

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Günter Breithardt -  
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Hans Hermann Scheld -

**Ein Vergleich des Verlaufs von gleichgeschlechtlich  
herztransplantierten mit gegengeschlechtlich  
herztransplantierten Männern – mögliche Einflüsse des  
Chimärismus**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Reiners, Daniel

aus Münster

2006

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt

1. Berichterstatterin: Frau Univ.-Prof. Dr. Sigrid Nikol

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Markus Rothenburger

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie)  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Günter Breithardt -  
Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Hans Hermann Scheld -  
Referentin: Frau Univ.-Prof. Dr. Sigrid Nikol  
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Markus Rothenburger

### **ZUSAMMENFASSUNG**

#### **Ein Vergleich des Verlaufs von gleichgeschlechtlich herztransplantierten mit gegengeschlechtlich herztransplantierten Männern – mögliche Einflüsse des Chimärismus**

Reiners  
Daniel

In Bezug auf das Überleben transplantierte Herzen ist der Vorteil des männlichen Geschlechts sowohl des Spenderorgans als auch des Empfängers durchaus bekannt. In diesem Zusammenhang werden sowohl hämodynamische als auch immunologische Ursachen diskutiert. Jedoch beschäftigen sich die wenigsten der zahlreichen Studien zum Thema Herztransplantation mit den eventuellen Besonderheiten von gleich- bzw. gegengeschlechtlich transplantierten Männern im Langzeitverlauf und dem expliziten Vergleich derselben.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde deshalb unter Verwendung der bei der Nachsorge von 57 im Zeitraum von 1990 bis 2002 in Münster orthotop gegengeschlechtlich herztransplantierten Männern gewonnenen Daten ein Vergleich mit den 179 im gleichen Zeitraum orthotop gleichgeschlechtlich herztransplantierten Männern durchgeführt.

Erstere weisen eine im Vergleich zu letzteren geringere mittlere Überlebenszeit auf (8,15 vs. > 12,90 Jahre). In engem Zusammenhang damit steht die Erkenntnis, dass die echokardiographisch kleineren Frauenherzen häufiger Abstoßungen höherer Grade erlitten, die innerhalb des ersten Quartals nach Transplantation häufiger als in den übrigen Quartalen des ersten postoperativen Jahres auftraten. Sowohl echokardiographisch funktionelle Unterschiede als auch signifikante Differenzen bzgl. der applizierten Dosis der Immunsuppressiva bzw. der Entzündungsparameter ließen sich zu keinem Zeitpunkt finden.

In der Zusammenschau all dieser Beobachtungen unterstützt diese Arbeit die These immunologisch bedingter Ursachen für den Unterschied im Überleben der gleich- bzw. gegengeschlechtlich herztransplantierten Männer.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2006

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1 EINLEITUNG.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
1.1 Ziele dieser Arbeit.....	1
1.2 Die Herztransplantation früher und heute.....	4
1.3 Chimärismus .....	5
<b><u>2 PATIENTEN, METHODEN UND GRUNDLAGEN .....</u></b>	<b><u>9</u></b>
2.1 Patientenkollektiv .....	9
2.2 Datenakquisition .....	9
2.3 Datenverarbeitung und Statistik .....	12
2.4 Abstoßung.....	15
2.4.1 Molekulare Vorgänge bei einer Abstoßung .....	15
2.4.2 Formen der Abstoßung .....	16
2.4.3 Immunsuppressiva.....	17
2.4.4 Diagnostik der Abstoßung.....	19
<b><u>3 ERGEBNISSE.....</u></b>	<b><u>22</u></b>
3.1 Das Patientenkollektiv .....	22
3.2 Vergleich von Männern mit weiblichem Herz und Männern mit männlichem Herz.....	24
3.2.1 Überlebenszeiten .....	24
3.2.2 Laborparameter .....	25
3.2.3 Medikamente .....	26
3.2.4 Elektrokardiogramm.....	27
3.2.5 Echokardiographie.....	28
3.2.6 Biopsien.....	34
3.3 Subgruppenanalyse: DCM- bzw. KHK-Patienten.....	37
3.3.1 Überlebenszeiten .....	37
3.3.2 Medikamente .....	37
3.3.3 Elektrokardiogramm.....	39
3.3.4 Echokardiographie.....	40
3.3.5 Biopsien.....	41
3.4 Exkurs 1: Vergleich von ehemals an DCM bzw. an KHK Erkrankten in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz.....	43
3.4.1 Alter.....	43
3.4.2 Überlebenszeiten .....	43
3.4.3 Medikamente .....	45
3.4.4 Vergleich der nach Alter getrennten Gruppen .....	45
3.5 Exkurs 2: Verlaufsstudie in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz.....	47
3.5.1 Laborparameter .....	47
3.5.2 Medikamente .....	48

---

3.5.3 Elektrokardiogramm.....	51
3.5.4 Echokardiographie.....	51
3.5.5 Linksherzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie).....	53
3.5.6 Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	53
3.5.7 Biopsieergebnisse.....	54
<b><u>4 DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>58</u></b>
4.1 Das Patientenkollektiv.....	58
4.2 Vergleich von Männern mit weiblichem Herz und Männern mit männlichem Herz.....	59
4.2.1 Überlebenszeiten.....	59
4.2.2 Abstoßungen.....	61
4.2.3 Echokardiographie und Elektrokardiogramm.....	62
4.2.4 Bewertung.....	63
4.3 Subgruppenanalyse: DCM- bzw. KHK-Patienten.....	63
4.4 Exkurs 1: Vergleich von ehemals an DCM bzw. an KHK Erkrankten in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz.....	64
4.5 Exkurs 2: Verlaufsstudie in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz.....	67
4.5.1 Medikamente.....	67
4.5.2 Herzfunktion und -morphologie charakterisierende Parameter.....	69
4.6 Grenzen der Studie.....	73
4.7 Zusammenfassung und Fazit.....	73
<b><u>5 LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>76</u></b>
<b><u>6 CURRICULUM VITAE .....</u></b>	<b><u>83</u></b>
<b><u>7 DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>84</u></b>
<b><u>8 ANHANG: VERZEICHNIS ERHOBENER PARAMETER.....</u></b>	<b><u>I</u></b>
8.1 Echokardiographie.....	I
8.2 Linksherzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie).....	II
8.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung (Einschwemmkatheter).....	III

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziele dieser Arbeit

Eine Verlängerung der Überlebenszeit herztransplantierte Patienten ist der große Erfolg der Entwicklungen der letzten Jahrzehnte (51). Gerade dadurch ergeben sich neue, zuvor nicht gekannte Probleme, die Studien zum Langzeitverlauf notwendig machen. Davon gibt es allerdings bisher nur eine eingeschränkte Anzahl, insbesondere jedoch keine Studie, die sich mit den eventuellen Besonderheiten von gleich- bzw. gegengeschlechtlich transplantierten Männern und dem expliziten Vergleich des Langzeitverlaufs derselben beschäftigt. Ein solcher Vergleich war deshalb das Ziel der vorliegenden Arbeit, die dabei vor allem nachfolgende ausgewählte Aspekte berücksichtigt.

Der Einfluss des Geschlechts von Spender und Empfänger und der Übereinstimmung von Spender- und Empfängergeschlecht war Gegenstand vieler Studien. Deren Ergebnisse sind sehr widersprüchlich: Während einige Studien sowohl bei transplantierten Männern als auch Frauen den von der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) konstatierten negativen Einfluss eines weiblichen Spenderorgans bestätigen (34; 53), kommen andere zu dem Schluss, dass nicht das Geschlecht allein, sondern erst die Nicht-Übereinstimmung von Spender- und Empfängergeschlecht zu Nachteilen führt (23; 39; 43). Die Autoren der beiden letztgenannten Studien empfehlen daher sogar, die Übereinstimmung von Spender- und Empfängergeschlecht als zusätzliches Kriterium für die Organzuteilung zu definieren (39; 43). Solche geschlechtsabhängigen Effekte sind auch bei Nieren- und Lebertransplantationen bekannt (60). Zwei weitere auf Herztransplantationen bezogene Studien hingegen sehen weder im Geschlecht allein noch in dessen fehlender Übereinstimmung Nachteile (10; 49). Auch wenn es in dieser Arbeit aufgrund der fehlenden Vergleichsmöglichkeit mit entsprechenden weiblichen Patienten – bedingt durch zu geringe Fallzahlen – nicht möglich ist, eine der Auffassungen, das weibliche Geschlecht allein bzw. eine fehlende Übereinstimmung im Geschlecht sei für Nachteile im Überleben verantwortlich, zu erhärten, so kann durch den möglichen Vergleich im Überleben von gleich- und gegengeschlechtlich transplantierten Männern immerhin ein etwaiger diesbezüglicher Unterschied eruiert werden mit

dem Ziel, die Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien zu bestätigen oder zu entkräften.

Bei der Suche nach den Gründen für die Nachteile von Frauenherzen bzw. der Nicht-Übereinstimmung von Spender- und Empfängergeschlecht spielen sowohl hämodynamische Argumente, das weibliche Herz sei in der Regel zu klein, um das für einen Mann notwendige Herzzeitvolumen aufzubringen (23; 59), als auch immunologische Überlegungen (36; 43; 47) eine Rolle. Vertreter der letzteren Theorie sprechen dem weiblichen Organismus eine größere immunologische Kompetenz bzw. dem weiblichen Transplantat eine höhere Antigenität zu, die sich in Form häufigerer Abstoßungen akuter und chronischer Art zeigen. Um dies bei den in Münster transplantierten Männern nachzuprüfen, sollten die Häufigkeit und Schwere der Abstoßungen bei gleich- und gegengeschlechtlich Transplantierten sowie deren zeitliche Verteilung innerhalb des ersten postoperativen Jahrs festgestellt und entsprechende Vergleiche durchgeführt werden. Außerdem sollten zur Beurteilung der hämodynamischen Situation die bei der Echokardiographie erhobenen Parameter der beiden Gruppen miteinander verglichen werden. Vergleiche von EKG- und Labordaten sowie von Medikamentendosen komplettieren die Untersuchung. Ein derartiger Vergleich von Männern mit Männerherz und solchen mit Frauenherz ist nach dem Kenntnisstand des Verfassers bisher noch nicht durchgeführt worden.

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) als zur Transplantation führende Erkrankung wird von der ISHLT als Risikofaktor für die Ein-, Fünf- und Zehnjahres-Sterblichkeit angegeben (erstes nicht mehr für die kürzlich transplantierten Patienten) (51). Verschiedene Studien bestätigen dies (1; 33), andere widersprechen dem (23). Der Annahme, KHK-Patienten liefen größere Gefahr, erneut an einer KHK des Transplantats zu erkranken, und dem Hinweis auf deren bei Transplantation ohnehin schon höheres Durchschnittsalter steht die These gegenüber, Herz-Antikörper und Alterationen im Immunsystem könnten bei den an Kardiomyopathie Erkrankten zu frühzeitigem Versterben führen. Ein Ziel dieser Arbeit lag darin, im Rahmen einer Subgruppenanalyse Unterschiede zwischen gleich- und gegengeschlechtlich Transplantierten innerhalb der Kollektive der ehemals an KHK bzw. der an Dilatativer Kardiomyopathie (DCM) Er-

kranken zu suchen. Im Rahmen eines Exkurses sollte ferner innerhalb des Kollektivs der gegengeschlechtlich transplantierten Männer ein direkter Vergleich der ehemals an KHK bzw. der an DCM Erkrankten durchgeführt werden.

Außerdem sollten im Rahmen einer Verlaufsstudie innerhalb des Kollektivs der gegengeschlechtlich transplantierten Männer Untersuchungen zu folgenden Fragestellungen durchgeführt werden:

Ein transplantiertes Herz ist zwangsläufig von den Einflüssen des autonomen Nervensystems abgekoppelt, da die Nervenverbindungen bei der Organentnahme durchtrennt und bei der Transplantation nicht operativ wiederhergestellt werden können (42). Es herrscht jedoch Einigkeit darüber, dass innerhalb der ersten drei bis fünf Jahre nach Transplantation eine partielle Reinnervation des Herzens mit regionalen Unterschieden in Bezug auf ihr Ausmaß stattfinden kann (55). Auch wenn der anatomische Nachweis von Nervenendigungen nicht zwangsläufig eine funktionelle Relevanz impliziert (5), so liegen doch Hinweise auf klinische Veränderungen durch eine solche Reinnervation vor (44). Durch die Untersuchung der Entwicklung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und anderer die Herzfunktion und -morphologie charakterisierender Parameter sollte diese These der Reinnervation des Herzens gestützt oder entkräftet werden.

Die Funktion des Herzens wird jedoch nicht nur durch eine mögliche Reinnervation verbessert, sondern auch durch die Effekte der mit den Jahren entstehenden Transplantatvaskulopathie eingeschränkt. Wandbewegungsstörungen und eine daraus resultierende geringere Ejektionsfraktion stehen mit ihr in Zusammenhang (9; 50). Zusätzlich führt die nahezu universal auftretende, hauptsächlich durch die Verwendung von Cyclosporin A induzierte Hypertonie zu hämodynamischen Verhältnissen, die sich von denen nicht transplantierte Patienten deutlich unterscheiden (17). Ob dabei Veränderungen im zeitlichen Verlauf auftreten, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Einige Autoren stellten solche Veränderungen in einzelnen Parametern fest (50), andere zeigten einen sehr stabilen Verlauf dieser Werte (57).

Nach jeder Transplantation ist eine Immunsuppression vonnöten, die in Münster bei fast allen in dieser Arbeit berücksichtigten Patienten aus einer Dreifachkombination von Cyclosporin A, Azathioprin und Corticosteroiden bestand. Hierbei gilt das Prinzip, die jeweilige Dosis für eine ausreichende Abstoßungsprävention so hoch wie nötig, zur größtmöglichen Verhinderung von Infektionen und unerwünschten Wirkungen der Medikamente aber so niedrig wie möglich zu halten. Nach der anfänglichen Induktionstherapie werden die Dosen im Verlauf der ersten Jahre nach Transplantation auf ein Niveau gesenkt, das dem genannten Prinzip entspricht (42). Ob eine Reduzierung der Werte auch im Langzeitverlauf noch durchgeführt werden konnte, sollte in dieser Arbeit ebenfalls festgestellt werden.

Die unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva erfordern in aller Regel eine zusätzliche Medikation, beispielsweise zur Blutdrucksenkung. Je nach weiteren Begleiterkrankungen müssen noch andere Medikamente eingenommen werden. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob die Verwendung bzw. die Anzahl dieser Präparate im zeitlichen Verlauf Veränderungen aufweist.

### **1.2 Die Herztransplantation früher und heute**

Die Geschichte der Herztransplantation (HTx) beim Menschen erreichte am 3. Dezember 1967 ihren ersten Höhepunkt, als Prof. Dr. Christiaan Barnard im Groote Schuur Hospital in der südafrikanischen Hauptstadt Kapstadt dem ersten Menschen ein allogenes Herz transplantierte (3). Der Tod des Spenders galt in diesem Fall als gesichert, als das Elektrokardiogramm über fünf Minuten keine Aktivität gezeigt hatte und weder spontane Atembewegungen zu erkennen noch jegliche Reflexe auszulösen waren. Eine sehr kurze Ischämiezeit von nur sieben Minuten bei Normothermie und 14 Minuten bei 22 °C konnte dadurch garantiert werden, dass Spender und Empfänger in benachbarten Operationssälen lagen und die Koronararterien direkt nach Entnahme des Spenderherzens über einen Perfusionsschlauch, der im weiteren Verlauf der Operation nur kurz entfernt werden musste, mit dem Blut des Empfängers durchblutet wurden. Die Immunsuppression erfolgte neben der Medikation mit Cortison und Azathioprin auch durch lokale Bestrahlung des Herzens innerhalb der ersten neun Tage nach Transplantation.

In den mehr als 35 Jahren seit diesem Ereignis hat sich vieles verändert. Die Feststellung des Todes und des Rechts zur Organentnahme erfolgt nach strengen Kriterien, die in Deutschland im seit 1997 existierenden Transplantationsgesetz festgelegt sind (42). Die Organzuteilung erfolgt hierzulande über die 1967 gegründete Eurotransplant International Foundation, deren Zuständigkeitsbereich sich von den Beneluxstaaten über Deutschland und Österreich seit dem Jahre 2000 auch bis nach Slowenien erstreckt, so dass eine Bevölkerung von etwa 118 Millionen Menschen abgedeckt ist (48). Diese Ausdehnung impliziert die Toleranz von teils stundenlangen Ischämiezeiten. Eine Bestrahlung des Herzens zwecks Immunsuppression wird nicht mehr durchgeführt; meist wird diese vielmehr durch eine Dreifach-Kombination von immunsuppressiv wirksamen Medikamenten erreicht. In verschiedenen Registern werden sämtliche Daten rund um die Herztransplantation gesammelt, von denen das der ISHLT wohl das größte ist. Viele Studien, deren Anzahl gemäß der Medline-Recherche in Pubmed bei weit über 20.000 liegt, wurden seit dem Erfolg Barnards veröffentlicht, um neue Entwicklungen kundzutun, Risikofaktoren zu ermitteln und so eine stetige Verbesserung des Patientenüberlebens zu erreichen. So gehören laut dem 21. offiziellen Bericht der ISHLT über die Herztransplantation bei Erwachsenen aus dem Jahre 2004 schon seit Jahren u. a. ein höheres Empfänger- wie auch Spenderalter, eine längere Ischämiezeit des Organs, hohe Bilirubin- und Kreatininwerte des Empfängers, eine niedrige Anzahl an Transplantationen im Transplantationszentrum und eine Nicht-Übereinstimmung des CMV-Status (Empfänger negativ, Spender positiv) zu den signifikanten Risikofaktoren für die Einjahres-Letalität (51). Nur für die Gruppe der in den Jahren 1995-1998 Transplantierten, nicht aber für diejenigen Patienten, die in den Jahren 1999-2002 ihr Organ erhielten, gilt dem Bericht zufolge ein weibliches Spenderorgan als signifikanter Risikofaktor. Für die Fünfjahres-Letalität gilt das Spender- wie auch das Empfängergeschlecht dagegen nicht als ein solcher.

### 1.3 Chimärismus

Ebenso wie das literarische Stilmittel des Chiasmus gründet sich der Begriff Chimärismus etymologisch auf den griechischen Buchstaben  $\chi$  (chi), der Ähnlichkeit mit einem Kreuz hat (12). In der griechischen Mythologie waren die Chimäre Monster, die eine

Kreuzung mehrerer Tierarten darstellten und aus einem Teil Löwe, einem anderen Teil Ziege und einem drittem Teil Schlange bestanden. Auch teils tierische, teils menschliche Ungeheuer sind dort geläufig, von denen der Minotaurus das vielleicht bekannteste ist. Der naturwissenschaftlich gebrauchte Begriff Chimärismus hat in diesen griechischen Sagen seine Wurzeln (7).

Chimärismus gibt es beim Menschen z. B. als Migration fetaler Zellen ins mütterliche Blut während der Schwangerschaft. Auch bei transplantierten Patienten ist eine wechselseitige Migration von Zellen des Empfängers und solchen des Transplantats bekannt; man ging lange davon aus, dass es sich dabei ausschließlich um hämatolymphopoiatische und immunkompetente Zellen handelt (7).

Quaini et al. waren die ersten, die die Migration primitiver Empfängerzellen in das transplantierte menschliche Herz und deren Fähigkeit zur Proliferation und Differenzierung zu Myozyten und anderen Zellen beschrieben haben (40). In acht weiblichen Herzen, die männlichen Empfängern transplantiert worden waren, wiesen sie durch Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) des Y-Chromosoms nach, dass 14-20 % der Myozyten, Arteriolen und Kapillaren aus männlichen Zellen bestanden, die sich nur aus primitiven und Vorläuferzellen des Empfängers entwickelt haben konnten und ohne Markierung des Y-Chromosoms nicht von anderen Zellen zu unterscheiden waren. Interessant ist auch die Beobachtung, dass der höchste Grad an Chimärismus in denjenigen Herzen zu finden war, deren Empfänger früh nach Transplantation (innerhalb der ersten 4-28 Tage) verstarben, der niedrigste Grad aber in im zweiten Jahr nach Transplantation untersuchten Organen (393-552 Tage) auftrat. Die Hypothese liegt somit nahe, dass Chimärismus besonders an Orten auftritt, die mechanisch oder auch durch Abstoßungsreaktionen geschädigt und durch primitive und Vorläuferzellen des Empfängers repariert wurden.

Laflamme et al. konnten in ihrer Studie das Phänomen des Chimärismus in vier von fünf untersuchten Herzen bestätigen, jedoch in weitaus geringerem Ausmaß: Sie gaben einen durchschnittlichen Anteil von 0,04 % der Myozyten an, die ein Y-Chromosom aufwiesen (26). Auch wenn die Herzen zu wesentlich späteren Zeitpunkten nach Trans-

plantation untersucht wurden und dies gemäß den Ergebnissen von Quaini et al. ein möglicher Erklärungsansatz für die Differenz ist, vermuten die Autoren in erster Linie technische Unterschiede im Untersuchungsverfahren. Davon abgesehen unterstützen die Autoren die These eines Zusammenhangs von Zellschädigung und Chimärismus mit der Beobachtung, dass das Herz des einzigen Patienten, der an einer akuten Abstoßung verstorben war, einen besonders hohen Anteil an männlichen Myozyten aufwies.

Dies gilt auch für Höcht-Zeisberg et al (21). In ihrer Studie verglichen sie fünf Herzen von gegengeschlechtlich transplantierten Männern, die einen Myokardinfarkt gehabt hatten, mit denen von Patienten, die einen solchen nicht erlebt hatten, und stellten einen signifikanten Anstieg der Zahl von nicht-inflammatorischen und Endothelzellen und eine nahezu signifikante Zunahme von Myozyten fest. Die Menge an männlichen Myozyten lag bei ihnen mit  $0,04 \pm 0,03$  % ähnlich niedrig wie bei Laflamme et al., so dass die Autoren ebenfalls technische Unzulänglichkeiten bei Quaini et al. für deren hohe Zahlen verantwortlich machen.

Während die Autoren der genannten Studien jeweils auf ganze Herzen verstorbener Patienten zurückgriffen, gelang Müller et al. der Nachweis Y-Chromosom-positiver Zellen in Endomyokardbiopsien von 8 von 13 lebenden Patienten (37). Der Prozentsatz betrug  $0,16 \pm 0,04$  % und bestätigt in dieser Hinsicht die beiden letztgenannten Studien. Die Autoren konnten hingegen keinen Zusammenhang des Ausmaßes des Chimärismus mit dem Ausmaß oder der Anzahl von Abstoßungsepisoden, dem Transplantationszeitpunkt oder der Art der medikamentösen Behandlung herstellen. In Bezug auf die Abstoßungsepisoden gilt dies auch für eine acht Patienten einschließende spanische Studie, in der außerdem keine echokardiographische Verbesserung der Herzleistung bei Patienten mit besonders hohem Anteil männlicher Zellen ausgemacht werden konnte (4). Schließlich konnten Fogt et al. in den Biopsien bzw. dem obduzierten Herzen von nur einem von vier Patienten einen Chimärismus nachweisen (16).

Die geschilderten Fakten machen deutlich, dass die lange für unmöglich gehaltene Fähigkeit des Herzens, sich mit Hilfe von primitiven und Vorläuferzellen zu regenerieren, wohl tatsächlich existiert, dass aber deren funktionelle Relevanz in Bezug auf die Effi-

zienz des Herzens und das Überleben des transplantierten Patienten unklar ist. Diese Arbeit könnte Anreize geben zu versuchen, eine Korrelation zwischen dem Ausmaß an Chimärismus und klinischem Verlauf herzustellen.

