M.E., Stinson E.B., Popp R.L.
Changes in Doppler echocardiographic indexes of left ventricular function as potential markers of acute cardiac rejection
Circulation 76 suppl 5 (1987): 86-92
- Valantine H.A., Johnson F., Dong C.
Cytokines as potential mediators of acute allograft diastolic dysfunction: a pilot study using in-situ - hybridization [Abstract]
J Heart Lung Transplant 13 (1994): 32
- Valantine H.A., Keogh A., Waugh J.A., Starkey T., Anderson W., Bell S., Hall B., Sibley R.
Acute cardiac allograft dysfunction: correlation with microvascular dysfunction
Circulation 84 (1991): 487-491
- Van Deuren M., Dofferhoff A.S.M., Van der Meer J.W.M.
Cytokines and the response to infection
J Pathol 168 (1992): 349-356

Waldman T.A.

The interleukin-2 receptor
J Biol Chem 266 (1991): 2681-2684

Wan S., Le Clerc J.L., Vincent J.L.

Cytokines responses to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation
Ann Thorac Surg 63 (1997): 269-276

Warnecke H., Cohnert T., Müller J., Hummel M., Spiegelsberger S., Siniawski H.K., Lieback E.,
Hetzer R.

Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy
J Heart Lung Transplant 11 (1992): 1093-1102

Westaby S.

Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: A systemic inflammatory reaction induced
by the extracorporeal circuit
Int Care Med 13 (1987): 89-95

Wilensky R.L., Bourdillon P.D.V., Odonnell J.A., Sharp S.M., Armstrong W.F., Fineberg N.S.,
Himes V., Waller B.F.

Restrictive hemodynamic patterns after cardiac transplantation: Relationship to histologic signs
of rejection
Am Heart J 122 (1991): 1079-1087

Wilson J.R., Schwartz J.S., St. John Sutton M., Ferraro N., Horowitz L.N., Reichek N., Josephson M.E.

Prognosis in severe heart failure: Relation to hemodynamic measurements and ventricular
ectopy activity
J Am Coll Cardiol 2 (1983): 403-409

Wong G.C., Clark S.C.

Multiple actions of interleukin 6 within a cytokine network
Immun tod 9-12 (1988): 137-139

Woodley S.L., McMillan M., Shelby J., Lynch D.H., Roberts L.K., Ensley R.D., Barry W.H.

Myocyte injury and contraction abnormalities produced by cytotoxic T-lymphocytes
Circulation 83 (1991): 1410-1418

- Wu C.J., Lovett M., Wong-Lee J., Moeller F., Kitamura M., Goralski T.J., Billingham M.E.,
Vaughn A., Starnes A., Clayberger C.
Cytokine gene expression in rejecting cardiac allografts
Transplantation 54 (1992): 326-332
- Yokoyama T., Vaca L., Rossen R.D., Durante W., Hazarika P., Mann D.L.
Cellular basis for the negative effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart
J Clin Invest 92 (1993): 2303-2312
- Young J.B., Windsor N.T., Smart F.W., Kleiman N.S., Weilbaecher D.G., Noon G.P., Nelson D.L.,
Lawrence E.C.
Inability of isolated soluble interleukin-2 receptor levels to predict biopsy rejection scores after
heart transplantation
Transplantation 51 (1991): 636-641
- Young J.B., Winters W.L., Bourge R., Uretzky B.F.
24th Bethesda Conference: Cardiac Transplantation Function of the Heart Transplant Recipient
J Am Coll Cardiol 22,1 (1993): 31-41
- Zimmermann G.A., Prescott S.M., McIntyre T.M.
Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules
Immunol Today 13 (1992): 93-100
- Zimmermann R., Beyersdorf F., Costard-Jäckle A., Deng M.C., Dengler T.J., Furmann B.,
Hardmann B., Haverich A., Hoberg E., Hummel M., Körner M.M., Meiser B., Permanetter B.,
Rödiger W., Schäfers H.J., Wahlers T., Weis M., Zerkowski H.R., Fleck E.
Herztransplantation: Nachsorge und Rehabilitation
Z Kardiol 85 (1996): 67-77

6. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. H. Scheld für die Überlassung des Themas und die ausgezeichneten Arbeitsmöglichkeiten in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Ich danke Herrn Dr. med. M. Erren und den Medizinisch – Technischen - Assistentinnen Frau Renate Kwiotek und Frau Silke Lors für ihre Hilfe bei der Bestimmung der Zytokine.

Ich danke Frau Dr. med. F. Günther für die Anfertigung der Hämodynamik-Messungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. C. Deng für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit, seine Einführung und Anleitung an die verschiedenen Probleme sowie sein Engagement bei der Niederschrift der Ergebnisse.

7. Lebenslauf

Name	Volker Dreimann
Geburtsdatum	17. April 1963
Geburtsort	Paderborn
Eltern	Friedrich Wilhelm Dreimann, Dipl. Ingenieur Irmgard Dreimann, geborene Holzkamp, Schneidermeisterin
Konfession	evangelisch – reformiert
Familienstand	verheiratet, ein Kind
Ehefrau	Andrea Dreimann, geborene Eitelberg, Juristin
Kind	Julia Dreimann
Wohnung	Ernst Moritz Arndt Weg 12, 23909 Ratzeburg
Schulbildung	1969 – 1972 Grundschule Marienschule Paderborn 1972 – 1981 Waldorfschule Schloß Hamborn 1981 – 1984 Wirtschaftsgymnasium Ludwig - Erhard - Schule Paderborn
Wehrdienst	1984 – 1985 Ausbildung zum Marine – Fernmelder
Studium	1985 Studienbeginn Fachrichtung Humanmedizin, Westf. Wilhelms- Universität Münster 1987 Ärztliche Vorprüfung 1989 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1993 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1994 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
AIP	1994 – 1996 Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Westf.- Wilhelms- Universität zu Münster (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. E. Brug) 1996 Approbation, Fachkundenachweis Rettungsdienst

