

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik C
-Kardiologie und Angiologie-
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c.
G. Breithardt

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

Dopplerechokardiographischer Langzeitverlauf herztransplantierter Patienten in Münster

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Hemmer, Torsten

aus Köln

2007

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

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

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik C
- Kardiologie und Angiologie -

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

Klinik für Thorax, Herz-
und Gefäßchirurgie

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

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

Zusammenfassung

Dopplerechokardiographischer Langzeitverlauf herztransplantiertes Patienten in Münster

Hemmer, Torsten

In der vorliegenden Studie wurden über einen 10jährigen Beobachtungszeitraum 5597 Echokardiogramme von 186 Patienten, die zwischen 1990 und 2000 herztransplantiert wurden, in eine digitale Datenbank übernommen, aggregiert und hinsichtlich Morphologie und Funktion retrospektiv analysiert. Für unterschiedliche Vergleiche der Daten erfolgte eine Aufteilung in mehrere Subgruppen.

Das Kollektiv der Überlebenden zeigte im Verlauf über 10 Jahre konstant gute Werte für die systolische globale LV-Funktion. Die diastolischen Funktionsparameter ließen neben einer leichten Erhöhung der E-Welle keine Zeichen einer höhergradigen diastolischen Dysfunktion erkennen. Alle Transplantatempfänger wiesen im 1. Jahr nach HTX eine linksventrikuläre Wandverdickung auf, die im weiteren Verlauf durch eine Zunahme gekennzeichnet war und als Muskelhypertrophie gewertet wurde. In der Gruppe der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten wurde eine signifikant höhere Prävalenz an v.a. schwergradigen Trikuspidalinsuffizienzen festgestellt. Auch ein durchschnittlich höheres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation war bei den Verstorbenen überrepräsentiert.

In Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigte sich eine signifikant erhöhte Letalität für Patienten mit sowohl eingeschränkter globaler als auch eingeschränkter regional-septaler LV-Funktion - unabhängig von ihrer Dauer.

Zusammenfassend ergab sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine gute durchschnittliche Transplantatfunktion bei allen Subgruppen. Als langfristig prognostische Parameter im Rahmen einer Risikostratifizierung nach erfolgter Herztransplantation sollten in der echokardiographischen Nachsorge v.a. globale und septale Funktionsstörungen sowie höhergradige AV-Regurgitationen, insbesondere im rechten Herzen, Berücksichtigung finden.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2007

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DIE HERZTRANSPLANTATION	1
1.1.1	INDIKATION ZUR HTX	2
1.1.2	KONTRAINDIKATIONEN FÜR EINE HTX	2
1.1.3	NACHSORGE BEI ERFOLGTER HTX	3
1.2	DIE HERZTRANSPLANTATION IM UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER	5
1.3	ZIELE UND FRAGESTELLUNG	6
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	7
2.1	PHYSIKALISCHE UND TECHNISCHE GRUNDLAGEN DER ECHOKARDIOGRAPHIE	7
2.2	UNTERSUCHTE ECHOKARDIOGRAPHISCHE PARAMETER	8
2.2.1	M-MODE = TIME MOTION = EINDIMENSIONALES VERFAHREN	8
2.2.2	B-MODE = BRIGHTNESS MODE = ZWEIDIMENSIONALES VERFAHREN	8
2.2.3	ZWEIDIMENSIONALER SEKTORSCANNER	8
2.2.4	SPEKTRALE DOPPLERVERFAHREN	9
2.3	PATIENTENKOLLEKTIV	10
2.4	ECHOKARDIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN	11
2.4.1	DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN	12
2.4.2	AUSWERTUNG QUALITATIV BEURTEILTER PARAMETER	14
2.5	OPERATIONSTECHNIK	17
2.6	VERWENDETE GERÄTE	18
2.7	ABLAUF DER NACHBEOBACHTUNG IN MÜNSTER	18
2.8	GEMESSENE UND ABGELEITETE PARAMETER	19
2.8.1	M-MODE-PARAMETER	19
2.8.2	BERECHNUNG DER SYSTOLISCHEN DURCHMESSERVERKÜRZUNG	20
2.8.3	BERECHNUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN MASSE (LVM)	21
2.8.4	BERECHNUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN EJEKTIONSFRAKTION (EF)	21
2.8.5	MESSUNGEN MIT GEPULSTER (PW), KONTINUIERLICHER (CW) UND FARBKODIERTER DOPPLERTECHNIK	22
2.9	DATENERFASSUNG UND -BEARBEITUNG	23
2.10	STATISTIK	25
3	<u>ERGEBNISSE</u>	26
3.1	MITTELWERTE NACH DATENAGGREGATION	27
3.2	10JÄHRIGER DATENVERLAUF	28
3.2.1	LINKSVENTRIKULÄRE EJEKTIONSFRAKTION (2.8.4)	28
3.2.2	Globale LV-Funktion (2.4.2.1)	29
3.2.3	LV-MASSE (2.8.3)	29
3.2.4	DIASTOLISCHE FUNKTIONSPARAMETER	30
3.2.5	V_{MAXTI} / PRV_{SYS} (2.8.5)	32

3.2.6	VMAX Ao (2.8.5)	32
3.2.7	M-MODE PARAMETER (2.8.1)	32
3.2.8	FRACTIONAL SHORTENING (2.8.2)	33
3.3	ANALYSE VERSTORBENER PATIENTEN	33
3.3.1	MITTELWERTE ÜBERLEBENDER UND VERSTORBENER PATIENTEN	34
3.3.2	10JÄHRIGER DATENVERLAUF VERSTORBENER PATIENTEN	35
3.3.3	ÜBERLEBENSZEITANALYSE ANHAND DER JEMALS BEOBACHTETEN MAXIMALEN EINSCHRÄNKUNG DER GLOBALEN LV-FUNKTION (2.4.2.1)	37
3.4	REGIONALES KONTRAKTIONSVERHALTEN DES LV (2.4.2.2)	39
3.4.1	REGIONALES KONTRAKTIONSVERHALTEN (2.4.2.2) DES LV ALLER PATIENTEN	39
3.4.2	VERGLEICH DES REGIONALEN KONTRAKTIONSVERHALTENS DES LV (2.4.2.2) VON VERSTORBENEN MIT ÜBERLEBENDEN PATIENTEN	43
3.5	INTRAINDIVIDUELLE ANALYSE DER WERTEABWEICHUNGEN IM LANGZEITVERLAUF	44
3.5.1	ABWEICHUNGEN DER EINSCHRÄNKUNG DER GLOBALEN LV-FUNKTION UND DER SEGMENTBEURTEILUNGEN	45
3.5.2	ABWEICHUNGEN DER STETIGEN PARAMETER	45
3.6	VITIENANALYSE	48
3.6.1	TRIKUSPIDALINSUFFIZIENZ (TI)	48
3.6.2	MITRALINSUFFIZIENZ (MI)	51
3.6.3	AORTENINSUFFIZIENZ (AI)	53
3.6.4	SONSTIGE VITIEN	54
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>55</u>
4.1	INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	55
4.1.1	LINKSVENTRIKULÄRE MORPHOLOGIE UND FUNKTION	56
4.1.2	DIASTOLISCHE FUNKTIONSPARAMETER	59
4.1.3	DATENANALYSE VERSTORBENER PATIENTEN	60
4.1.4	INTERPRETATION DER TRIKUSPIDALINSUFFIZIENZ	63
4.1.5	INTERPRETATION DER MITRALINSUFFIZIENZ	66
4.1.6	INTERPRETATION DER AORTENINSUFFIZIENZ	67
4.2	FAZIT UND AUSSICHTEN	67
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>70</u>
6	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>77</u>
7	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>78</u>
8	<u>ANHANG</u>	<u>I</u>
8.1	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	I

1 Einleitung

1.1 Die Herztransplantation

Heute stellt die Herztransplantation (HTX) nach mehr als 30jähriger Erfahrung eine anerkannte Therapieoption zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz dar. Dank einer zunehmenden Verbesserung der Ergebnisse nach Herztransplantation wächst die Zahl der langzeitüberlebenden Patienten ständig. Die Therapie der terminalen Herzinsuffizienz konnte hinsichtlich Morbidität, Letalität und Lebensqualität durch den Einsatz neuer Medikamente wesentlich verbessert werden [69], zudem ist die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit von Patienten nach Herztransplantation jenen mit terminaler Herzinsuffizienz [50] und auch Bypasschirurgie [56] deutlich überlegen.

Die Geschichte der Herztransplantation reicht bis an die Anfänge des letzten Jahrhunderts zurück. Um Aufschlüsse über die Funktion des Herzens zu erlangen, transplantierten Guthrie und Carrell 1905 erstmals ein Herz im Tierversuch. Es gelang ihnen nach etwa einer Stunde, den Kreislauf wiederherzustellen und für 2 Stunden aufrecht zu halten [10]. Hardy transplantierte 1964 einem von der Herz-Lungen-Maschine abhängigen Patienten im Postkardiotomie-Syndrom ein Schimpansenherz als erste orthotope Xenotransplantation in der 1958 von Lower und Shumway beschriebenen Operationstechnik [24].

Die erste orthotope allogene Herztransplantation wurde in Kapstadt, Südafrika, von Professor Dr. Christiaan Barnard am 03.12.1967 an Louis Washkansky durchgeführt. Er verstarb bereits nach 18 Tagen. Phil Blaiberg, der zweite von Barnard transplantierte Patient, überlebte immerhin nahezu zwei Jahre [5].

Trotz dieser Anfangserfolge wurden bis 1970 weltweit nur 102 Herztransplantationen mit einer Überlebensrate von durchschnittlich 29 Tagen durchgeführt [42]. Auf Grund dieser Misserfolge drohte die anfängliche Transplantationseuphorie wieder zu versiegen. Lediglich Lower und Shumway von der Stanford University in Kalifornien, USA, gründeten in dieser Zeit das erste wissenschaftlich ausgerichtete Transplantationsprogramm zur Therapie terminal herzinsuffizienter Patienten und führten bis 1993 insgesamt 792 Herztransplantationen durch [46]. Bereits in den 70er Jahren konnte Shumway eine mittlere 1-Jahres-Überlebensrate von 63% vorweisen. Die verbesserte

Erkennung und Behandlung von Frühkomplikationen, insbesondere der ersten drei Monate, war für diesen Erfolg verantwortlich.

1.1.1 Indikation zur HTX

Die Indikation ist grundsätzlich gegeben bei einer irreversiblen Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz im Endstadium (NYHA-Stadium IV) mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von 6-12 Monaten, d.h. einer geschätzten 1-Jahres-Überlebenschance ohne Herztransplantation von <50% [53]. Nach Ausschöpfen aller pharmakologischen und konventionell kardiochirurgischen Therapien bleibt die Herztransplantation die zur Zeit einzig etablierte Therapiealternative für terminal herzinsuffiziente Patienten. Dabei sollte das vorhersagbare Risiko des operativen Eingriffs und der Langzeitkomplikationen geringer als das individuelle Risiko der terminalen Herzinsuffizienz sein [44]. Die zur Transplantation führende Grunderkrankung ist an erster Stelle eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), gefolgt von der koronaren Herzerkrankung (KHK) und an dritter Stelle die terminale Herzinsuffizienz bei valvulärer Herzerkrankung, hypertrophischer Kardiomyopathie oder sonstigen seltenen Krankheitsbildern [47].

Das Alter von Transplantationskandidaten liegt zwischen wenigen Tagen und ca. 65 Jahren, wobei sich die obere Altersgrenze im Laufe der letzten 10 Jahre nach oben verschoben hat, da die Behandlungsergebnisse bei über 60jährigen Patienten nicht durchweg schlechter sind als bei unter 60jährigen [53].

1.1.2 Kontraindikationen für eine HTX

Unter den Kontraindikationen werden Kriterien und Umstände zusammengefasst, welche die Erfolgsaussichten einer Herztransplantation bedeutsam mindern oder unmöglich machen. Eine Hauptkontraindikation stellt ein erhöhter pulmonalarterieller Widerstand dar. Als obere Grenze gelten 6-8 Wood-Einheiten, andernfalls tritt nach der Transplantation eine akute Rechtsherzinsuffizienz auf, da das transplantierte Herz nicht in der Lage ist, sich sofort an den erhöhten rechtsventrikulären Ausstromwiderstand anzupassen [63]. Desweiteren gehören alle Begleiterkrankungen mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von unter fünf Jahren dazu, z.B. eine klinisch manifeste Infektionserkrankung, fortgeschrittene irreversible Nieren- oder Leberinsuffizienz, nicht kurativ behandelte Tumorerkrankung oder bestehender Nikotin-, Alkohol- und

Drogenabusus. Eine weitere wichtige, jedoch schwer objektivierbare Kontraindikation stellt der Mangel an Einsicht, Kooperationsfähigkeit und Motivation des Patienten dar, ferner ein ungünstiges soziales Umfeld. Gute Ergebnisse sind nur durch eine einwandfreie Kooperation und Kommunikation zwischen betreuendem Transplantationszentrum und Patient möglich. Floride Myokarditiden sowie postpartale Kardiomyopathien werden nicht primär transplantiert, sondern zunächst konservativ behandelt oder vorübergehend an ventrikulären Unterstützungssystemen entlastet. Erholt sich in diesen Fällen das Herz nicht, wird die Indikation zur HTX erneut evaluiert.

1.1.3 Nachsorge bei erfolgter HTX

Da trotz der Basisimmunsuppression jederzeit Abstoßungsreaktionen auftreten können, ist eine regelmäßige Abstoßungsdiagnostik lebenslang vonnöten. Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation treten hyperakut, akut oder chronisch auf.

Um eine Abstoßungsreaktion frühzeitig zu erkennen, bedient man sich verschiedener Untersuchungstechniken, die teilweise interdisziplinär durchgeführt werden.

1.1.3.1 Endomyokardiale Biopsie

Die transvenöse, endomyokardiale Biopsie zählt vor allem im ersten Jahr nach HTX zum Goldstandard der Abstoßungsdiagnostik, für deren Zugang normalerweise die Vena jugularis interna dextra gewählt wird. Sie wird in den ersten sechs Monaten alle 2 – 4 Wochen und für den Rest des Jahres alle 4 – 6 Wochen durchgeführt. Bei klinisch stabilem Verlauf wird die Biopsie nach dem 1. Jahr nach HTX nur noch bei gezieltem Abstoßungsverdacht wiederholt.