## 2 Patienten, Methoden und Grundlagen

### 2.1 Patientenkollektiv

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasste ursprünglich alle Männer, die in den Jahren 1990 bis 2002 in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster gegen- bzw. gleichgeschlechtlich herztransplantiert wurden und folglich ein von einer Frau stammendes Organ erhalten haben. Die im Vergleich zu Männerherzen im Durchschnitt kleineren Frauenherzen eignen sich – außer für die orthotope HTx – in besonderer Weise für Patienten, bei denen aufgrund einer pulmonalen Hypertonie (pulmonary vascular resistance [PVR] > 240 Wood Units) eine heterotope HTx durchgeführt werden muss. Da diese heterotop Transplantierten letztlich jedoch sowohl in Bezug auf die Operationstechnik als auch im Hinblick auf die Nachsorge nach der Transplantation eine eigene Gruppe darstellen, wurden die zehn heterotop gegengeschlechtlich transplantierten sowie die fünf heterotop gleichgeschlechtlich transplantierten Patienten ebenso wie zwei Empfänger mit kombinierter Herz-Lungen-Transplantation aus dem Kollektiv herausgenommen, um eine möglichst große Homogenität der Gruppe zu erreichen. Somit verblieben 57 orthotop gegengeschlechtlich transplantierte und 179 orthotop gleichgeschlechtlich transplantierte Patienten. Eine entsprechende Untersuchung bei weiblichen Patienten ließ sich bei zu geringen Fallzahlen nicht durchführen.

### 2.2 Datenakquisition

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Von allen berücksichtigten gegengeschlechtlich transplantierten Patienten wurden Daten gesammelt, die nach der Herztransplantation bei den regelmäßig durchgeführten Routinekontrollen in der von der Medizinischen Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie) und der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster gemeinsam geführten Herztransplantationsambulanz bzw. bei stationären Aufenthalten in einer der beiden genannten Kliniken erhoben wurden. Dazu gehörten neben Geburts- und ggf. Todes-, Transplantations- und Untersuchungsdaten, der Grunderkrankung, die zur HTx führte, sowie Größe (cm) und Gewicht der Patienten

(kg) deren Laborwerte und eingenommene Medikamente, EKG-Daten sowie die bei Echokardiographien, Links- bzw. Rechtsherzkatheteruntersuchungen gewonnenen Daten inklusive der Ergebnisse der Herzmuskelbiopsien. Im Einzelnen handelt es sich dabei um folgende Parameter, die bis zum 28. Februar 2003, dem Ende des Beobachtungszeitraums, verfolgt wurden:

1. Laborwerte (laboreigene Normwerte des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster):

- Leukozyten (Anzahl/ $\mu$ l; 4.000-10.000);
- C-reaktives Protein (CRP; mg/dl; < 0,5); routinemäßige Bestimmung erst seit etwa Mitte des Jahres 1998;
- Interleukin 6 (IL-6; pg/ml; < 10); routinemäßige Bestimmung erst seit etwa Mitte des Jahres 1999;
- Gesamtcholesterin (mg/dl; < 200);
- Triglyceride (mg/dl; < 150);
- Kreatinin (mg/dl; < 1,2).

2. Medikamente:

- Immunsuppressiva: Cyclosporin A (mg/d), Azathioprin (mg/d), Cortison (mg/d), Mycophenolatmofetil (g/d), Tacrolimus (mg/d), Sirolimus (mg/d);
- kardiovaskuläre Medikamente: Furosemid,  $\beta$ -Blocker, Diltiazem, ACE-Inhibitoren, Lipidsenker (jeweils kodiert als 0 = nein, 1 = ja);
- andere Medikamente (Anzahl).

3. EKG-Daten:

- Herzrhythmus (0 = kein Sinusrhythmus; 1 = Sinusrhythmus);
- Herzfrequenz (beats per minute [bpm]; 60-80).

4. Echokardiographie, Linksherzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie) und Rechtsherzkatheteruntersuchung (Einschwemmkatheter):

Über die zahlreichen bei der Echokardiographie sowie die bei den Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchungen bestimmten Parameter gibt der Anhang Auskunft.

5. Biopsien:

Die Herzmuskelbiopsien werden im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Münster seit 1992 nach der Klassifikation der ISHLT beurteilt (s. Tabelle 1). Die Angaben für die in den Jahren 1990 und 1991 nach der Hannoveraner Klassifikation beurteilten Biopsien wurden nach folgendem üblichem Schema in die Kategorien der Klassifikation der ISHLT umgewandelt bzw. in den Fällen, in denen keine eindeutige Zuordnung möglich ist (A-2 und höher), von einem Mitarbeiter des Instituts für Pathologie nachuntersucht und gemäß der ISHLT-Klassifikation bewertet:

Hannoveraner Klassifikation (22)	ISHLT-Klassifikation (6)
A-0 (no evidence of acute rejection, resolved)	G-0 (no rejection)
A-1 (mild acute rejection)	G-1A (mild rejection, focal)
A-2 (mild acute rejection with premyocytolyses)	G-1A (mild rejection, focal) <i>oder</i> G-1B (mild rejection, diffuse)
A-3 (moderate acute rejection)	G-2 (focal moderate rejection) – G-3A (low moderate rejection)
A-4 (severe acute rejection)	G-3B (borderline severe rejection) – G-4 (severe rejection)

**Tabelle 1: Übersicht über die Hannoveraner Klassifikation und die ISHLT-Klassifikation sowie deren Zuordnung**

Die Biopsien wurden zur statistischen Auswertung wie folgt kodiert: 0 = G-0, 1,1 = G-1A, 1,2 = G-1B, 2 = G-2, 3,1 = G-3A, 3,2 = G-3B, 4 = G-4.

All diese Daten konnten zu einem großen Teil den (seit August 1998 auch in der EDV gespeicherten) Arztbriefen, dort nicht dokumentierte Daten den archivierten (teils mikroverfilmten) Patientenakten entnommen werden. Aufgrund unvollständiger Dokumentation musste allerdings ein Teil der bei den Rechtsherzkatheteruntersuchungen gewonnenen Daten aus den Originalkurven neu bestimmt werden, die dazu aus dem Archiv im Untergeschoss des Verwaltungsgebäudes des Universitätsklinikums Münster herausgesucht wurden. Auch die Befunde über die Biopsie-Ergebnisse fanden sich in den Akten

nur unvollständig, so dass sie zum Teil im Archiv des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Münster eingesehen werden mussten.

Darüber hinaus existierten zum Zeitpunkt der Auswertung andere Datenbanken, mit Hilfe derer in Bezug auf Überlebenszeiten, Laborparameter, EKG-Daten, Echokardiographieparameter und Biopsieergebnisse Unterschiede zwischen männlichen Empfängern mit weiblichem Spenderherzen einerseits und solchen mit männlichem Transplantat andererseits eruiert werden konnten. Zum Vergleich der Medikamentendosen der Immunsuppressiva wurde eine weitere Datei erstellt.

### 2.3 Datenverarbeitung und Statistik

Die gesammelten Daten der gegengeschlechtlich Transplantierten wurden zunächst in eine MS-Excel-Datei (deutschsprachige Version von MS-Excel 2000) eingetragen. Dabei ergab sich eine Anzahl von 1471 Datensätzen, die sich wie folgt über die Jahre nach HTx verteilen:

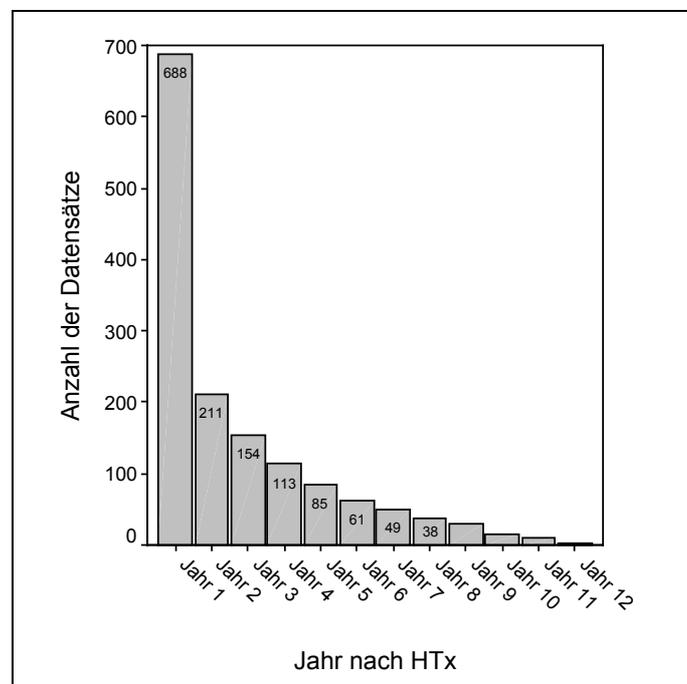


Abbildung 1: Anzahl der Datensätze in den Jahren nach HTx

Diese Verteilung ist zum einen durch den nach und nach eintretenden Tod vieler Patienten und zum anderen dadurch zu erklären, dass die Häufigkeit der Untersuchungen im ersten Jahr nach HTx am größten ist und dann konsekutiv abnimmt. Außerdem ist zu beachten, dass nicht jeder Datensatz Angaben zu jeder Variablen enthält, entweder weil eine Untersuchung nicht durchgeführt wurde oder weil die Daten trotz nachhaltiger Recherche nicht verfügbar waren.

Diese Datensätze wurden anschließend in eine SPSS-Datei (deutschsprachige Version von SPSS for Windows 11.5) importiert. Mit Hilfe dieses Programms erfolgte die statistische Auswertung der Daten unter Einbezug der zum Zeitpunkt der Auswertung existierenden Datenbanken mit Daten der gleichgeschlechtlich Transplantierten. Dabei wurde die Analyse von Überlebenszeiten nach dem Kaplan-Meier-Modell durchgeführt und Unterschiede mittels Logrank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Als konditionierte mittlere Überlebenszeit wurde hierbei – analog der Verwendung des Begriffs in den Berichten der ISHLT (51) – die Überlebenszeit derjenigen definiert, die das erste postoperative Jahr überlebt haben.

Zur Auswertung der übrigen Variablen mit Ausnahme der Biopsieergebnisse wurden die erhobenen Daten nach Beratung durch zwei Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Informatik und Biomathematik des Universitätsklinikums Münster zunächst patientenweise und aufgeteilt nach drei definierten Zeiträumen (I. Jahr 1 nach HTx; II. Jahre 2-5 nach HTx; III. Jahre 6-10 nach HTx) gemittelt. Der Vergleich der gleichgeschlechtlich Transplantierten mit den gegengeschlechtlich Transplantierten wurde sowohl über die Gesamtheit der Daten als auch aufgeteilt nach diesen drei Zeiträumen durchgeführt, die im Folgenden mit „frühzeitiger Verlauf“, „mittelfristiger Verlauf“ und „langfristiger Verlauf“ bezeichnet werden. Jeweils wurde dabei bei metrisch skalierten Variablen und normalverteilten Daten der T-Test für unabhängige Stichproben, bei ordinal skalierten Variablen und nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Da jede nominal skalierte Variable, die zweifach abgestuft (dichotom) ist, auch als ordinal skalierte Variable betrachtet werden kann (8), wurde mit ihnen entsprechend verfahren.

Da die Klassifizierung von Abstoßungen gemäß der ISHLT (s. Tabelle 1) zwar durchaus als ordinal bezeichnet werden kann, eine Mittelwertbildung aber aufgrund der Differenzierung der Schweregrade 1 und 3 in 1A und 1B bzw. 3A und 3B, die bei den Schweregraden 2 und 4 nicht erfolgt, auch nach oben genannter Kodierung nicht sinnvoll erscheint, wurden die Schweregrade als Kategorien angesehen und die Variable „Biopsieergebnisse“ mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Dies erfolgte nur für die innerhalb des ersten Jahres nach HTx gewonnenen Biopsien, die 80,7 % aller Biopsien ausmachten. Sowohl für die Gesamtheit der Biopsien des ersten Jahres nach HTx wie auch für die vier Quartale nach HTx, denen sie zugeordnet wurden, erfolgte ein Vergleich zwischen gleich- und gegengeschlechtlich transplantierten Männern. Bei jeder dieser Analysen mussten die unterschiedlichen Gruppengrößen durch Gewichtung der Fälle ausgeglichen werden. Diesbezüglich muss eingeräumt werden, dass im Falle von Gewichtungsfaktoren über eins die Fallzahl gegenüber der tatsächlich gemessenen künstlich aufgebläht wird und die Anwendung von Signifikanztests eher kritisch zu betrachten ist (8).

Die Subgruppenanalyse in den Kollektiven der DCM bzw. KHK-Patienten wurde in identischer Vorgehensweise durchgeführt.

Im Rahmen eines Exkurses wurden unter den gegengeschlechtlich transplantierten Männern Gruppenvergleiche zwischen den ehemals an DCM bzw. KHK Erkrankten sowie zwischen Patienten im Alter von weniger und mehr als 49,0 Jahren durchgeführt. Statistisch erfolgte dies analog dem Vorgehen beim Vergleich zwischen gleich- und gegengeschlechtlich transplantierten Patienten. Bei den Biopsieergebnissen geschah dies in Bezug auf die schwerste vorgekommene Abstoßung nach entsprechender Gewichtung wiederum mithilfe des Chi-Quadrat-Tests, in Bezug auf die Häufigkeit von Abstoßungen vom Grad 2 und höher bzw. vom Grad 3 und höher wegen der nicht vorliegenden Normalverteilung jedoch unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

Außerdem wurde unter den gegengeschlechtlich Transplantierten eine deskriptive Verlaufsstudie durchgeführt. Dazu wurden die auf oben beschriebene Weise gebildeten Zeiträume bei metrisch skalierten Variablen und normalverteilten Daten mit Hilfe der

einfaktoriellen Analysis of Variance (ANOVA) und dem Post-Hoc-Test nach Tukey, bei ordinal skalierten Variablen und nicht normalverteilten Daten unter Verwendung des Tests nach Kruskal-Wallis untersucht. Bei signifikantem Ergebnis in letzterem wurde zur Klärung der Frage, zwischen welchen der drei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bestehen, der Mann-Whitney-U-Test unter Signifikanzkorrektur nach Bonferroni eingesetzt.

Sämtliche Ergebnisse werden angegeben als Durchschnittswerte  $\pm$  Standardabweichung (standard deviation, SD) bzw. als Prozentwerte. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## **2.4 Abstoßung**

Bevor auf die jeweiligen Charakteristika verschiedener Abstoßungsformen eingegangen wird, sollen zunächst die molekularen Vorgänge innerhalb derjenigen Zellen erläutert werden, die an einer Abstoßung beteiligt sind; diese Mechanismen ermöglichen gleichzeitig die Wirkung der Immunsuppressiva. Über all dies gibt die vierteilige Serie von Lindenfeld et al. (Teile I-III) bzw. Page et al. (Teil IV) einen guten Überblick, die deshalb wesentliche Grundlage der nachfolgenden Ausführungen in den Kapiteln 2.4.1 bis 2.4.3 dieser Arbeit ist (27-29; 38); zusätzliche Quellen werden jeweils angegeben.

### **2.4.1 Molekulare Vorgänge bei einer Abstoßung**

Antigenpräsentierende Zellen (APC), in der Regel dendritische Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten, nehmen extrazelluläre Antigene nach Bindung an entsprechende Rezeptoren durch Endozytose auf und fragmentieren sie innerhalb ihrer Lysosomen zu Peptiden. Zur Präsentation dieser Peptide an der Zelloberfläche sind Proteine notwendig, die als humane Lymphozytenantigene (HLA) und deren kodierende Gene als Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: major histocompatibility complex, MHC) bezeichnet werden (42). Alle kernhaltigen Zellen tragen MHC-I-Proteine, die APC zusätzlich MHC-II-Proteine. An letztere werden die in den Lysosomen entstandenen Peptide intrazellulär gebunden und anschließend durch vesikulären Transport in die Zellmembran gebracht (30).

Spender-APC, die mit dem Transplantat in den Empfängerorganismus gelangen, können im Sinne einer direkten Fremderkennung von dessen T-Zellen erkannt werden. Indirekte Fremderkennung hingegen bedeutet, dass Spenderantigene (Alloantigene), die mit dem Transplantat in den Empfängerorganismus gelangen, auf oben beschriebene Weise von den APC den T-Helferzellen des Empfängers präsentiert und mit Hilfe deren T-Zell-Rezeptor-(CD3-)Komplexes erkannt werden können. Dazu bedarf es der gleichzeitigen Bindung des CD28-Proteins der T-Zellen mit dem B7-Protein der APC. Dieser Vorgang führt zur Aktivierung der im Zytoplasma lokalisierten Phosphatase Calcineurin, die ihrerseits den Transkriptionsfaktor Nuclear Factor of Activated T Cells (NF-AT) dephosphoryliert und ihm damit den Eintritt in den Zellkern ermöglicht. Dort bindet er an die Promotoren der Gene, die für Interleukin-(IL-)2 und andere Zytokine kodieren. Ebenso werden sogenannte mitogen aktivierte Protein-(MAP-)Kinasen aktiviert, die in den Zellkern wandern und Promotoren von Genen anderer Zytokine stimulieren. Somit vermehrt produziertes und sezerniertes IL-2 bindet sowohl an den auf derselben Zelle lokalisierten IL-2-Rezeptor als auch, unter Mitwirkung anderer Zytokine, an IL-2-Rezeptoren anderer T-Helfer-, zytotoxischer T-Zellen, B-Zellen und natürlicher Killerzellen, was jeweils deren klonale Expansion zur Folge hat. Außerdem führt die Bindung von IL-2 an seinen Rezeptor zur Aktivierung des Enzyms Target of Rapamycin (TOR), das die Translation der mRNA reguliert, die für einige den Zellzyklus regulierende Proteine kodiert.

### **2.4.2 Formen der Abstoßung**

Vier verschiedene Formen von Abstoßungen sind bekannt: die hyperakute, die akute humorale (auch vaskuläre), die akute zelluläre und die chronische Abstoßung. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrer Entstehung als auch im Zeitpunkt ihres Auftretens. Da für diese Arbeit nur die letzten beiden Abstoßungsformen von Relevanz sind, sollen auch nur diese erläutert werden.

Die akute zelluläre Abstoßung tritt hauptsächlich innerhalb des ersten halben Jahres nach Transplantation auf, kann prinzipiell aber zu jedem Zeitpunkt vorkommen. Dabei handelt es sich um eine durch T-Zellen vermittelte Immunantwort mit Infiltration des

Herzmuskelgewebes durch Lymphozyten und Makrophagen, die zu einer Myozytolyse führt. Der Patient kann dabei symptomlos bleiben oder Müdigkeit und Kurzatmigkeit aufweisen; in schweren Fällen können deutlichere Zeichen der Rechts- und Linksherzinsuffizienz hinzutreten. Die Diagnose wird durch eine Endomyokardbiopsie gestellt, die nach der Klassifikation der ISHLT beurteilt wird (s. Tabelle 1). Als behandlungsbedürftig gelten die Grade 1B und höher. Je nach Schwere der Abstoßung erfolgt die Therapie durch eine Intensivierung oder Änderung des Immunsuppressionsschemas (Grad 1B/2), durch orale (Grad 2) oder intravenöse Steroide (Grad 3A) oder durch mono- bzw. polyklonale Lymphozytenglobuline (Grad 3B/4) bis hin zur Verwendung von Methotrexat oder der totalen Lymphknotenbestrahlung (Grad 4) (42).

Die chronische Abstoßung tritt Monate bis Jahre nach Transplantation auf und wird zur Abgrenzung gegen die Arteriosklerose auch als Transplantatvaskulopathie bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine meist diffus auftretende konzentrische Verengung der Koronargefäße mit myointimaler Proliferation, die zur Ischämie und zu Infarkten führt. Die Ursachen sind nicht vollständig verstanden; Theorien bzgl. der Pathogenese reichen von antigenabhängigen, humoralen wie zellulären Vorgängen bis hin zu antigenunabhängigen Mechanismen wie einer Beteiligung des CMV. Präventiv haben Diltiazem und die Statine einen Nutzen. Therapeutisch sind aufgrund des diffusen Auftretens der Erkrankung die Aufweitung der Koronararterien mittels Ballonkatheter bzw. Platzierung eines Stents sowie die koronare Bypass-Chirurgie häufig nicht erfolgversprechend, so dass die Retransplantation oft die einzig effektive Therapie darstellt.

### **2.4.3 Immunsuppressiva**

Um die oben geschilderten immunologischen Vorgänge zu unterdrücken und keine Abstoßung entstehen zu lassen, wird nach jeder Transplantation lebenslang eine Kombination von Immunsuppressiva eingesetzt. Die Kombination mehrerer Medikamente, meist ein Calcineurin-Inhibitor (CI), ein Antiproliferativum und ein Corticosteroid, hat die Vorteile, verschiedene Angriffspunkte ausnutzen und die Dosis jedes einzelnen Mittels reduzieren zu können. Man unterscheidet die Induktionstherapie von der Erhaltungstherapie und der Therapie bei Abstoßungen. Die dabei gebräuchlichsten und auch im Uni-

versitätsklinikum Münster verwendeten Wirkstoffe sollen im Folgenden kurz in ihrer Wirkungsweise und den wichtigsten unerwünschten Wirkungen vorgestellt werden.

Zu den Calcineurin-Inhibitoren (CNI) zählen das Cyclosporin A (CSA) und das Tacrolimus (TAC). Beide binden in der Zelle an sogenannte Immunophiline: CSA an Cyclophilin und TAC an das FK-Bindeprotein 12 (FKBP-12). Der Komplex aus beiden Komponenten bindet an die weiter oben schon erwähnte Phosphatase Calcineurin, deren Effekte damit unterdrückt werden. Beide Medikamente, von denen stets nur eines verwendet wird, führen zu Nephrotoxizität mit Kreatininanstieg als entscheidender unerwünschter Wirkung. Hypertonie und Hyperlipidämie treten beim CSA, Hyperglykämie und neurotoxische Symptome beim TAC etwas häufiger auf.

Die Antiproliferativa werden durch zwei Medikamente vertreten, das Azathioprin (AZA) und das Mycophenolatmofetil (MMF). AZA wird über 6-Mercaptopurin zu Thiouinosinmonophosphat umgewandelt, aus dem durch Verknüpfung mit Ribose und Phosphorylierung ein Purinanalogon entsteht, das in die DNA eingebaut wird und damit deren Replikation und Transkription verhindert (32). Wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Myelosuppression mit Beeinträchtigung aller drei Zelllinien.

Mycophenolatmofetil wird durch Esterspaltung in die aktive Form Mycophenolsäure überführt, die als Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, eines Schlüsselenzyms der Neusynthese von Purinen, fungiert. MMF ist relativ spezifisch für die Proliferationshemmung von Lymphozyten, da diese nicht wie die meisten anderen Zellen auf Hypoxanthin als Substrat zur Purinsynthese zurückgreifen können. Es wird relativ gut vertragen, die Myelosuppression ist weniger ausgeprägt als bei AZA.

Corticosteroide haben neben ihrer immunsuppressiven auch eine antiinflammatorische Wirkung. Sie binden an im Zytosol gelegene Glucocorticoid-Rezeptoren und werden mit ihnen als Komplex in den Zellkern transportiert, wo sie an entsprechenden Regionen der DNA die Transkription antiinflammatorischer Proteine fördern. Außerdem interferieren Glucocorticoide über die Expression entsprechender Inhibitorproteine mit Transkriptionsfaktoren wie dem Aktivierungsprotein 1 oder dem NF- $\kappa$ B, die ihrerseits

die Expression proinflammatorischer Proteine und Peptide wie der Interleukine und ihrer Rezeptoren fördern. Letzteres betrifft im Besonderen die Funktion der T- und B-Lymphozyten, doch werden letztlich alle Arten der Leukozyten in Zahl und Funktion beeinträchtigt. Unter den unerwünschten Wirkungen seien diejenigen erwähnt, die gerade beim Herztransplantierten die Applikation weiterer nicht-immunsuppressiver Medikamente erfordern: Dazu gehören Hypertonie durch Salz- und Wasserretention, Magengeschwüren, Diabetes mellitus und Osteopenie.