Assistenzarzt	1997	Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Westf.-Wilhelms- Universität zu Münster (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. H. H. Scheld)
	1997 – 2002	Klinik und Poliklinik für Plastische- und Wiederherstellungs- chirurgie, Intensivstation für Schwerbrandver- letzte, Universitätsklinikum Lübeck (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Mailänder)
	2003	Schlossparkklinik Ludwigsburg, Klinik für Ästhetisch - Plastische Chirurgie (Ärztlicher Leiter Dr. med. H. Grübmeier)
Facharzt für Plastische Chirurgie	2003	
Facharzt für Plastische Chirurgie	2003	Landeskrankenhaus Lainz/Wien/Österreich Primarius: Frau Prof. Dr. med. M. Deutinger

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

A	Spätdiastolischer Mitralklappenfluss (peak atrial mitral flow velocity)
CD	Cluster of Differentiation
CI	Herz Index (cardiac index)
CRP	C-Reaktives-Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DT	Dezelerationszeit (deceleration time)
E	Frühdiaastolischer Mitralklappenfluss (peak early mitral flow velocity)
ET	Ejektionszeit
EPO	Erythropoietin
FS	Linksventrikuläre Verkürzungsfraction (fractional shortening)
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Herzfrequenz
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IFN	Interferon
IL-6(/andere)	Interleukin-6 und andere Interleukine
ISHLT	Internationale Gesellschaft für Herz-Lungentransplantation
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit (isovolumic relaxation time)
IVS	Interventrikulärer Septumdurchmesser (interventricular septal diameter)
LCA	Leukocyte common antigen
LPS	Lipopolysaccharide

LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (left ventricular enddiastolic diameter)
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (left ventricular endsystolic diameter)
LVPW	Linksventrikulärer Hinterwanddurchmesser
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MHC	Major histocompatibility complex
MPAP	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NYHA	New York Heart Association
OCM	Obstruktive Kardiomyopathie
PAPD	Diastolisch pulmonal-arterieller Druck
PAPM	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mean pulmonary arterial pressure)
PBL	Periphere Blutlymphozyten
PC	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PCW	Pulmonaler Kapillardruck
PCWP	Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure)
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (pulmonary vascular resistance)
PW	Hinterwanddurchmesser (posterior wall diameter)
RAP	Rechter Vorhofdruck (right atrial pressure)
RT	Relaxationszeit (relaxation time)
SV	Schlagvolumen (stroke volume)
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
TCR	T-Zell Rezeptor
TGF	Transforming growth factor
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
ZVD	Zentralvenöser Druck

8.2. Tabellen

Tabelle 8.2.1.a:

Immunparameter im Verlauf der 18 Langzeitüberlebenden während der ersten drei Monate nach der Herztransplantation

(angegeben sind Median, 25. und 75. Perzentile, Signifikanz im Friedmann-Test und Signifikanz im Paarvergleich nach Friedmann-Test, gekennzeichnet durch ein Sternchen*)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz ↓
CD3 (l/μl)	25,5 (5-185)	143,5* (64-451)	179* (107-377)	291,5* (137-341)	325,5* (238-362)	400* (169-715)	587,5* (421-665)	489,5 (160-815)	p=0,00001
CD4 (l/μl)	11,5 (2-120)	67,5* (21-283)	89,5* (44-281)	156* (69-192)	162,5* (73-179)	198* (57-312)	280* (162-326)	132,5 (86-556)	p=0,00001
CD8 (l/μl)	10 (2-34)	60* (28-156)	78,5* (42-113)	120,5* (61-156)	171* (94-187)	197* (84-242)	280,5* (136-313)	122 (44-296)	p=0,00001
CD71 (l/μl)	14 (8-18)	13 (6-20)	14,5 (8-23)	13,5 (7-18)	11,5 (8-17)	8,5 (6-14)	6,5 (6-11)	6 (4-9,5)	p=0,1984
CD3/-25 (l/μl)	6,5 (2-53)	26* (15-163)	45* (18-142)	61* (37-85)	68* (24-85)	76* (19-112)	90* (51-114)	53 (27-149)	p=0,0023
CD4/45RO (l/μl)	5,5 (2-75)	45,5* (10-151)	50* (29-92)	76* (44-85)	89* (42-115)	71,5* (34-108)	122* (66-147)	79 (56-296)	p=0,0001
CD14/CD71 (l/μl)	24 (18-64)	31,5 (19-45)	32 (18-46)	49,5 (16-66)	50,3 (40-59)	44,5 (28-70)	60,5* (48-72)	60 (31-81)	p=0,0009
HLADR/ CD14 (%)	23 (13-50)	39 (22-48)	44,5* (26-63)	46,5* (29-69)	53* (40-63)	49,5* (31-66)	46,5* (27-64)	44,5 (29-62)	p=0,0148
IL-6 (pg/ml)	54 (17-76)	50 (26-77)	39,5 (26-80)	19* (13-33)	12* (9-18)	9* (2-22)	21,5* (5-29)	1,5 (0-22)	p=0,00001

Tabelle 8.2.1.b:

Immunparameter im Verlauf der 18 Langzeitüberlebenden während der ersten drei Monate nach der Herztransplantation