1.1.3.2 Herzkatheteruntersuchungen

Entsprechend der Routine in nahezu allen Transplantationszentren werden regelmäßige Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt. Die erste Herzkatheteruntersuchung erfolgt meist innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation und anschließend in jährlichen Abständen. Über einen transfemorale Zugang erfolgen standardisierte Untersuchungen mittels biplaner Lävokardiographie, eine Koronarangiographie in mehreren Projektionen sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung.

1.1.3.3 Myokardszintigraphie

Die nuklearradiologische Diagnostik stellt ein nichtinvasives, objektivierbares Untersuchungsverfahren dar, das wichtige Informationen nach erfolgter Herztransplantation liefert. Die szintigraphischen Untersuchungen erfolgen mit gammastrahlenden Radiopharmaka (Tracer), deren räumliche und zeitliche Verteilung nach intravenöser Applikation im Myokard mit um den Patienten rotierenden Gammakameras dreidimensional gemessen wird. Sowohl vor als auch jährlich nach Herztransplantation ist die Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MIBI (Methoxyisobutylisonitrit), ^{201}Tl -Chlorid und ^{99m}Tc -Tetrofosmin etabliert.

1.1.3.4 Echokardiographie

Für langfristige Nachbeobachtungen sind regelmäßige echokardiographische Untersuchungen von größter Bedeutung [21;32]. Die transthorakale und die transoesophageale Echokardiographie gehören zu den wichtigsten, nichtinvasiven bildgebenden Verfahren in der Kardiologie, vor allem auch in der Nachsorge herztransplantierte Patienten.

Die historische Entwicklung dieser Verfahren geht maßgeblich auf die Arbeiten von Inge Edler und Carl Helmuth Hertz zurück. Anfang 1950 begannen Edler und Hertz den Ultraschall als neue Methode für medizinische Untersuchungen nutzbar zu machen. Die Echokardiographie war eine Revolution auf dem Gebiet der Herzdiagnostik. Im Jahre 1977 erhielten sie für ihr Lebenswerk den amerikanischen Laskerpreis, der mit dem schwedischen Nobelpreis vergleichbar ist.

Die Ultraschalldiagnostik wurde durch die Einführung von Sektor-Scannern und des Dopplerverfahrens in die Diagnostik im Laufe der Zeit verbessert. Mit der Verfügbarkeit von hochauflösenden Schalltransducern mit integrierten Farbdopplern wurde die Bildgebung weiter optimiert. Heute wendet man zudem die dreidimensionale Darstellung mit Farbkodierung an.

Durch die technische Verbesserung der Bildgebung hat die Ultraschalldiagnostik mittlerweile in vielen Bereichen der Medizin einen festen Platz. Die bildhafte Darstellung der Herzaktion kann dabei von außen mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) auf der Vorderseite des Thorax oder vom Oesophagus mittels transoesophagealer Echokardiographie (TEE) erfolgen. Im Gegensatz zur TEE ist die

Durchführbarkeit der transthorakalen Echokardiographie vermehrt von äußeren anatomischen Gegebenheiten abhängig. Mit Hilfe der Echokardiographie können die Funktion des Myokards, die Größe der Herzhöhlen sowie die Morphologie und Funktion der Herzklappen in Echtzeit erfasst werden. In der Nachsorge herztransplantierte Patienten gestattet vor allem die Analyse der diastolischen Funktionsparameter - besser als die Analyse der systolischen Funktionsparameter - ein sensibles Monitoring. Allerdings sind diastolische Funktionsstörungen nach Herztransplantation nicht spezifisch für eine zelluläre Abstoßung im Rahmen einer Unterimmunsuppression, sondern treten auch bei Überimmunsuppression auf [53].

1.2 Die Herztransplantation im Universitätsklinikum Münster

Im Universitätsklinikum Münster fand 1990 die erste Herztransplantation statt. Ab diesem Zeitpunkt wurden durchschnittlich 25-30 Spenderherzen pro Jahr verpflanzt. Bis Ende 2004 konnten ca. 350 Patienten mit einem Spenderherz versorgt werden. Die lebenslange Nachsorge transplantierte Patienten erfolgt in Münster durch die beiden Abteilungen Kardiologie und Angiologie sowie Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie mit verschiedenen Untersuchungstechniken (s.o.). Nicht zuletzt wegen der einfachen Durchführbarkeit, sondern auch auf Grund der fehlenden Invasivität und beliebigen Wiederholbarkeit hat die transthorakale Echokardiographie einen festen Platz im Rahmen der Nachsorge herztransplantierte Patienten.

Im Universitätsklinikum Münster steht der Medizinischen Klinik und Poliklinik C - Kardiologie und Angiologie - dieses Verfahren seit Mitte der 70er Jahre zur Verfügung und wird für Herztransplantierte nach wie vor anhand von standardisierten Untersuchungsintervallen durchgeführt. Trotz langjähriger Erfahrungen mit der transthorakalen Echokardiographie und stetiger Verbesserungen der Gerätetechnik gibt es bis heute wenig Daten und Veröffentlichungen [8;9;20;21;29;36;48;66] in Bezug auf den echokardiographischen Langzeitverlauf transplantierte Herzen. Diese Feststellung bildet die Grundlage für die vorliegende Arbeit, da in Münster die Therapie durch HTX nun seit über 10 Jahren praktiziert wird und entsprechende Patientendaten fast über den gesamten Zeitraum gespeichert wurden.

1.3 Ziele und Fragestellung

Das erste Ziel der Arbeit bestand darin, Echokardiogramme herztransplantierter Patienten von 1992 bis zum Jahr 2002 zusammenzustellen und in einer digitalen Datenbank zu speichern. Dazu wurden die Daten aller transplantierten Patienten mit den zugehörigen Echodaten erfasst. Die Untersuchungsbefunde wurden für die statistische Auswertung einheitlich und chronologisch in eine Excel-XP-Datenbank (2002) von Windows übernommen. Qualitativ beschriebene Parameter wurden in kategorielle Zahlenwerte umgewandelt.

Da es sich um Untersuchungen in der klinischen Routine handelt, die zwar nach einem einheitlichen Vorgehen entsprechend üblicher Kriterien der American Society of Echocardiography (ASE) [1;22;27;54] erfolgten, war dennoch keine vollständige Standardisierung möglich. Hierbei spielt insbesondere der lange Beobachtungszeitraum von 1992 – 2002 eine Rolle, in dem verschiedenste Echokardiographiegeräte (2.6), die zum Zeitpunkt der Untersuchungen jeweils der neusten Gerätegeneration entsprachen, zum Einsatz kamen. Alle Untersuchungen wurden von erfahrenen Kardiologen der Klinik durchgeführt, welche aber auch nach vorgegebenem Rotationsplan der Klinik wechselten.

Das nächste Ziel war, die erstellte Datenbank statistisch zu analysieren und auszuwerten, um diese 10-Jahres-Ergebnisse aus Münster mit anderen echokardiographischen Veröffentlichungen herztransplantierter Patienten zu vergleichen. Dabei bezieht sich der Vergleich auf die anhand echokardiographischer Parameter beurteilte Morphologie und Funktion des linken Ventrikels der Transplantate im Langzeitverlauf von bis zu 10 Jahren. Alle Echodaten wurden zusätzlich in „Jahre nach HTX (1-10)“ aufgeteilt, um entsprechende Vergleiche der gemessenen Parameter nach dem Alter der Transplantate zu ermöglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Physikalische und technische Grundlagen der Echokardiographie

Die Echokardiographie ermöglicht die Darstellung der Struktur und der Bewegungen der Herzwände und der Herzklappen mittels Ultraschall. Der auftretende Ultraschallstrahl wird am Gewebe gestreut, absorbiert und reflektiert. Der reflektierte Anteil wird vom Schallkopf registriert und hinsichtlich seiner Laufzeit (Abstand zum Ultraschallkopf) und Amplitude (Stärke des Signals, Helligkeit des Bildpunktes) analysiert. Bei einem zweidimensionalen Ultraschallbild handelt es sich damit um ein Abbild akustischer Grenzflächen. Den Ultraschallköpfen liegt das piezo-elektrische Prinzip zu Grunde: Eine angelegte Spannung versetzt das piezo-elektrische Kristall in Schwingung, wodurch eine Druckwelle ausgelöst wird. Die Sendefrequenzen liegen dabei üblicherweise zwischen 3 und 10 Megahertz. Ein Schallkopf mit höheren Frequenzen bietet dabei eine hohe Auflösung bei nur geringer Eindringtiefe, während ein niederfrequenter Schallkopf eine hohe Eindringtiefe bei geringer Detailauflösung aufweist.

Eine weitere Grundlage der Echokardiographie ist das Dopplerverfahren. Die Dopplerechokardiographie beruht auf der Frequenzverschiebung des ausgesandten Ultraschallsignales durch die Reflexion an sich bewegenden Strukturen. Das bedeutet, dass vom Schallkopf Ultraschallwellen mit einer bestimmten vorgegebenen Frequenz in die Herzhöhlen ausgesandt werden, die von sich bewegenden Blutzellen reflektiert und vom Schallkopf wieder empfangen werden. Die empfangenen Schallwellen erfahren eine Frequenzänderung, die in direkter Beziehung vor allem zur Geschwindigkeit und Richtung steht. Aus der Frequenzänderung erfolgt eine qualitative und quantitative Auswertung und Berechnung der Geschwindigkeit der Bewegung. Der Dopplereffekt beschreibt also ein Schallwellenbündel, welches auf eine sich bewegende Grenzfläche trifft, und dessen Wellen teilweise mit veränderter Frequenz reflektiert werden. Dies wird in Form von Tönen hörbar gemacht, so dass auf diese Weise zusätzliche Informationen über den Blutfluss erhalten werden.

2.2 Untersuchte echokardiographische Parameter

2.2.1 M-Mode = Time Motion = Eindimensionales Verfahren

Das Time Motion Verfahren stellt eine eindimensionale Ultraschallmessung in Abhängigkeit von der Zeit dar. Dieses Verfahren hat eine hohe zeitliche und insbesondere räumliche Auflösung, so dass es zur Beurteilung von bewegten Strukturen (Klappen und Myokard) und zur Ausmessung der Herzzräume angewandt wird.

2.2.2 B-Mode = brightness mode = Zweidimensionales Verfahren

Der brightness mode ist die gebräuchlichste Darstellung in der Echokardiographie. Dabei wird statt eines einzigen Schallstrahls (M-Mode) eine Vielzahl von Einzelstrahlen ausgesandt und zur Erzeugung eines zweidimensionalen Schnittbildes verwendet. Die reflektierten und verstärkten Impulse werden als Lichtpunkte längs der Schallrichtung vom Wandler, der senkrecht über die Hautfläche des Patienten geführt wird, aufgezeichnet. Die den Echos entsprechenden Lichtpunkte reihen sich aneinander und so entsteht in Echtzeit ein Schnittbild des Herzens, das eine zweidimensionale Orientierung erlaubt [19;41].

2.2.3 Zweidimensionaler Sektorscanner

Sektorscanner erzeugen von einer im Vergleich zum Parallelscanner kleineren Schallquelle aus ein fächerförmig divergierendes Schallfeld. Er bietet mit seinen vom Sender auseinanderlaufenden Bildzeilen den Vorteil, bei einem kleinen Ultraschallfenster, wie es bei der Echokardiographie gegeben ist, ein großes Bild zu liefern. Heutzutage werden fast ausschließlich elektronische Sektorscanner verwendet.

2.2.4 Spektrale Dopplerverfahren

2.2.4.1 CW-Doppler-Methode (continuous wave, nicht-räumliche Darstellung)

Bei diesem Dopplerverfahren erfolgen eine kontinuierliche (continuous wave) Schallemission und Registrierung durch den Schallkopf. Hierbei kann die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses sicher bestimmt werden (Abbildung 1). Allerdings ist keine Aussage über die Entstehungstiefe der Signale und somit keine räumliche Zuordnung möglich.

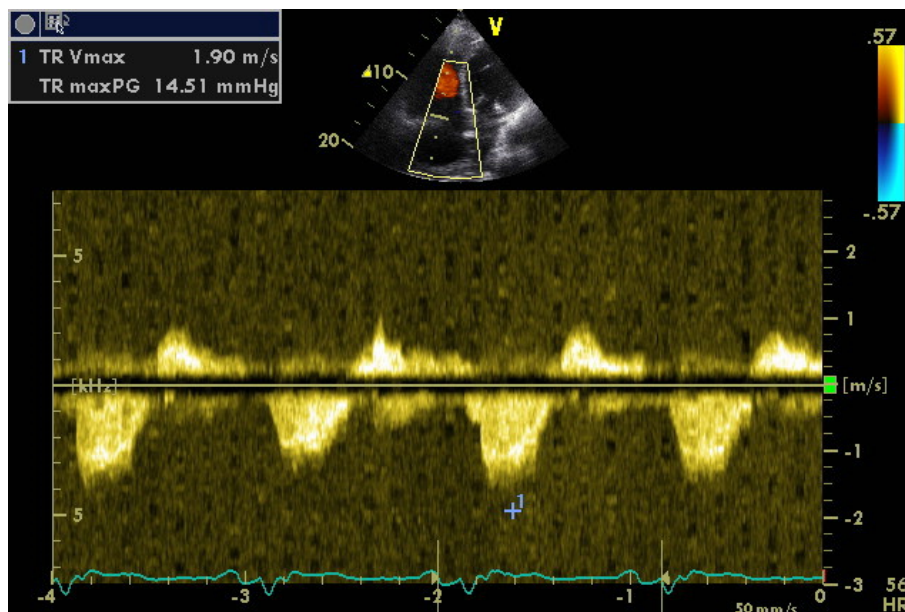


Abbildung 1: Kontinuierliches Spektrum der Trikuspidalinsuffizienz im cw-Doppler. Das Kreuz markiert die maximale Geschwindigkeit.

2.2.4.2 PW-Doppler-Methode (pulsed wave, räumliche Darstellung)

Hier ist die Geschwindigkeitsmessung in einem wählbaren Tiefenbereich möglich, d.h. tiefenselektiv kann die Strömung gemessen werden. Der Schallkopf arbeitet dabei im gepulsten Betrieb (Wechsel zwischen Senden und Empfangen). Die Ultraschallwellen werden unter Beachtung der Rücklaufzeit analysiert. Durch Auswahl bestimmter Rücklaufzeiten werden nur die Signale verwertet, die aus einem definierten Volumen (Samplevolumen) stammen. Probleme entstehen durch das sogenannte „Aliasing“ (lat.: anders), bei dem hohe Blutflussgeschwindigkeiten nicht mehr zuverlässig bestimmt werden können. Das Auftreten des Aliasing-Phänomens als Folge einer Überschreitung der Nyquist-Geschwindigkeit (= höchste eindeutig identifizierbare Geschwindigkeit)

durch die zu analysierende Blutfluss- oder Gewebegeschwindigkeit ist zu beachten und nach Möglichkeit z.B. durch Veränderung der Eindringtiefe oder Schallkopffrequenz zu vermeiden [45].