Seit dem Jahre 2001 wird noch eine andere Substanzklasse zur Immunsuppression eingesetzt, die sogenannten TOR-Inhibitoren, also Hemmstoffe des weiter oben erwähnten Enzyms Target of Rapamycin. Sirolimus (SIR), synonym Rapamycin, und sein in Deutschland erst seit 2005 zugelassenes (41) Derivat Everolimus (EVER) haben eine dem Tacrolimus ähnliche Struktur und binden wie dieses an das FKBP; der Komplex aus beidem hemmt aber nicht Calcineurin, sondern TOR, dessen Effekte somit unterdrückt werden. Als wesentliche unerwünschte Nebenwirkungen treten Hyperlipidämie mit Hypertriglyceridämie, Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie auf. SIR kann entweder einen CI oder ein Antiproliferativum ersetzen.

### **2.4.4 Diagnostik der Abstoßung**

Als Goldstandard der Abstoßungsdiagnostik wird die Endomyokardbiopsie angesehen (42). Sie wird stationär oder ambulant unter sterilen Bedingungen, Antibiotikaprophylaxe und EKG-Kontrolle in der Regel über die rechte Vena jugularis durchgeführt. Dabei wird der Kopf des Patienten geneigt und nach links gedreht und eine Lokalanästhesie durchgeführt. Anschließend wird eine Schleuse platziert, über die ein Führungskatheter mit Hilfe eines Führungsdrahtes bis in den rechten Ventrikel vorgebracht wird. Unter Durchleuchtung mittels C-Bogen wird die Spitze des Führungskatheters in Richtung des Interventrikularseptums gedreht, da die Biopsien ausschließlich aus diesem und nicht aus der freien rechtsventrikulären Wand entnommen werden (24). Nach Entfernung des Führungsdrahtes wird über den Führungskatheter das Bioptom in geschlossenem Zustand vorgeschoben, bis es das Septum berührt; dabei können Extrasystolen ausgelöst werden. Nach kurzem Zurückziehen wird das Bioptom geöffnet, wieder leicht gegen

das Septum gedrückt, geschlossen und mit der so gewonnenen Biopsie zurückgezogen. Diese Prozedur ist für den Patienten schmerzfrei (24) und wird vier- bis achtmal durchgeführt, um den Stichprobenfehler (sampling error) auf unter 2 % zu senken (42). Die Proben müssen direkt nach ihrer Gewinnung in Formaldehyd und, wenn zusätzliche Untersuchungen immunhistochemischer Art oder eine In-Situ-Hybridisierung vorgesehen sind, möglichst innerhalb von zehn Sekunden in Flüssigstickstoff konserviert werden.

Üblicherweise wird in der gleichen Sitzung eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt (42). Dazu wird über die liegende Schleuse ein Swan-Ganz-Katheter eingebracht, der über den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und die Pulmonalklappe bis in die Arteria pulmonalis vorgeschoben wird. Durch Füllung eines proximal der Druckmesssonde gelegenen Ballons mit NaCl kann die Kurve des Pulmonalkapillardrucks gemessen werden, der dem linksatrialen Druck entspricht. Nach Entleerung des Ballons wird an gleicher Stelle die Druckkurve in der Arteria pulmonalis aufgezeichnet, aus der deren maximaler systolischer, maximaler diastolischer und mittlerer Druck bestimmt werden kann. Schließlich wird der Katheter unter Aufzeichnung der jeweiligen Druckkurven langsam in den rechten Ventrikel und den rechten Vorhof zurückgezogen; aus ihnen kann der maximale systolische, der minimale frühdiastolische und der maximale enddiastolische rechtsventrikuläre Druck bzw. der mittlere rechtsatriale Druck ermittelt werden.

Die Echokardiographie stellt nach Ablauf des ersten postoperativen Jahres bei ruhigem klinischem Verlauf eine geeignete nichtinvasive Methode zur Abstoßungsdiagnostik dar (42). Bei der Untersuchung des in Linksseitenlage positionierten Patienten kommen die verschiedenen Methoden der Echokardiographie zum Einsatz: der B-(Brightness-)Mode im apikalen 2- und 4-Kammer-Schnitt sowie im parasternalen Längs- und Querachsenschnitt; der M-(Time-Motion-)Mode zur Beurteilung des linken Ventrikels sowie der Aorten- und Mitralklappe im linksparasternalen Längs- und Querachsenschnitt; CW-(Continuous-Wave-)Echokardiogramme von Aorten- und Trikuspidalklappe; PW-(Pulsed-Wave-)Echokardiogramme von Aorten- und Mitralklappe; schließlich die Farbdoppler-Methode zur semiquantitativen Darstellung von Richtung und Geschwindigkeit

des Blutstromes innerhalb der Herzhöhlen, visualisiert als farbige Flächen in Überlagerung mit dem B-Mode-Bild. Die zahlreichen gemessenen und berechneten Parameter werden im Anhang erläutert.

Zur Beurteilung der chronischen Abstoßung eignet sich die Koronarangiographie einschließlich intravaskulärer Ultraschall-(IVUS-)Untersuchung (42). Dazu wird die Arteria femoralis punktiert und analog dem Vorgehen bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine Schleuse eingebracht, über die verschiedene Katheter ins linke Herz und die Koronararterien vorgeschoben werden können. Über diese Katheter kann Röntgen-Kontrastmittel appliziert werden, das unter Bildwandlerkontrolle eine Beurteilung der linken Herzhöhlen in Bezug auf enddiastolisches und endsystolisches Volumen und der Koronararterien mit ihren Aufzweigungen hinsichtlich ihres jeweiligen Stenosegrades erlaubt. Zur intravaskulären Sonographie wird ein Katheter mit einem an dessen Spitze lokalisierten Miniaturschallkopf eingesetzt, der eine detaillierte Beurteilung der Struktur der einzelnen Koronargefäßabschnitte und insbesondere eine Detektion der Transplantatvaskulopathie ermöglicht.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Das Patientenkollektiv

Die im Kollektiv verbliebenen 57 gegengeschlechtlich transplantierten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Transplantation ein mittleres Alter von  $48,62 \pm 14,90$  Jahren auf; der jüngste Patient war 45 Tage, der älteste 68,21 Jahre alt. Bei den gleichgeschlechtlich transplantierten Männern lag das mittlere Alter bei Transplantation bei  $52,34 \pm 11,90$  Jahren; der jüngste Patient war 63 Tage, der älteste 69,56 Jahre alt. Aufgeteilt nach Altersgruppen, ergibt sich für den Transplantationszeitpunkt folgende Übersicht:

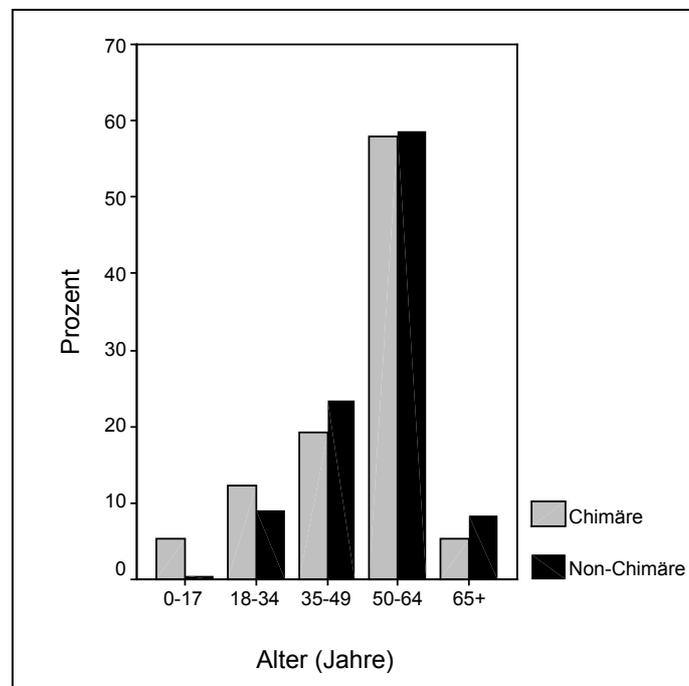
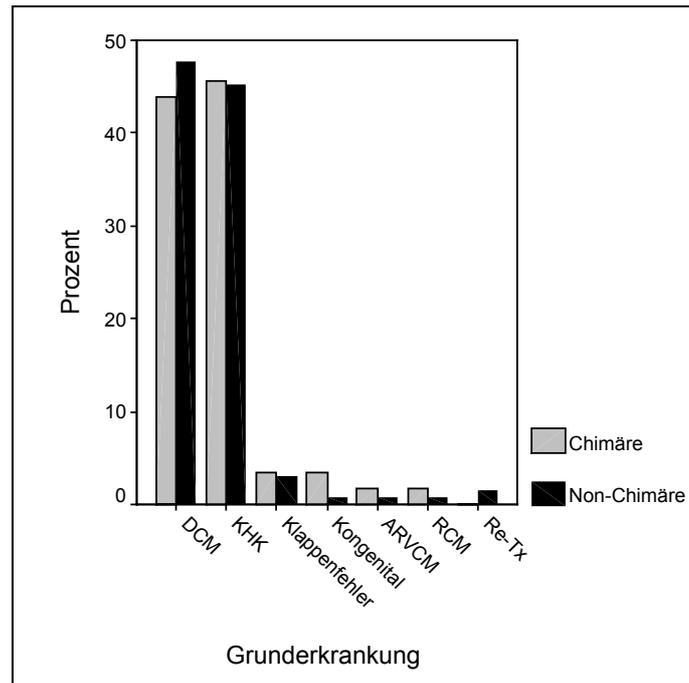


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bei den Erkrankungen, die eine Herztransplantation notwendig machten, dominieren in beiden Gruppen eindeutig die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und die Koronare Herzerkrankung (KHK) vor Klappenfehlern, kongenitalen Herzfehlern, der Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVCM), der Restriktiven Kardiomyopathie (RCM) sowie den Re-Transplantationen (Re-Tx):



**Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der den Transplantationen zugrunde liegenden Krankheiten**

Die durchschnittliche Körpergröße der Patienten mit weiblichem Spenderorgan ( $173,6 \pm 5,7$  cm) unterscheidet sich signifikant ( $p = 0,002$ ) von derjenigen der Patienten mit männlichem Organ ( $177,6 \pm 7,2$  cm); bei dieser Berechnung wurden die bei HTx nicht Volljährigen ausgeschlossen.

Das Durchschnittsalter am Ende des Beobachtungszeitraumes (28. Februar 2003; für Verstorbene gilt hier das Todesdatum) betrug  $52,18 \pm 14,89$  Jahre bei den gegengeschlechtlich Transplantierten bzw.  $57,04 \pm 12,60$  Jahre bei den gleichgeschlechtlich Transplantierten. Dabei war der älteste Patient 73,51 bzw. 80,68 Jahre alt. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug  $3,50 \pm 3,60$  Jahre bzw.  $4,70 \pm 3,85$  Jahre; berücksichtigt man nur diejenigen, die nicht perioperativ verstarben, ergibt sich eine durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer von  $4,42 \pm 3,45$  Jahren bzw. von  $5,43 \pm 3,64$  Jahren. Der gesundheitliche Zustand des Patienten mit der längsten Nachsorgedauer wurde während 11,76 Jahren bzw. 12,90 Jahren verfolgt. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes lebte mit 31 von 57 Patienten noch etwas mehr als die Hälfte (54,4 %) bzw. mit 121 von 179 Patienten mehr als zwei Drittel (67,6 %). Innerhalb der ersten fünf Jahre nach

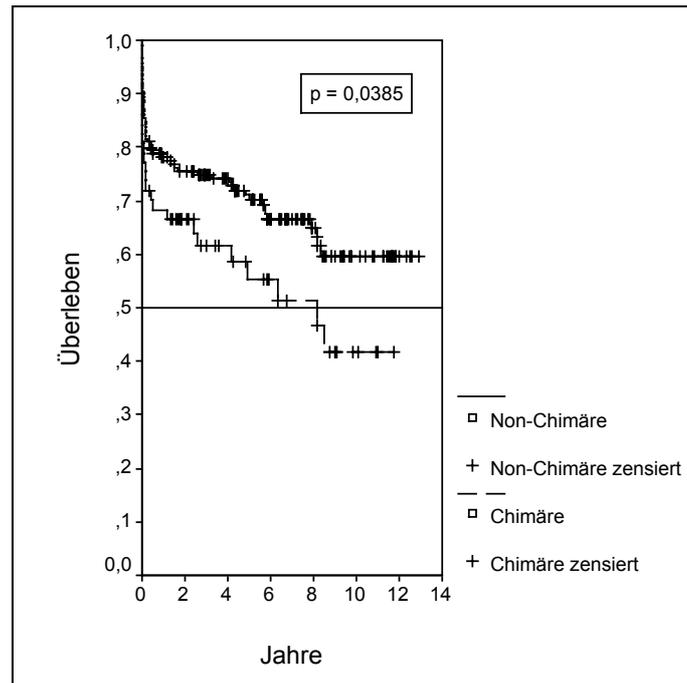
Transplantation verstarben 48,5 % bzw. 31,4 % derjenigen Patienten, die mindestens fünf Jahre vor Ende des Beobachtungszeitraums operiert wurden.

Bei der getrennten Berechnung des Überlebens nach zwei annähernd gleich großen Operationszeiträumen (1990-1995; 1996-2002) zeigen sich weder bei den mittleren Überlebenszeiten ( $p = 0,94$  bzw.  $p = 0,39$ ) noch bei den konditionierten mittleren Überlebenszeiten ( $p = 0,81$  bzw.  $p = 0,13$ ) signifikante Unterschiede.

### **3.2 Vergleich von Männern mit weiblichem Herz und Männern mit männlichem Herz**

#### **3.2.1 Überlebenszeiten**

Die mittlere Überlebenszeit der gegengeschlechtlich Transplantierten betrug, geschätzt nach dem Kaplan-Meier-Modell, 8,15 Jahre; das berechnete Fünfjahres-Überleben liegt bei 55,4 %. Eine Angabe der mittleren Überlebenszeit der gleichgeschlechtlich Transplantierten ist nicht möglich, da der Graph die 50%-Marke nicht schneidet; sie liegt jedoch in jedem Fall über 12,90 Jahren als längster Nachbeobachtungsdauer in dieser Gruppe. Das berechnete Fünfjahres-Überleben beträgt 70,3 %. Der Unterschied in den Überlebenszeiten ist bei einem p-Wert von 0,0385 signifikant:



**Abbildung 4: Geschätzte mittlere Überlebenszeiten in Jahren, getrennte Berechnung nach Geschlecht des Transplantats; zensiert = Tod am Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht eingetreten**

Die Berechnung der konditionierten mittleren Überlebenszeiten ergibt zwar ebenfalls einen Vorteil für die gleichgeschlechtlich Transplantierten, aber lediglich in nicht signifikanter Weise ( $p = 0,19$ ). Deren Angabe ist aus demselben Grund wie oben nicht möglich.

### 3.2.2 Laborparameter

Unter den verfügbaren Laborparametern konnten weder beim Vergleich der Gesamtheit der Daten noch beim Vergleich der nach Zeiträumen aufgeteilten Daten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden:

Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Leukozyten (Anzahl/ $\mu$ l)	Chimäre	6841 $\pm$ 1771	6796 $\pm$ 1405	6861 $\pm$ 1617
	Non-Chimäre	6544 $\pm$ 1796	6456 $\pm$ 2048	6281 $\pm$ 1534
	p-Wert	0,601	0,440	0,120
CRP (mg/dl)	Chimäre	0,55 $\pm$ 0,07	3,72 $\pm$ 5,10	6,10 $\pm$ 16,65
	Non-Chimäre	1,32 $\pm$ 2,28	1,63 $\pm$ 3,04	1,95 $\pm$ 4,24
	p-Wert	0,652	0,159	0,479
Kreatinin (mg/dl)	Chimäre	1,37 $\pm$ 0,44	1,69 $\pm$ 0,61	1,62 $\pm$ 1,10
	Non-Chimäre	1,19 $\pm$ 0,82	1,63 $\pm$ 1,03	1,58 $\pm$ 0,97
	p-Wert	0,185	0,649	0,705

**Tabelle 2: Mittelwerte  $\pm$  SD der Laborwerte mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen**

### 3.2.3 Medikamente

Bezüglich der Verwendung der Immunsuppressiva konnten zwischen den beiden Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede ermittelt werden, und zwar weder beim Vergleich der Gesamtheit der Daten noch beim Vergleich der nach Zeiträumen aufgeteilten Daten:

Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Cyclosporin A (mg/d)	Chimäre	281,07 ± 94,95	224,25 ± 53,58	187,61 ± 39,87
	Non-Chimäre	271,15 ± 70,60	243,70 ± 69,73	176,91 ± 70,56
	p-Wert	0,979	0,723	0,644
Azathioprin (mg/d)	Chimäre	115,84 ± 52,13	68,57 ± 44,31	87,50 ± 49,43
	Non-Chimäre	104,55 ± 48,50	70,54 ± 43,06	73,33 ± 48,68
	p-Wert	0,321	0,886	0,295
Cortison (mg/d)	Chimäre	9,10 ± 2,51	6,63 ± 2,29	4,01 ± 2,19
	Non-Chimäre	8,21 ± 2,49	6,51 ± 1,98	4,43 ± 2,06
	p-Wert	0,369	0,711	0,816

**Tabelle 3: Mittelwerte ± SD der Dosen der Immunsuppressiva mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen; auf die Darstellung der übrigen Immunsuppressiva wird aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.**

### 3.2.4 Elektrokardiogramm

Bei der Frage nach vorhandenem oder nicht vorhandenem Sinusrhythmus im EKG konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bei der überwiegenden Mehrheit sowohl der gleichgeschlechtlich als auch der gegengeschlechtlich transplantierten Männer liegt ein Sinusrhythmus vor, nur in Einzelfällen wurde ein Herzschrittmacher notwendig. Hingegen zeigt sich bei der Herzfrequenz eine Tendenz dahingehend, dass die gegengeschlechtlich Transplantierten mit einem Durchschnitt von 84,84 bpm eine langsamere Frequenz aufweisen als die gleichgeschlechtlich Transplantierten mit 91,13 bpm ( $p = 0,068$ ):

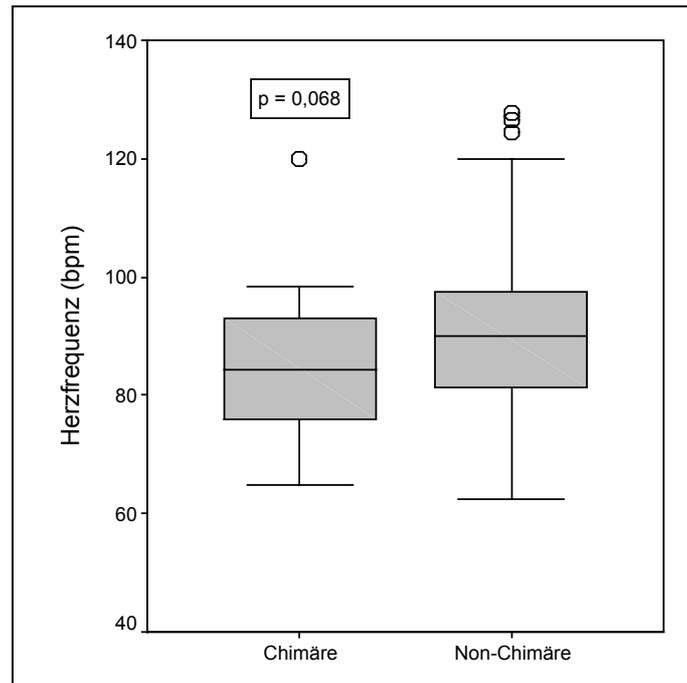


Abbildung 5: Herzfrequenz bei den gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern

Beim Vergleich der nach Zeiträumen aufgeteilten Daten zeigt sich, dass sich diese Tendenz auf signifikante Unterschiede im zweiten und dritten Zeitraum zurückzuführen ist:

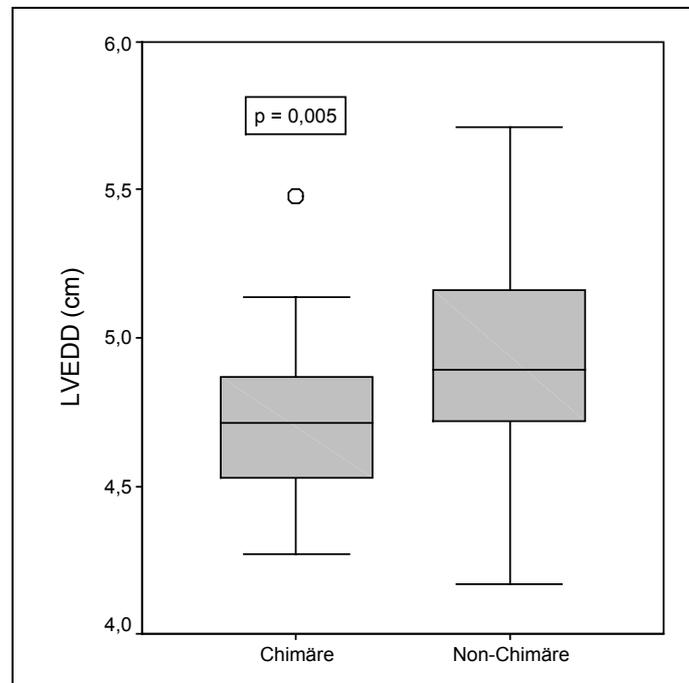
Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Herzfrequenz (bpm)	Chimäre	92,75 ± 13,72	80,24 ± 12,18	75,57 ± 12,19
	Non-Chimäre	95,95 ± 20,46	89,71 ± 14,78	87,16 ± 16,40
	p-Wert	0,595	0,023	0,040

Tabelle 4: Mittelwerte ± SD der Herzfrequenz mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen

### 3.2.5 Echokardiographie

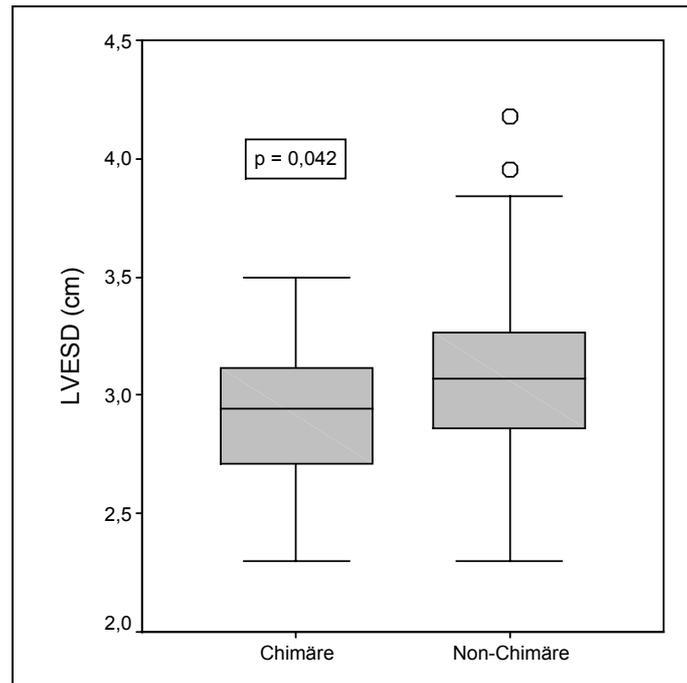
Beim Vergleich der gemessenen bzw. berechneten Echokardiographiedaten der gleichgeschlechtlich Transplantierten mit denen der gegengeschlechtlich Transplantierten stellten sich mehrere Parameter als signifikant unterschiedlich heraus. Der linksventri-

kuläre enddiastolische Durchmesser betrug bei den gegengeschlechtlich Transplantierten  $4,72 \pm 0,27$  cm gegenüber  $4,92 \pm 0,34$  cm bei den gleichgeschlechtlich Transplantierten ( $p = 0,005$ ):