(angegeben sind Median, 25. und 75. Perzentile, Signifikanz im Friedmann-Test und Signifikanz im Paarvergleich nach Friedmann-Test, gekennzeichnet durch ein Sternchen*)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz ↓
CRP (mg/dl)	3,8 (1,7-9)	4,1 (1,4-7,3)	3,6 (2,6-4,6)	1,75 (1,3-2,2)	1,4 (1,1-1,7)	1,4 (1-2)	1,4 (0,6-1,6)	0,7 (0,2-1,7)	p=0,1566
FIBRI-NOGEN (mg/dl)	341 (241-405)	551,5 (459-609)	529,5* (476-596)	412,5* (337-474)	348 (276-415)	308,5 (265-345)	289 (228-360)	258* (223-294)	p=0,00001
IgA (mg/dl)	220 (181-246)	209 (192-290)	234 (203-280)	208 (176-257)	195,5* (167-216)	205* (171-217)	186,5* (151-199)	168 (95-239)	p=0,0003
IgG (mg/dl)	1325 (1097-1737)	1170* (985-1255)	1130* (1013-1200)	1115* (930-1267)	1062,5* (1017-1185)	1033* (911-1210)	1043,5* (830-1132)	869 (746-989)	p=0,0001
IgM (mg/dl)	117,5 (85-171)	136,5* (110-202)	137 (101-156)	125 (97-143)	135,5 (100-148)	178 (97-229)	217* (127-239)	183,5 (138-254)	p=0,0044
LEUKO-ZYTEN (1000/µl)	9,14 (6,3-12,6)	9,05 (5,4-10,8)	6,05* (4,1-7,1)	6,74* (4,2-7,9)	6,9* (4,4-10,6)	4,91* (3,8-8,3)	5,35* (3,8-7,5)	5,73 (5,2-7)	p=0,0002
NEUTR. GRAN.-ZYT. (1000/µl)	9,25 (6,9-11,5)	7,47 (4,2-9,3)	4,65* (3,4-5,7)	5,03* (3,8-5,9)	4,85* (2,9-6,7)	4,53* (2,8-6,5)	5,04 (2,8-6,7)	5,26 (3,4-6,0)	p=0,00001
NK-ZELLEN (l/µl)	7 (3,7-27,5)	18,5 (9-36)	27* (13-44)	37,5* (16-52)	39,5* (21-66)	49,5* (23-80)	40,5* (18-80)	9,5 (2-63)	p=0,0022
LYMPH.-ZYTEN (1000/µl)	0,32 (0,22-0,52)	0,55* (0,32-0,73)	0,43 (0,27-0,54)	0,57* (0,32-0,92)	0,66* (0,33-1,03)	0,67* (0,4-0,73)	0,85 (0,52-1,18)	0,48 (0,29-0,91)	p=0,0356
THROMB.-ZYTEN (1000/µl)	135 (91-217)	282* (228-394)	267* (197-356)	289* (250-458)	221* (171-327)	242* (169-297)	221* (163-289)	219* (178-285)	p=0,00001

Tabelle 8.2.2.:

Hämodynamikparameter im Verlauf der 18 Langzeitüberlebenden während der ersten drei Monate nach der Herztransplantation

(angegeben sind Median, 25. und 75. Perzentile, Signifikanz im Friedmann-Test und Signifikanz im Paarvergleich nach Friedmann-Test, gekennzeichnet durch ein Sternchen*)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz ↓
APM (mmHg)	100 (90-104)	93 (87-103)	97 (88-100)	100,5 (92-107)	100 (93-103)	102,5 (97-106)	98,5 (93-107)	103 (98-111)	ns
CI (l/min/m ²)	2,75 (2,43-3,15)	2,8 (2,38-3,05)	3,4 (2,7-3,7)	3,15 (2,93-3,5)	2,9 (2,6-3,33)	3,15 (2,9-3,4)	2,8 (2,6-3,8)	3,2 (2,8-3,7)	p=0,0873
HZV (l/min)	5,7 (4,7-6,5)	4,9* (4,4-6,0)	6,05 (5,8-7,0)	6,05 (5,3-6,9)	5,6 (4,9-6,2)	6,3 (5,9-6,7)	5,9 (5,4-6,6)	6,25* (5,7-6,8)	p=0,0006
PAPM (mmHg)	21,5 (18-23)	19,5 (18-22)	20,5 (19-22)	20 (17-22)	16* (15-18)	17 (14-20)	19 (15-21)	16,5* (15-19)	p=0,0005
PAPD (mmHg)	14,5 (13-17)	13 (11-15)	13 (10-15)	12 (10,3-14,5)	10* (8,8-12)	10 (8,2-13)	12 (9-14,5)	11* (8,8-13,3)	p=0,0003
PAPS (mmHg)	30,5 (28-35)	28 (24-35)	28,5 (25-33,5)	28 (26-32)	22,5* (20-28)	26 (23-32)	27 (23-30)	25* (22-28)	p=0,0176
PCWP (mmHg)	13,5 (12-15)	12,2 (10-16)	12 (9-14)	10,5* (9-12)	7* (7-10)	8 (8-10)	10* (9-12)	8* (6-11)	p=0,0001
PVR (dyn ^x sec ^x cm ⁻⁵)	112 (107-130)	100 (81-119)	106,5 (95-121)	116,5 (107-124)	111,5 (91-124)	130 (76-134)	128,5 (108-144)	108 (93-125)	ns
RVEDD (mmHg)	6 (4-11)	6,5 (3-7)	6 (4,75-8)	6,5 (5-8)	5 (3-6,25)	5 (4,25-6)	5 (3-7)	4* (3-6)	p=0,0311
RVSYS (mmHg)	34,5 (30-37)	30 (25-35)	29,5 (26-34)	32,5 (26-35)	25* (23-29)	25,5 (23-32)	29,5 (26-33)	29* (26-33)	p=0,0276
SV (ml)	66,5 (64-73)	62 (55-66)	68,5 (63-76)	64,5 (57-71)	64 (59-70)	66 (57-77)	64 (58-72)	65 (60-79)	p=0,0896
SVI (l/min/m ²)	34 (30-37)	32 (26-35)	36 (31-41)	35 (28-46)	34 (31-36)	33,5 (29-43)	32 (30-43)	33,5 (32-38)	ns

Tabelle 8.2.3.:

Echokardiographieparameter im Verlauf der 18 Langzeitüberlebenden während der ersten drei Monate nach der Herztransplantation

(angegeben sind Median, 25. und 75. Perzentile, Signifikanz im Friedmann-Test und Signifikanz im Paarvergleich nach Friedmann-Test, gekennzeichnet durch ein Sternchen*)