2.2.4.3 Farb-Doppler-Methode (FDE = Farbdoppler-Echokardiographie)

Dem Farb-Doppler-Echokardiogramm liegt das Prinzip der gepulsten Doppler-Methode zu Grunde: In einem zweidimensionalen Schnittbild werden hunderte von Doppler-Meßpunkten plaziert, an denen die Richtung des Blutflusses und seine Geschwindigkeit gemessen werden. Die Flussrichtung wird dabei in einer bestimmten Farbe (rot = Blutfluss zum Schallkopf hin, blau = vom Schallkopf weg), die Flussgeschwindigkeit in der Farbintensität (kräftige Farbe = schneller Fluss, blasse Farbe = langsamer Fluss) ausgedrückt.

Die farbcodierte Flussinformation jedes einzelnen Doppler-Messpunktes wird dann in ein "normales" 2D-Echobild eingeblendet, so dass man in einem sich bewegenden Abbild des Herzens erkennen kann, mit welcher Geschwindigkeit Blut in welcher Richtung fließt. Eine optimale Abbildungsqualität wird mit Schallsonden zwischen 2,5 und 3,75 MHz erzielt.

2.3 *Patientenkollektiv*

Im Zeitraum von 1990 bis einschließlich 2000 wurden 272 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Münster unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld herztransplantiert. Davon überlebten bis zur Entlassung 201 Patienten.

Für diese Untersuchung wurden 186 konsekutive Patienten mit HTX zwischen 1990 und 2000 eingeschlossen, die die folgenden Kriterien erfüllten:

- Alter \geq 18 Jahre
- orthotope Herztransplantation
- regelmäßige echokardiographische Untersuchungen durch die Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie – am Universitätsklinikum Münster.

Ausgeschlossen wurden 15 Patienten mit einer/einem

- Herz-Lungen-Transplantation,
- Re-Transplantation
- heterotopen Transplantation
- Transplantationsalter von < 18 Jahren

Das Patientenkollektiv bestand aus 159 Männern und 27 Frauen mit einem Durchschnittsalter von $52,1 \pm 11,4$ Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation. Der jüngste Empfänger in der Echodatenbank war 20 Jahre alt und der älteste 70.

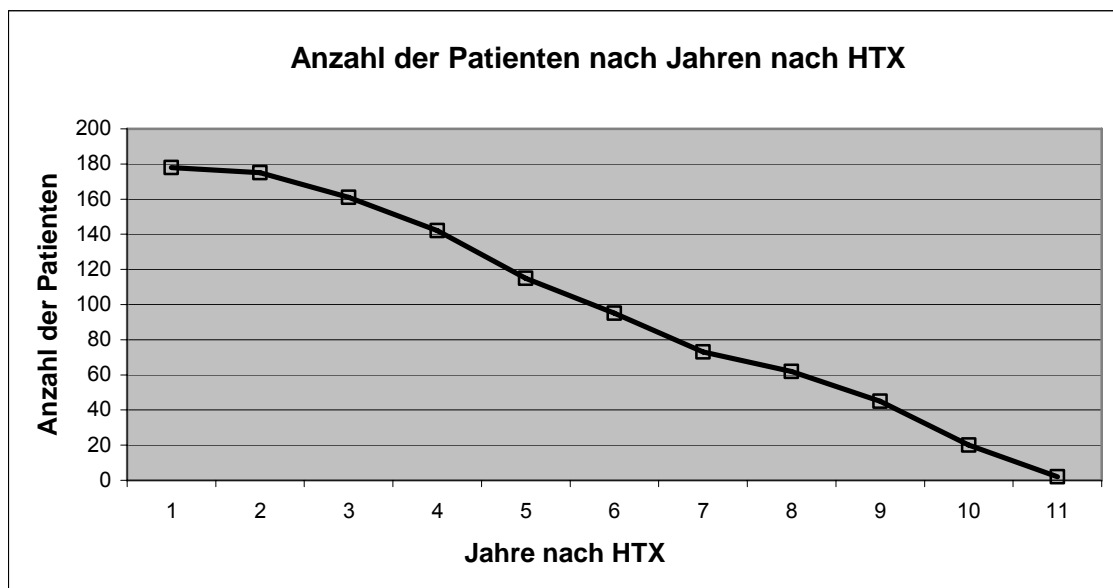


Abbildung 2: Anzahl der Patienten aufgeteilt nach Jahren nach HTX

2.4 Echokardiographische Untersuchungen

Insgesamt wurden 5597 transthorakale echokardiographische Untersuchungen vom 05.03.1992 bis zum 29.12.2002 retrospektiv analysiert. Es muss berücksichtigt werden, dass die Echokardiographie im Rahmen des postoperativen Monitorings in der Uniklinik Münster seit Anfang 1992 etabliert ist und somit Patienten unseres Patientenkollektivs, die vor 1992 transplantiert wurden, bis zu diesem Zeitpunkt nicht echokardiographisch erfasst wurden. Für 8 Patienten ergab sich daher eine Datenlücke für das erste Jahr nach HTX. Da es sich allerdings um Patienten mit langen Überlebenszeiten von bis zu 10 Jahren nach HTX handelte, wurden sie dennoch in das zu untersuchende Patientenkollektiv eingeschlossen.

Die Anzahl der Echokardiogramme verteilt sich auf die Patienten und „Jahre nach Transplantation“ wie folgt:

Jahr nach HTX	Patientenanzahl	Alle	Männer	Frauen
1	178	2283	1968	315
2	175	796	662	134
3	161	656	549	107
4	142	530	444	86
5	115	418	338	80
6	95	308	254	54
7	73	237	197	40
8	62	203	171	32
9	45	119	101	18
10	20	45	40	5
11	2	2	2	0
Gesamt	186	5597	4726	871

Tabelle 1: Anzahl der Echokardiogramme aufgeteilt nach Patientenanzahl, Geschlecht und „Jahren nach HTX“

2.4.1 Durchführung der Untersuchungen

Zur Standardisierung der äußeren Untersuchungsbedingungen und zur Erlangung möglichst optimaler Bildqualität wurden die Untersuchungen entsprechend der Leitlinien der ASE [22;27;49;54] durchgeführt.

Alle Patienten wurden auf die linke Seite mit leicht erhöhtem Oberkörper und Abduktion des linken Armes gelagert. Die Untersuchungen erfolgten in einer Atemmittellage. Zur Erleichterung der zeitlichen Zuordnung wurde eine EKG-Ableitung mitaufgezeichnet. Alle Untersuchungen wurden von erfahrenen Kardiologen durchgeführt.

Dabei wurden mehrere echokardiographische Schnittebenen bei allen Patienten zur Erfassung der später beschriebenen Parameter dargestellt:

2.4.1.1 Parasternale Schnittebenen

Die Ableitung der Echos im 2D- bzw. TM-Verfahren erfolgte zwischen dem 3. und 5. Interkostalraum links parasternal in den zwei Standardschnittebenen, der langen und der kurzen Achse.

Im TM-Verfahren wurde der zeitliche Ablauf von Bewegungen durch Aneinanderreihen von aufeinanderfolgenden Echozeilen erfasst [19;27;41;52]. Der M-Mode diente zur Ausmessung von Wanddicken und Durchmessern der Herzhöhlen.

Die 2D-Echokardiographie diente zur Beurteilung der Beweglichkeit und Struktur der Klappensegel. Darüber hinaus ermöglicht sie die direkte Darstellung der Weite der diastolisch geöffneten Mitralklappe.

Durch Drehung des Schallkopfes um 90° zur langen Herzachse entgegen dem Uhrzeigersinn wurde die kurze Herzachse dargestellt. Zur Beurteilung der Aortenklappen- bzw. Mitralklappenebene, des Papillarmuskels sowie der Herzspitze wird der Schallkopf nach kranial oder unter Beibehaltung des Interkostalraumes nach kaudal gekippt. Gelegentlich war durch eine Drehung um 110° statt 90° eine bessere Darstellung dieser Schnittebene möglich.

2.4.1.2 Apikale Schnittebene: 4-Kammerblick

Das apikale Schallfenster befindet sich in Linksseitenlage des Patienten etwa in der vorderen Axillarlinie im 5. Interkostalraum, in der Gegend des Herzspitzenstoßes. Diese Schnittebene ermöglicht eine genaue Analyse der Morphologie und Funktion der Vorhöfe, Kammern sowie des interventrikulären Septums (IVS). Zusätzlich können die Segelklappen beurteilt werden. Auch die dopplerechokardiographischen Messungen erfolgten vom apikalen Vierkammerblick aus. Hierbei wurde der Schallstrahl senkrecht zur Mitralanulusebene ausgerichtet.

2.4.1.3 Apikale Schnittebene: 2-Kammerblick

Die Darstellung des 2-Kammerblicks erfolgte von der apikalen Vierkammerblickposition durch Drehung des Schallkopfes auf der Herzspitze um 90° im Gegenuhrzeigersinn. Es musste versucht werden, den linken Ventrikel bis zum apikalen Anteil darzustellen. Folgende kardiale Strukturen konnten durch den 2-Kammerblick

beurteilt werden: linker Vorhof/Ventrikel, Mitralklappe, linksventrikuläre Vorder- und Hinterwand.

2.4.2 Auswertung qualitativ beurteilter Parameter

Die durch den Untersucher qualitativ beurteilten Parameter - wie die Einschränkung der globalen LV-Funktion, regionales Kontraktionsverhalten des LV oder Klappenvitien - wurden, um eine statistische Auswertbarkeit zu gewährleisten, wie folgt in Zahlenwerte umgewandelt:

2.4.2.1 Einschränkung der globalen LV-Funktion

- 1 = normal
- 2 = leichtgradig eingeschränkt
- 3 = mittelgradig eingeschränkt
- 4 = höhergradig eingeschränkt
- 5 = hochgradig eingeschränkt

2.4.2.2 Regionales Kontraktionsverhalten des LV

Zur standardisierten Beurteilung und Dokumentation von Wandbewegungsstörungen war eine Zuordnung einzelner Schweregrade von Wandbewegungsstörungen zu bestimmten Myokardarealen unerlässlich. Hierzu wurde das 16-Segment-Modell der ASE benutzt [1;23;30;60] (Abbildung 3). Danach wurde der linke Ventrikel in folgende Segmente eingeteilt:

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

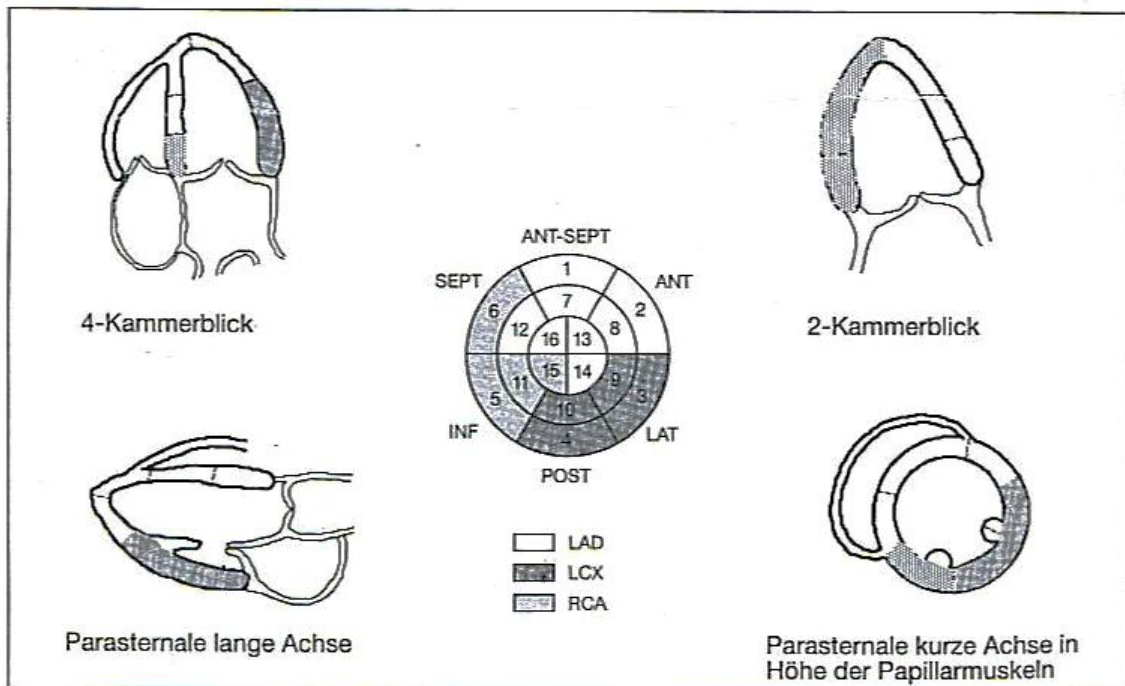


Abbildung 3: Segmentmodell des linken Ventrikels mit 16 Segmenten und seine Zuordnung zu den drei großen epikardialen Koronararterien

Dieses Modell wird v.a. bei der Stress-Echokardiographie zur nichtinvasiven Abklärung der funktionellen und prognostischen Beurteilung der KHK, bei unklarer Belastungsintoleranz, bei valvulärer Herzerkrankung, in der Abklärung der myokardialen Vitalität, aber auch nach Herztransplantation angewandt.

In den Echokardiogrammen beschriebene Wandbewegungsstörungen sollten nach Lokalisation und Ausmaß in möglichst exakter Zuordnung zu diesen 16 Segmenten in die digitale Datenbank übernommen werden. Ergänzend zur topographischen Zuordnung sollte die Art der Wandbewegungsstörung beschrieben werden. Dabei wurde jedes Segment folgendermaßen beurteilt:

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

2.4.2.3 Klappenvitien

Mittels der Dopplertechnik wurden in allen Echos die Herzklappen auf das Vorliegen eines typischen Regurgitationssignals untersucht.

Das Ausmaß einer Trikuspidal- bzw. Mitralinsuffizienz wurde mit Hilfe des Farbdopplers bestimmt. Die Einteilung einer Insuffizienz in

leicht = I°

mittelgradig = II°

hochgradig = III°

basierte auf der Ausdehnung des Regurgitationsjets in den rechten/linken Vorhof.

Eine Insuffizienz wurde als leicht bezeichnet, wenn der systolische Rückfluss in den Vorhof weniger als 1,5 cm, als mittel, wenn er zwischen 1,5 und 3,5 cm und als hochgradig, wenn er mehr als 3,5 cm betrug.