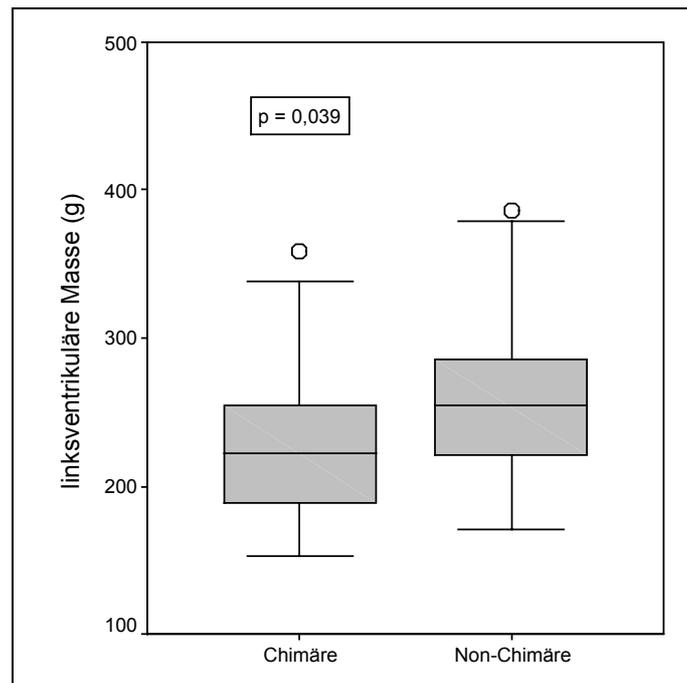
**Abbildung 6: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei den gegen- und den gleichgeschlechtlich transplantierten Männern**

Ähnliche Verhältnisse lagen beim Vergleich der jeweiligen linksventrikulären endsystolischen Durchmesser vor ( $p = 0,042$ ). Dabei ergaben sich als Mittelwerte  $2,92 \pm 0,32$  cm bzw.  $3,08 \pm 0,36$  cm:



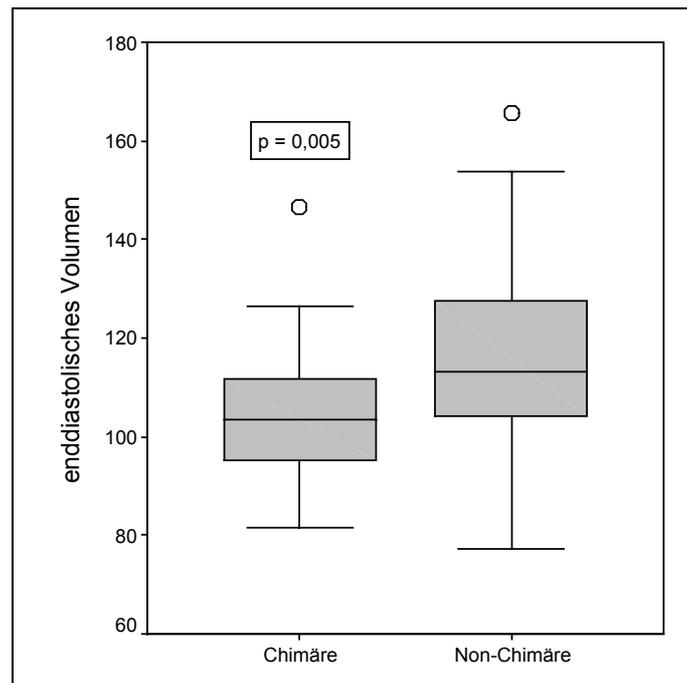
**Abbildung 7: Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser bei den gegen- und den gleichgeschlechtlich transplantierten Männern**

Die linksventrikuläre Masse war bei den gegengeschlechtlich transplantierten Patienten mit  $228,18 \pm 51,44$  g signifikant kleiner ( $p = 0,039$ ) als bei den gleichgeschlechtlich transplantierten, deren linke Ventrikel ein durchschnittliches Gewicht von  $257,15 \pm 49,18$  g aufwiesen:



**Abbildung 8: Linksventrikuläre Masse bei den gegen- und den gleichgeschlechtlich transplantierten Männern**

Schließlich unterschied sich das enddiastolische Volumen bei einem p von 0,005 ebenfalls deutlich:  $104,56 \pm 14,00$  ml bei den Männern mit weiblichem Transplantat gegenüber  $115,51 \pm 18,40$  ml bei den Männern mit männlichem Herz:



**Abbildung 9: enddiastolisches Volumen bei den gegen- und den gleichgeschlechtlich transplantierten Männern**

Beim endsystolischen Volumen trat dieser Sachverhalt lediglich als Tendenz auf ( $p = 0,073$ ). Die übrigen gemessenen bzw. berechneten Parameter wiesen keine Unterschiede auf.

Außerdem fiel bei den Segmenten 6, 12 und 16, also dem basal-septalen, dem medial-septalen und dem apikal-septalen Segment, ein jeweils signifikanter Unterschied dahingehend auf, dass das jeweilige Kontraktionsverhalten in den entsprechenden Segmenten bei den gegengeschlechtlich Transplantierten besser als bei den gleichgeschlechtlich Transplantierten ist:

Parameter	Chimäre	Non-Chimäre	p-Wert
Segment 6	1,12 ± 0,22	1,23 ± 0,29	0,005
Segment 12	1,12 ± 0,22	1,23 ± 0,29	0,006
Segment 16	1,11 ± 0,20	1,22 ± 0,29	0,008

**Tabelle 5: Mittelwerte ± SD der Segmente 6, 12 und 16 bei den gegen- und den gleichgeschlechtlich transplantierten Männern**

Der oben erwähnte Unterschied zwischen den linksventrikulären enddiastolischen Durchmessern der beiden Patientengruppen tritt ebenfalls in signifikanter Weise beim Vergleich der nach den drei Zeiträumen aufgeteilten Daten auf (frühzeitiger Verlauf:  $p = 0,011$ ; mittelfristiger Verlauf:  $p = 0,024$ ; langfristiger Verlauf:  $p = 0,047$ ). Beim linksventrikulären endsystolischen Durchmesser ist dies nur als Tendenz der Fall, und das wiederum nur im frühzeitigen ( $p = 0,058$ ) und langfristigen Verlauf ( $p = 0,084$ ). Bei der linksventrikulären Masse ergibt sich ein signifikanter Unterschied nur in den ersten beiden Zeiträumen (frühzeitiger Verlauf:  $p = 0,039$ ; mittelfristiger Verlauf:  $p = 0,041$ ). Beim enddiastolischen Volumen trifft dies im frühzeitigen ( $p = 0,012$ ) und im mittelfristigen Verlauf ( $p = 0,022$ ) zu, während sich im langfristigen Verlauf bei einem  $p$  von  $0,052$  nur eine Tendenz erkennen lässt. Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Durchschnittswerte der erwähnten gemessenen bzw. berechneten Parameter sowie deren  $p$ -Werte:

Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
LVEDD (cm)	Chimäre	$4,64 \pm 0,33$	$4,77 \pm 0,29$	$4,87 \pm 0,40$
	Non-Chimäre	$4,86 \pm 0,39$	$4,96 \pm 0,36$	$5,11 \pm 0,41$
	p-Wert	0,011	0,024	0,047
LVESD (cm)	Chimäre	$2,85 \pm 0,43$	$3,01 \pm 0,29$	$3,01 \pm 0,50$
	Non-Chimäre	$3,04 \pm 0,41$	$3,11 \pm 0,41$	$3,26 \pm 0,47$
	p-Wert	0,058	0,257	0,084
LVM (g)	Chimäre	$232,82 \pm 50,16$	$225,70 \pm 51,68$	$239,93 \pm 59,14$
	Non-Chimäre	$257,73 \pm 51,90$	$252,79 \pm 55,96$	$260,45 \pm 59,30$
	p-Wert	0,039	0,041	0,243
$V_{ED}$ (ml)	Chimäre	$100,63 \pm 16,91$	$106,97 \pm 14,95$	$112,61 \pm 20,14$
	Non-Chimäre	$112,40 \pm 20,61$	$117,52 \pm 19,92$	$125,86 \pm 23,56$
	p-Wert	0,012	0,022	0,052

**Tabelle 6: Mittelwerte  $\pm$  SD des LVEDD, des LVESD, der LVM und des  $V_{ED}$  mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen**

Alle anderen Echokardiographie-Parameter, auch die kodierten Variablen in Bezug auf die globale LV-Funktion bzw. das regionale Kontraktionsverhalten, wiesen im nach Zeiträumen getrennten Vergleich keine signifikanten Unterschiede auf.

### 3.2.6 Biopsien

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Verteilung der Biopsien nach Schweregraden bei Männern mit Frauen- und solchen mit Männerherz nach entsprechender Gewichtung. Bei einem  $p < 0,001$  lässt sich unschwer erkennen, dass Grad 0 bei den gleichgeschlechtlich Transplantierten, alle anderen Grade aber bei den gegengeschlechtlich Transplantierten häufiger vorkommen. Da bei einem standardisierten Residuum  $\geq 2,0$  von einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  auszugehen ist (8), ist die Signifikanz in erster Linie auf den Unterschied beim Grad G-0 zurückzuführen:

Gruppe		Abstoßungsgrad nach ISHLT							Gesamt
		G-0	G-1A	G-1B	G-2	G-3A	G-3B	G-4	
Chimäre	Anzahl	442	617	96	28	59	7	4	1253
	%	35,3	49,2	7,7	2,2	4,7	0,6	0,3	100,0
	Stand. Res.	-2,4	1,0	1,4	0,1	1,6	1,5	0,9	
Non-Chimäre	Anzahl	548	569	70	27	37	1	1	1253
	%	43,7	45,4	5,6	2,2	3,0	0,1	0,1	100,0
	Stand. Res.	2,4	-1,0	-1,4	-0,1	-1,6	-1,5	-0,9	
Gesamt	Anzahl	990	1186	166	55	96	8	5	2506
	%	39,5	47,3	6,6	2,2	3,8	0,3	0,2	100,0

**Tabelle 7: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf die Schweregrade, aufgeteilt und gewichtet nach gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern; Stand. Res. = Standardisierte Residuen**

Bei dem nach Quartalen aufgeteilten Vergleich der beiden Gruppen (jeweils mit entsprechender Gewichtung) ergaben sich bei Signifikanzniveaus von  $p < 0,001$  für das erste und von  $p = 0,013$  für das dritte Quartal signifikante Unterschiede, während solche

im zweiten und vierten Quartal bei p-Werten von 0,67 bzw. 0,14 nicht festzustellen waren.

Zusätzlich wurden die Biopsieergebnisse in leichte (G-0 bis G-2) und schwere Abstoßungen (G-3A bis G-4) eingeteilt. Der diesbezügliche Vergleich von gleich- und gegengeschlechtlich Transplantierten ergibt für die Gesamtheit der Biopsien des ersten Jahres nach HTx einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,003$ ) dahingehend, dass die gleichgeschlechtlich Transplantierten weniger häufig schwere Abstoßungen erleiden als die gegengeschlechtlich Transplantierten:

Gruppe		Schweregrad der Biopsie		Gesamt
		leichte Abstoßung	schwere Abstoßung	
Chimäre	Anzahl	1183	70	1253
	%	94,4	5,6	100,0
	Stand. Residuen	-0,4	2,1	
Non-Chimäre	Anzahl	1214	39	1253
	%	96,9	3,1	100,0
	Stand. Residuen	0,4	-2,1	
Gesamt	Anzahl	2397	109	2506
	%	95,7	4,3	100,0

**Tabelle 8: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf leichte und schwere Abstoßungen, aufgeteilt und gewichtet nach gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern; Stand. Residuen = Standardisierte Residuen**

Bei dem nach Quartalen aufgeteilten Vergleich der beiden Gruppen (wiederum jeweils mit entsprechender Gewichtung) konnte dieser Unterschied nur im ersten Quartal ( $p = 0,003$ ), nicht aber in den übrigen Quartalen festgestellt werden ( $p = 0,26$ ,  $p = 0,50$  bzw.  $p = 0,68$ ).

Der Vergleich beider Gruppen in Bezug auf die schwerste Abstoßung ergibt – nach Gewichtung – folgende Verteilung, die bei einem  $p$  von 0,056 das geforderte Signifi-

kannniveau knapp verpasst, so dass nur von einer deutlichen Tendenz dahingehend gesprochen werden kann, dass die höheren Schweregrade bei den gleichgeschlechtlich Transplantierten weniger häufig als bei den gegengeschlechtlich Transplantierten als schwerste Abstoßung vorkommen:

Gruppe		schwerste Abstoßung							Gesamt
		G-0	G-1A	G-1B	G-2	G-3A	G-3B	G-4	
Chimäre	Anzahl	2	27	15	9	31	7	4	95
	%	2,1	28,4	15,8	9,5	32,6	7,4	4,2	100,0
	Stand. Res.	-0,8	-1,3	0,3	-0,1	0,7	1,5	1,0	
Non-Chimäre	Anzahl	5	43	13	10	24	1	1	97
	%	5,2	44,3	13,4	10,3	24,7	1,0	1,0	100,0
	Stand. Res.	0,8	1,3	-0,3	0,1	-0,7	-1,5	-1,0	
Gesamt	Anzahl	7	70	28	19	55	8	5	192
	%	3,6	36,5	14,6	9,9	28,6	4,2	2,6	100,0

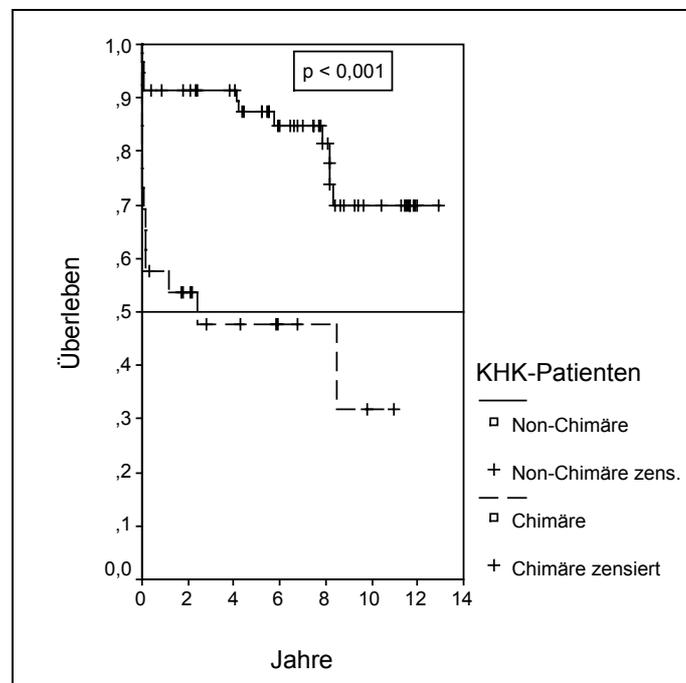
**Tabelle 9: Anzahl der Patienten mit jeweiligem Schweregrad der schwersten Abstoßung und prozentuale Verteilung, aufgeteilt und gewichtet nach gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern; Stand. Res. = Standardisierte Residuen**

Die durchschnittliche Anzahl der Abstoßungen vom Grad 2 und höher pro Patient liegt bei den gleichgeschlechtlich Transplantierten bei  $0,58 \pm 0,94$  (gegengeschlechtlich Transplantierte:  $0,93 \pm 1,14$ ), in Bezug auf die Abstoßungen vom Grad 3A und höher ergibt sich ein Durchschnitt von  $0,35 \pm 0,66$  (gegengeschlechtlich Transplantierte:  $0,65 \pm 0,90$ ). Die Unterschiede sind bei p-Werten von 0,043 bzw. 0,036 signifikant zugunsten der gleichgeschlechtlich Transplantierten, die weniger schwere Abstoßungen erleiden als die gegengeschlechtlich Transplantierten.

### 3.3 Subgruppenanalyse: DCM- bzw. KHK-Patienten

#### 3.3.1 Überlebenszeiten

Die mittlere Überlebenszeit der Männer mit männlichem bzw. weiblichem Transplantat, bei denen der Transplantation eine DCM zugrunde lag, unterscheidet sich nicht signifikant ( $p = 0,93$ ); sie betrug 12,61 Jahre bzw.  $> 11,76$  Jahre. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die mittlere Überlebenszeit der gleich- bzw. gegengeschlechtlich Transplantierten in der Gruppe der KHK-Patienten deutlich ( $p < 0,001$ ); sie betrug  $> 12,90$  Jahre bzw. 2,44 Jahre:



**Abbildung 10:** Geschätzte mittlere Überlebenszeiten in Jahren bei den KHK-Patienten, getrennte Berechnung nach Geschlecht des Transplantats; zensiert = Tod am Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht eingetreten

#### 3.3.2 Medikamente

Bei den DCM-Patienten gibt es keine Unterschiede in Bezug auf die Dosis der Immunsuppressiva in den beiden Gruppen und den drei Zeiträumen:

DCM-Patienten				
Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Cyclosporin A (mg/d)	Chimäre	290,46 ± 99,68	237,50 ± 80,69	192,50 ± 46,85
	Non-Chimäre	305,12 ± 106,07	237,02 ± 84,18	185,89 ± 58,62
	p-Wert	0,672	0,864	0,391
Azathioprin (mg/d)	Chimäre	107,47 ± 50,01	57,14 ± 34,50	75,00 ± 48,18
	Non-Chimäre	112,50 ± 53,03	64,58 ± 40,53	70,59 ± 44,40
	p-Wert	0,751	0,818	0,815
Cortison (mg/d)	Chimäre	9,12 ± 1,83	6,56 ± 1,86	5,94 ± 2,65
	Non-Chimäre	8,75 ± 1,77	6,89 ± 2,10	5,20 ± 1,54
	p-Wert	0,914	0,833	0,629

**Tabelle 10: Mittelwerte ± SD der Dosen der Immunsuppressiva mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern bei den DCM-Patienten, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen; auf die Darstellung der übrigen Immunsuppressiva wird aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.**

Bei den KHK-Patienten treten fast keine Unterschiede bezüglich der Dosis der Immunsuppressiva auf; die einzige Ausnahme ist Azathioprin im letzten Zeitraum:

KHK-Patienten				
Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Cyclosporin A (mg/d)	Chimäre	270,94 ± 37,64	267,86 ± 88,64	164,58 ± 30,02
	Non-Chimäre	255,35 ± 35,36	259,72 ± 57,21	187,50 ± 89,24
	p-Wert	0,332	0,901	0,760
Azathioprin (mg/d)	Chimäre	114,42 ± 74,39	91,67 ± 46,55	112,50 ± 47,87
	Non-Chimäre	107,59 ± 70,71	67,86 ± 44,99	56,94 ± 36,183
	p-Wert	0,676	0,355	0,034
Cortison (mg/d)	Chimäre	10,58 ± 2,43	6,43 ± 1,34	5,25 ± 1,17
	Non-Chimäre	10,25 ± 2,83	5,83 ± 1,77	5,78 ± 2,41
	p-Wert	0,654	0,303	0,591

**Tabelle 11: Mittelwerte ± SD der Dosen der Immunsuppressiva mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern bei den KHK-Patienten, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen; auf die Darstellung der übrigen Immunsuppressiva wird aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.**

### 3.3.3 Elektrokardiogramm

Die meisten DCM- und KHK-Patienten weisen einen Sinusrhythmus in allen drei Zeiträumen auf; es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Herzfrequenz unterschied sich in einigen Zeiträumen bei DCM- und KHK-Patienten (Tabelle 12 bzw. 13):

DCM-Patienten				
Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Herzfrequenz (bpm)	Chimäre	93,58 ± 10,52	77,99 ± 10,97	77,67 ± 14,30
	Non-Chimäre	100,81 ± 25,68	89,13 ± 14,20	89,77 ± 14,87
	p-Wert	0,402	0,041	0,083

**Tabelle 12: Mittelwerte ± SD der Herzfrequenz mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern bei den DCM-Patienten, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen**

KHK-Patienten				
Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
Herzfrequenz (bpm)	Chimäre	88,81 ± 22,51	79,29 ± 16,09	70,67 ± 2,08
	Non-Chimäre	90,11 ± 20,01	88,93 ± 16,14	85,06 ± 11,56
	p-Wert	0,916	0,272	< 0,05

**Tabelle 13: Mittelwerte ± SD der Herzfrequenz mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern bei den KHK-Patienten, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen**

### 3.3.4 Echokardiographie

Bei den DCM-Patienten konnten in Bezug auf die bei echokardiographischen Untersuchungen gewonnenen Daten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich bei den KHK-Patienten die Parameter, die die Herzgröße betreffen, in ähnlicher Weise wie bei der Analyse der Daten aller Patienten: der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser, die Dicke des interventrikulären Septums, die linksventrikuläre Masse und das enddiastolische Volumen:

KHK-Patienten				
Parameter	Gruppe / p-Wert	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf
LVEDD (cm)	Chimäre	4,52 ± 0,20	4,88 ± 0,17	4,68 ± 0,49
	Non-Chimäre	4,88 ± 0,42	4,97 ± 0,42	5,18 ± 0,43
	p-Wert	0,031	0,363	0,028
LVESD (cm)	Chimäre	2,79 ± 0,41	3,00 ± 0,34	2,83 ± 0,75
	Non-Chimäre	3,09 ± 0,43	3,11 ± 0,44	3,34 ± 0,55
	p-Wert	0,096	0,537	0,163
IVS (cm)	Chimäre	1,10 ± 0,10	1,00 ± 0,08	1,15 ± 0,18
	Non-Chimäre	1,17 ± 0,15	1,15 ± 0,15	1,16 ± 0,13
	p-Wert	0,243	0,024	0,956
LVM (g)	Chimäre	209,86 ± 27,90	211,75 ± 16,83	236,96 ± 63,46
	Non-Chimäre	259,51 ± 56,21	261,01 ± 67,03	276,67 ± 11,68
	p-Wert	0,031	< 0,001	0,152
V <sub>ED</sub> (ml)	Chimäre	95,02 ± 10,47	112,62 ± 9,17	103,01 ± 23,64
	Non-Chimäre	113,50 ± 22,25	118,31 ± 23,270	129,92 ± 25,82
	p-Wert	0,042	0,276	0,274

**Tabelle 14: Mittelwerte ± SD von LVEDD, LVESD, IVS, LVM und V<sub>ED</sub> mit den jeweiligen p-Werten bzgl. des Vergleichs zwischen gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern bei den KHK-Patienten, aufgeteilt nach den drei Zeiträumen**

### 3.3.5 Biopsien

Sowohl bei den DCM- als auch bei den KHK-Patienten gab es signifikante Unterschiede zwischen gleich- und gegengeschlechtlich transplantierten Männern bezüglich der Biopsieergebnisse ( $p = 0,008$  bzw.  $p = 0,001$ ). Die Tabellen 15 und 16 zeigen die Verteilung der Ergebnisse aller Biopsien des ersten postoperativen Jahres nach Gewichtung der Fälle:

DCM-Patienten									
Gruppe		Abstoßungsgrad nach ISHLT							gesamt
		G-0	G-1A	G-1B	G-2	G-3A	G-3B	G-4	
Chimäre	Anzahl	192	217	35	8	24	3	2	481
	%	39,9	45,1	7,3	1,7	5,0	0,6	0,4	100,0
	Stand. Res.	-1,4	0,3	1,5	0,0	1,4	1,2	0,4	
Non-Chimäre	Anzahl	233	208	19	8	12	0	1	481
	%	48,4	43,2	4,0	1,7	2,5	0,0	0,2	100,0
	Stand. Res.	1,4	-0,3	-1,5	0,0	-1,4	-1,2	-0,4	
gesamt	n	425	425	54	16	36	3	3	962
	%	44,2	44,2	5,6	1,7	3,7	0,3	0,3	100,0

**Tabelle 15: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf die Schweregrade bei den DCM-Patienten, aufgeteilt und gewichtet nach gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern; Stand. Res. = Standardisierte Residuen**

KHK-Patienten									
Gruppe		Abstoßungsgrad nach ISHLT							gesamt
		G-0	G-1A	G-1B	G-2	G-3A	G-3B	G-4	
Chimäre	Anzahl	143	259	27	13	17	2	0	461
	%	31,0	56,2	5,9	2,8	3,7	0,4	0	100,0
	Stand. Res.	-2,3	1,6	0,0	0,4	0,8	1,0	0,0	
Non-Chimäre	Anzahl	202	210	27	10	11	0	0	460
	%	43,9	45,7	5,9	2,2	2,4	0,0	0,0	100,0
	Stand. Res.	2,3	-1,6	0,0	-0,4	-0,8	-1,0	0,0	
gesamt	n	345	469	54	23	28	2	0	921
	%	37,5	50,9	5,9	2,5	3,0	0,2	0,0	100,0

**Tabelle 16: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf die Schweregrade bei den KHK-Patienten, aufgeteilt und gewichtet nach gegen- und gleichgeschlechtlich transplantierten Männern; Stand. Res. = Standardisierte Residuen**

Da bei einem standardisierten Residuum  $\geq 2,0$  von einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  auszugehen ist (8; s. o.), ist die Signifikanz insbesondere bei den KHK-Patienten wie in der Analyse der Daten aller Patienten in erster Linie auf den Unterschied beim Grad G-0 zurückzuführen.