Tag post HTX ⇒	9	17	24	31	41	51	68	86	Signifikanz ↓
A (m/sec)	38,5 (33-50)	43 (36-48)	41,5 (35-56)	36 (29-57)	43,5 (36-57)	45,5 (39-60)	59 (48-66)	51 (41-81)	ns
E (m/sec)	87 (75-100)	84,5 (76-98)	86,5 (76-105)	99 (73-110)	89 (77-102)	86 (76-95)	88,5 (72-101)	81 (68-93)	ns
E / A (Ratio)	2,2 (1,9-2,7)	1,9 (1,5-2,4)	1,9 (1,7-2,4)	3 (1,7-3,3)	1,9 (1,5-2,2)	2,0 (1,6-2,4)	1,5 (1,2-1,7)	1,6 (1,1-2,0)	ns
DT (msec)	120 (95-160)	127 (84-141)	121,5 (103-161)	133 (122-160)	138 (118-142)	143,5 (132-180)	141,5 (125-154)	148,5 (130-180)	ns
FS (%)	39 (30-43)	40,5 (32-48)	38 (34-47)	39 (31-45)	46 (34-54)	43 (40-47)	35 (31-40)	43 (36-47)	ns
HW (mm)	14 (12-15)	13 (12-15)	13 (11-15)	13 (12-16)	13 (11-14)	14 (12-15)	11 (11-14)	14 (13-14)	ns
IVRT (msec)	80 (63-93)	70 (58-93)	66,5 (52-86)	73 (68-90)	80 (72-90)	87 (80-96)	84,5 (73-93)	90 (74-102)	ns
IVS (mm)	12,5 (9-17)	14 (12-31)	14 (11-14)	13 (11-16)	13 (11-14)	12 (11-13)	12,5 (12-13)	14 (11-15)	ns
LVEDD (mm)	51 (47-53)	46,5 (41-51)	44 (42-28)	44 (39-49)	49,5 (45-56)	47 (46-54)	49 (43-52)	45 (42-52)	ns
LVESD (mm)	31 (28-34)	25 (24-33)	25 (24-29)	27 (23-30)	24 (22-33)	28 (26-31)	33 (28-35)	28 (23-29)	ns
LVPW (mm)	14 (11-17)	13 (12-13)	13 (11-17)	13,5 (13-16)	13 (11-14)	14 (12-15)	11,5 (11-14)	14 (12-14)	ns
RT (msec)	71,5 (62-80)	82* (79-85)	60 (53-98)	60 (56-85)	74 (67-81)	60,5* (55-65)	67 (57-70)	68,5 (63-71)	p=0,00001

Tabelle 8.2.4.a:

Korrelation der Immun- und Hämodynamikparameter der 18 Langzeitüberlebenden nach der LINEAREN REGRESSION

	CD3	CD4	CD8	CD71	CD3/ CD25	CD4/ CD45RO	CD14/ CD71	HLADR/ CD14	IL-6
APM	P=0,633 R=0,043	P=0,935 r=0,007	P=0,466 r=0,066	P=0,178 r=0,121	P=0,685 r= - 0,036	P=0,799 r= - 0,023	P=0,557 r= - 0,052	P=0,137 r= - 0,133	P=0,0632 r= - 0,2
CI	P=0,819 R=0,021	P=0,97 r=0,003	P=0,627 r=0,045	P=0,744 r= - 0,029	P=0,853 r= - 0,017	P=0,953 r= - 0,006	P=0,325 r= - 0,089	P=0,823 r=0,02	P=0,627 r= - 0,045
HZV	P=0,851 R=0,016	P=0,879 r= - 0,013	P=0,572 r=0,05	P=0,699 r= - 0,033	P=0,559 r= - 0,05	P=0,646 r= - 0,04	P=0,578 r= - 0,048	P=0,329 r=0,084	P=0,551 r=0,052
PAPM	P=0,079 R= - 0,2	P=0,0607 r= - 0,2	P=0,319 r= - 0,093	P=0,235 r=0,11	P=0,364 r= - 0,085	P=0,105 r= - 0,151	P=0,231 r= - 0,11	p=0,0186 r= - 0,215	P=0,665 r= - 0,04
PAPD	P=0,133 r= - 0,14	P=0,316 r= - 0,142	P=0,262 r= - 0,105	P=0,135 r=0,138	P=0,973 r= - 0,003	P=0,452 r= - 0,07	P=0,263 r= - 0,103	P=0,0324 r= - 0,2	P=0,572 r=0,053
PAPS	P=0,232 r= - 0,111	P=0,282 r= - 0,1	P=0,345 r= - 0,089	P=0,205 r=0,117	P=0,837 r=0,019	P=0,373 r= - 0,083	P=0,115 r= - 0,145	P=0,135 r= - 0,138	P=0,28 r= - 0,1
PCWP	P=0,737 r=0,03	P=0,347 r=0,084	P=0,853 r= - 0,017	P=0,128 r=0,135	P=0,0347 r=0,2	P=0,302 r=0,092	P=0,971 r=0,003	P=0,0081 r= - 0,23	P=0,467 r=0,065
PVR	P=0,609 r= - 0,048	P=0,23 r= - 0,112	P=0,651 r=0,042	P=0,483 r= - 0,65	P=0,237 r= - 0,11	P=0,262 r= - 0,104	P=0,888 r= - 0,013	P=0,44 r= - 0,0714	P=0,0596 r= - 0,2
RVEDD	P=0,837 R=0,019	P=0,778 r=0,027	P=0,8 r=0,024	P=0,313 r=0,095	P=0,285 r=0,101	P=0,588 r=0,052	P=0,211 r=0,118	P=0,284 r= - 0,101	P=0,203 r=0,121
RVSYS	P=0,157 R=0,142	P=0,108 r= - 0,162	P=0,401 r= - 0,085	P=0,185 r=0,132	P=0,572 r= - 0,057	P=0,242 r= - 0,118	P=0,0678 r= - 0,2	P=0,0144 r= - 0,24	P=0,519 r= - 0,065
SV	P=0,617 r= - 0,047	P=0,348 r= - 0,088	P=0,732 r=0,033	P=0,944 r= - 0,007	P=0,268 r= - 0,105	P=0,266 r= - 0,105	P=0,976 r= - 0,003	P=0,457 r=0,07	P=0,76 r= - 0,03
SVI	P=0,671 R=0,042	P=0,86 r=0,017	P=0,292 r=0,104	P=0,823 r= - 0,022	P=0,982 r=0,002	P=0,955 r=0,006	P=0,95 r= - 0,006	P=0,978 r= - 0,003	P=0,392 r= - 0,084

Tabelle 8.2.4.b:

Korrelation der Immun- und Hämodynamikparameter der 18 Langzeitüberlebenden nach der LINEAREN REGRESSION