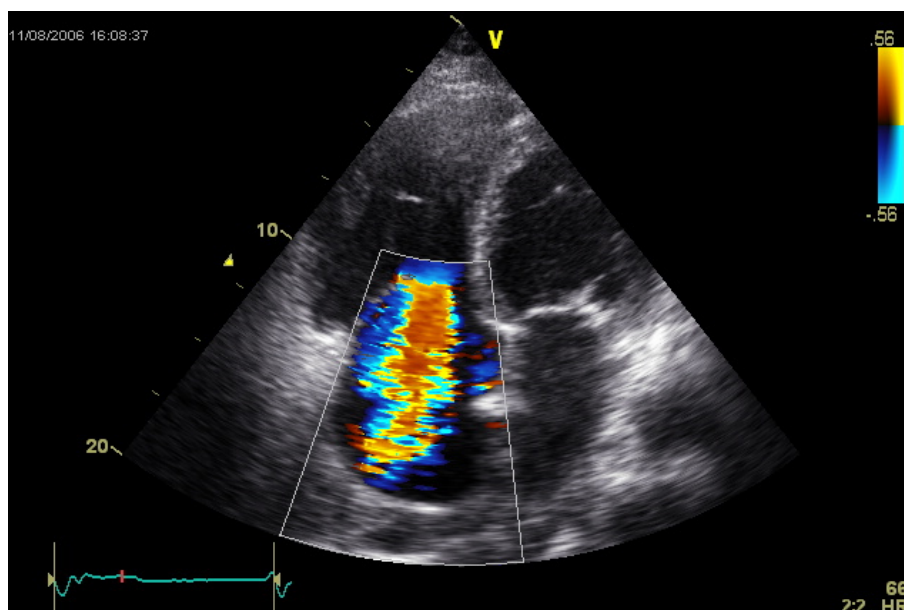


Abbildung 4: Trikuspidalinsuffizienz im Farbdoppler

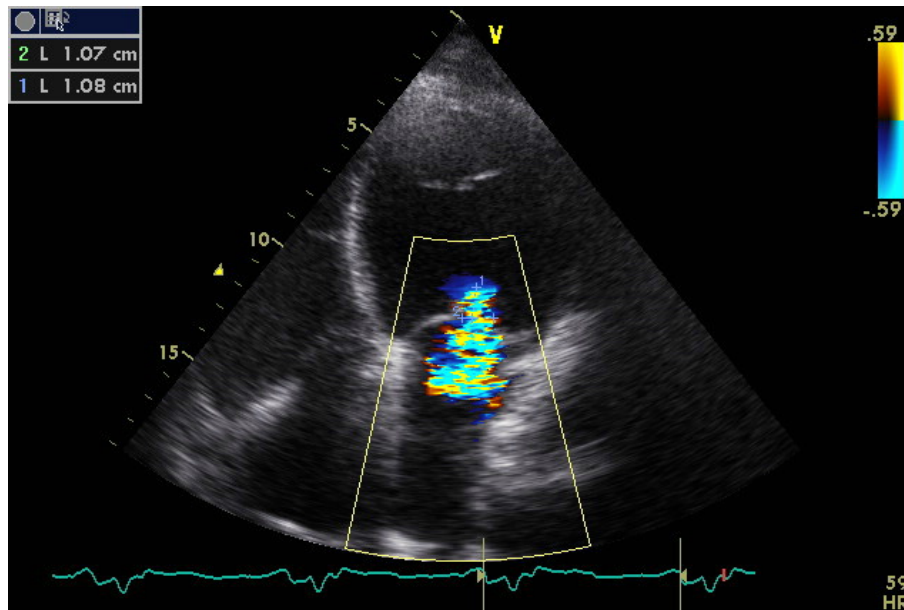


Abbildung 5: Mitralinsuffizienz im Farbdoppler

Die Diagnose von Herzklappenstenosen erfolgte mittels zweidimensionaler Echokardiographie in Kombination mit der Dopplerechokardiographie. Zur Quantifizierung der Stenosen in die drei oben beschriebenen Schweregrade wurden die maximalen bzw. mittleren Druckgradienten für jede Herzklappe bestimmt.

2.5 Operationstechnik

Innerhalb des 10jährigen Beobachtungszeitraumes kamen unterschiedliche Operationstechniken zum Einsatz. Die beiden häufigsten in Münster angewendeten Operationsverfahren sollen kurz erläutert werden:

Bis 1996 wurden die orthotopen Herztransplantationen vorwiegend nach der Technik von Shumway und Kollegen, die aus den sechziger Jahren stammt, durchgeführt [57]. Dabei wurde das kranke Herz auf Vorhofebene entfernt. Aorta ascendens und Pulmonalarterie wurden durchtrennt. Dementsprechend blieben die Hinterwände der Vorhöfe des alten Herzens erhalten und wurden mit den Vorhofanteilen des neuen Herzens verbunden. Ab 1996 wurde die komplette orthotope Herztransplantation bevorzugt. Sie beinhaltet die vollständige Exzision der beiden Vorhöfe. Beiderseits wurden die pulmonalvenösen Einmündungsstellen mit dem linken Spendervorhof anastomosiert und es folgten die Anastomose der unteren und oberen Hohlvenen, der

Pulmonalarterie und der Aorta. Diese modifizierte Operationstechnik wurde sowohl zur weitgehenden Intaktklassung des Spenderherzens als auch zur Verringerung der Trikuspidalinsuffizienz durchgeführt.

2.6 Verwendete Geräte

Innerhalb des 10jährigen Untersuchungszeitraumes wurden verschiedene Geräte eingesetzt. Trotz unterschiedlicher Geräte wurden die für die Auswertung benutzten Parameter nach den schon 1980 festgelegten Kriterien der ASE [27] vermessen. Folgende Geräte, die zum Zeitpunkt der Untersuchungen jeweils dem aktuellsten Stand der Technik entsprachen, kamen zum Einsatz:

- Vingmed
- HP Sonos 1500
- HP Sonos 2500
- HP Sonos 4500
- HP Sonos 5500
- Toshiba Aplio
- Vivid 3,4 und 7 von General Electric

Die 2D-Bilder wurden mit VHS-Videorekordern auf handelsübliche Videokassetten und ab dem Jahr 2000 digital aufgezeichnet.

2.7 Ablauf der Nachbeobachtung in Münster

Der Ablauf der Nachbeobachtungen erfolgte nach einem standardisierten Schema. Zusätzliche Untersuchungen wurden eingeschoben, wenn es die Klinik des Patienten erforderte.

Das Abstoßungs- und Infektionsmonitoring erfolgte im 1. Jahr nach Transplantation am engmaschigsten. Die Biopsien wurden, zusammen mit Rechtsherz-Katheter, nur im 1. Jahr nach HTX durchgeführt: bis 6 Monate nach Transplantation alle 2-4 Wochen, bis 12 Monate nach Transplantation alle 4-6 Wochen. Nach Ablauf des ersten postoperativen Jahres wurden Biopsien bei klinisch stabilem Verlauf und guter echokardiographischer Darstellbarkeit nur noch bei gezieltem Abstoßungsverdacht durchgeführt. Die erste Herzkatheteruntersuchung erfolgte innerhalb der ersten 3

Monate nach Transplantation und anschließend in jährlichen Abständen. Das Nachsorgeschema wurde durch regelmäßige elektrokardiographische Untersuchungen sowie ein multiparametrisches Immun- und Infektionsmonitoring vervollständigt. Parallel wurden jährlich Röntgen-Aufnahmen des Thorax in 2 Ebenen angefertigt.

Die echokardiographischen Untersuchungen, als nichtinvasive Abstoßungsdiagnostik, erfolgten im ersten Monat nach HTX wöchentlich, vorwiegend im direkten Anschluss an die Endomyokardbiopsien, bis zum 6. Monat alle 4 Wochen und anschließend in 6-wöchigen Abständen. Nach Ablauf eines Jahres wird die Echokardiographie lebenslang vierteljährlich zusammen mit einem EKG und entsprechendem Immunmonitoring durchgeführt. Bei Besonderheiten wurde auch abweichend von den Standardkontrollen eine echokardiographische Zusatzuntersuchung veranlasst.

2.8 Gemessene und abgeleitete Parameter

2.8.1 M-Mode-Parameter

Alle quantitativen Distanzmessungen wurden entsprechend der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie nach der Leading-Edge-Methode ausgeführt [52;54]. Hierbei wurde von der anterioren Kante einer Grenzlinie zur anterioren Kante einer gegenüberliegenden Grenzlinie gemessen.

Folgende M-Mode-Parameter wurden, wie unter 2.2.1 beschrieben, bestimmt:

Die Durchmesser und Wanddicken des linken Ventrikels wurden am Übergang von den Mitralsegelspitzen zu den Chordafäden gemessen.

LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

Die Messung des LVEDD in cm erfolgte zu Beginn des QRS-Komplexes im EKG (elektrische Systole).

Normalwert: 4,4 – 5,5cm

LVESD = Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser

Die Ausmessung des LVESD in cm erfolgte zum Zeitpunkt der maximalen dorsal gerichteten Bewegung des Kammerseptums und der größten Anteriorbewegung der linksventrikulären Hinterwand.

Normalwert: 2,4 – 2,6cm

IVS = Interventrikuläres Septum

Die Septumdicke in cm wurde zum Zeitpunkt der Enddiastole (Beginn des QRS-Komplexes) bestimmt.

Normalwert: 0,7 – 1,2cm

LVHW = Dicke der linksventrikulären Hinterwand

Die Dicke der LVHW in cm wurde ebenfalls zu Beginn des QRS-Komplexes bestimmt.

Normalwert: 0,7 – 1,2cm

RV = Enddiastolischer Diameter des rechten Ventrikels

Die Messung des RV in cm wurde enddiastolisch, zu Beginn des QRS-Komplexes im EKG, senkrecht zum Endokard und zur rechtsventrikulären Vorderwand durchgeführt. Es wurde an der gleichen Stelle gemessen, an der auch die linksventrikulären Durchmesser bestimmt wurden.

Normalwert: < 3,0cm

2.8.2 Berechnung der systolischen Durchmesserverkürzung

FS = Fractional-Shortening = Relative systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels

Die systolische Durchmesserverkürzung in % berechnete sich aus der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulärem Durchmesser, dividiert durch den enddiastolischen Durchmesser.

Die FS erlaubt eine Abschätzung der linksventrikulären Funktion, wobei jedoch nur eine Schnittebene vermessen wird. Verlässliche und auf die globale Funktion des LV übertragbare Aussagen sind daher nur dann möglich, wenn eine diffuse Kontraktionsstörung vorliegt.

$$FS = (LVEDD - LVESD) / LVEDD$$

Als normal galten Werte über 30% [41].

2.8.3 Berechnung der linksventrikulären Masse (LVM)

Die linksventrikuläre Masse in Gramm wurde nach der Formel von Devereux und Reichek, die neben experimentellen Untersuchungen auch klinisch eine gute Reproduzierbarkeit zeigte [6;16], aus dem M-Mode-Echokardiogramm berechnet:

$$LVM (g) = 1.04 \times ((LVPW + IVS + LVEDD)^3 - LVEDD^3) - 13,6 \text{ g}$$

Normalwerte: < 132g

♂ 93±22g

♀ 76±18g

2.8.4 Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF)

Die Ejektionsfraktion (in %) wurde nach der erweiterten Volumenformel von Teichholz und Mitarbeitern [62] wie folgt berechnet:

$$V_1 = (7 \times LVEDD^3) / (2,4 + LVEDD)$$

$$V_2 = (7 \times LVESD^3) / (2,4 + LVESD)$$

$$EF(\%) = [(V_1 - V_2) / V_1] \times 100$$

Normalwert: 60 ± 6%

2.8.5 Messungen mit gepulster (PW), kontinuierlicher (CW) und farbkodierter Dopplertechnik

Einstromprofil der Mitralklappe anhand der E- bzw. A-Welle

Mittels der Dopplerechokardiographie wird der diastolische Blutfluss über der Mitralklappe vom linken Vorhof in den linken Ventrikel erfasst.

Der Mitralfluss ist typischerweise durch einen passiven frühdiastolischen (E-Welle) und einen durch die Vorhofkontraktion hervorgerufenen aktiven spätdiastolischen (A-Welle) Einstrom in den linken Ventrikel charakterisiert:

E-Welle = frühdiastolischer, schneller passiver Einfluss; gemessen mit PW Dopplertechnik in cm/s

Normalwert: 60 – 82cm/s

A-Welle = spätdiastolischer Einfluss nach Vorhofkontraktion; gemessen mit PW Dopplertechnik in cm/s

Normalwert: 50 – 120cm/s

E/A = Das Verhältnis der frühen zur atrialen linksventrikulären Füllung wurde errechnet.

IVRT = Isovolumetrische Relaxationszeit

Die IVRT wurde aus dem Zeitintervall von Aortenklappenschluss bis zur Öffnungsbewegung der Mitralklappe mittels PW-Doppler bestimmt und in Millisekunden (ms) angegeben.

Normalwert: 80 – 94ms

DT = Dezelerationszeit

Aus der Geschwindigkeit des Abfalls der frühdiastolischen Mitralflussgeschwindigkeit wurde die Dezelerationszeit mit dem PW-Doppler in Millisekunden (ms) ermittelt.

Normalwert: 152 – 180ms

V_{max} Ao

Zur Erfassung einer Aortenstenose (AST) erfolgte die Messung der maximalen systolischen Flussbeschleunigung mittels CW-Doppler in m/s.

Normalwert: 1,0 – 1,7m/s

V_{max} TI

Die maximale Geschwindigkeit eines transtrikuspidalen Rückflusses (TI) wurde mit dem CW-Doppler in m/s gemessen. Dieser Parameter diente zur Berechnung des systolischen rechtsventrikulären Druckes.

Normalwert: < 2,6m/s

PRV_{sys}

Der systolische rechtsventrikuläre Spitzendruck (in mmHg) im rechten Ventrikel errechnete sich unter Verwendung der Bernoulli-Gleichung, wobei der geschätzte rechtsatriale Druck (P_{LA}) zu dem erhaltenen Wert V_{max} TI addiert werden muss, gemäß:

$$PRV_{sys} = 4x(V_{max} TI)^2 + P_{LA}$$

Der Druck im rechten Vorhof (P_{LA}) wurde mit einem empirischen Wert von 10 mmHg eingesetzt.

Normalwert: < 35mmHg

Bei unauffälliger/gesunder Pulmonalklappe entspricht der PRV_{sys} dem systolischen Pulmonalarteriendruck.