Bei den DCM-Patienten treten beim Vergleich der Quartale des ersten postoperativen Jahres nach Gewichtung der Fälle signifikante Unterschiede im ersten ( $p = 0,02$ ), zweiten ( $p = 0,04$ ) und dritten ( $p = 0,03$ ), aber nicht im vierten Quartal ( $p = 0,76$ ) auf. Beim entsprechenden Vergleich bei den KHK-Patienten gibt es signifikante Unterschiede im ersten ( $p < 0,001$ ) und dritten ( $p = 0,005$ ), nicht aber im zweiten ( $p = 0,07$ ) und vierten Quartal ( $p = 0,15$ ).

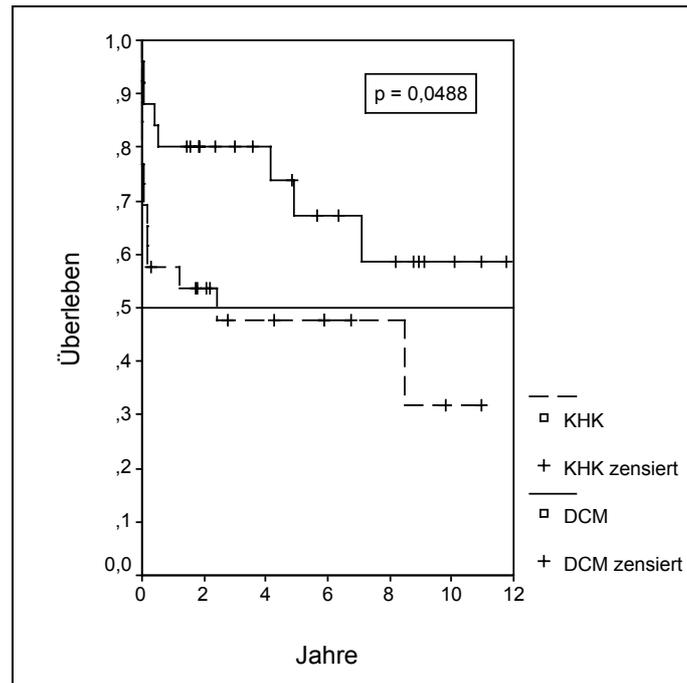
### **3.4 Exkurs 1: Vergleich von ehemals an DCM bzw. an KHK Erkrankten in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz**

#### **3.4.1 Alter**

Zwischen den an DCM und den an KHK Erkrankten fand sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,034$ ) in Bezug auf das Durchschnittsalter bei Transplantation, das mit  $45,02 \pm 17,05$  Jahren bei ersteren niedriger lag als bei letzteren ( $53,29 \pm 7,92$  Jahre).

#### **3.4.2 Überlebenszeiten**

Die getrennte Berechnung der mittleren Überlebenszeiten der Patienten beider Gruppen ergibt einen gerade noch signifikanten Unterschied ( $p = 0,0488$ ) zugunsten der früher an DCM Erkrankten:



**Abbildung 11: Geschätzte mittlere Überlebenszeiten in Jahren, getrennte Berechnung nach Grunderkrankung; zensiert = Tod am Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht eingetreten**

Der Unterschied gründet sich offensichtlich auf den hohen Prozentsatz von 30,8 % an perioperativ verstorbenen Patienten in der Gruppe der ehemals an KHK erkrankten Patienten im Vergleich zu 12,0 % der an DCM Erkrankten. Die an KHK Erkrankten machen damit den größeren Anteil von 61,5 % der perioperativ Verstorbenen gegenüber nur 23,1 % aus der Gruppe der an DCM Erkrankten aus. Folgerichtig ergibt sich kein signifikanter Unterschied bei der nach Grunderkrankung getrennten Berechnung der konditionierten mittleren Überlebenszeiten ( $p = 0,44$ ). Der Unterschied im Überleben manifestiert sich beim berechneten Einjahres- bzw. Fünfjahres-Überleben sowie bei der berechneten mittleren Überlebenszeit wie folgt:

Parameter	KHK	DCM
Einjahres-Überleben (%)	57,7	80,0
Fünfjahres-Überleben (%)	47,6	67,1
mittlere Überlebenszeit (Jahre)	2,44	> 11,76

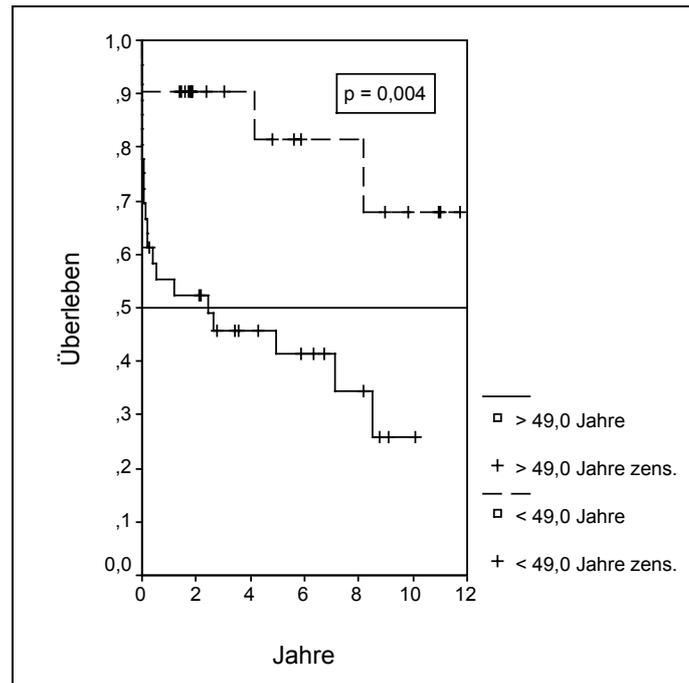
**Tabelle 17: berechnetes Einjahres- bzw. Fünfjahres-Überleben in Prozent und berechnete mittlere Überlebenszeiten in Jahren in den nach Grunderkrankung gebildeten Gruppen**

### 3.4.3 Medikamente

Beim Vergleich zwischen den nach Grunderkrankung aufgeteilten Gruppen findet sich hier, vom Alter bei Transplantation und von den Überlebenszeiten abgesehen, der einzige signifikante Unterschied, und zwar bei der Verwendung der Lipidsenker ( $p < 0,001$ ). Danach werden diese Medikamente den ehemals an KHK Erkrankten deutlich häufiger verschrieben (Mittelwert:  $0,73 \pm 0,31$ ) als den früher an DCM Erkrankten ( $0,28 \pm 0,28$ ), was sich konstant über alle drei Zeiträume nachweisen lässt ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,039$ ).

### 3.4.4 Vergleich der nach Alter getrennten Gruppen

Um zu eruieren, ob die geringere Überlebenszeit der KHK-Patienten direkt mit ihrem höheren Lebensalter bei Transplantation zusammenhängt, wurde ein Vergleich der Patienten im Alter von weniger als 49,0 Jahren und solchen im Alter von mehr als 49,0 Jahren bei Transplantation durchgeführt. Bei der Berechnung der mittleren Überlebenszeiten ergab sich bei einem  $p$  von 0,004 ein sehr signifikanter Unterschied, der bei der Berechnung der konditionierten mittleren Überlebenszeiten nicht reproduziert werden konnte ( $p = 0,19$ ). Sie beträgt bei den jüngeren Patienten 2,44 Jahre, bei den älteren mehr als 11,76 Jahre:



**Abbildung 12: Geschätzte mittlere Überlebenszeiten in Jahren, getrennte Berechnung nach Alter; zensiert = Tod am Ende des Beobachtungszeitraums noch nicht eingetreten**

Weitere signifikante oder nahezu signifikante Unterschiede sind in Tabelle 11 aufgeführt:

Parameter	Alter < 49,0 Jahre	Alter > 49,0 Jahre	p
Interleukin 6 (pg/ml)	9,51 ± 11,21	34,02 ± 46,92	0,034
Furosemid	0,48 ± 0,40	0,70 ± 0,38	0,05
andere Medikamente (n)	3,61 ± 1,48	4,90 ± 2,22	0,039
V <sub>max</sub> TI (m/s)	2,29 ± 0,21	2,67 ± 0,21	< 0,001
P <sub>RVsys</sub> (mmHg)	33,04 ± 4,57	38,96 ± 4,58	0,004
Trikuspidalinsuffizienz	1,01 ± 0,02	1,19 ± 0,32	0,07
RV <sub>sys</sub> (mmHg)	28,11 ± 4,47	31,49 ± 5,56	0,044
AP <sub>sys</sub> (mmHg)	25,93 ± 4,85	30,27 ± 6,14	0,019
AP <sub>mittel</sub> (mmHg)	17,27 ± 3,64	20,28 ± 4,70	0,032
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	3,39 ± 0,60	3,04 ± 0,40	0,047

**Tabelle 18: Mittelwerte ± SD der Variablen mit signifikanten oder nahezu signifikanten Unterschieden beim Vergleich der Patienten im Alter von weniger als 49,0 Jahren und denen im Alter von mehr als 49,0 Jahren**

### **3.5 Exkurs 2: Verlaufsstudie in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz**

#### **3.5.1 Laborparameter**

Die erhobenen Laborparameter ließen allesamt keine Unterschiede im zeitlichen Verlauf erkennen, auch eine Tendenz konnte hier nicht festgestellt werden:

Parameter	frühzeitiger Verlauf	mittelfristiger Verlauf	langfristiger Verlauf	p-Wert
Leukozyten (Anzahl/ $\mu$ l)	6841 $\pm$ 1771	6796 $\pm$ 1405	6861 $\pm$ 1617	0,988
CRP (mg/dl)	0,55 $\pm$ 0,07	3,72 $\pm$ 5,10	6,10 $\pm$ 16,65	0,760
Interleukin-6 (pg)	35,72 $\pm$ 67,10	9,90 $\pm$ 6,61	26,29 $\pm$ 50,24	0,198
Ges.-Cholesterin (mg/dl)	220,74 $\pm$ 35,29	234,12 $\pm$ 41,57	222,56 $\pm$ 27,97	0,262
Triglyceride (mg/dl)	154,52 $\pm$ 58,15	171,51 $\pm$ 60,23	168,96 $\pm$ 68,19	0,446
Kreatinin (mg/dl)	1,37 $\pm$ 0,44	1,69 $\pm$ 0,61	1,62 $\pm$ 1,10	0,096

**Tabelle 19: Mittelwerte  $\pm$  SD und p-Werte der Laborwerte in den drei Zeiträumen**

### 3.5.2 Medikamente

Bei den Immunsuppressiva fiel sowohl beim Cyclosporin A als auch beim Cortison die Dosisreduktion über die Zeit auf. Bei ersterem fiel der Unterschied sowohl zwischen dem frühzeitigen (Mittelwert: 281,07  $\pm$  94,95 mg/d) und dem mittelfristigen Verlauf (224,25  $\pm$  53,58 mg/d) als auch zwischen dem frühzeitigen und dem langfristigen Verlauf (187,61  $\pm$  39,87 mg/d) signifikant ( $p < 0,001$ ) aus:

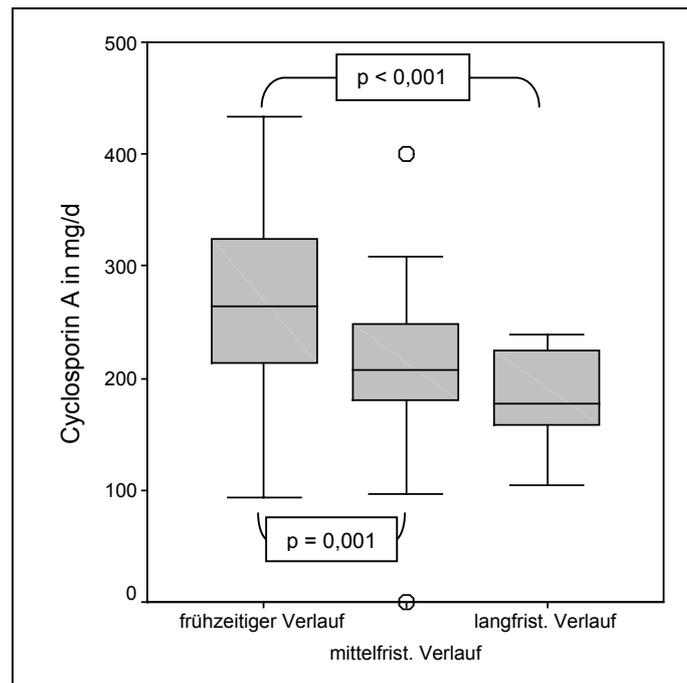
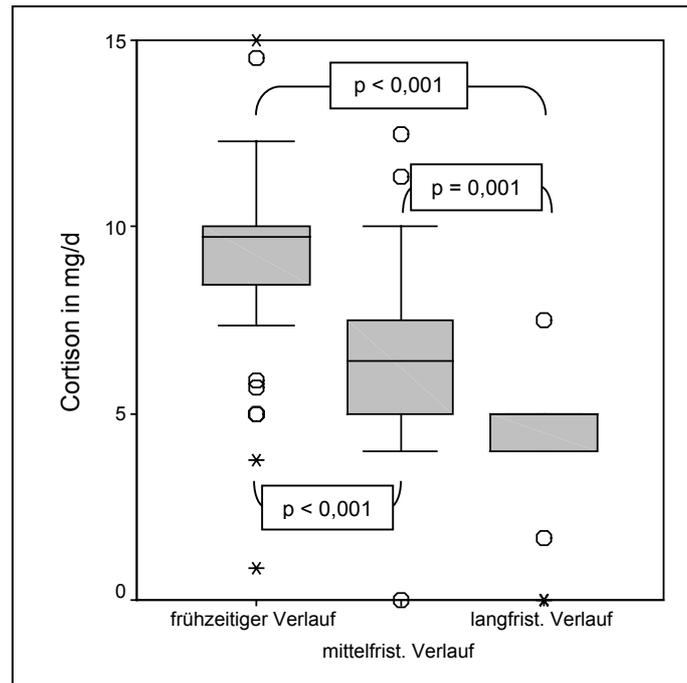


Abbildung 13: Verlauf der Dosis von Cyclosporin A über die drei Zeiträume

Beim Cortison unterschieden sich sogar alle drei Zeiträume (Mittelwerte:  $9,10 \pm 2,51$  mg/d;  $6,63 \pm 2,29$  mg/d;  $4,01 \pm 2,19$  mg/d) signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ):



**Abbildung 14: Verlauf der Dosis von Cortison über die drei Zeiträume**

Bei den anderen Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus, Sirolimus) konnten keine Unterschiede festgestellt werden, auch weil insbesondere bei den drei letztgenannten die Zahl der Patienten, die in den berücksichtigten Zeiträumen von diesen Medikamenten profitierten, sehr gering war.

Unter den übrigen berücksichtigten Medikamenten, bei denen lediglich der Status der Verwendung berücksichtigt wurde, konnte beim Diltiazem und bei den Lipidsenkern ein jeweils signifikanter Unterschied ermittelt werden ( $p < 0,001$ ). Dieser bezieht sich bei beiden Medikamenten sowohl auf den Vergleich von frühzeitigem (Mittelwert:  $0,63 \pm 0,43$  bzw.  $0,31 \pm 0,38$ ) mit mittelfristigem ( $0,68 \pm 0,28$  bzw.  $0,56 \pm 0,44$ ) als auch auf denjenigen von frühzeitigem mit langfristigem Verlauf ( $0,95 \pm 0,21$  bzw.  $0,80 \pm 0,33$ ). Die Verwendung dieser Medikamente nimmt demnach mit der Zeit zu.

Auch bei der Anzahl anderer Medikamente lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen frühzeitigem (Mittelwert:  $4,77 \pm 1,86$  Medikamente) und langfristigem Verlauf ( $2,67 \pm 1,25$  Medikamente) feststellen ( $p = 0,001$ ). Danach kann die Anzahl der zusätzlich verwendeten Medikamente mit der Zeit reduziert werden.

### 3.5.3 Elektrokardiogramm

Bei der Frage nach vorhandenem oder nicht vorhandenem Sinusrhythmus im EKG konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden; auch nach mehreren Jahren nach HTx liegt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ein Sinusrhythmus vor. Die Herzfrequenz jedoch nimmt im Laufe der Jahre ab, und zwar in signifikanter Weise ( $p = 0,013$ ) zwischen dem frühzeitigen (Mittelwert:  $94,63 \pm 11,63$  bpm) und dem langfristigen Verlauf ( $85,04 \pm 11,09$  bpm):

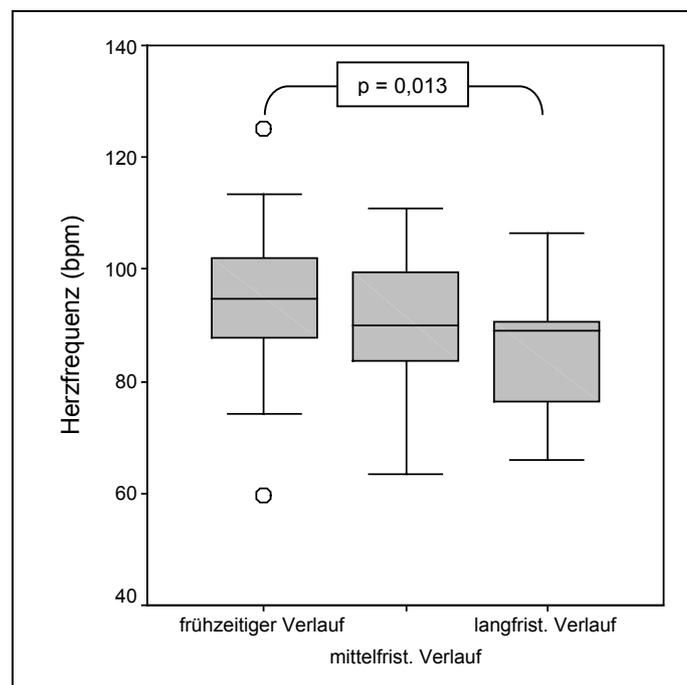
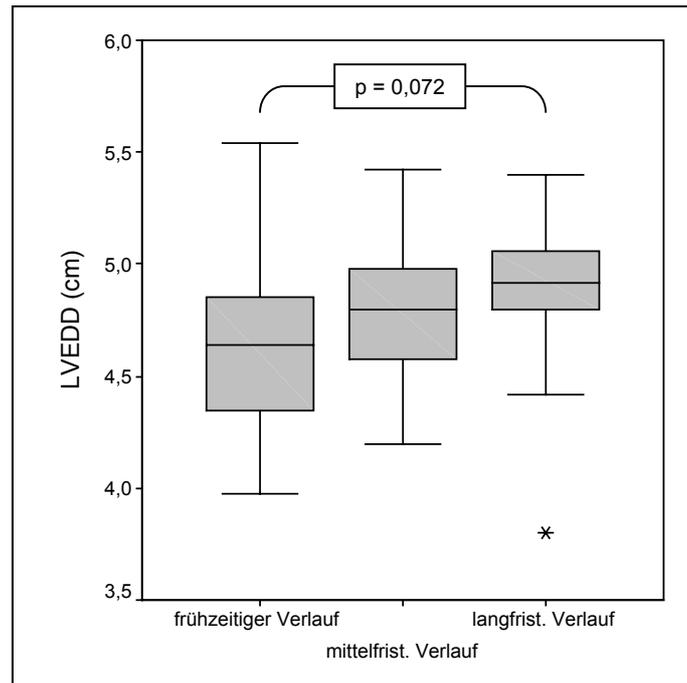


Abbildung 15: Verlauf der Herzfrequenz über die drei Zeiträume

### 3.5.4 Echokardiographie

Unter den metrisch skalierten Variablen der bei den Echokardiographien erhobenen Daten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Lediglich beim linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) kann bei einem p-Wert von 0,072 in Bezug auf den Vergleich zwischen dem frühzeitigen (Mittelwert:  $4,62 \pm 0,34$  cm) und dem langfristigen Verlauf (Mittelwert:  $4,87 \pm 0,40$  cm) von einer Tendenz dahingehend gesprochen werden, dass der Durchmesser mit der Zeit zunimmt:



**Abbildung 16: Verlauf des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers über die drei Zeiträume**

Unter den kodierten Variablen, insbesondere bei den Klappenvitien, konnten wiederum keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei der globalen LV-Funktion ( $p = 0,084$ ) wie auch in den Segmenten 6 ( $p = 0,081$ ) und 12 ( $p = 0,076$ ), also dem basal-septalen und dem medial-septalen Segment, kann auffälligerweise jeweils von einer Tendenz zur Verbesserung mit der Zeit gesprochen werden, wobei die beiden Segmente sich zunächst verschlechtern:

Parameter	Frühzeitiger V.	Mittelfristiger V.	Langfristiger V.	p-Wert
Globale LV-Fkt.	1,06 ± 0,13	1,03 ± 0,15	1,02 ± 0,08	0,084
Segment 6	1,12 ± 0,17	1,17 ± 0,41	1,06 ± 0,17	0,081
Segment 12	1,12 ± 0,17	1,17 ± 0,41	1,06 ± 0,17	0,076

**Tabelle 20: Mittelwerte ± SD von globaler LV-Funktion sowie den Segmenten 6 und 12**

### **3.5.5 Linksherzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie)**

Unter den bei der Koronarangiographie erhobenen Parametern fiel ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p = 0,007$ ) beim enddiastolischen Volumen (EDV) auf, der sich zwischen dem frühzeitigen (Mittelwert:  $1,08 \pm 0,28$ ) und dem langfristigen Verlauf ( $1,33 \pm 0,34$ ) dahingehend manifestiert, dass das EDV in den späten Jahren nach HTx größer wird. Ein ähnlicher Unterschied, allerdings nur als Tendenz ( $p = 0,075$ ), lässt sich beim endsystolischen Volumen (ESV) erkennen (Mittelwerte:  $1,08 \pm 0,28$  im frühzeitigen gegenüber  $1,24 \pm 0,31$  im langfristigen Verlauf). Die übrigen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

### **3.5.6 Rechtsherzkatheteruntersuchung**

Unter den bei den Rechtsherzkatheteruntersuchungen erhobenen Parametern konnten mit einer Ausnahme keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Verlaufszeiträumen festgestellt werden. Lediglich beim Herzzeitvolumen (Cardiac Output) ließ sich mit einem p-Wert von 0,024 zwischen frühzeitigem (Mittelwert:  $5,59 \pm 1,04$  l/min) und langfristigem Verlauf ( $6,53 \pm 1,36$  l/min) ein Trend dahingehend erkennen, dass das Herzzeitvolumen mit den Jahren größer wird:

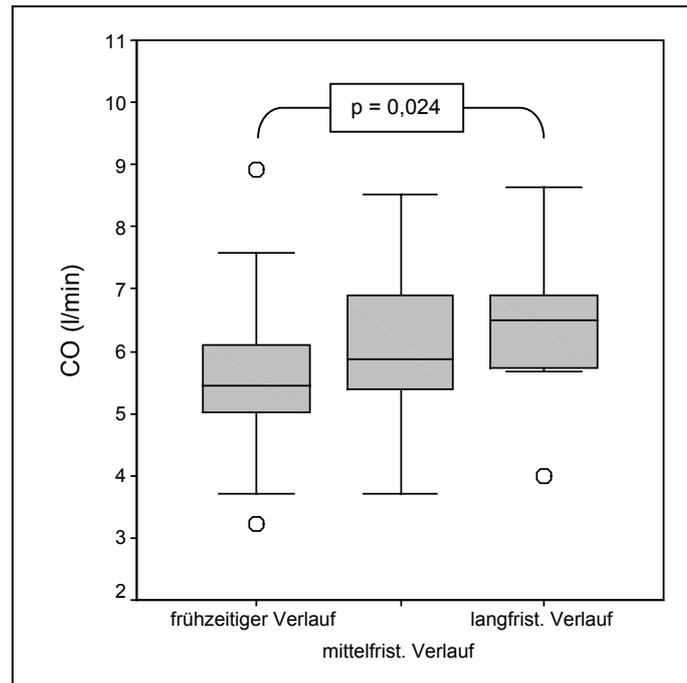


Abbildung 17: Verlauf des Herzzeitvolumens über die drei Zeiträume

### 3.5.7 Biopsieergebnisse

Die Biopsien der orthotop gegengeschlechtlich transplantierten Männer, die während des ersten Jahres nach HTx gewonnen wurden, verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Schweregrade:

Grad nach ISHLT	Anzahl der Biopsien	Prozent
G-0	202	35,3
G-1A	282	49,2
G-1B	44	7,7
G-2	13	2,3
G-3A	27	4,7
G-3B	3	0,5
G-4	2	0,3
Gesamt	573	100,0

Tabelle 21: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf die Schweregrade

Aufgeteilt nach Quartalen und derart gewichtet, dass die unterschiedlichen Gruppengrößen ausgeglichen werden, ergibt sich folgende Verteilung, die mit einem  $p < 0,001$  statistisch signifikante Unterschiede aufweist:

		Abstoßungsgrad nach ISHLT							Gesamt
		G-0	G-1A	G-1B	G-2	G-3A	G-3B	G-4	
Monate 1-3	Anzahl	40	74	15	3	10	0	0	142
	%	28,2	52,1	10,6	2,1	7,0	0,0	0,0	100,0
	Stand. Res.	-2,2	0,8	2,4	-0,4	2,3	-0,9	-0,5	
Monate 4-6	Anzahl	55	68	12	2	4	1	1	143
	%	38,5	47,6	8,4	1,4	2,8	0,7	0,7	100,0
	Stand. Res.	-0,3	0,0	1,3	-0,9	-0,4	0,3	1,5	
Monate 7-9	Anzahl	58	76	2	2	4	2	0	144
	%	40,3	52,8	1,4	1,4	2,8	1,4	0,0	100,0
	Stand. Res.	0,0	0,9	-2,2	-0,9	-0,5	1,4	-0,5	
Monate 10-12	Anzahl	76	53	4	8	2	0	0	143
	%	53,1	37,1	2,8	5,6	1,4	0,0	0,0	100,0
	Stand. Res.	2,5	-1,8	-1,5	2,2	-1,3	-0,9	-0,5	
Gesamt	Anzahl	229	271	33	15	20	3	1	572
	%	40,0	47,4	5,8	2,6	3,5	0,5	0,2	100,0

**Tabelle 22: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf die Schweregrade, aufgeteilt und gewichtet nach Quartalen; Stand. Res. = Standardisierte Residuen**

Nach oben (S. 34) erwähnter Regel bzgl. der standardisierten Residuen finden sich signifikante Ergebnisse in der Zunahme der Häufigkeit der Schweregrade G-0 und G-2 über die Zeit sowie in der Abnahme der Schweregrade G-1B und G-3A.

Unterteilt man die Biopsieergebnisse in leichte (G-0 bis G-2) und schwere Abstoßungen (G-3A bis G-4), ergibt sich ein Verhältnis von 94,4 % zu 5,6 %. Der Vergleich dieser beiden Gruppen über die vier Quartale nach entsprechender Gewichtung zeigt eine Ten-

denz zur Abnahme schwerer Abstoßungen über die Zeit, erreicht aber bei einem p von 0,079 das geforderte Signifikanzniveau nicht:

		Schweregrad der Biopsie		Gesamt
		leichte Abstoßung	schwere Abstoßung	
Monate 1-3	Anzahl	132	11	143
	%	92,3	7,7	100,0
	Stand. Residuen	-0,4	2,0	
Monate 4-6	Anzahl	137	6	143
	%	95,8	4,2	100,0
	Stand. Residuen	0,0	0,0	
Monate 7-9	Anzahl	138	5	143
	%	96,5	3,5	100,0
	Stand. Residuen	0,1	-0,4	
Monate 10-12	Anzahl	141	2	143
	%	98,6	1,4	100,0
	Stand. Residuen	0,3	-1,6	
Gesamt	Anzahl	548	24	572
	%	95,8	4,2	100,0

**Tabelle 23: Anzahl und prozentuale Verteilung der Biopsien auf leichte und schwere Abstoßungen, aufgeteilt und gewichtet nach Quartalen; Stand. Residuen = Standardisierte Residuen**

Bei jedem Patienten wurde der Grad der jeweils schwersten Abstoßung festgestellt. Über die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Schweregrad der schwersten Abstoßung und die zugehörige prozentuale Verteilung gibt folgende Tabelle eine Übersicht:

Grad nach ISHLT	Anzahl der Patienten	Prozent
G-0	1	2,3
G-1A	12	27,9
G-1B	7	16,3
G-2	4	9,3
G-3A	14	32,6
G-3B	3	7,0
G-4	2	4,7
Gesamt	43	100,0

**Tabelle 24: Anzahl der Patienten mit jeweiligem Schweregrad der schwersten Abstoßung und prozentuale Verteilung**

Die durchschnittliche Anzahl an Abstoßungen vom Grad G-2 und höher pro Patient beträgt  $0,93 \pm 1,14$ , die entsprechende Zahl für Abstoßungen vom Grad G-3A und höher lautet  $0,65 \pm 0,90$ .

## **4 Diskussion**

Zum Thema Herztransplantation existiert mehr als 35 Jahre nach ihrer ersten erfolgreichen Durchführung eine Vielzahl von Studien. Die wenigsten von ihnen beschäftigen sich mit dem Langzeitverlauf der transplantierten Patienten, keine einzige mit den eventuellen Besonderheiten von gleich- bzw. gegengeschlechtlich transplantierten Männern im Langzeitverlauf und dem expliziten Vergleich derselben. Hingegen sind Unterschiede im Überleben bzgl. des Geschlechts sowohl des Spenderorgans als auch des Empfängers durchaus bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb unter Verwendung der bei der Nachsorge von 57 im Zeitraum von 1990 bis 2002 in Münster orthotop gegengeschlechtlich herztransplantierten Männern gewonnenen Daten ein Vergleich mit den 179 im gleichen Zeitraum orthotop gleichgeschlechtlich herztransplantierten Männern durchgeführt. Zusätzlich erfolgte unter den gegengeschlechtlich transplantierten Männern ein Vergleich von ehemals an DCM bzw. KHK Erkrankten und von Patienten im Alter von weniger bzw. mehr als 49,0 Jahren sowie eine Verlaufsstudie. Im Folgenden werden die dargelegten Ergebnisse vor dem Hintergrund der existierenden Literatur erörtert und abschließend ihre Bedeutung unter Berücksichtigung der Grenzen dieser Arbeit aufgezeigt. Eine entsprechende Untersuchung bei weiblichen Patienten ließ sich bei zu geringen Fallzahlen nicht durchführen.

### **4.1 Das Patientenkollektiv**

Die Altersverteilung der Münsteraner Kohorte der orthotop herztransplantierten Männer entspricht im Wesentlichen der von der ISHLT in ihrem Bericht aus dem Jahre 2004 dargelegten Verteilung. Dort werden lediglich etwas mehr 35- bis 49-Jährige und etwas weniger 50- bis 64-Jährige angegeben (51); insbesondere die Gruppe der gleichgeschlechtlich transplantierten Patienten weist ein gegenüber dem internationalen Durchschnitt etwas erhöhtes Alter auf. Auch die Häufigkeit der der Transplantationen zugrunde liegenden Krankheiten stimmt sowohl im Gruppenvergleich als auch mit der von der ISHLT berichteten Verteilung weitgehend überein. Daher kann von ausreichender Repräsentativität und Vergleichbarkeit der dieser Arbeit zugrunde gelegten Kollektive gesprochen werden.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit weiblichem Transplantat von 8,15 Jahren liegt unter der von der ISHLT für alle Transplantierten angegeben von 9,4 Jahren (51); diese Tatsache unterstützt die Vermutung, dass Männer mit Frauenherzen in Bezug auf das Überleben benachteiligt sind. Gleichwohl scheint die konditionierte mittlere Überlebenszeit (> 11,76 Jahre) ähnlich gut wie die im genannten Bericht errechnete von 12,0 Jahren zu sein. Noch besser liegen die gleichgeschlechtlich transplantierten Männer, deren nicht konditionierte wie auch konditionierte mittlere Überlebenszeit bei mehr als 12,90 Jahren liegt. Beim Vergleich der Überlebenszeiten der gegengeschlechtlich transplantierten DCM- bzw. KHK-Patienten mit denen der ISHLT leben die in Münster transplantierten DCM-Kranken länger (> 11,76 Jahre vs. 10,50 Jahre), die KHK-Kranken hingegen wesentlich kürzer (2,44 Jahre vs. 8,7 Jahre); der Vorteil der ersteren gegenüber letzteren findet sich aber in beiden Arbeiten. Die Überlebenszeiten der nach Zeiträumen aufgeteilten Operierten unterscheiden sich nicht signifikant, was nicht mit der von der ISHLT berichteten Verbesserung der mittleren Überlebenszeiten in weniger lang zurück liegenden Zeiträumen übereinstimmt (51).

Die mittlere Körpergröße der Empfänger von weiblichen Organen ist im Vergleich zu derjenigen der Patienten mit männlichen Herzen signifikant geringer und spiegelt die Strategie der Eurotransplant International Foundation wider, die Übereinstimmung der Körpergröße von Spender und Empfänger als Verteilungskriterium zu definieren (48).

## **4.2 Vergleich von Männern mit weiblichem Herz und Männern mit männlichem Herz**

### **4.2.1 Überlebenszeiten**

Der Vergleich der Überlebenszeiten gleich- und gegengeschlechtlich transplantierte Männer zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten ersterer. Diesem Ergebnis nach kann in jedem Fall der Annahme von De Santo et al. bzw. Solomon et al. widersprochen werden, dass keinerlei geschlechtsabhängige Effekte in Bezug auf das Überleben festzustellen seien (10; 49). Letztere Studie hatte zwar zeigen können, dass ein weibliches Organ häufiger zu einem behandlungsbedürftig geringen Herzzeitvolumen führt bzw. häufiger den Einsatz einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) erforderte, doch hatte dies

keinen Effekt auf die Letalität. Dies wiederum ist jedoch kritisch zu betrachten, da der IABP-Einsatz von der ISHLT in ihrem Bericht aus dem Jahre 2004 als Risikofaktor sowohl (zumindest seinerzeit) für die Einjahres- als auch für die Fünfjahres-Sterblichkeit (51) und ebenso von den Autoren einer Langzeitstudie als Risikofaktor für den Tod nach HTx bezeichnet wird (35).

Als Ursache für den gefundenen Unterschied kommen einerseits die Einschätzungen von Kirsch et al., Prendergast et al. und Schlechta et al. in Frage, die der Nicht-Übereinstimmung von Spender- und Empfängergeschlecht einen negativen Einfluss auf das Überleben zuschreiben (23; 39; 43). Andererseits gilt dies auch für die Vermutung, dass ein weibliches Spenderorgan Nachteile per se mit sich bringt (34; 35; 51; 53).

Die funktionellen Begründungen beider Theorien überschneiden sich. Der Vorteil männlicher Empfänger gegenüber weiblichen wird auf zweierlei Weise erklärt: Zum einen werden körperliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern angeführt, namentlich das bei Männern um etwa 10-20 % größere Herzzeitvolumen, das ein in der Regel kleineres Frauenherz nicht aufbringen kann, so dass die Transplantation eines übergroßen Organs vorgeschlagen wird (23). Dies geht einher mit der Beobachtung, dass gerade Herzen von besonders kleinen Frauen in männlichen Empfängern ein größeres Risiko bergen (59). Zum anderen wird weiblichen Organen eine stärkere Antigenität aufgrund einer höheren Anzahl HLA-unabhängiger, vaskulärer, endothelialer Antigene zugeschrieben, die dem männlichen Immunsystem eine größere Angriffsfläche bieten (43) und so auch zu einer früheren Entstehung einer Transplantatvaskulopathie führen könnte (36). Im umgekehrten Fall einer weiblichen Empfängerin wird mit deren größerer Immunkompetenz argumentiert, die sich durch Antigenstimulation während einer Schwangerschaft, durch eine größere Menge an Immunglobulinen, durch immunmodulatorische Eigenschaften von Östrogenen und eine geringere Sensitivität des Gewebes gegenüber Androgenen erklären lässt (36; 43). Dazu passt ein Ergebnis aus der Studie von Smart et. al, die bei Männern eine höhere Rate an durch Infektionen verursachten Todesfällen konstatieren (47). Die Favorisierung einer der Erklärungen soll nach der Diskussion der weiteren Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in den folgenden Abschnitten erfolgen.

### **4.2.2 Abstoßungen**

Mit der Überlebensanalyse und den zuletzt geschilderten Theorien eng verbunden ist die Frage nach der Häufigkeit und Intensität der Abstoßungsreaktionen. Diese Arbeit stellt in signifikanter Weise fest, dass die gegengeschlechtlich herztransplantierten Männer besonders im ersten Quartal nach Transplantation häufiger als die gleichgeschlechtlich Transplantierten schwere Abstoßungen erleiden und bei ihnen insbesondere der Abstoßungsgrad G-0 seltener diagnostiziert wird. Dies spiegelt sich sowohl in der absoluten Häufigkeit schwerer Abstoßungen als auch in deren durchschnittlicher Anzahl und tendenziell auch in der Anzahl an Patienten mit höheren Schweregraden als schwerster Abstoßung wider. In anderen Studien wird die durchschnittliche Anzahl an Abstoßungen pro Patient mit 0,78 in den ersten 30 Tagen (35) bzw. mit 1,25 innerhalb des ersten Jahres angegeben (25). Bei ersterer ist ein Vergleich bei gleicher Definition von schwerer Abstoßung aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Bezugs schwierig, bei letzterer liegt eine andere Definition von Abstoßung zugrunde: Dort ist damit ein klinisches Vorkommnis gemeint, das eine zeitweilige Intensivierung der immunsuppressiven Therapie erfordert, ohne dass dabei eine abnorme Endomyokardbiopsie auftreten müsste. Da jedoch eine Zahl von fast 60 % der Abstoßungen angegeben wird, die mit einem Abstoßungsgrad von G-3A und höher assoziiert waren, ist von einer Zahl von etwa 0,75 Abstoßungen im ersten Jahr auszugehen. Somit liegen beide Zahlen höher als im Münsteraner Kollektiv, in dem schon die Männer mit Frauenherz einen Durchschnitt von nur 0,65 schweren Abstoßungen innerhalb des ersten postoperativen Jahres aufweist. Eine mögliche Erklärung ist, dass die beiden Studien in früheren Jahren transplantierte Patienten berücksichtigen. So begründen McCarthy et al. in ihrer im Jahr 1998 erschienenen Studie den Unterschied zwischen einem früheren und einem späteren Zeitraum damit, dass heutzutage eine frühere Diagnose und eine verbesserte immunsuppressive Therapie möglich ist (35).

Abgesehen von diesen Zahlen bestätigt die vorliegende Arbeit die Feststellungen von Kubo et al., dass die Gefahr einer Abstoßung zum einen mit der Zeit nach Transplantation abnimmt und zum anderen durch ein weibliches Spenderorgan erhöht wird (25), da der Anteil schwerer Abstoßungen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation ab- und der Anteil der Biopsien vom Grad 0 zunahm. Damit wird die oben geschilderte

These, aufgrund einer höheren Antigenität des weiblichen Organs werde dem männlichen Immunsystem eine größere Angriffsfläche geboten (43), unterstützt. Die Vertreter dieser These spekulieren, dass auch durch wiederholte Infektionen verursachte Alterationen im immunologischen Milieu den Patienten anfällig für wiederholte Abstoßungen machen. Diese Mutmaßung ergänzt gut die Resultate von Smart et al., das Risiko sowohl für die erste Infektion als auch für den Tod durch Infektion sei in den ersten Monaten nach Transplantation am höchsten (47).

### 4.2.3 Echokardiographie und Elektrokardiogramm

Beim Vergleich der Echokardiographiedaten fanden sich signifikante Unterschiede in vier Parametern, die allesamt die verschiedenen Größenverhältnisse zwischen männlichen und weiblichen Transplantaten verdeutlichen: Der linksventrikuläre endsystolische und noch deutlicher der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, das von letzterem abhängige enddiastolische Volumen und die linksventrikuläre Masse fielen bei den weiblichen Transplantaten stets kleiner aus als bei den männlichen. Da Frauenherzen in der Regel kleiner sind als Männerherzen, ist dieses Ergebnis nicht überraschend, bestätigt aber sowohl diese Aussage als auch die Präzision der Methode Echokardiographie. Interessant ist das bessere Kontraktionsverhalten der drei septalen Segmente bei den weiblichen Herzen, von denen zwei denjenigen entsprechen, die – wie weiter unten aufgezeigt – über lange Sicht eine Verbesserung in ihrer Funktion zeigten. Dies spricht gegen die Ansicht, die kleineren Herzen seien den Bedürfnissen eines männlichen Organismus nicht gewachsen (23; 59). Andererseits betrifft es nur drei von 16 Segmenten und nicht die globale LV-Funktion, so dass dieses Resultat nicht überbewertet werden sollte. Warum genau diese Segmente betroffen sind, bleibt ebenso unklar wie das bessere Resultat bei Frauenherzen. Die häufigeren schweren Abstoßungen und die These der höheren Anfälligkeit weiblicher Herzen für Abstoßungsreaktionen und für die Transplantatvaskulopathie (36; 43) lassen eigentlich das Gegenteil erwarten. Auch eine Schädigung des Septums durch die Biopsieentnahmen müssten sich beim kleineren weiblichen Herzen aufgrund der geringeren Dicke des Septums tendenziell schwerer auswirken als beim männlichen Herzen. Hier sind weitere Untersuchungen vonnöten.

Die in den beiden letzten Zeiträumen nachgewiesene etwas langsamere Herzfrequenz der gegengeschlechtlich transplantierten Männer kann möglicherweise durch die weiter unten diskutierte Reinnervation des transplantierten Herzens erklärt werden. Aufgrund der geringeren Größe der weiblichen Herzen ist es vorstellbar, dass diese Reinnervation bei ihnen schneller bzw. in einem relativ höheren Ausmaß erfolgt als bei den größeren männlichen Herzen.

### **4.2.4 Bewertung**

Ein Blick auf die Überlebenskurven der beiden Gruppen zeigt ihren nahezu parallelen Verlauf nach einem stärkeren perioperativ gelegenen Abfall der Kurve der gegengeschlechtlich Transplantierten; damit einher geht der fehlende Unterschied in der Berechnung der konditionierten Überlebenszeiten. Diese Gruppe von Patienten hat zudem im ersten Quartal nach Transplantation häufiger schwere Abstoßungen. Hingegen konnten echokardiographisch mit Ausnahme der unterschiedlichen Größe der weiblichen und männlichen Herzen keine wesentlichen, insbesondere keine funktionellen Unterschiede gefunden werden; die niedrigere Herzfrequenz der Männer mit Frauenherz spricht sogar eher für einen hämodynamischen Vorteil. Auch die applizierte Dosis der Immunsuppressiva ließ zu keinem Zeitpunkt signifikante Differenzen erkennen. In der Zusammenschau all dieser Beobachtungen unterstützt diese Arbeit die These immunologisch bedingter Ursachen für den Unterschied im Überleben der gleich- bzw. gegengeschlechtlich herztransplantierten Männer.

### **4.3 Subgruppenanalyse: DCM- bzw. KHK-Patienten**

Der Vergleich von gleich- und gegengeschlechtlich Transplantierten innerhalb der Gruppen der DCM- bzw. KHK-Patienten zeigt, dass in beiden Gruppen signifikante Unterschiede bei den die Herzfunktion betreffenden echokardiographischen Daten sowie bei der Dosis der Immunsuppressiva praktisch fehlen und bei der Herzfrequenz (zugunsten der Männer mit weiblichem Herz) sowie bei den Abstoßungsreaktionen (zugunsten der Männer mit männlichem Herz) in einigen Zeiträumen bestehen. Somit werden die Ergebnisse der Analyse in der Gesamtgruppe bestätigt, aber nur bei den KHK-, nicht bei den DCM-Patienten führen sie zu Unterschieden bei der mittleren Überlebens-

zeit gleich- bzw. gegengeschlechtlich Transplantiertes. Während dies noch keinen generellen Nachteil von KHK-Patienten gegenüber DCM-Patienten bedeutet, da dieser nur durch einen direkten Vergleich der beiden Krankheitsgruppen eruiert werden kann (s. u.), so lässt sich dennoch feststellen, dass nach Transplantation auftretende Ereignisse gleich- und gegengeschlechtlich transplantierte DCM-Kranke in gleichem, KHK-Kranke jedoch in höchst unterschiedlichem Maße betreffen. Die Kombination „KHK als Grunderkrankung“ und „gegengeschlechtlich transplantiertes Patient“ stellt sich folglich als äußerst ungünstig heraus, während die DCM demnach keinen Nachteil für eines der Kollektive gleich- oder gegengeschlechtlich Transplantiertes darstellt.

Etwas unverständlich bleibt die Erkenntnis, dass echokardiographische Parameter, die die Herzgröße widerspiegeln, nur bei den ehemals an KHK Erkrankten Unterschiede zwischen gleich- oder gegengeschlechtlich Transplantierten aufweisen; schließlich wäre dieser Unterschied bei allen Patienten zu erwarten. Eine Größenzunahme der Herzen bei gegengeschlechtlich transplantierten oder eine Größenabnahme bei gleichgeschlechtlich transplantierten DCM-Patienten nach Transplantation in einem Maße, das die Größenunterschiede zwischen weiblichen und männlichen Herzen aufhebt, ist nicht vorstellbar. Hier sind weitere Untersuchungen vonnöten.

#### **4.4 Exkurs 1: Vergleich von ehemals an DCM bzw. an KHK Erkrankten in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz**

Innerhalb der Gruppe der Männer mit Frauenherz wurde ein Vergleich von nach DCM und KHK als Grunderkrankungen gebildeten Gruppen durchgeführt. Dabei fielen die letzteren in signifikanter Weise durch ein höheres Alter bei Transplantation, eine niedrigere mittlere Überlebenszeit und eine häufigere Verwendung von Lipidsenkern auf. Eine ebenfalls retrospektive Langzeitstudie zum Vergleich dieser zwei Patientengruppen führten Aziz et al. mit 133 KHK- und 87 Kardiomyopathie-Patienten durch und kamen dabei in Bezug auf die drei erwähnten Parameter ebenfalls zu signifikanten Ergebnissen (1). Zusätzlich fanden sie eine höhere Inzidenz von Abstoßungsreaktionen bei den KHK-Patienten, auch wenn die erste Abstoßung nach HTx bei den aufgrund einer Kardiomyopathie transplantierten Patienten früher auftrat. Außerdem stießen sie häufi-

ger auf Stoffwechselkrankheiten wie den insulinabhängigen Diabetes mellitus, der von der ISHLT als Risikofaktor erstmals für die Einjahres- und – wie bereits länger bekannt – auch für die Fünfjahres-Letalität bezeichnet wird (51), öfter auch auf Komplikationen, die eine allgemeinchirurgische Intervention notwendig machten, sowie auf eine sich schneller entwickelnde Transplantatvaskulopathie.