	CRP	FIBRI- NOGEN	IgA	IgG	IgM	LEUKO- ZYTEN	NEUTR. GRAN.- ZYTEN	NK.- ZELLEN	LYMPH. ZYTEN	THROMB.- ZYTEN
APM	P=0,156 r= - 0,149	P=0,128 r= - 0,132	P=0,439 r= - 0,07	P=0,913 r= - 0,009	P=0,846 r=0,017	P=0,348 r= - 0,082	P=0,534 r= - 0,059	P=0,36 r=0,083	P=0,398 r= - 0,081	P=0,0461 r= - 0,2
CI	P=0,35 r= - 0,1	P=0,899 r= - 0,011	P=0,149 r= - 0,132	P=0,0092 r= - 0,24	P=0,335 r=0,089	P=0,24 r= - 0,104	P=0,459 r= - 0,071	P=0,55 r=0,055	P=0,649 r= - 0,044	P=0,548 r= - 0,053
HZV	P=0,414 r= - 0,082	P=0,568 r= - 0,048	P=0,746 r= - 0,028	P=0,0082 r= - 0,23	P=0,333 r=0,084	P=0,0144 r= - 0,2	P=0,0506 r= - 0,2	P=0,37 r=0,078	P=0,419 r= - 0,074	P=0,459 r= - 0,062
PAPM	P=0,237 r= - 0,128	P=0,463 r=0,066	P=0,795 r=0,024	P=0,738 r= - 0,031	P=0,353 r=0,087	P=0,0166 r=0,212	P=0,004 r=0,3	P=0,103 r= - 0,152	P=0,249 r= - 0,112	P=0,0816 r= - 0,2
PAPD	P=0,925 r= - 0,01	P=0,564 r=0,052	P=0,781 r=0,026	P=0,463 r=0,07	P=0,333 r=0,09	P=0,0011 r=0,3	P=0,0004 r=0,33	P=0,648 r= - 0,042	P=0,372 r= - 0,087	P=0,0 879 r= - 0,15
PAPS	P=0,0845 r= - 0,19	P=0,668 r=0,038	P=0,301 r=0,096	P=0,604 r= - 0,048	P=0,857 r=0,017	P=0,0471 r=0,18	P=0,0091 r=0,25	P=0,163 r= - 0,129	P=0,643 r= - 0,045	P=0,0715 r= - 0,2
PCWP	P=0,925 R=0,01	P=0,0767 r=0,2	P=0,297 r=0,093	P=0,323 r=0,09	P=0,403 r=0,075	P=0,0012 r=0,3	P=0,0001 r=0,4	P=0,239 r= - 0,105	P=0,0996 r=0,154	P=0,414 r= - 0,07
PVR	P=0,0259 r= - 0,24	P=0,0214 r= - 0,2	P=0,62 r= - 0,046	P=0,919 r=0,009	P=0,268 r=0,1	P=0,297 r=0,09	P=0,411 r=0,081	P=0,843 r=0,018	P=0,099 r= - 0,162	P=0,0503 r= - 0,2
RVEDD	P=0,587 R=0,06	P=0,232 r=0,109	P=0,352 r=0,09	P=0,74 r= - 0,031	P=0,568 r=0,054	P=0,309 r=0,093	P=0,149 r=0,143	P=0,692 r= - 0,038	P=0,268 r=0,11	P=0,487 r=0,063
RVSYS	P=0,329 r= - 0,117	P=0,631 r=0,047	P=0,337 r=0,096	P=0,691 r=0,04	P=0,662 r=0,044	P=0,197 r=0,126	P=0,0348 r=0,22	P=0,108 r= - 0,162	P=0,906 r= - 0,125	P=0,218 r= - 0,12
SV	P=0,628 r= - 0,052	P=0,542 r=0,056	P=0,707 r= - 0,036	P=0,09 r= - 0,16	P=0,992 r=0,001	P=0,0782 r= - 0,2	P=0,428 r= - 0,08	P=0,947 r=0,01	P=0,872 r= - 0,016	P=0,527 r=0,06
SVI	P=0,133 r= - 0,173	P=0,85 r=0,018	P=0,236 r= - 0,117	P=0,206 r= - 0,124	P=0,595 r=0,052	P=0,789 r= - 0,025	P=0,644 r=0,048	P=0,805 r=0,024	P=0,648 r=0,047	P=0,5 r=0,064

Tabelle 8.2.5. a:

Korrelation der Immun- und Echokardiographieparameter der 18 Langzeitüberlebenden nach der LINEAREN REGRESSION

	CD3	CD4	CD8	CD71	CD3/ CD25	CD4/ CD45RO	CD14/ CD71	HLADR/ CD14	IL-6
A	P=0,752 r= - 0,057	P=0,824 r= - 0,04	P=0,714 r= - 0,07	P=0,639 r= - 0,085	P=0,584 r= - 0,1	P=0,458 r= - 0,134	P=0,802 r=0,045	P=0,369 r= - 0,162	P=0,37 r= - 0,16
E	P=0,843 r= - 0,021	P=0,686 r=0,043	P=0,7 r= - 0,041	P=0,191 r=0,135	P=0,74 r=0,034	P=0,71 r=0,04	P=0,81 r=0,025	P=0,408 r=0,086	P=0,823 r= - 0,024
E/A	P=0,548 r= - 0,106	P=0,577 r= - 0,1	P=0,563 r= - 0,102	P=0,674 r=0,075	P=0,914 r= - 0,02	P=0,856 r= - 0,032	P=0,464 r= - 0,129	P=0,419 r=0,143	P=0,841 r=0,036
DT	P=0,362 r= - 0,1	P=0,484 r= - 0,07	P=0,34 r= - 0,1	p=0,0149 r= - 0,24	P=0,186 r= - 0,131	P=0,429 r= - 0,08	P=0,882 r= - 0,015	P=0,16 r=0,138	P=0,387 r= - 0,86
FS	p=0,05 r=0,23	P=0,163 r=0,166	P=0,0128 r=0,3	P=0,81 r=0,028	P=0,314 r=0,12	P=0,227 r=0,144	P=0,406 r=0,1	P=0,382 r=0,103	P=0,956 r=0,007
HW	P=0,321 r= - 0,148	P=0,225 r= - 0,18	P=0,546 r= - 0,1	P=0,196 r= - 0,187	P=0,271 r= - 0,164	P=0,0724 r= - 0,27	P=0,679 r=0,061	P=0,0059 r= - 0,4	P=0,333 r= - 0,143
IVRT	P=0,347 r=0,1	P=0,741 r=0,033	P=0,297 r=0,105	P=0,0437 r= - 0,2	P=0,828 r=0,022	P=0,982 r=0,002	P=0,345 r= - 0,1	P=0,992 r= - 0,001	P=0,0011 r= - 0,32
IVS	P=0,877 r=0,02	P=0,586 r=0,07	P=0,85 r= - 0,024	P=0,246 r= - 0,143	P=0,441 r=0,1	P=0,994 r= - 0,001	P=0,392 r= - 0,11	P=0,019 r= - 0,3	P=0,834 r= - 0,026
LVEDD	P=0,807 r=0,029	P=0,409 r=0,1	P=0,913 r= - 0,013	P=0,996 r=0,0005	P=0,473 r=0,085	P=0,304 r=0,121	P=0,195 r= - 0,15	P=0,616 r= - 0,058	P=0,0762 r= - 0,2
LVESD	P=0,206 r= - 0,151	P=0,515 r= - 0,1	P=0,093 r= - 0,2	P=0,802 r= - 0,03	P=0,609 r= - 0,061	P=0,669 r= - 0,051	P=0,141 r= - 0,172	P=0,26 r= - 0,133	P=0,225 r= - 0,144
LVPW	P=0,249 r= - 0,155	P=0,204 r= - 0,171	P=0,425 r= - 0,11	P=0,829 r= - 0,029	P=0,174 r= - 0,183	P=0,081 r= - 0,233	P=0,845 r=0,026	P=0,0549 r= - 0,25	P=0,093 r=0,222
RT	P=0,289 r=0,11	P=0,292 r=0,11	P=0,337 r=0,1	P=0,262 r=0,111	P=0,11 r=0,161	P=0,0191 r=0,23	P=0,126 r=0,152	P=0,719 r= - 0,036	P=0,0721 r=0,2