Je nach Untersuchungsbedingungen konnten für den einzelnen Echobefund oft nicht alle Parameter erfasst werden, so dass die Anzahl der Echos (Tabelle 1) nicht der Anzahl der einzeln ermittelten Parameter entsprach.

2.9 Datenerfassung und -bearbeitung

Nach der Eingabe der echokardiographischen Rohdaten in das Programm Excel XP 2002 von Microsoft erfolgte eine Übertragung in das Statistikprogramm SPSS 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, USA). Für die meisten statistischen Analysen war der entstandene

Datensatz zunächst noch nicht verwertbar, da er sich aus einem inhomogenen Kollektiv von Echokardiogrammen zusammensetzte. Dementsprechend sind von den erfassten Transplantatempfängern je nach Überlebenszeit und klinischem Verlauf unterschiedliche Datenmengen in das zu untersuchende Kollektiv eingegangen. Patienten mit Abstoßungsreaktion (akut oder chronisch) wurden in viel engeren Intervallen echokardiographisch untersucht als Patienten mit einem blanden postoperativen Verlauf. Um eine Datenüberrepräsentation - je nach individuellem Verlauf - auszugleichen und eine statistische Auswertbarkeit zu gewährleisten, erfolgte nach ausführlicher Beratung durch einen Statistiker (Dr. rer. nat. Dipl.-Stat. J. Gerß, Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik des UKM) eine Datenumgestaltung in Form einer Aggregation. Sie beinhaltete, dass für jeden Patienten die unterschiedliche Anzahl an echokardiographischen Untersuchungen pro überlebtem Jahr zu einem „Jahresecho“ zusammengefasst wurden. Dabei entstand für jeden Patienten ein Echodatensatz pro überlebtem Jahr.

Die Aggregation der einzelnen echokardiographischen Parameter erfolgte nach unterschiedlicher Art:

- Für die M-Mode-Parameter und alle hieraus abgeleiteten Formeln, für die Messungen mit gepulster, kontinuierlicher und farbcodierter Dopplertechnik sowie für die globale LV-Funktion wurden Mittelwerte pro Jahr pro Patient bestimmt.
- Beim regionalen Kontraktionsverhalten wurde der Maximalwert des jeweiligen Jahres für das entsprechende Segment übernommen, damit Funktionsverschlechterungen erfasst wurden und ganze Zahlen für die Beurteilung der Art der Funktionsstörung (s. 2.4.2.1) erhalten blieben.
- Auch die Aggregation der verschiedenen Ausprägungsgrade der Vitien erfolgte durch eine Übernahme des Maximalwertes für das entsprechende Jahr.

Die aggregierte Datenbank wurde in SPSS um 90° transponiert, so dass für jeden Patienten eine Zeile mit allen Daten - geordnet nach überlebten Jahren - entstand. Hierdurch war die Voraussetzung insbesondere für gepaarte Tests zwischen einzelnen Patientengruppen im Verlauf nach HTX gegeben.

Eine weitere Analyse wurde zur Untersuchung der individuellen Datenverläufe der Patienten durchgeführt. Dazu wurden aus den nicht aggregierten Daten für jeden Patienten Normbereiche der verschiedenen Parameter definiert, um im Langzeitverlauf Abweichungen von diesen individuellen Normgrenzen zu dokumentieren und zu vergleichen.

2.10 Statistik

Wie in 2.9 erwähnt, wurde die Aggregation/Transposition der Daten in SPSS 11.5.1 durchgeführt, welches sowohl zur Berechnung der Basisstatistik - insbesondere bestehend aus Mittelwerten, Standardabweichungen oder Häufigkeiten - als auch für die Testung diente.

Als Testverfahren kamen je nach Fragestellung der t-Test nach Student für unabhängige (unverbundene) Stichproben sowie der t-Test für gepaarte (verbundene) Stichproben zum Einsatz.

Ein Vergleich von Häufigkeitsverteilungen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

War die Zielgröße das Überleben, so wurden, unter Annahme der sogenannten zensierten Fälle, Kaplan-Meier-Überlebenskurven berechnet und der Einfluss einer dichotomen Variablen im Log Rank-Test analysiert.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde bei allen Tests als Maß für das Signifikanzniveau angegeben. Werte von $p < 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Abweichungen von diesem p -Wert, z.B. bei der Berechnung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven, sind in den entsprechenden Unterkapiteln speziell erwähnt.

3 Ergebnisse

Insgesamt 5597 Echokardiogramme von 186 Patienten, die sich zwischen 1990 und 2000 einer Herztransplantation unterzogen, standen für eine statistische Analyse zur Verfügung. Es errechnete sich ein mittlerer Beobachtungszeitraum von 5,39 Jahren.

Für die Statistik wurden die pro Jahr aggregierten Echos in einzelne Patientenuntergruppen zusammengestellt, welche sowohl einzeln ausgewertet wurden, als auch die Grundlage für spätere Tests bildeten. Innerhalb der statistischen Untersuchungen wurden die Echos der einzelnen Gruppen als Gesamtheit und auch in der Aufteilung nach „Jahren nach HTX“ ausgewertet.

Folgende Patientengruppen wurden nach der Aggregation erstellt:

1. Gruppe aller transplantierten Patienten

Alle erfassten Patienten (n=186)

2. Gruppe aller männlichen transplantierten Patienten

Alle erfassten männlichen Patienten (n=159)

3. Gruppe aller weiblichen transplantierten Patienten

Alle erfassten weiblichen Patienten (n=27)

4. Gruppe verstorbener Patienten

Alle verstorbenen Patienten (n=36)

5. Gruppe überlebender Patienten

Alle Patienten abzüglich der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen (n=150)

3.1 Mittelwerte nach Datenaggregation

Um einen groben Überblick über Morphologie und Funktion der Transplantate zu bekommen, wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Parameter nach der Aggregation ermittelt. Dabei wurden die Echos als Gesamtheit und in der geschlechtsspezifischen Aufteilung betrachtet. Es fiel auf, dass sich nach der Aufteilung in männliche und weibliche Echos nur wenige Änderungen bezüglich der errechneten Mittelwerte ergaben (detaillierte Zahlen in Tabelle 2).

Vorhandene Unterschiede zwischen den Geschlechtern, z.B. bei den Parametern LVEDD oder der LV-Masse, werden in späteren Testreihen näher bearbeitet und ausgewertet.

	Mittelwerte Gesamt	Mittelwerte Männer	Mittelwerte Frauen	Normalwerte
LVEDD(cm)	4,9±0,5	4,9±0,4	4,5±0,5	4,0 – 5,5
LVESD(cm)	3,0±0,5	3,1±0,5	2,8±0,5	2,4 – 2,6
FS(%)	37,8±7,0	37,5±6,8	39,2±7,4	> 30%
LVHW(cm)	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	0,7 – 1,2
IVS(cm)	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,1	0,7 – 1,2
RV(cm)	2,6±0,5	2,6±0,5	2,5±0,5	< 3,0
E-Welle(cm/s)	89,4±18,8	89,3±18,7	89,7±19,7	60-82
A-Welle(cm/s)	56,5±29,1	54,6±27,9	66,6±33,5	50 - 120
E:A Verhältnis	1,8±1,3	1,9±1,4	1,5±0,8	0,7-1,5
DT(ms)	151,1±25,9	152,7±26,2	142,0±22,0	152-180
IVRT(ms)	99,8±18,3	100,2±18,2	97,6±18,4	80-94
VmaxAo(m/s)	1,2±0,2	1,2±0,2	1,2±0,2	1,0-1,7
VmaxTI(m/s)	2,5±0,4	2,5±0,4	2,5±0,3	<2,6
PRV_{sys}(mmHg)	35,9±7,4	36,1±7,6	34,8±6,1	<35
Glob. LV Funktion	1,1±0,3	1,1±0,3	1,1±0,5	1-1,2
EF(%)	66,9±9,0	66,5±8,8	68,7±9,6	60 ±6
LV-Masse(g)	244,1±60,7	252,0±60,6	209,4±48,2	<132 ♂ 93±22 ♀ 76±18

Tabelle 2: Mittelwerte der aggregierten Parameter nach geschlechtsspezifischer Aufteilung

3.2 10jähriger Datenverlauf

Um den Verlauf der transplantierten Herzen über den Zeitraum von etwa 10 Jahren darzustellen, wurden die aggregierten Mittelwerte aller nach „Jahren nach HTX“ geordneten Parameter miteinander verglichen. Der Vergleich erfolgte für die 186 Patienten durch den t-Test für abhängige Stichproben innerhalb der Gruppe jeweils mit dem nachfolgenden Jahr nach HTX. Dabei sollten Tendenzen der Parameter in bestimmte Richtungen herausgearbeitet, sowie Unterschiede auf vorhandene Signifikanzen von Jahr zu Jahr geprüft werden.

Trotz der asymmetrischen Verteilung der Daten mit starker Dominanz der männlichen Patienten (n =159 von 186) wurden die Parameter und ihr Verlauf geschlechtsspezifisch aufgeführt:

Innerhalb der Diagramme wurde $p < 0,05$ dort eingesetzt, wo ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der jeweiligen Jahre nach HTX im t-Test nach Student nachgewiesen wurde.

3.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (2.8.4)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der männlichen Patienten betrug im Durchschnitt $66,8 \pm 9,2\%$ und zeigte im Verlauf von 10 Jahren keine signifikanten Schwankungen (Diagramm 1). Auffällig war, dass die Gruppe der männlichen Transplantatempfänger mit hohen Überlebenszeiten von 8 – 10 Jahren eine überdurchschnittlich gute Ejektionsfraktion aufwiesen.

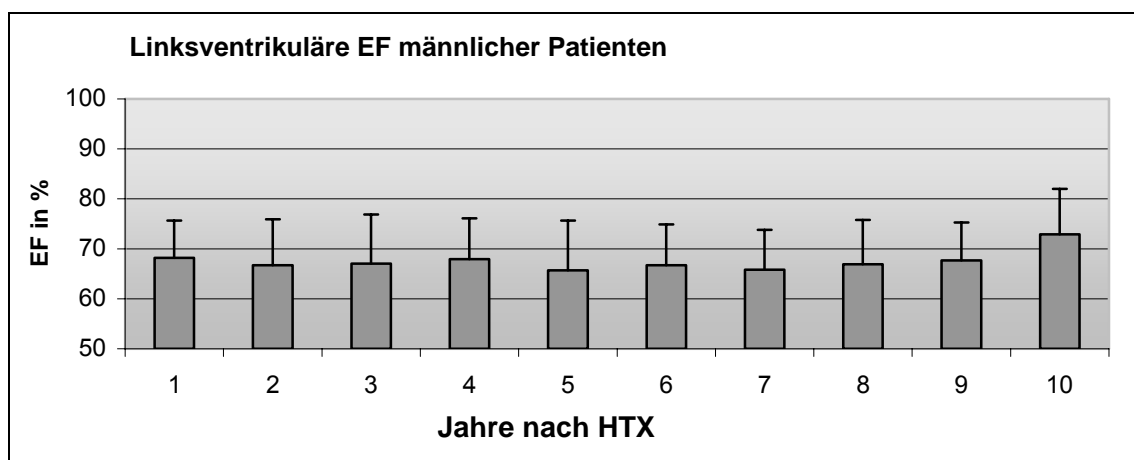


Diagramm 1: Mittelwerte der linksventrikulären EF männlicher Patienten

Bei den weiblichen Patienten wurde für die Ejektionsfraktion ein ähnlich konstanter Verlauf mit leichtgradigem Anstieg zum Ende der Beobachtungszeit von 10 Jahren festgestellt. Der Durchschnitt lag bei $68,7 \pm 9,6\%$.

3.2.2 Globale LV-Funktion (2.4.2.1)

Die Mittelwerte der globalen LV-Funktion zeigten für die Anzahl der männlichen Patienten im Verlauf keine signifikante Veränderung. Der Durchschnitt betrug $1,1 \pm 0,3$.

Die Mittelwerte der globalen LV-Funktion der Frauen zeigten einen ähnlichen Verlauf ohne Zeichen einer Funktionsverschlechterung. Der Durchschnitt der Mittelwerte betrug $1,1 \pm 0,4$.

3.2.3 LV-Masse (2.8.3)

Die nach Devereux errechnete durchschnittliche LV-Masse zeigte sowohl bei den Männern ($\bar{252} \pm 60,6\text{g}$) als auch bei den weiblichen Transplantatempfängern ($\bar{209,4} \pm 48,2\text{g}$) eine deutliche Erhöhung, entsprechend einer LV-Wandverdickung. Diese war schon im ersten Jahr nach HTX in beiden Gruppen festzustellen, wobei das Anfangsgewicht der Transplantatherzen der Männer etwa 25g über dem der Frauen lag. Während sich im Jahresverlauf der Männer eher eine Zunahme der Wandverdickung zum Beobachtungsende hin abzeichnete (Diagramm 2), konnte bei den weiblichen Transplantatempfängern kein Anstieg, sondern ein inkonstanter Verlauf ohne grundlegende Tendenz in eine bestimmte Richtung beobachtet werden.

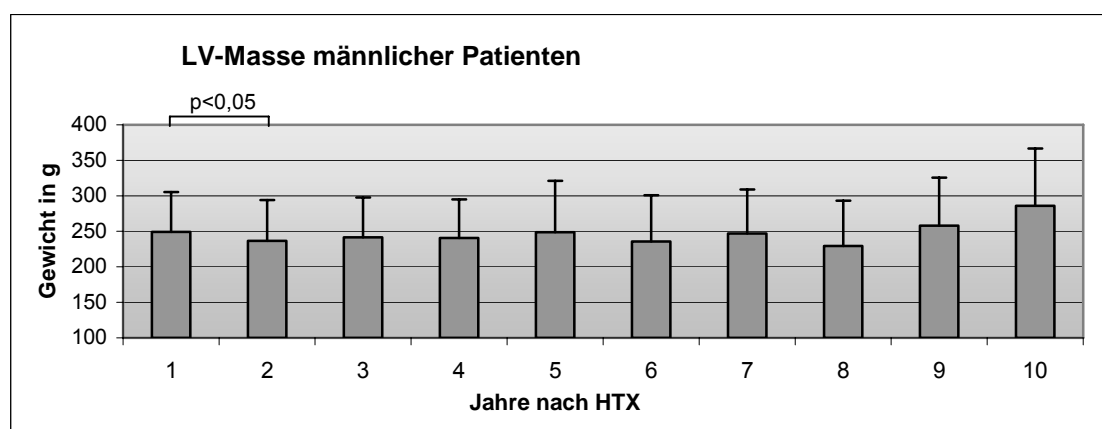


Diagramm 2: Mittelwerte der LV-Masse männlicher Patienten

Sowohl bei den Männern als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Werten vom 1. zum 2. Jahr nach HTX.