Ähnliche Ergebnisse weist die Studie von Martinelli et al. auf, die beim Vergleich von 128 KHK- und 147 DCM-Erkrankten nach Transplantation ein schlechteres Fünfjahres-Überleben, eine jeweils höhere Prävalenz von Transplantatvaskulopathie, peripheren Gefäßkrankheiten und neu entstandenem insulinabhängigem Diabetes mellitus sowie häufiger notwendiger chirurgischer Interventionen bei den KHK-Patienten feststellten, jedoch im Unterschied zu Aziz et al. keine Unterschiede in Bezug auf Abstoßungsreaktionen fanden (33). Letzteres wird durch die vorliegende Arbeit ebenso bestätigt wie die Feststellung der Autoren, dass der Einfluss der KHK insbesondere auf die frühen postoperativen Gegebenheiten evident ist. Denn wie schon herausgestellt, war im dieser Studie zugrunde liegenden Kollektiv gerade die frühe postoperative Zeit bzw. das erste Jahr nach HTx für die Differenz zwischen KHK- und DCM-Erkrankten entscheidend.

Auch die ISHLT ordnet die Diagnose KHK vor Transplantation als Risikofaktor für ein schlechteres mittleres bzw. Langzeitüberleben ein. Galt dies zuvor auch für die Einjahres-Sterblichkeit, so trifft dies in Bezug auf die Gruppe der kürzlich transplantierten Patienten nicht mehr zu (51). Dies mag eine Folge verbesserter Behandlungsmethoden und/oder einer vorsichtigeren Patientenselektion sein.

Andere Autoren, z. B. Kirsch et al., kommen zu entgegengesetzten Ergebnissen: Sie erklären in ihrer Studie die Kardiomyopathie zum Risikofaktor für den spät eintretenden Tod und versuchen, dies mit Herz-Antikörpern, einer reduzierten Aktivität der T-Suppressorzellen und einer daraus resultierenden gesteigerten Immunantwort zu erklären (23). Unklar bleibt dabei, weshalb sich diese Alterationen im Immunsystem erst im Langzeitüberleben bemerkbar machen sollten. Deshalb und aufgrund der diesbezüglich seit langem unveränderten Datenlage in den Berichten der ISHLT ist diese Einschätzung als eher fragwürdig zu betrachten.

Es liegt nahe zu vermuten, dass die geringere Überlebenszeit der KHK-Patienten direkt mit ihrem höheren Lebensalter bei Transplantation zusammenhängt. In den beiden zuerst erwähnten Studien (1; 33) wurde deshalb bei den Parametern, die statistisch signifikante oder beinahe signifikante Unterschiede aufwiesen, ein entsprechender Vergleich mit nach Alter getrennten Gruppen durchgeführt. Dabei ergaben sich bei Aziz et al. mit Ausnahme einer höheren Prävalenz von peripheren Gefäßkrankheiten und bei Martinelli et al. außer einem höheren Spenderalter bei den älteren Patienten keinerlei signifikante Unterschiede, so dass die Autoren schließen, dass die Differenzen zwischen KHK- und Kardiomyopathie-Patienten zumindest nicht allein auf das Transplantationsalter zurückzuführen sind (1; 33).

Dieser Feststellung widersprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eindeutig. Beim Vergleich der nach Alter getrennten Gruppen ergaben sich nicht nur eine sehr signifikante Differenz bei der Berechnung der mittleren Überlebenszeiten, sondern auch Unterschiede bei vielen anderen, insbesondere die Funktion des rechten Herzens und die Verhältnisse im kleinen Kreislauf betreffenden Variablen – stets zum Nachteil der älteren Patienten. Höhere systolische und mittlere Drücke in der Arteria pulmonalis, ein sowohl per Echokardiographie berechneter als auch per Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessener über die Norm erhöhter Druck im rechten Ventrikel sowie eine sich als Tendenz andeutende höhere Prävalenz der Trikuspidalinsuffizienz mit hochsignifikantem Unterschied bei der maximalen Flussgeschwindigkeit des transtrikuspidalen Rückflusses deuten auf eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit des rechten Herzens hin. Ein erniedrigter Cardiac Index sowie die häufigere Verwendung von Furosemid könnten Indiz für eine systemische Hypertonie sein. Schließlich lassen die höhere Anzahl sonstiger Medikamente mehr Begleiterkrankungen und die höheren Interleukin-6-Werte ein gesteigertes Entzündungs- oder Abstoßungsgeschehen vermuten, das allerdings weder durch die Schwere und Häufigkeit der Abstoßungsreaktionen noch durch die Leukozytenzahlen bestätigt wird. In jedem Fall wird deutlich, dass das Alter bei Transplantation einen deutlichen Effekt auf die Lebensqualität und das Überleben hat und der Nachteil der KHK-Kranken gegenüber den DCM-Kranken maßgeblich durch deren höheres Alter in Verbindung mit einer höheren Prävalenz von Rechtsherzinsuffizienzen bei älteren Patienten mitbestimmt wird. Im übrigen geht der Unterschied zwischen den Altersgruppen mit dem von der ISHLT bzw. von der

Altersgruppen mit dem von der ISHLT bzw. von der Eurotransplant International Foundation festgestellten Einfluss des Empfängeralters auf die Ein-, Fünf- und Zehnjahres- bzw. auf die Dreijahres-Letalität einher (48; 51).

Die häufigere Verwendung von Lipidsenkern bei den KHK-Patienten ist sicherlich dadurch zu erklären, dass die Hyperlipidämie als Risikofaktor für die KHK schon vor Transplantation mit den Statinen behandelt und diese Therapie anschließend lediglich fortgeführt wird, während sie bei den meisten DCM-Patienten vermutlich erst nach Transplantation bei Auftreten einer Hypertonie begonnen wird. Aufgrund des oben schon erwähnten präventiven Effekts der Statine bzgl. der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (29) sollte jedoch auch bei ihnen häufiger auf diese Medikamente zurückgegriffen werden.

### **4.5 Exkurs 2: Verlaufsstudie in der Gruppe der Männer mit weiblichem Herz**

#### **4.5.1 Medikamente**

Die beiden Immunsuppressiva Cyclosporin A und Cortison konnten mit der Zeit in ihrer Dosis signifikant reduziert werden. Bei ersterem ergab sich ein Unterschied jeweils beim Vergleich von frühzeitigem mit mittelfristigem und langfristigem Verlauf, bei letzterem konnte eine zusätzliche Dosisreduktion vom mittelfristigen zum langfristigen Verlauf erreicht werden. Dieses Ergebnis ist Zeugnis der erfolgreichen Umsetzung des eingangs erwähnten Prinzips, die Immunsuppressiva so hoch wie nötig, aber so niedrig wie möglich zu dosieren. Studien zu dieser Thematik sind rar. In einer französischsprachigen Veröffentlichung von Tatou et al. konnte eine signifikante Abnahme des invasiv gemessenen CsA-Blutspiegels zwischen den Zeitpunkten ein bzw. fünf Jahre nach Transplantation festgestellt werden (50); jedoch lässt der Blutspiegel nicht auf die kumulative verabreichte Dosis schließen (13), so dass dieser Vergleich vage bleibt. Da Cyclosporin A nephrotoxisch ist und häufig eine Niereninsuffizienz verursacht, die gelegentlich eine Nierentransplantation notwendig macht, wurde in der Vergangenheit versucht, die Dosis möglichst niedrig zu halten, um diese Folgen verhindern zu können. Hausen et al. berichten über eine gefahrlose Senkung der CsA-Dosis auf einen Wirk-

spiegel von unter 200 µg/ml, ohne dass es dabei zu einem erhöhten Risiko für akute oder chronische Abstoßungen kam (20). Der Erfolg war eine Erhaltung oder gar eine Verbesserung der eingeschränkten Nierenfunktion. Durch das ebenfalls zu den Calcineurin-Inhibitoren zählende Tacrolimus konnte bei Groetzner et al. die notwendige Dosis der Diuretika, Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten und HMG-CoA-Reduktasehemmer reduziert werden, um ähnliche Kreatinin-, Cholesterin- und Blutdruckwerte zu erhalten (19). Durch die Existenz neuerer Immunsuppressiva wie Sirolimus, Everolimus und Mycophenolatmofetil wird es möglich, vollständig auf die CNI zu verzichten. Die Resultate nach dem Wechsel von einem CNI-haltigen zu einem CNI-freien Immunsuppressionsschema mit Sirolimus und Mycophenolatmofetil sind vielversprechend (18). Danach können eine eingeschränkte Nierenfunktion ohne neu auftretende Abstoßungen signifikant verbessert und auch andere unerwünschte Wirkungen in ihrem Ausmaß reduziert werden. Freilich geschieht dies nicht ohne das Auftreten von für die neuen Medikamente typischen Nebenwirkungen, die aber in der zitierten Studie nur in milder Form auftraten, so dass die Vorteile überwogen.

Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigte Zunahme der Verwendung von Diltiazem und den Lipidsenkern ist relativ einfach durch die CsA-, aber auch Corticosteroid-induzierte Hypertonie zu erklären, der die beiden Medikamente entgegenwirken. Zusätzlich wird ihnen ein präventiver Nutzen in Bezug auf die Transplantatvaskulopathie zugeschrieben (29), so dass ihre häufige Verwendung auch in dieser Hinsicht sinnvoll und wünschenswert ist.

Die Anzahl sonstiger Medikamente nahm mit der Zeit ab. Auf die peri- und postoperativ zum Schutz vor akuten Infektionen eingesetzten antiinfektiösen Wirkstoffe kann im Laufe der Zeit weitgehend verzichtet werden. Andererseits müssen neu auftretende Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hyperurikämie adäquat medikamentös therapiert werden, so dass dieses Ergebnis nicht ganz selbstverständlich und möglicherweise ein indirekter Hinweis auf eine niedrige Prävalenz dieser Krankheiten auch mehrere Jahre nach Transplantation ist.

#### 4.5.2 Herzfunktion und -morphologie charakterisierende Parameter

Die Verlaufsuntersuchung der die Herzfunktion und -morphologie charakterisierenden Parameter ergab eine signifikante Zunahme des Herzzeitvolumens, eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz und als Tendenz eine Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers. Das in der Koronarangiographie gefundene sehr signifikant gestiegene enddiastolische Volumen ließ sich in der Echokardiographie nicht reproduzieren. Die globale Funktion des linken Ventrikels verbesserte sich tendenziell im zeitlichen Verlauf, was sich – nach vorheriger Verschlechterung – insbesondere bei den basal- und medial-septalen Segmenten bemerkbar machte. Diese Entwicklungen könnten mit einer funktionell wirksamen partiellen Reinnervation des Herzens erklärt werden.

Erste Hinweise auf eine mögliche Reinnervation des transplantierten Herzens beim Menschen ergaben sich mittels der Spektralanalyse der Herzfrequenzvarianz. Fallen et al. fanden bei einem von neun Patienten eine von gesunden Kontrollpersonen nicht zu unterscheidende Herzfrequenzvarianz, die eine höhere Leistungsfähigkeit ermöglichte (14). Die Herzfrequenz lag allerdings unverändert hoch bei 94,3 bpm. Auch in einem Nachbeobachtungsintervall von 10 Jahren konnte keine Veränderung der Herzfrequenz festgestellt werden, obwohl sich zumindest bei einer kleinen Gruppe von Patienten Hinweise auf eine Reinnervation fanden (5). Per  $I^{123}$ -Metaiodbenzylguanidin(MIBG)-Szintigraphie bzw. per Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit  $C^{11}$ -Hydroxyephedrin (HED) konnte gezeigt werden, dass die Reinnervation von der Basis aus in Richtung Apex, bevorzugt im antero-lateralen und antero-septalen, nie aber im posterioren und inferioren Bereich erfolgt und somit stets partiell bleibt (31; 55). Die Reinnervation des Sinusknotens ist dabei keine Garantie für diejenige des linken Ventrikels (31), im Gegenteil könnte eine Teilreinnervation des Ventrikels schon vor der Reinnervation des Sinusknotens stattfinden (54). Die besten Ergebnisse in Form von höherem Schlagvolumen und schnellerer Anpassung an Belastungen konnten bei Patienten mit Innervation von sowohl Sinusknoten als auch linkem Ventrikel festgestellt werden (31). Das spricht dafür, die verbesserte Anpassungsfähigkeit an Belastungen einer verbesserten linksventrikulären Funktion, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, zuzuschreiben, die durch eine wiedergewonnene neuronale Kontrolle von Inotropie und Chronotropie zu erklären ist (45).

Mit den dieser Arbeit zugrunde liegenden Methoden kann ein direkter Nachweis von Reinnervation nicht erbracht werden. Die gesunkene Herzfrequenz, das gestiegene Herzzeitvolumen und die verbesserte globale LV-Funktion können aber durch dieses Phänomen erklärt werden. Ein Vorteil durch eine niedrigere Herzfrequenz ginge im übrigen einher mit den Ausführungen von Scott et al., die den unerwarteten Tod bei drei von vier Patienten mit sehr hoher Herzfrequenz assoziieren konnten (45).

Eine andere denkbare Erklärung für das gestiegene Herzzeitvolumen ist eine Adaptation des Herzens an die im Laufe der Zeit entstandene Hypertonie, die schon nach einem Jahr nach Transplantation bei 73,2 %, nach fünf Jahren bei 94,2 % und nach sieben Jahren gar bei 97 % der überlebenden Patienten zu konstatieren ist (51). Der hohe Blutdruck – auch wenn medikamentös eingestellt – könnte dem Herzen eine höhere Auswurfleistung abverlangen und darüber hinaus auch die durch das vergrößerte enddiastolische Volumen bzw. durch den größeren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser suggerierte leichte Herzvergrößerung erklären.

Die vornehmliche Manifestation einer verbesserten Herzarbeit in den basal- und medial-septalen Segmenten, insbesondere aber die zwischenzeitliche Verschlechterung, bleibt unklar. Möglicherweise ist die Verbesserung im langfristigen Verlauf auf die kleine Fallzahl in diesem Zeitraum zurückzuführen und deshalb ein verzerrtes Resultat. Geht man davon aus und konstatiert somit im zeitlichen Verlauf eine Funktionseinschränkung, so könnte diese damit erklärt werden, dass es sich bei den das Septum versorgenden Gefäßen um Endäste der linken bzw. rechten Koronararterie handelt, die durch eine entstandene Transplantatvaskulopathie nur noch unzureichend durchblutet würden. Eventuell könnte die Schädigung des Septums durch die Vielzahl der Biopsien (58) zur Dysfunktion beitragen. Nimmt man andererseits die Richtigkeit der späten Funktionsverbesserung der septalen Segmente an, so ist festzustellen, dass den erwähnten Ergebnissen von Lovric und Überfuhr zufolge beide Segmente in Teilen zu den Arealen gehören, die bevorzugt reinnerviert werden (31; 55), so dass die Reinnervation als Erklärung möglich wird. Zur stichhaltigen Erklärung einer Verschlechterung mit anschließender Verbesserung im regionalen Kontraktionsverhalten einiger Segmente sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Die meisten hämodynamischen Parameter sind bei transplantierten Patienten im Vergleich mit nicht herzkranken Personen leicht- bis mittelgradig erhöht, wie Greenberg et al. durch einen entsprechenden Vergleich von jeweils 18 Patienten ein Jahr nach Transplantation feststellten (17). Die größten Unterschiede wurden beim Blutdruck, bei der Ejektionsfraktion und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck gefunden. Die wahrscheinlichste Erklärung sehen die Autoren in der bei Transplantierten nahezu universal entstehenden Hypertonie, die durch die Verwendung von Cyclosporin A zustande kommt. Hingegen scheinen diese hämodynamischen Abnormalitäten zumindest ein Jahr nach Transplantation keinen Einfluss auf die Letalität zu haben.

Vergleichbare Ergebnisse fanden von Scheidt et al. in ihrer Studie, in der sie den Verlauf hämodynamischer Parameter über einen Fünfjahres-Zeitraum beobachteten (57). Auch sie fanden die höchste Prävalenz von abnormalen Werten beim Blutdruck und beim linksventrikulären enddiastolischen Druck und geben neben der Verwendung von Cyclosporin A als zusätzliche mögliche Erklärung den durch die Denervation des Herzens verursachten hyperadrenergen Zustand der transplantierten Patienten an. Darüber hinaus fanden die Autoren bei keinem einzigen Parameter signifikante Änderungen über die Zeit. Da dies für fast alle Parameter auch in der vorliegenden Arbeit gilt, kann dies als Bestätigung der von ihnen konstatierten zufrieden stellenden hämodynamischen Langzeitfunktion der transplantierten Herzen angesehen werden.

Im Gegensatz dazu fanden Tatou et al. in ihrer in anderem Zusammenhang bereits erwähnten Studie eine Erhöhung des pulmonalen Aorten- und des pulmonalkapillären Mitteldrucks nach fünf Jahren im Vergleich zum Zeitpunkt ein Jahr nach Transplantation (50). Diese Pulmonalhypertonie wird häufig für eine daraus resultierende Vergrößerung von rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel verantwortlich gemacht, die zu einer Dilatation des Trikuspidalrings und damit zur Insuffizienz der Trikuspidalklappe führt. Eine solche Rechtsherzvergrößerung und eine hohe Prävalenz von Trikuspidalinsuffizienzen stellten Wilhelmi et al. bei Transplantierten fest, die 10 Jahre und länger überlebten, haben dafür aber andere Erklärungen: Sie machen eine nicht ausreichende Übereinstimmung der Vorhofgrößen von Spender und Empfänger, eine inadäquat dilatierte Perikardhöhle und die Existenz von biopsieinduzierten kleinen Muskelblättchen für die

Entstehung der Trikuspidalinsuffizienz verantwortlich, die ihrerseits zu einer Volumenüberlastung des rechten Herzens mit resultierender Dilatation führt (58). Ob die Trikuspidalinsuffizienz der Rechtsherzdilatation vorausgeht oder umgekehrt, kann mit der vorliegenden Arbeit allein deswegen nicht geklärt werden, weil zeitliche Veränderungen der Pulmonal- und Rechtsherzdrücke nicht festgestellt werden konnten.

Die hämodynamischen Ergebnisse bei von Scheidt et al. zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten mit und solchen ohne Auffälligkeiten in den Koronararterien (57), insbesondere keine Differenz bei der Ejektionsfraktion. Diese konnte hingegen von Dandel et al. neben einer niedrigeren relativen systolischen Durchmesserverkürzung (fractional shortening) gefunden werden (9). Per PW-Echokardiographie wiesen sie bei Patienten mit durch Koronarangiographie und/oder IVUS gesicherter Transplantatvaskulopathie systolische Wandbewegungsstörungen nach. Dabei schienen diffuse Gefäßverengungen die entscheidende Determinante für eine Dysfunktion des linken Ventrikels zu sein, und zwar unabhängig von zusätzlichen großen Stenosen. Der daraus resultierende Zusammenhang zwischen Transplantatvaskulopathie, Wandbewegungsstörungen und erniedrigter Ejektionsfraktion wird von Tatou et al. gestützt, die eine signifikante Korrelation von Ejektionsfraktion und Kontraktilität feststellten (50).

Obwohl in anderen Studien eine Zunahme der angiographisch diagnostizierten Transplantatvaskulopathie verzeichnet wurde (9; 56), konnte dies in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. Auch wenn dies verwunderlich erscheint, da die Transplantatvaskulopathie als Haupttodesursache jenseits des ersten Jahres nach Transplantation gilt (2; 9), geht diese Beobachtung einher mit der damit in Zusammenhang gebrachten Verschlechterung der LV-Funktion, die in dieser Studie ebenfalls nicht festgestellt werden konnte – im Gegenteil ergab sich eine Tendenz zur Verbesserung mit der Zeit. Ob eine Teilreinnervation des Transplantats, die weiter oben erörtert wurde, die Effekte der Transplantatvaskulopathie mehr als kompensieren kann, erscheint zumindest fraglich. Wie schon oben, so sind auch hier weitere Untersuchungen nötig.

#### **4.6 Grenzen der Studie**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die damit alle Nachteile einer solchen beinhaltet. Die Erhebung der Daten erfolgt rückwirkend und erfordert die ausreichende Verfügbarkeit von Patientenakten bzw. darin archivierter Untersuchungsbefunde. Wie in Kapitel 2.2 erläutert, mussten sowohl einige Originaldruckkurven von Rechtsherzkatheteruntersuchungen als auch einige Endomyokardbiopsien neu ausgewertet bzw. nachbefundet werden. Die Lückenlosigkeit dieser und anderer Variablen konnte dennoch nicht gewährleistet werden.

Eine weitere Einschränkung bei der Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur besteht darin, dass in sämtlichen Studien stets Männer und Frauen einbezogen sind; eine in dieser Arbeit erfolgte Berücksichtigung allein von Männerherzen ist dem Kenntnisstand des Verfassers nach bisher noch nicht vorgenommen worden. Auch wenn die Frauen den weitaus kleineren Teil der Population an herztransplantierten Menschen stellen (51), so findet sich dieses Verhältnis dennoch in allen Studien wieder und kann somit beim Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht ganz außer Acht gelassen werden.

Auf die Problematik der Gewichtung von Fällen mit Faktoren über eins, die bei der Auswertung der Biopsieergebnisse aufgrund sehr unterschiedlicher Gruppengrößen notwendig war, wurde bereits in Kapitel 2.3 hingewiesen.

#### **4.7 Zusammenfassung und Fazit**

Trotz dieser Einschränkungen hat die vorliegende Studie diverse beachtenswerte und aussagekräftige Ergebnisse gebracht. Die 57 in Münster orthotop gegengeschlechtlich herztransplantierten männlichen Patienten weisen sowohl im Vergleich zum internationalen Durchschnitt als auch im Vergleich zu den 179 in Münster orthotop gleichgeschlechtlich transplantierten Männern eine schlechtere mittlere Überlebenszeit auf. In engem Zusammenhang damit steht die Erkenntnis, dass die Männer mit Frauenherz häufiger Abstoßungen höherer Grade erlitten. Diese traten am häufigsten innerhalb des ersten Quartals nach Transplantation auf. Per Echokardiographie konnte nachgewiesen

werden, dass die weiblichen Herzen signifikant kleiner sind als die männlichen, was die Auswahl von im Vergleich zum Bundesdurchschnitt kleineren Empfängern – wie erfolgt – notwendig macht; funktionelle Unterschiede konnten jedoch nicht ermittelt werden, was bei fehlender Differenz in den applizierten Dosen der Immunsuppressiva dafür spricht, dass der Nachteil der weiblichen Herzen auf immunologische Mechanismen zurückzuführen ist. Besonders empfänglich für diese Mechanismen sind offenbar die gegengeschlechtlich transplantierten KHK-Patienten, die mit Abstand die schlechtesten Verläufe aufweisen. Hingegen zeigen die gleich- bzw. gegengeschlechtlich transplantierten DCM-Patienten zwar Unterschiede in der Schwere der Abstoßungen, ohne dass dies aber zu Unterschieden bei ihren mittleren Überlebenszeiten führt.