Tabelle 8.2.5. b:

Korrelation der Immun- und Echokardiographieparameter der 18 Langzeitüberlebenden nach der LINEAREN REGRESSION

	CRP	FIBRI- NOGEN	IgA	IgG	IgM	LEUKO- ZYTEN	NEUTR. GRAN.- ZYTEN	NK.- ZELLEN	LYMPH. ZYTEN	THROMB.- ZYTEN
A	P=0,612 r= - 0,114	P=0,844 r=0,34	P=0,596 r=0,1	P=0,74 r= - 0,06	P=0,856 r= - 0,033	P=0,501 r= - 0,116	P=0,813 r= - 0,044	P=0,4 r=0,152	P=0,33 r= - 0,182	P=0,71 r= - 0,064
E	P=0,533 r= - 0,08	P=0,389 r=0,09	P=0,43 r= - 0,082	P=0,345 r=0,1	P=0,31 r=0,11	P=0,442 r=0,08	P=0,625 r=0,05	P=0,4 r=0,09	P=0,14 r=0,162	P=0,155 r=0,143
E/A	P=0,74 r= - 0,073	P=0,544 r=0,103	P=0,388 r= - 0,153	P=0,369 r=0,159	P=0,752 r= - 0,056	P=0,708 r=0,064	P=0,892 r= - 0,025	P=0,943 r= - 0,013	P=0,15 r=0,26	P=0,0612 r=0,31
DT	P=0,589 r= - 0,065	P=0,297 r= - 0,1	P=0,552 r= - 0,06	P=0,105 r= - 0,161	P=0,454 r= - 0,074	P=0,0003 r= - 0,33	P=0,0163 r= - 0,25	P=0,0755 r=0,2	P=0,416 r= - 0,086	P=0,863 r=0,016
FS	P=0,937 r= - 0,01	P=0,243 r= - 0,133	P=0,916 r= - 0,012	P=0,233 r= - 0,14	P=0,986 r=0,002	P=0,25 r= - 0,131	P=0,725 r= - 0,043	P=0,761 r=0,037	P=0,172 r=0,17	P=0,645 r= - 0,053
HW	P=0,308 r= - 0,2	P=0,699 r=0,054	P=0,499 r= - 0,1	P=0,412 r= - 0,12	P=0,37 r= - 0,131	P=0,4 r= - 0,12	P=0,727 r=0,054	P=0,801 r=0,038	P=0,042 r= - 0,31	P=0,238 r= - 0,165
IVRT	P=0,0007 r= - 0,4	P=0,0002 r= - 0,35	P=0,762 r= - 0,03	P=0,303 r= - 0,103	P=0,524 r=0,064	P=0,108 r= - 0,153	P=0,544 r= - 0,065	P=0,788 r=0,027	P=0,238 r= - 0,126	P=0,0016 r= - 0,3
IVS	P=0,434 r= - 0,118	P=0,866 r=0,02	P=0,807 r= - 0,03	P=0,242 r=0,145	P=0,699 r=0,048	P=,00001 r=0,5	P=0,0008 r=0,42	P=0,918 r= - 0,013	P=0,703 r=0,05	P=0,255 r= - 0,136
LVEDD	P=0,149 r= - 0,205	P=0,482 r= - 0,08	P=0,623 r=0,057	P=0,646 r=0,053	P=0,351 r=0,108	P=0,971 r=0,004	P=0,621 r= - 0,06	P=0,0353 r=0,25	P=0,171 r=0,17	P=0,0142 r= - 0,27
LVESD	P=0,428 r= - 0,113	P=0,855 r=0,02	P=0,546 r=0,071	P=0,185 r=0,156	P=0,437 r=0,1	P=0,37 r=0,1	P=0,968 r= - 0,005	P=0,228 r=0,144	P=0,861 r= - 0,021	P=0,0444 r= - 0,27
LVPW	P=0,0193 r=0,4	P=0,05 r=0,25	P=0,461 r=0,1	P=0,967 r= - 0,005	P=0,544 r= - 0,081	P=0,121 r= - 0,2	P=0,584 r= - 0,076	P=0,456 r= - 0,101	P=0,465 r= - 0,101	P=0,61 r=0,065
RT	P=0,303 r=0,12	P=0,302 r=0,1	P=0,95 r=0,01	P=0,667 r= - 0,043	P=0,541 r= - 0,061	P=,00001 r=0,42	P=0,001 r=0,33	P=0,609 r= - 0,051	P=0,245 r=0,12	P=0,594 r=0,051