3.2.4 Diastolische Funktionsparameter

3.2.4.1 Dezelerationszeit (2.8.5)

Die Mittelwerte der Dezelerationszeit lagen im Verlauf für die Gruppe der Männer ohne signifikante Schwankungen im Bereich der unteren Normgrenze (Diagramm 3). Der Durchschnitt der Männer betrug $152,7 \pm 26,2$ ms. Bei den weiblichen Patienten zeigte sich ein ähnlich konstanter Verlauf. Der Durchschnittswert von 142 ± 22 ms lag insgesamt etwa 10 ms unterhalb dem der Männer.

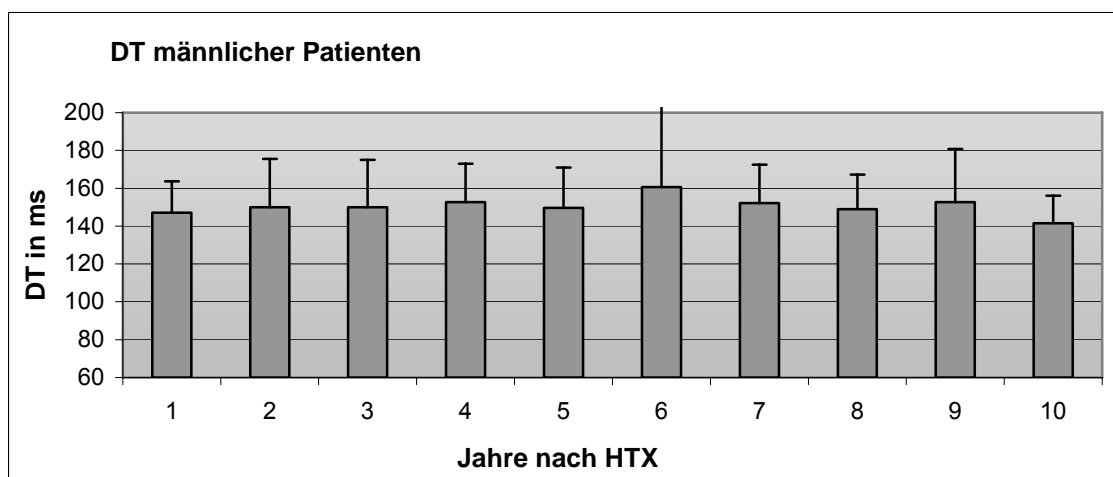


Diagramm 3: Mittelwerte der DT männlicher Patienten

3.2.4.2 Isovolumetrische Relaxationszeit (2.8.5)

Die IVRT lag bei den männlichen Patienten mit einem Durchschnitt von $100,2 \pm 18,2$ ms knapp über der oberen Normgrenze. Eine signifikante Zunahme der Werte im Verlauf konnte zwischen dem 1. und 2. sowie zwischen dem 7. und 8. Jahr nach HTX gezeigt werden (Diagramm 4). Der Verlauf der weiblichen Patienten zeigte nur minimale Abweichungen von der Gruppe der Männer und wies über 10 Jahre einen Durchschnitt von $97,6 \pm 18,4$ ms auf.

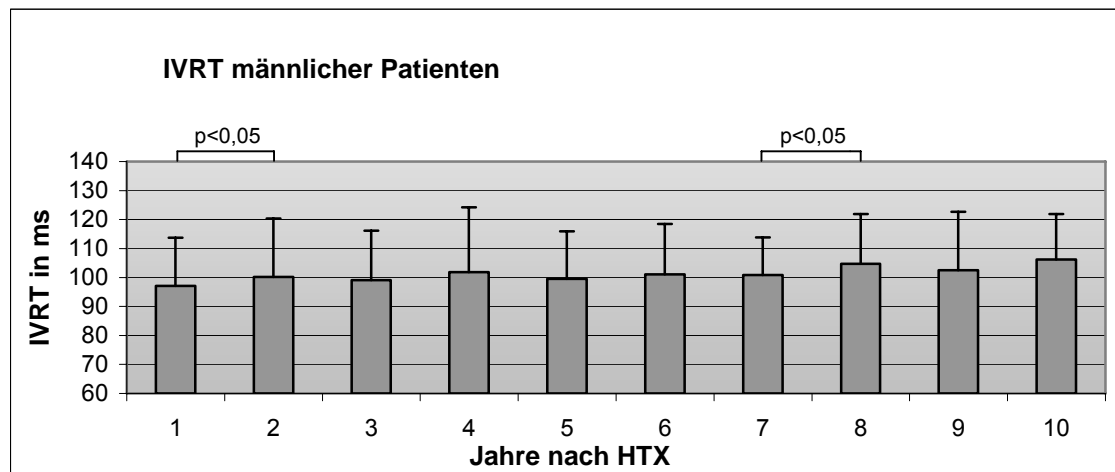


Diagramm 4: Mittelwerte der IVRT männlicher Patienten

3.2.4.3 A-Welle / E-Welle (2.8.5)

Bei der A-Welle ließen sich mit durchschnittlich $54,6 \pm 27,9 \text{ cm/s}$ für das Kollektiv der Männer und $66,6 \pm 33,5 \text{ cm/s}$ für die weiblichen Patienten im 10jährigen Verlauf keine Besonderheiten feststellen. Signifikante Tendenzen zu einer Ab- bzw. Zunahme konnten im Verlauf bei beiden Gruppen nicht aufgezeigt werden.

Die E-Welle hingegen ließ mit gleichem Durchschnittswert von 89 cm/s bei beiden Gruppen eine leichte Zunahme im 10jährigen Verlauf erkennen (Diagramm 5).

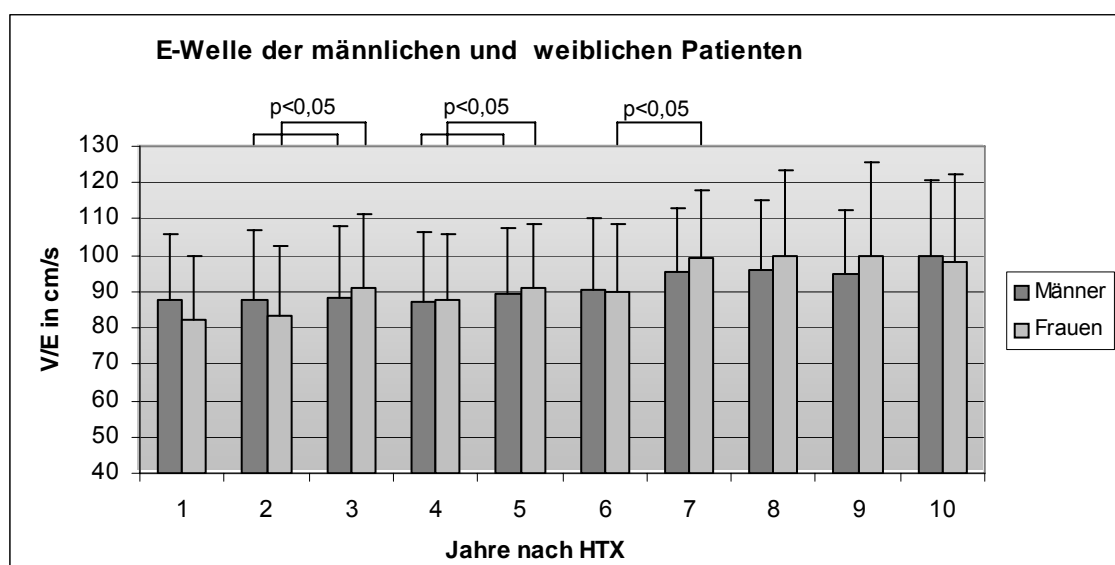


Diagramm 5: Mittelwerte der E-Welle männlicher und weiblicher Patienten

Die Zunahme erreichte in der Gruppe der Männer vom 2. zum 3. Jahr und vom 4. zum 5. Jahr nach HTX ein Signifikanzniveau; bei den Frauen wurde der Anstieg der Werte vom 2. zum 3., vom 4. zum 5. und vom 6. zum 7. Jahr nach HTX als signifikant errechnet.

3.2.5 $V_{\max TI} / PRV_{\text{sys}}$ (2.8.5)

Die maximale Geschwindigkeit des transtrikuspidalen Rückflusses lag mit durchschnittlich $2,5 \pm 0,4 \text{ m/s}$ für alle Patienten an der oberen Normgrenze. Im 10-Jahres-Verlauf blieb sie sowohl im Kollektiv der Männer als auch bei den Frauen konstant in diesem Bereich. Signifikanzen ließen sich nicht nachweisen.

Diese Werte spiegelten sich auch bei der Berechnung des systolischen Spitzendrucks im rechten Ventrikel wider. Der RV-Spitzendruck aller Patienten überstieg mit durchschnittlich $35,9 \pm 7,4 \text{ mmHg}$ nur knapp die obere Normgrenze. Im Verlauf blieben die Schwankungen der Werte sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen zu klein, um signifikante Unterschiede aufzeigen zu können.

3.2.6 $V_{\max Ao}$ (2.8.5)

Die maximale systolische Flußbeschleunigung über der Aorta betrug im 10jährigen Verlauf für das Kollektiv der männlichen und weiblichen Patienten $1,2 \pm 0,2 \text{ m/s}$. Es zeigten sich für beide Gruppen Schwankungen von max. $0,2 \text{ m/s}$ in beide Richtungen - ohne Erreichen eines signifikanten Unterschieds.

3.2.7 M-Mode Parameter (2.8.1)

Die M-Mode Parameter LVHW, IVS und RV wiesen durchschnittlich normale Dimensionen innerhalb der Normgrenzen auf. Im Verlauf zeigten sie kaum Veränderungen; signifikante Schwankungen konnten nicht nachgewiesen werden.

Der LVEDD zeigte im 10jährigen Verlauf auch normale Werte, jedoch war der Durchschnittswert bei den weiblichen Transplantatempfängern mit $4,5 \pm 0,5 \text{ cm}$ etwas kleiner als der Durchschnitt der männlichen Echos mit $4,9 \pm 0,5 \text{ cm}$. Signifikante Unterschiede im Verlauf konnten nicht festgestellt werden.

Beim LVESD ließen sich Mittelwerte knapp oberhalb der Normgrenze beobachten, die jedoch im Verlauf keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Der LVESD der Gruppe der Männer lag mit durchschnittlich $3,1 \pm 0,5$ cm minimal höher als der der Frauen mit $2,8 \pm 0,5$ cm.

3.2.8 Fractional Shortening (2.8.2)

Entsprechend den weitgehend normwertigen M-Mode Parametern LVEDD und LVESD wies die systolische Durchmesserverkürzung für beide Untersuchungsgruppen auch jeweils normale Durchschnittswerte auf (Tabelle 2). Im 10-Jahres-Verlauf blieben die Werte für die FS - jeweils ohne Tendenz für eine Ab- oder Zunahme - um den Durchschnittswert von $37,8 \pm 6,9\%$ gestreut; signifikante Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

3.3 Analyse verstorbener Patienten

Innerhalb des 10jährigen Beobachtungszeitraumes konnte von insgesamt 36 der 186 sich im gesamten Patientenkollektiv befindenden Transplantatempfängern ein Todesdatum recherchiert werden, welches eine separate Analyse ihrer Daten nach der Aggregation erlaubte. Da viele Patienten ausserhalb des UKM starben, war das Verstorbekollektiv in Bezug auf die Todesursache über den Zeitraum von 10 Jahren nicht näher charakterisierbar. Unter den 36 verstorbenen Patienten befanden sich 31 Männer und 5 Frauen mit einer mittleren Überlebenszeit von 3,9 Jahren nach HTX und einer mittleren Beobachtungszeit von 3,9 Jahren.

Um die echokardiographischen Daten der Verstorbenen mit jenen der Überlebenden vergleichen zu können, mussten die jeweiligen Echos nach der Aggregation neu zugeordnet werden. Auf diesem Weg entstand die Gruppe mit den Daten der 36 verstorbenen Patienten und die Gruppe der Überlebenden (Gesamtkollektiv ohne Daten der im Beobachtungszeitraum Verstorbenen). Da die Anzahl verstorbener Frauen mit $n = 5$ zu klein war, um separate Aussagen über signifikante Unterschiede im Vergleich zu anderen Gruppen zu treffen, wurde auf eine geschlechtsspezifische Aufteilung verzichtet und nur die Gesamtgruppe der Verstorbenen im Rahmen statistischer Tests in dieser Arbeit berücksichtigt.

Einen Überblick der Mittelwerte echokardiographischer Parameter der aggregierten Daten von überlebenden und verstorbenen Patienten vermittelt die nachfolgende Tabelle 3:

3.3.1 Mittelwerte überlebender und verstorbener Patienten

	Mittelwerte Überlebender	Mittelwerte Verstorbener	Normalwerte
LVEDD(cm)	4,9±0,5	4,7±0,4	4,0 – 5,5
LVESD(cm)	3,0±0,5	3,0±0,5	2,4 – 2,6
FS(%)	38,1±6,9	36,2±7,0	> 30%
LVHW(cm)	1,1±0,1	1,1±0,2	0,7 – 1,2
IVS(cm)	1,1±0,2	1,1±0,2	0,7 – 1,2
RV(cm)	2,6±0,5	2,6±0,6	< 3,0
E-Welle(cm/s)	88,8±18,3	94±21,6	60-82
A-Welle(cm/s)	56,5±29,3	56±26	50 - 120
E:A Verhältnis	1,8±1,4	1,7±0,6	0,75-1,5
DT(ms)	152±26,1	144,6±23,3	152-180
IVRT(ms)	100,8±18,3	91,9±16,2	80-94
VmaxAo(m/s)	1,2±0,2	1,2±0,2	1,0-1,7
VmaxTI(m/s)	2,5±0,3	2,6±0,4	<2,6
PRV_{sys}(mmHg)	35,6±6,7	37,7±10,9	<35
Glob. LV Funktion	1,1±0,3	1,2±0,5	1-1,2
EF(%)	67,2±9,0	65,1±9,0	60 ± 6
LV-Masse(g)	246,1±60	231,6±64,3	<132 ♂ 93±22 ♀ 76±18
Alter bei HTX (Jahre)	51,6±11,9	55,4±10,3	

Tabelle 3: Mittelwerte der aggregierten Daten überlebender und verstorbener Patienten

Die erste Gegenüberstellung der Mittelwerte beider Gruppen ließ keine grundlegenden Unterschiede erkennen. Dabei zeigten die Transplantate sowohl in Morphologie als auch in Funktion nahezu gleichwertige Ergebnisse ohne Hinweise für eine Funktionsverschlechterung beim Kollektiv der Verstorbenen. Lediglich die

linksventrikuläre Wandverdickung der transplantierten Herzen erreichte bei den Überlebenden mit $246,1 \pm 60$ g eine leichtgradig höhere Dimension als bei den Verstorbenen mit $231,6 \pm 64,3$ g. Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Alters zum Zeitpunkt der Transplantation fiel auf, dass die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten durchschnittlich 3,8 Jahre später herztransplantiert wurden als die Überlebenden.