Unter den gegengeschlechtlich Transplantierten wurde die Gruppe der ehemals an KHK Erkrankten mit einer deutlich verringerten Überlebenszeit im Vergleich zu den früher an DCM Erkrankten als Patienten mit erhöhtem Risiko identifiziert. Dieses Risiko bezieht sich in erster Linie auf den perioperativen Zeitraum, da hier ein hoher Prozentsatz der KHK-Patienten verstarb. Es konnte aufgezeigt werden, dass ursächlich ihr signifikant höheres Alter in Verbindung mit einer bei älteren Patienten höheren Prävalenz von Rechtsherzinsuffizienzen eine Rolle spielt.

Im Verlauf nach Transplantation konnte eine Abnahme der Herzfrequenz, eine Zunahme des Herzzeitvolumens und eine leichte Verbesserung der LV-Funktion festgestellt werden, was möglicherweise durch eine nach und nach einsetzende partielle Reinnervation erklärt werden kann. Die meisten hämodynamischen und herzmorphologischen Parameter blieben stabil und scheinen für das Langzeitüberleben nicht entscheidend zu sein. Die Dosen von Cyclosporin A und Cortison sowie die Anzahl nicht immunsuppressiv oder kardiovaskulär wirksamer Medikamente konnten mit der Zeit effektiv gesenkt werden, während die Verwendung von Diltiazem und Lipidsenkern deutlich zunahm, um der sich entwickelnden Hypertonie entgegenzuwirken bzw. eine Fettstoffwechselstörung zu therapieren sowie einer Transplantatvaskulopathie vorzubeugen.

Eine Berücksichtigung der Übereinstimmung von Spender- und Empfängergeschlecht als Kriterium zur Organverteilung wäre den vorliegenden Ergebnissen zufolge zwar

äußerst wünschenswert, ist aber aufgrund der Knappheit an Spenderorganen wohl nicht realisierbar. Statt dessen ist auf eine sorgfältige Evaluation der möglichen Empfänger vor Transplantation und auf eine geeignete Auswahl und Zuordnung von Spender und Empfänger zu achten. Der Nachteil der gegengeschlechtlich herztransplantierten Männer und unter ihnen in besonderer Weise der ehemals an KHK Erkrankten gibt Anlass zur besonders sorgfältigen Nachsorge nach Transplantation; laut Bericht der ISHLT aus dem Jahre 2004 hat diese Strategie schon dazu geführt, dass zwar nicht die Diagnose KHK, aber das weibliche Geschlecht von Spender und Empfänger nicht mehr zu den Risikofaktoren für die Ein- und Fünfjahres-Letalität zählt (51). Zur Eruiierung weiterer möglicher Risikofaktoren für die gegengeschlechtlich Herztransplantierten wäre der Aufbau bzw. die Weiterführung einer entsprechenden Datenbank mit sämtlichen als relevant erscheinenden Daten der transplantierten Patienten wünschenswert, um z. B. auch in Bezug auf Links- und Rechtsherzkatheterdaten Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen. Für einen solchen Vergleich könnten auch Myocard-Single-Photon-Emission-Computer-Tomography-(SPECT-)Daten berücksichtigt werden. Bei zunehmend langem Überleben der Patienten gewinnen Verlaufsstudien immer mehr an Bedeutung; dem sollte auch in Zukunft durch lückenlose Dokumentation aller prä-, peri- und postoperativ erhobenen Daten Rechnung getragen werden. Die inzwischen 15-jährige Erfahrung mit Herztransplantationen in Münster und die entsprechend hohe Anzahl an Patienten bieten dafür ideale Voraussetzungen.

Schließlich sei darauf verwiesen, dass diese Arbeit durch die vorliegenden Ergebnisse Anreize liefert zu versuchen, eine Korrelation des Ausmaßes an Chimärismus in transplantierten Herzen mit den erhobenen Parametern herzustellen. Wegen des ungünstigeren Verlaufs gegengeschlechtlich transplantiertter Männer ist eine weitere Ursachenforschung vonnöten. Beispielsweise würde die Korrelation eines schlechteren klinischen Verlaufs mit einem höheren Grad an Chimärismus, der auf eine größere Schädigung des Myokards durch ischämische, immunologische oder andere Mechanismen schließen ließe, die Bedeutung dieser Mechanismen erhöhen. Eine solche Studie zur Be- oder Widerlegung dieser These könnte retrospektiv wie auch prospektiv erfolgen.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N (2001) Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant* 20: 525-533
- (2) Barbir M, Lazem F, Banner N, Mitchell A, Yacoub M (1997) The prognostic significance of non-invasive cardiac tests in heart transplant recipients. *Eur Heart J* 18: 692-696
- (3) Barnard CN (1967) The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 41(48): 1271-1274
- (4) Bayes-Genis A, Salido M, Ristol FS, Puig M, Brossa V, Campresió M, Corominas JM, Marinoso L, Baró T, Vela C, Serrano S, Padró JM, de Luna AB, Cinca J (2002) Host cell-derived cardiomyocytes in sex-mismatched cardiac allografts. *Cardiovasc Res* 56: 404-410
- (5) Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, Ector H, Vanhaecke J, Verheyden B, van Cleemput J, Droogne W, van de Werf F, Aubert AE (2004) Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation* 78: 1523-1531
- (6) Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A (1990) A working formulation for the standardization of nomenclature in diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 9: 587-593
- (7) Bolli R (2002) Regeneration of the human heart – no chimera? *N Engl J Med* 346: 55-56
- (8) Bühl A, Zöfel P (2002) SPSS 11, Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Pearson Studium, München, 8. Auflage
- (9) Dandel M, Wellnhofer E, Hummel M, Meyer R, Lehmkuhl H, Hetzer R (2003) Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 22: 1353-1364

- (10) De Santo LS, Marra C, De Feo M, Amarelli C, Romano G, Cotrufo M (2002) The impact of gender on heart transplantation outcomes: a single center experience. *Ital Heart J* 3: 419-423
- (11) Devereux RB, Reichek N (1977) Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 55: 613-618
- (12) Dudenredaktion (2005) Duden Band 5, Fremdwörterbuch. Dudenverlag, Mannheim Leipzig Wien Zürich
- (13) El Kossi MMH, Ibrahim A, Lock TJ, El Nahas AM (2003) Impact of cardiac transplantation on kidney function: a single-center experience. *Transplant Proc* 35: 1527-1531
- (14) Fallen EL, Kamath MV, Ghista DN, Fitchett D (1988) Spectral analysis of heart rate variability following human heart transplantation: evidence for functional reinnervation. *J Auton Nerv Syst* 23: 199-206
- (15) Flachskamp FA (2001) Kursbuch Echokardiographie. Thieme, Stuttgart New York
- (16) Fogt F, Beyser KH, Poremba C, Zimmermann RL, Ruschoff J (2003) Evaluation of host stem cell-derived cardiac myocytes in consecutive biopsies in long-term cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 22: 1314-1317
- (17) Greenberg ML, Uretsky BF, Reddy PS, Bernstein BL, Griffith BP, Hardesty RL, Thompson ME, Bahnson HT (1985) Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 71: 487-494
- (18) Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Mueller M, Daebritz S, Lamm P, Meiser B, Reichart B (2004) Renal recovery after conversion to a calcineurin inhibitor-free immunosuppression in late cardiac transplant recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 333-341
- (19) Groetzner J, Meiser BM, Schirmer J, Koglin J, von Scheidt W, Klauss V, Cremer P, Reichenspurner H, Reichart B (2001) Tacrolimus or cyclosporine for immunosuppression after cardiac transplantation: which treatment reveals more side effects during long-term follow-up? *Transplant Proc* 33: 1461-1464

- (20) Hausen B, Demertzis S, Rohde R, Albes JM, Schäfers HJ, Borst HG (1994) Low-dose cyclosporine therapy in triple-drug immunosuppression for heart transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 58: 999-1004
- (21) Höcht-Zeisberg E, Kahnert H, Guan K, Wulf G, Hemmerlein B, Schlott T, Tenderich G, Körfer R, Raute-Kreinsen U, Hasenfuss G (2004) Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur Heart J* 25: 749-758
- (22) Kemnitz J, Cohnert T, Schäfers HJ, Helmke M, Wahlers T, Herrmann G, Schmidt RM, Haverich A (1987) A classification of cardiac allograft rejection. A modification of the classification by Billingham. *Am J Surg Pathol* 11: 503-515
- (23) Kirsch M, Baufreton C, Naftel DC, Benvenuti C, Loisançe DY (1998) Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: the Henri Mondor experience. *J Heart Lung Transplant* 17: 268-277
- (24) Krakau I (1999) *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathedertekniken*. Thieme, Stuttgart New York
- (25) Kubo SH, Naftel DC, Mills Jr. RM, O'Donnell J, Rodeheffer RJ, Cintron GB, Kenzora JL, Bourge RC, Kirklin JK, Cardiac Transplant Research Database Group (1995) Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant* 14: 409-418
- (26) Laflamme MA, Myerson D, Saffitz JE, Murry CE (2002) Evidence for cardiomyocyte repopulation by extracardiac progenitors in transplanted human hearts. *Circ Res* 90: 634-640
- (27) Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL II, Kobashigawa J (2004) Drug therapy in the heart transplant recipient, part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 110: 3734-3740
- (28) Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL II, Kobashigawa J (2004) Drug therapy in the heart transplant recipient, part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 110: 3858-3865

- (29) Lindenfeld J, Page RL II, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes BD, Wolfel EE, Miller GG (2005) Drug therapy in the heart transplant recipient, part III: common medical problems. *Circulation* 111: 113-117
- (30) Löffler G (2001) *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. Springer, Berlin Heidelberg, 4. Auflage
- (31) Lovric SS, Avbelj V, Trobec R, Zorman D, Rakovec P, Hojker S, Gersak B, Milcinski M (2004) Sympathetic reinnervation after heart transplantation, assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging, and heart rate variability. *Eur J Cardiothorac Surg* 26: 736-741
- (32) Lüllmann H, Mohr K (1999) *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme, Stuttgart New York, 14. Auflage
- (33) Martinelli L, Rinaldi M, Pederzoli N, Goggi C, Mantovani V, Gavazzi A, Campana C, Vigano M (1995) Different results of cardiac transplantation in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 9: 644-650
- (34) Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau MA, Osa A, Rueda J, Vicente JL, García-Sánchez F, Palencia M, Caffarena JM (2003) Analysis of factors that can influence the appearance of acute heart transplant failure. *Rev Esp Cardiol* 56: 168-174
- (35) McCarthy JF, McCarthy PM, Massad MG, Cook DJ, Smedira NG, Kasirajan V, Goormastic M, Hoercher K, Young JB (1998) Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann Thorac Surg* 65: 1574-1579
- (36) Mehra, MR, Stapleton DD, Ventura HO, Escobar A, Cassidy CA, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR, White, CJ (1994) Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 90: 78-82
- (37) Müller P, Pfeiffer P, Koglin J, Schäfers HJ, Seeland U, Janzen I, Urbschat S, Böhm M (2002) Cardiomyocytes of noncardiac origin in myocardial biopsies of human transplanted hearts. *Circulation* 105: r138-r142
- (38) Page RL II, Miller GG, Lindenfeld J (2005) Drug therapy in the heart transplant recipient, part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 111: 230-239

- (39) Prendergast TW, Furukawa S, Beyer III AJ, Browne BJ, Eisen HJ, Jeevanandam V (1998) The role of gender in heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 65: 88-94
- (40) Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P (2002) Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 346: 5-15
- (41) Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main (2005) Rote Liste 2005. Editio Cantor, Aulendorf
- (42) Scheld HH, Hammel D, Schmid C, Deng MC (2001) Leitfaden Herztransplantation. Steinkopff, Darmstadt, 2. Auflage
- (43) Schlechta B, Kocher AA, Ofner P, Nourani F, Zimmerl M, Grimm M, Laufer G (1999) Impact of gender mismatch on the outcome of heart transplantation. *Transplant Proc* 31: 3340-3342
- (44) Schwaiblmair M, von Scheidt W, Überfuhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, Vogelmeier C (1999) Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 18: 838-845
- (45) Scott CD, McComb JM, Dark JH (1993) Heart rate and late mortality in cardiac transplant recipients. *Eur Heart J* 14: 530-533
- (46) Shumway NE, Lower RR, Stofer RC (1966) Transplantation of the heart. *Adv Surg* 2: 265-284
- (47) Smart FW, Naftel DC, Constanzo MR, Levine TB, Pelletier GB, Yancy Jr. CW, Hobbs RE, Kirklin JK, Bourge RC (1996) Risk factors for early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 15: 329-341
- (48) Smits JMA, Vanhaecke J, Haverich A, de Vries E, Smith M, Rutgrink E, Ramsobhag A, Hop A, Persijn G, Laufer G (2003) Three-year survival rates for all consecutive heart-only and lung-only transplants performed in Eurotransplant, 1997-1999. *Clin Transpl* 89-100
- (49) Solomon NAG, McGiven JR, Alison PM, Ruygrok PN, Haydock DA, Coverdale HA, West TM (2004) Changing donor and recipient demographics

- in a heart transplantation program: influence on early outcome. *Ann Thorac Surg* 77: 2096-2102
- (50) Tatou E, Eicher JC, Charve P, Gornez MC, Jazayeri S, Fenot P, Brenot R, David M (2000) Fonction hémodynamique du cœur transplanté à long terme. *Arch Mal Cœur* 93: 703-709
- (51) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI (2004) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report – 2004. *J Heart Lung Transplant* 23: 796-803
- (52) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R (1976) Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 37: 7-11
- (53) Tsai FC, Marelli D, Bresson J, Gjertson D, Kermani R, Ardehali A, Esmailian F, Hamilton M, Fonarow GC, Moriguchi J, Plunkett M, Hage A, Tran J, Kobashigawa JA, Laks H (2002) Recent trends in early outcome of adult patients after heart transplantation: a single-institution review of 251 transplants using standard donor organs. *Am J Transplant* 2: 539-545
- (54) Überfuhr P, Frey A, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M (2000) Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed bei heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant* 19: 317-323
- (55) Überfuhr P, Ziegler S, Schwaiblmair M, Reichart B, Schwaiger M (2000) Incomplete sympathetic reinnervation of the orthotopically transplanted human heart: observation up to 13 years after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 17: 161-168
- (56) Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin B, Lee A, Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, Bahnson HT (1987) Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 76: 827-834
- (57) von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM, Erdmann E (1991) Heart transplantation: hemodynamics over a five-year period. *J Heart Lung Transplant* 10: 342-350

- (58) Wilhelmi M, Pethig K, Wilhelmi M, Nguyen H, Strüber M, Haverich A (2002) Heart transplantation: echocardiographic assessment of morphology and function after more than 10 years of follow-up. *Ann Thorac Surg* 74: 1075-1079
- (59) Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, Rodeheffer RJ, Kenzora JL, Cardiac Transplant Research Database Group (1994) Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. *J Heart Lung Transplant* 13: 353-365
- (60) Zeier M, Döhler B, Opelz G, Ritz E (2002) The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol* 13: 2570-2576

## 6 Curriculum vitae

### Persönliche Angaben

---

Name: Daniel Reiners  
Anschrift: Hoher Heckenweg 247, 48157 Münster  
Geburtsort: Münster-Hiltrup  
Geburtsdatum: 16.03.1979  
Familienstand: ledig  
Konfession: katholisch

### Ausbildung

---

1985-1989: St.-Martinus-Grundschule in Nottuln  
1989-1998: St.-Pius-Gymnasium in Coesfeld  
*Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,3)*  
1998-1999: Zivildienst im St.-Vincenz-Hospital in Coesfeld (Internistische Station mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Diabetologie); während dieser Zeit Ausbildung zum Pflegediensthelfer  
1999-2006: Studium der Humanmedizin an der WWU Münster  
*Abschlüsse: 2001 Physikum (Note: 1,33)*  
*2002 Erstes Staatsexamen (Note: 2,00)*  
*2004 Zweites Staatsexamen (Note: 2,00)*  
*2006 Drittes Staatsexamen (Note: 2,00)*  
seit 8/2006: Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin des St. Marien-Hospitals in Hamm

Münster, 12.12.2006

### 7 Danksagung

Ohne die Mitwirkung und die Unterstützung zahlreicher Personen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Deshalb gilt mein besonderer Dank:

- Frau Univ.-Prof. Dr. med. Sigrig Nikol für die freundliche Überlassung des sehr interessanten Themas;
- Herrn Dr. med. Jörg Stypmann als Betreuer dieser Arbeit, der trotz hoher Arbeitsbelastung in der Herztransplantationsambulanz stets ein offenes Ohr für Fragen und Probleme hatte, mit hilfreichen Tipps immer wieder wohlwollend zur Seite stand und darüber hinaus bei jeder Begegnung Zeit für persönliche Worte hatte;
- Frau Cornelia Ernst, die als treue Seele der Herztransplantationsambulanz in ihrer lebenswürdigen Art immer wieder ihre unkomplizierte Hilfe zur Verfügung stellte;
- Frau Iris Ermann für den Zugang zu den archivierten Rechtsherzkatheterkurven;
- Frau Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele Köhler für den Zugang zu den archivierten Biopsiefunden;
- Herrn Dr. med. Tilmann Spieker für die mühsame Nachbefundung zahlreicher älterer Biopsien;
- den Mitarbeitern des Zentralarchivs für die freundlichen Hilfestellungen bei der Recherche in den archivierten und teils mikroverfilmten Patientenakten;
- Herrn Dr. Martin Eisenacher und Herrn Dipl.-Phys. Gerhard Goder für ihre hilfreichen statistischen Ratschläge;
- Frauke, Hanna und Torsten für ihre wertvollen Beiträge zu dieser Arbeit;
- meinem Vater für die Gewährung der notwendigen Freiräume zur Erstellung dieser Arbeit und für seine hilfreichen Korrekturen;
- meinem Mitbewohner und guten Freund Sebastian für seine hilfreichen Korrekturen und seine moralische Unterstützung, die er mir durch das Zusammenleben in unserer Wohngemeinschaft stets zu geben imstande war;
- schließlich meiner Freundin Ruth.

## 8 Anhang: Verzeichnis erhobener Parameter

### 8.1 Echokardiographie

(Normwerte nach [15])

- LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (cm; 3,6-5,5);
- LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (cm; 2,3-4,0);
- FS = fractional shortening = relative systolische Durchmesserverkürzung (%; > 25), berechnet als Quotient  $(LVEDD - LVESD) / LVEDD$ ;
- LVPW = linksventrikuläre posteriore Wand (cm; < 1,2);
- IVS = interventrikuläres Septum (cm; 0,7-1,3);
- RVEDD = rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (cm; < 3,0);
- $V_{ED}$  = enddiastolisches Volumen (ml), berechnet nach Teichholz et al. (52) als Produkt  $[7 / (2,4 + LVEDD)] * LVEDD^3$ ;
- $V_{ES}$  = endsystolisches Volumen (ml), berechnet nach Teichholz et al. (52) als Produkt  $[7 / (2,4 + LVESD)] * LVESD^3$ ;
- EF = Ejektionsfraktion (%;  $60 \pm 6$ ), berechnet als Produkt  $[(V_{ED} - V_{ES}) / V_{ED}] * 100$ ;
- LVM = linksventrikuläre Masse (g;  $208 \pm 43$ ), berechnet nach Devereux et al. (11) als Differenz  $1,04 * [(LVPW + IVS + LVEDD)^3 - LVEDD^3] - 13,6$  g;
- Einstromprofil der Mitralklappe, gemessen als E-Welle = frühdiastolischer, passiver Einfluss (cm/s; 60-82) und als A-Welle = spätdiastolischer Einfluss nach Vorhofkontraktion (cm/s; 50-120);
- DT = Dezelerationszeit (ms; 152-180) als Zeit vom Maximum der E-Welle bis zu ihrem Ende;
- IVRT = isovolumetrische Relaxationszeit (ms; 80-94) als Zeit vom Aortenklappenschluss bis zur Mitralklappenöffnung;
- $V_{maxAo}$  = maximale systolische Flussgeschwindigkeit an der Aortenklappe (m/s; 1,0-1,7);
- $V_{maxTI}$  = maximale Flussgeschwindigkeit eines transtrikuspidalen Rückflusses (m/s; < 2,6);

- $P_{RV_{sys}}$  = maximaler systolischer Druck im rechten Ventrikel (mmHg; < 35), berechnet als  $4 * (V_{maxTI})^2 + P_{RA}$ ; dabei wurde der rechtsatriale Druck ( $P_{RA}$ ) mit einem empirischen Wert von 10 mmHg gleichgesetzt;
- Herzklappeninsuffizienzen (Aorten-, Mitral-, Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz), je nach Ausmaß des systolischen (Segelklappen) bzw. diastolischen Rückflusses (Taschenklappen) kodiert als 1 = leichtgradig (< 1,5 cm), 2 = mittelgradig (1,5-3,5 cm), 3 = hochgradig (> 3,5 cm);
- Herzklappenstenosen (Aorten-, Mitral-, Pulmonal- und Trikuspidalklappenstenosen), je nach Ausmaß des Druckgradienten an jeder Klappe kodiert wie die Insuffizienzen;
- globale LV-Funktion, kodiert als 1 = normal, 2 = leichtgradig eingeschränkt, 3 = mittelgradig eingeschränkt, 4 = höhergradig eingeschränkt, 5 = hochgradig eingeschränkt;
- regionales Kontraktionsverhalten des linken Ventrikels, eingeteilt nach dem 16-Segment-Modell der American Society for Echocardiography (ASE) und jeweils kodiert als 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch:

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

## 8.2 Linksherzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie)

- EDV = enddiastolisches Volumen, kodiert als 1 = normal groß, 2 = leicht vergrößert, 3 = vergrößert;
- ESV = endsystolisches Volumen, kodiert wie EDV;

- Status der Koronargefäße; dabei wurden folgende Gefäße berücksichtigt: der Stamm der LCA (left coronary artery); der RCX (Ramus circumflexus), der RIVA (Ramus interventricularis anterior) und die RCA (right coronary artery), jeweils aufgeteilt in erstes, zweites und drittes Drittel; RD 1 (Ramus diagonalis 1) und RD 2 (Ramus diagonalis 2); Rami septale; RPLS (Ramus posterolateralis sinister) und RPLD (Ramus posterolateralis dexter); RM 1 (Ramus marginalis 1) und RM 2 (Ramus marginalis 2); RIVP (Ramus interventricularis posterior). Eine Kodierung erfolgte jeweils als 0 = keine Stenose, 1 = leichtgradige Stenose, 2 = mittelgradige Stenose, 3 = hochgradige Stenose, 4 = Verschluss.

### 8.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung (Einschwemmkatheter)

(Normwerte nach [24])

- $RA_{\text{mittel}}$  = mittlerer rechtsatrialer Druck (mmHg; 2-5);
- $RV_{\text{sys}}$  = maximaler systolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg; 20-30);
- $RV_{\text{frühdia}}$  = minimaler frühdiaistolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg; 0);
- $RV_{\text{enddia}}$  = maximaler enddiastolischer rechtsventrikulärer Druck (mmHg; 4-8);
- $AP_{\text{sys}}$  = maximaler systolischer Druck in der Arteria pulmonalis (mmHg; 15-30);
- $AP_{\text{dia}}$  = maximaler diastolischer Druck in der Arteria pulmonalis (mmHg; 5-16);
- $AP_{\text{mittel}}$  = mittlerer Druck in der Arteria pulmonalis (mmHg; 10-22);
- $PC_{\text{mittel}}$  = mittlerer pulmonalkapillärer Druck (mmHg; 6-12);
- CO = cardiac output = Herzminutenvolumen = HMV (l/min; kein Normwert);
- CI = cardiac index (l/min/m<sup>2</sup>; 2,8-4,2), berechnet als Quotient CO / Körperoberfläche; die Körperoberfläche berechnet sich als Produkt  $0,007184 * m^{0,425} * h^{0,725}$ , wobei m das Gewicht in Kilogramm und h die Körpergröße in cm kennzeichnen;
- SVI = Schlagvolumenindex (ml/m<sup>2</sup>; 32-62), berechnet als Quotient CI \* 1000 / Herzfrequenz.