Tabelle 8.2.6.a:

Vergleich der Immun- und Hämodynamikparameter der 18 Langzeitüberlebenden durch den MANN-WHITNEY-TEST

(Zweiteilung der Hämodynamik-Parameter durch Mittelwertbildung der Mediane der 8 Abnahmezeitpunkte aller Patienten in gesündere und kränkere Hälften; erhöhte ↑- oder erniedrigte ↓ Werte in der kränkeren Hälfte)

KRÄNKERE HÄLFTE ↓	CD3	CD4	CD8	CD71	CD3/ CD25	CD4/ CD45RO	CD14/ CD71	HLADR/ CD14	IL-6
APM ≥99 (mmHg)	P=0,815	P=0,776	P=0,951	P=0,241	P=0,952	P=0,55	P=0,392	↓ P=0,053	P=0,371
CI ≤ 3,0 (l/min/m ²)	P=0,248	P=0,448	P=0,152	P=0,677	P=0,433	P=0,549	↑ p=0,0261	P=0,739	P=0,207
HZV ≤ 5,8 (l/min)	P=0,733	P=0,934	P=0,512	P=0,371	P=0,789	P=0,618	P=0,421	P=0,671	P=0,489
PAPM ≥ 19 (mmHg)	P=0,514	P=0,703	P=0,567	P=0,233	P=0,897	P=0,765	P=0,173	↓ P=0,0396	P=0,365
PAPD ≥ 10 (mmHg)	P=0,253	P=0,458	P=0,212	↑ P=0,0029	P=0,956	P=0,714	P=0,661	↓ P=0,0417	↑ P=0,0256
PAPS ≥ 27 (mmHg)	P=0,131	P=0,181	P=0,228	↑ P=0,0631	P=0,409	P=0,228	P=0,296	P=0,709	↑ P=0,0124
PCWP ≥ 10 (mmHg)	P=0,553	P=0,996	P=0,368	↑ P=0,0456	P=0,425	P=0,967	P=0,404	↓ P=0,0497	↑ P=0,0155
PVR ≥ 114 (dyn-sec-cm ⁻⁵)	P=0,644	P=0,726	P=0,793	P=0,938	P=0,667	P=0,818	P=0,475	↓ P=0,09	P=0,415
RVEDD ≥ 5,5 (mmHg)	P=0,67	P=0,921	P=0,601	P=0,139	P=0,421	P=0,977	P=0,768	P=0,208	↑ P=0,0218
RVSYS ≥ 30 (mmHg)	↓ P=0,0677	↓ P=0,0646	P=0,235	↑ P=0,0555	P=0,197	P=0,1	P=0,126	P=0,223	↑ P=0,0295
SV ≤ 65 (ml)	P=0,372	P=0,439	P=0,423	P=0,439	P=0,594	P=0,393	P=0,37	P=0,829	P=0,509
SVI ≥ 34 (l/min/m ²)	P=0,989	P=0,864	P=0,422	P=0,93	P=0,895	P=0,801	↓ P=0,0794	P=0,686	P=0,136

Tabelle 8.2.6. b:

Vergleich der Immun- und Hämodynamikparameter der 18 Langzeitüberlebenden durch den MANN-WHITNEY-TEST

(Zweiteilung der Hämodynamik-Parameter durch Mittelwertbildung der Mediane der 8 Abnahmezeitpunkte aller Patienten in gesündere und kränkere Hälften; erhöhte ↑- oder erniedrigte ↓ Werte in der kränkeren Hälfte)

KRÄNKERE HÄLFTE ↓	CRP	FIBRI- NOGEN	IgA	IgG	IgM	LEUKO- ZYTEN	NEUTR. GRAN.- ZYTEN	NK.- ZELLEN	LYMPH. ZYTEN	THROMB.- ZYTEN
APM ≥99 (mmHg)	P=0,303	P=0,31	P=0,39	P=0,99	P=0,75	P=0,47	P=0,948	P=0,386	P=0,446	P=0,145
CI ≤ 3,0 (l/min/m ²)	P=0,231	P=0,746	P=0,589	P=0,141	P=0,185	P=0,455	P=0,274	↓ P=0,029	P=0,781	P=0,799
HZV ≤ 5,8 (l/min)	P=0,439	P=0,662	P=0,738	P=0,325	P=0,495	↑ P=0,017	↑ P=0,004	↓ P=0,056	P=0,426	P=0,974
PAPM ≥ 19 (mmHg)	P=0,288	P=0,132	P=0,963	P=0,566	P=0,954	P=0,552	P=0,196	P=0,254	P=0,545	P=0,445
PAPD ≥ 10 (mmHg)	P=0,387	↑ P=0,0526	P=0,369	↑ P=0,0353	P=0,108	↑ P=0,0038	↑ P=0,0078	P=0,558	P=0,955	P=0,684
PAPS ≥ 27 (mmHg)	P=0,597	↑ P=0,0933	P=0,233	P=0,789	P=0,572	P=0,229	P=0,122	↓ P=0,0334	P=0,889	P=0,563
PCWP ≥ 10 (mmHg)	P=0,426	↑ P=0,0485	P=0,318	P=0,336	P=0,352	P=0,276	P=0,149	P=0,235	P=0,601	P=0,275
PVR ≥ 114 (dyn-sec-cm ⁻⁵)	P=0,511	P=0,196	P=0,745	P=0,517	↑ P=0,0502	P=0,305	P=0,316	P=0,724	P=0,186	P=0,104
RVEDD ≥ 5,5 (mmHg)	P=0,669	↑ P=0,0193	P=0,622	P=0,384	P=0,926	P=0,36	P=0,155	P=0,504	P=0,542	P=0,192
RVSYS ≥ 30 (mmHg)	P=0,806	P=0,157	P=0,849	P=0,752	P=0,341	↑ P=0,0454	↑ P=0,0504	↓ P=0,0083	P=0,953	P=0,888
SV ≤ 65 (ml)	P=0,663	P=0,907	P=0,366	P=0,979	P=0,723	P=0,886	P=0,859	P=0,698	P=0,556	P=0,362
SVI ≥ 34 (l/min/m ²)	P=0,15	P=0,351	P=0,475	P=0,812	P=0,338	P=0,661	P=0,522	P=0,974	P=0,638	P=0,781