3.3.2 10jähriger Datenverlauf verstorbener Patienten

Desweiteren wurden wie in Kapitel 3.2 die Datenverläufe der verstorbenen Patienten über eine Zeit von 10 Jahren dargestellt. Mittels des t-Tests für abhängige Stichproben erfolgte für die echokardiographischen Parameter der Verstorbenen von Jahr zu Jahr eine Prüfung auf signifikante Unterschiede.

3.3.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (2.8.4)

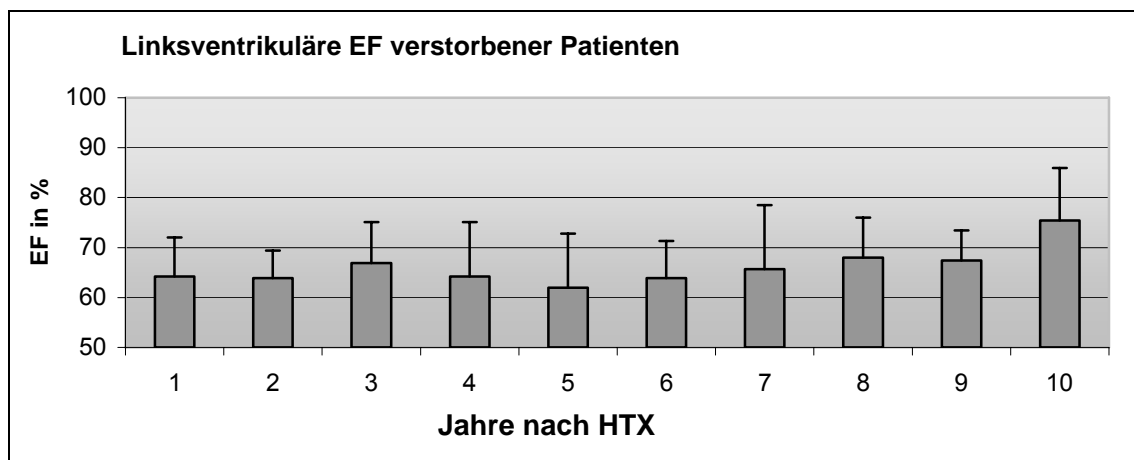


Diagramm 6: Mittelwerte der linksventrikulären EF verstorbener Patienten

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verstorbener Patienten zeigte im Verlauf konstante Werte innerhalb des Normbereiches Gesunder. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Jahren konnten nicht nachgewiesen werden.

3.3.2.2 LV-Masse Verstorbener (2.8.3)

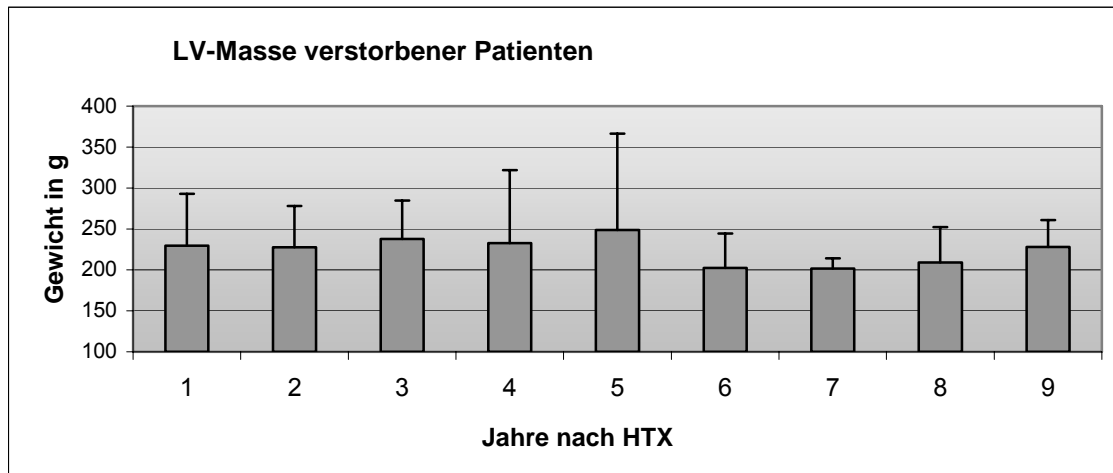


Diagramm 7: Mittelwerte der LV-Masse verstorbener Patienten

Die LV-Masse wies auch bei den verstorbenen Patienten eine initiale Erhöhung mit Werten von durchschnittlich 230g bis zu 4 Jahre nach der Transplantation auf. Nach einem Maximum von 250g im 5. Jahr nach HTX erfolgte ein Abfall auf 200g. In den folgenden Jahren zeichnete sich wieder ein Anstieg ab. Der Gesamtdurchschnitt betrug $231,6 \pm 64,3g$.

Alle anderen Parameter der Gruppe der Verstorbenen lagen in gleichen Bereichen wie die Werte des Kollektivs der Überlebenden und wiesen im Verlauf keine signifikanten Unterschiede von Jahr zu Jahr auf.

Um etwaige Abweichungen im Verlauf der beiden Gruppen zueinander näher zu spezifizieren, erfolgte zusätzlich ein Vergleich der jeweiligen Jahresmittelwerte (aggregierte Daten) zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten. Dafür wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die Ergebnisse zeigten weder für die systolischen noch für die diastolischen Funktionsparameter signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Alle übrigen gemessenen und errechneten echokardiographischen Werte blieben im t-Test ebenfalls ohne Signifikanzniveau.

3.3.3 Überlebenszeitanalyse anhand der jemals beobachteten

maximalen Einschränkung der globalen LV-Funktion (2.4.2.1)

Bei der Betrachtung der Einzelwerte für die globale LV-Funktion Verstorbener in den aggregierten Daten zeigte sich trotz unauffälligem Gesamtverlauf im t-Test (s. 3.3.2) eine relativ hohe Streubreite dieses Parameters. In den aggregierten Daten ergaben sich für die verstorbenen Patienten Mittelwerte von 1 bis 4,33 pro Jahr. Um zu eruieren, ob die Beurteilung der globalen LV-Funktion mit der Sterblichkeit der Patienten in Verbindung gebracht werden kann, wurde anhand dieses Parameters eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier angefertigt. Dabei stand im Mittelpunkt, in wie weit die schlechteste Transplantatfunktion - unabhängig von ihrer Dauer - Einfluss auf das Überleben nimmt.

Da somit Maximalwerte für die Analyse relevant waren, wurden nicht die aggregierten Daten, sondern für alle 186 Patienten die vom Untersucher jemals höchsten Beurteilungen pro Patient für die globale LV-Funktion, entsprechend Werten zwischen 1 (normal) und 5 (hochgradig eingeschränkt), gebraucht.

Die Aufteilung der Patienten in die 5 Gruppen der „Maximalen globalen LV-Dysfunktion“ mit Gegenüberstellung von Überleben und Tod ist in Tabelle 4 dargestellt:

	Überleben				Alle	
	ja		nein			
	n	%	n	%	n	%
Maximale globale LV-Dysfunktion						
1 normale Funktion	92	82,8	19	17,2	111	100
2 leichtgradig eingeschränkte Funktion	50	79,3	13	20,7	63	100
3 mittelgradig eingeschränkte Funktion	5	71,4	2	28,6	7	100
4 höhergradig eingeschränkte Funktion	2	66,7	1	33,3	3	100
5 hochgradig eingeschränkte Funktion	1	50	1	50	2	100
Alle	150	80,6	36	19,4	186	100

Tabelle 4: Überleben des Gesamtkollektivs anhand der jemals beobachteten maximalen Einschränkung der globalen LV-Funktion

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass - wenn auch bei starker Abnahme der Patientenanzahl - mit zunehmend eingeschränkter globaler LV-Funktion das relative Überleben der Patienten abnimmt; folglich tritt der Tod öfter ein.

Um Aussagen über den Todeszeitpunkt in Abhängigkeit von der globalen LV-Funktion treffen zu können, wurden ab dem Zeitpunkt der schlechtesten Transplantatfunktion (max. Wert für die globale LV-Funktion) die Restüberlebenszeiten aller 186 Patienten ermittelt.

Auf Grund der stark abnehmenden Patientenanzahl bei zunehmender Transplantatfunktionsstörung (Tabelle 4) erfolgte ein Zusammenschluss der Patienten mit Werten von 3 – 5 für die maximale globale LV-Dysfunktion, so dass hier eine Gruppe von n=12 Patienten entstand. Sie wurde den Gruppen mit Werten von 1 (n=111) und 2 (n=63) in der Überlebenszeitanalyse gegenübergestellt.

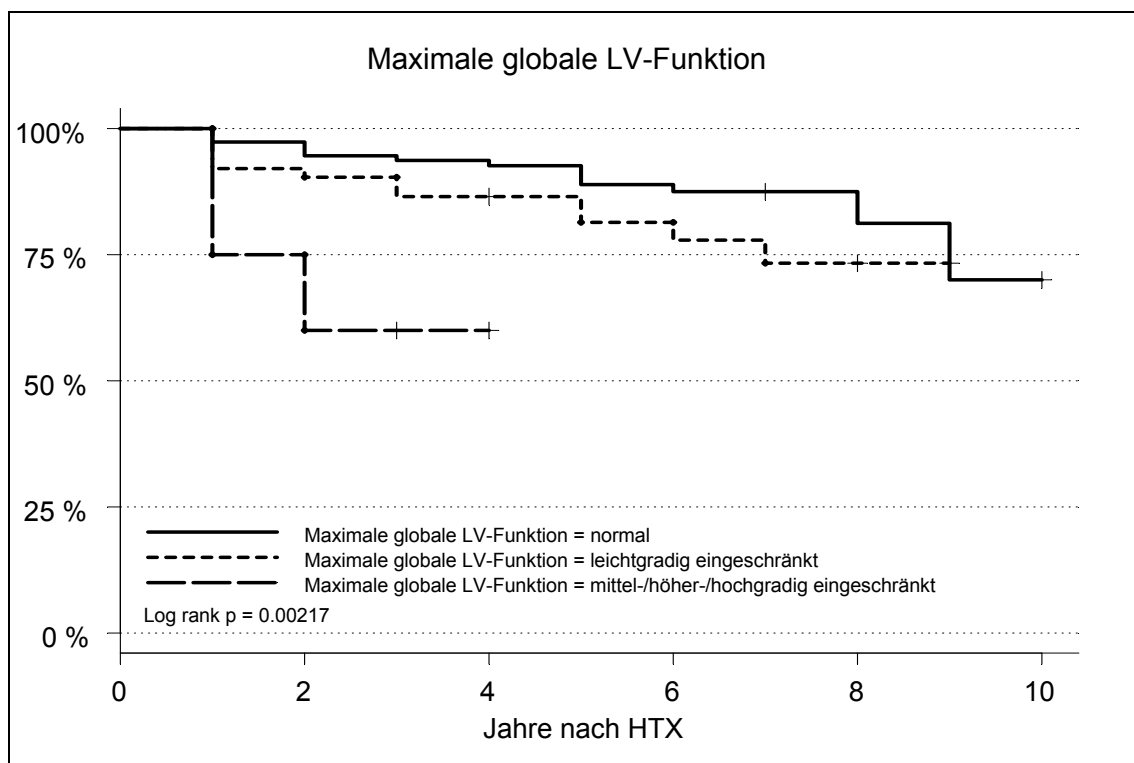


Abbildung 6: Überleben in Abhängigkeit von der schlechtesten globalen Transplantatfunktion

In den Kaplan-Meier-Kurven zur Restüberlebenszeit zeigt sich, wie schon in Tabelle 4 angedeutet, eine höhere Letalität für Patienten mit eingeschränkter globaler LV-Funktion, unabhängig von der Dauer der Funktionsstörung. Dabei ist mit zunehmender

Funktionseinschränkung nicht nur ein vermehrter, sondern ebenso früherer Eintritt des Todes festzustellen. Im Log Rank-Test konnte der unterschiedliche Einfluss der globalen LV-Dysfunktion auf das Überleben der Transplantatempfänger mit $p = 0,00217$ als signifikant nachgewiesen werden.

3.4 Regionales Kontraktionsverhalten des LV (2.4.2.2)

Nachdem in den vorherigen Analysen die globale LV-Funktion im Vergleich bzw. Verlauf beobachtet wurde, galt diese Testreihe der Überprüfung, ob und in welchem Maße es zu Veränderungen des regionalen Kontraktionsverhaltens des linken Ventrikels kam. Dazu wurde das 16-Segment-Modell der ASE [1;23;30;60] herangezogen und die Echokardiogramme auf die Dokumentation von Wandbewegungsstörungen einzelner Segmente untersucht. Jedes Segment erfuhr eine Beurteilung nach Art der Bewegungsstörung, wobei höhere Zahlenwerte (2, 3, 4) eine zunehmende Funktionsverschlechterung des Segmentes bedeuteten. Das normokinetische Segment erhielt in der Beurteilung die Zahl 1.

Zur Abschätzung der regionalen LV-Funktion wurden von allen Patienten die Mittelwerte der aggregierten Segmentbeurteilungen errechnet und untersucht. Häufigkeitsberechnungen sollten zudem Aussagen über die Verteilung der Art der Wandbewegungsstörungen ermöglichen.

3.4.1 Regionales Kontraktionsverhalten (2.4.2.2) des LV aller Patienten

Zunächst wurde die regionale LV-Funktion aller Patienten im Jahresverlauf auf Besonderheiten untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass insbesondere in den ersten 3 Jahren nach HTX trotz guter, visuell beurteilter, globaler LV-Funktion (2.4.2.2) die Segmente 6 (basal septal), 12 (medial septal) und 16 (apikal septal) von Anfang an eine schlechtere Funktion gegenüber den anderen Segmenten aufwiesen. Diese 3 Segmente gehörten alle dem septalen Bereich des linken Ventrikels an (Abbildung 5). Vom 4. bis zum 10. Jahr nach HTX konnte dann eine leichte Verbesserung der Funktion der septalen Segmente beobachtet werden, dennoch war sie gegenüber den restlichen Segmenten stets beeinträchtigt.