Tabelle 8.2.7. a:

Vergleich der Immun- und Echokardiographieparameter der 18 Langzeitüberlebenden durch den MANN-WHITNEY-TEST

(Zweiteilung der Hämodynamik-Parameter durch Mittelwertbildung der Mediane der 8 Abnahmezeitpunkte aller Patienten in gesündere und kränkere Hälften; erhöhte ↑- oder erniedrigte ↓ Werte in der kränkeren Hälfte)

KRÄNKERE HÄLFTE ↓	CD3	CD4	CD8	CD71	CD3/ CD25	CD4/ CD45RO	CD14/ CD71	HLADR/ CD14	IL-6
A ≥ 45 (m/sec)	P=0,662	P=0,841	P=0,536	P=0,381	P=0,869	P=0,61	P=0,466	P=0,942	P=0,266
E ≤ 88 (m/sec)	P=0,729	P=0,677	P=0,509	P=0,129	P=0,641	P=0,939	P=0,458	P=0,638	↑ P=0,045
E/A ≤ 2,0	P=0,877	P=0,849	P=0,877	P=0,479	P=0,783	P=0,459	P=0,692	P=0,134	P=0,691
DT ≤ 134 (msec)	P=0,552	P=0,789	P=0,369	↑ P=0,0306	P=0,397	P=0,984	P=0,12	P=0,121	↑ P=0,06
FS ≤ 40 (%)	P=0,136	P=0,506	↓ P=0,023	P=0,107	P=0,66	P=0,349	P=0,914	P=0,519	P=0,511
HW ≥ 13 (mm)	P=0,193	P=0,114	P=0,539	↓ P=0,074	P=0,272	↓ P=0,074	P=0,379	↓ P=0,043	P=0,189
IVRT ≤ 79 (msec)	P=0,615	P=0,863	P=0,696	P=0,254	P=0,474	P=0,775	P=0,524	P=0,394	↑ P=0,037
IVS ≥ 13 (mm)	↓ P=0,0504	P=0,111	↓ P=0,0651	P=0,129	P=0,239	↓ P=0,0737	↓ P=0,0153	↓ P=0,0002	P=0,236
LVEDD ≤ 47 (mm)	P=0,188	P=0,103	P=0,209	P=0,946	P=0,133	P=0,107	P=0,967	P=0,97	P=0,481
LVESD ≤ 28 (mm)	P=0,416	P=0,705	P=0,192	P=0,202	P=0,808	P=0,883	P=0,178	P=0,922	P=0,503
LVPW ≥ 13 (mm)	P=0,109	↓ P=0,0299	P=0,368	P=0,576	↓ P=0,0373	↓ P=0,0411	P=0,933	↓ P=0,0573	P=0,667
RT ≥ 68 (msec)	P=0,962	P=0,747	P=0,804	P=0,779	P=0,815	P=0,257	P=0,544	P=0,611	P=0,263

Tabelle 8.2.7. b:

Vergleich der Immun- und Echokardiographieparameter der 18 Langzeitüberlebenden durch den MANN-WHITNEY-TEST

(Zweiteilung der Hämodynamik-Parameter durch Mittelwertbildung der Mediane der 8 Abnahmezeitpunkte aller Patienten in gesündere und kränkere Hälften; erhöhte ↑- oder erniedrigte ↓ Werte in der kränkeren Hälfte)

KRÄNKERE HÄLFTE ↓	CRP	FIBRI- NOGEN	IgA	IgG	IgM	LEUKO- ZYTEN	NEUTR. GRAN.- ZYTEN	NK.- ZELLEN	LYMPH. ZYTEN	THROMB.- ZYTEN
A ≥ 45 (m/sec)	P=0,416	P=0,726	P=0,535	P=0,202	P=0,985	P=0,975	P=0,839	P=0,362	P=0,556	P=0,924
E ≤ 88 (m/sec)	P=0,406	P=0,244	P=0,332	P=0,375	P=0,969	P=0,462	P=0,989	P=0,972	P=0,147	↓ P=0,078
E/A ≤ 2,0	P=0,359	P=0,772	P=0,448	P=0,263	P=0,629	P=0,879	P=0,451	P=0,863	↓ P=0,079	P=0,165
DT ≤ 134 (msec)	P=0,244	P=0,136	P=0,116	↑ P=0,069	P=0,796	↑ P=0,0128	P=0,313	P=0,479	P=0,507	P=0,556
FS ≤ 40 (%)	P=0,539	P=0,735	P=0,452	P=0,286	P=0,581	P=0,902	P=0,577	P=0,813	P=0,632	P=0,772
HW ≥ 13 (mm)	P=0,48	P=0,767	P=0,21	P=0,284	P=0,436	P=0,815	P=0,571	P=0,458	↓ P=0,055	P=0,112
IVRT ≤ 79 (msec)	↑ P=0,0009	↑ P=0,001	P=0,652	P=0,199	P=0,123	P=0,252	P=0,928	P=0,453	P=0,204	↑ P=0,0011
IVS ≥ 13 (mm)	P=0,763	P=0,187	P=0,273	P=0,189	P=0,202	P=0,598	P=0,429	P=0,316	P=0,284	P=0,234
LVEDD ≤ 47 (mm)	P=0,241	P=0,259	P=0,987	P=0,718	P=0,343	P=0,124	P=0,232	P=0,215	↓ P=0,0031	P=0,378
LVESD ≤ 28 (mm)	P=0,284	P=0,902	P=0,536	P=0,629	P=0,243	P=0,445	P=0,439	P=0,498	P=0,636	P=0,262
LVPW ≥ 13 (mm)	P=0,754	P=0,995	P=0,317	P=0,237	P=0,957	P=0,122	P=0,821	P=0,161	↓ P=0,0729	↓ P=0,0581
RT ≥ 68 (msec)	P=0,269	P=0,721	P=0,594	P=0,505	P=0,903	↑ P=0,0029	↑ P=0,0061	P=0,911	P=0,613	P=0,688