Alle Mittelwerte sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

Segment	Jahre nach HTX									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,01	1,04	1,02	1,01	1,04	1,05	1,04	1,06	1,00	1,05
2	1,16	1,06	1,06	1,04	1,04	1,03	1,00	1,02	1,00	1,05
3	1,07	1,03	1,01	1,00	1,03	1,02	1,01	1,02	1,00	1,05
4	1,09	1,08	1,04	1,04	1,21	1,04	1,14	1,06	1,07	1,15
5	1,10	1,04	1,02	1,01	1,04	1,02	1,00	1,03	1,00	1,00
6	1,95	1,49	1,38	1,27	1,32	1,24	1,26	1,37	1,13	1,10
7	1,01	1,04	1,02	1,01	1,04	1,06	1,04	1,06	1,00	1,05
8	1,17	1,06	1,06	1,04	1,06	1,08	1,00	1,02	1,00	1,05
9	1,08	1,03	1,01	1,00	1,04	1,03	1,01	1,02	1,00	1,05
10	1,10	1,08	1,04	1,04	1,04	1,04	1,14	1,06	1,07	1,15
11	1,10	1,04	1,02	1,01	1,04	1,02	1,00	1,03	1,00	1,00
12	1,95	1,49	1,39	1,28	1,32	1,24	1,27	1,38	1,13	1,10
13	1,17	1,09	1,09	1,08	1,10	1,17	1,05	1,13	1,04	1,05
14	1,19	1,08	1,04	1,05	1,05	1,13	1,15	1,11	1,07	1,05
15	1,19	1,09	1,05	1,05	1,06	1,13	1,11	1,13	1,07	1,05
16	1,92	1,46	1,38	1,27	1,31	1,29	1,28	1,41	1,13	1,10

Tabelle 5: Mittelwerte der Segmentbeurteilungen aller Patienten im Verlauf nach „Jahren nach HTX“

3.4.1.1 Kaplan-Meier-Analysen der einzelnen Segmente

In den Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen des gesamten Patientenkollektivs konnte für Patienten mit schlechter als „normokinetisch“ bewerteten Segmenten 6, 12 und 16 jeweils eine leicht erhöhte Letalität nachgewiesen werden, die im Log Rank-Test allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Alle anderen Segmente wiesen im Verlauf nach HTX keine signifikante Funktionsstörung innerhalb des Gesamtkollektivs auf.

3.4.1.2 Kaplan-Meier-Analysen von Segmentkombinationen

Der Log Rank-Test zum Vergleich zweier Überlebenskurven beruht auf der Annahme stochastisch unabhängiger Stichprobeninformationen. Da pro Patient normalerweise je eine Information pro überlebtem Jahr eingebracht wird (wie in 3.4.1.1), ist die Annahme der Unabhängigkeit hier streng genommen verletzt. Erwartungsgemäß kommt es dadurch zu einer Überschätzung der Signifikanz des Log Rank-Tests. Um diesen Fehler auszugleichen, wurde als Signifikanzgrenze bei den folgenden Überlebenszeitanalysen (Abbildungen 7 und 8) nicht der übliche Wert von 5% verwendet, sondern eine strengere Grenze von 0,5% festgelegt.

Die Kombination der Segmente 6, 12 und 16 zum septalen Funktionsgebiet des linken Ventrikels zeigte bei Patienten mit eingeschränkter Funktion in der Überlebenszeitanalyse keine signifikant verringerte Überlebensrate (Abbildung 7).

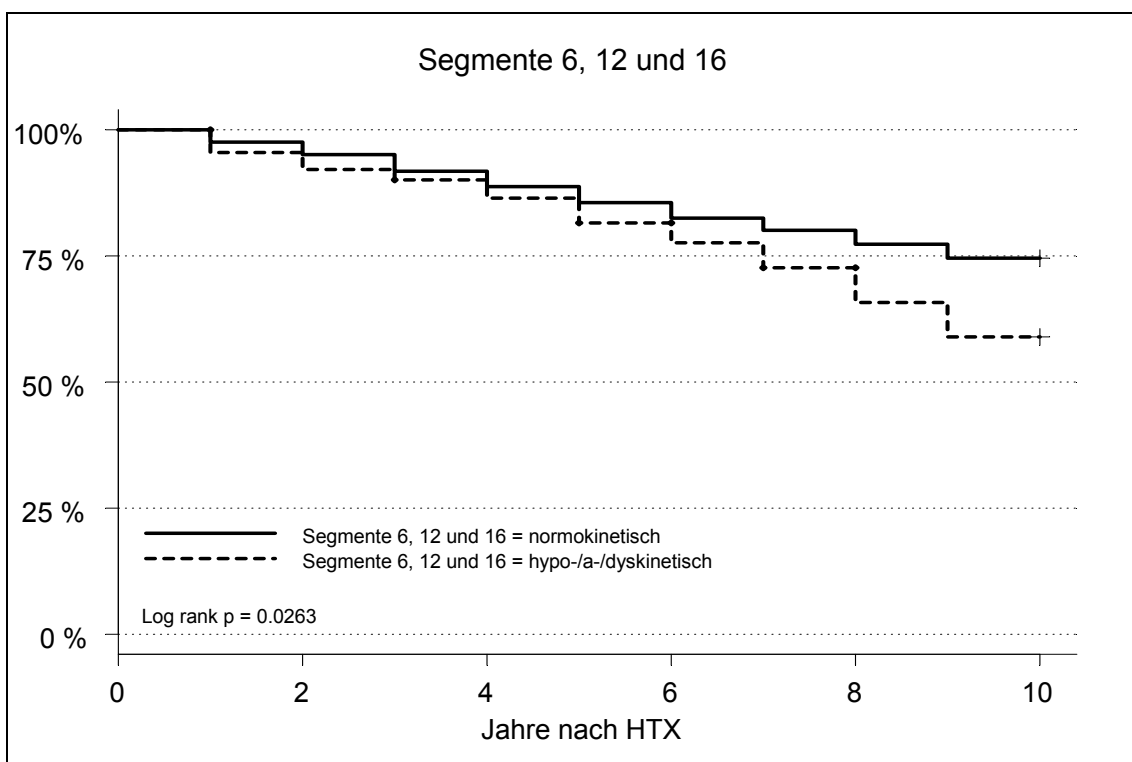


Abbildung 7: Überleben in Abhängigkeit von septalen Kontraktionsstörungen (Segmente 6, 12 und 16)

Patienten mit schlechter als „normokinetisch“ bewerteter Funktion der Segmentkombination 1 und 7 – als anteriorer Anteil des Septums – zeigten eine signifikant ($p=0,0008$) höhere Sterblichkeit (Abbildung 8), obwohl die Mittelwerte in Tabelle 5 dieses Ergebnis nicht erwarten ließen.

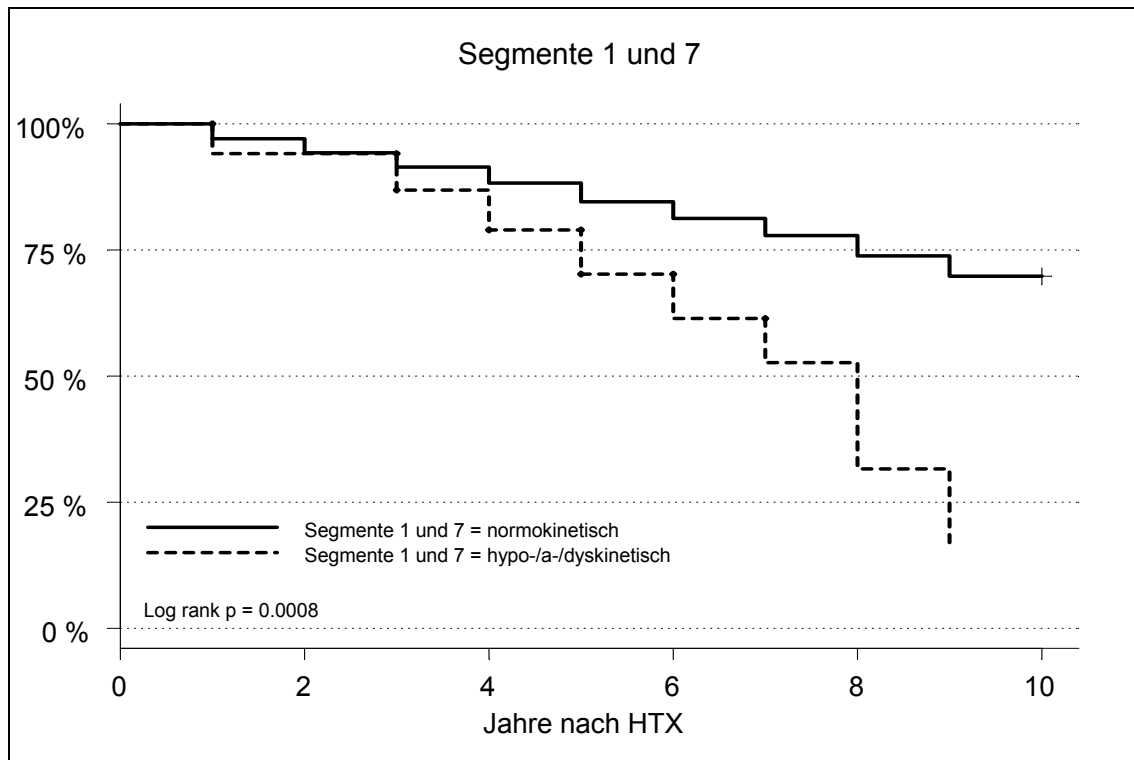


Abbildung 8: Überleben in Abhängigkeit von septalen Kontraktionsstörungen (Segmente 1 und 7)

Nach Berechnung der Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade septaler Bewegungsstörungen im gesamten Patientenkollektiv konnte man eine Dominanz der Hypokinesie (70%) feststellen. Mit geringerer Häufigkeit war die Dyskinesie (24%) vertreten. Akinetische Segmente wurden nur selten (5%) beschrieben.

3.4.2 Vergleich des regionalen Kontraktionsverhaltens des LV

(2.4.2.2) von verstorbenen mit überlebenden Patienten

Für Aussagen zum regionalen Kontraktionsverhalten bei verstorbenen Patienten erfolgte, wie in 3.4.1, eine Mittelwertberechnung der Segmentbeurteilungen aus den aggregierten Daten der 36 verstorbenen Patienten. Nachfolgend sind nur die septalen Segmente aufgelistet:

Segment	Jahre nach HTX									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1,06	1,11	1,13	1,05	1,18	1,27	1,38	1,50	1,00	1,00
6	2,12	1,89	1,79	1,42	1,59	1,45	1,75	1,67	1,20	1,00
7	1,06	1,11	1,13	1,05	1,18	1,27	1,38	1,50	1,00	1,00
12	2,12	1,89	1,79	1,42	1,59	1,45	1,75	1,67	1,20	1,00
13	1,26	1,21	1,13	1,16	1,24	1,45	1,38	1,67	1,00	1,00
16	2,12	1,71	1,71	1,42	1,59	1,55	1,75	1,67	1,20	1,00

Tabelle 6: Mittelwerte der septalen Segmentbeurteilungen verstorbener Patienten im Verlauf nach „Jahren nach HTX“

Bei der separaten Betrachtung der Mittelwerte Verstorbener fällt auf, dass auch hier die septalen Segmente 6, 12 und 16 erhöhte Werte und damit eine Beeinträchtigung der Funktion aufwiesen. Dennoch fiel diese Funktionsverschlechterung bei der Gruppe verstorbener Patienten größer aus als bei dem Vergleichskollektiv mit den überlebenden Patienten. Das heißt, die generell schon beeinträchtigten Segmente 6, 12 und 16 erfuhren im annähernd gesamten Beobachtungszeitraum der Verstorbenen eine weitere Verschlechterung der Funktion.

Zusätzlich zeichnete sich bei der Gruppe der verstorbenen Patienten bis zum 8. Jahr nach HTX eine zunehmende Verschlechterung der Funktion der Segmente 1, 7 und 13 ab, die dem anterioren Anteil des Septums zuzuordnen waren. Hierfür (Segment 1 und 7) waren in der Gesamtgruppe in 3.4.1 die geringeren Überlebenszeiten bei Funktionsverschlechterung schon nachgewiesen worden, ohne dass sich diese Tendenz in den Mittelwerten des Gesamtkollektivs (Tabelle 5) erahnen ließ.

Damit ergab sich in der Gruppe der Verstorbenen eine regionale Funktionseinbuße, die das gesamte Septum des linken Ventrikels betraf und annähernd über den kompletten Beobachtungszeitraum etwa bis zum 8./ 9. Jahr nach HTX andauerte. Diese Ergebnisse spiegeln die im Gesamtkollektiv nachgewiesene signifikant erhöhte Letalität bei eingeschränktem anteroseptalen Funktionsgebiet des linken Ventrikels wider.

Im t-Test für unabhängige Stichproben konnte beim Vergleich des Verstorbenenkollektivs mit dem Kollektiv der Überlebenden ein signifikanter Unterschied zwischen den Funktionsbeurteilungen der Segmente 1, 6, 7, 12, 13, 16 festgestellt werden.

Alle restlichen Segmente zeigten eine gute Funktion ohne Auffälligkeiten.

3.5 Intraindividuelle Analyse der Werteabweichungen im Langzeitverlauf

Zusätzlich zur Analyse der Mittelwerte und ihrer Darstellung im Verlauf erfolgte eine weitere statistische Auswertung der Daten, in welcher die Schwankungen der individuellen Messreihen der Patienten erfasst wurden. Dabei stand im Vordergrund, in wie weit die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten Unterschiede und Auffälligkeiten im Vergleich zu überlebenden Transplantatempfängern aufweisen.

Für die verschiedenen echokardiographisch gemessenen Parameter wurde für den Zeitraum des ersten Jahres nach HTX für jeden Patienten ein Referenzbereich erstellt, um die Schwankungen des jeweiligen Parameters in den Folgejahren anhand des Ausgangswertes bzw –wertebereichs des ersten Jahres zu dokumentieren.

Bestimmung der Referenzbereiche/-werte:

- Bei den kategoriellen Zahlenwerten der Einschränkung der globalen LV-Funktion und der Segmentbeurteilungen des linken Ventrikels wurde der Maximalwert des ersten Jahres gewählt und Abweichungen nach oben im Sinne einer Transplantatverschlechterung gemessen.
- Bei allen anderen Parametern (LVEDD, LVESD, IVS, FS, LVPW, RV, DT, IVRT, Vmax Ao, Vmax TI, PRV_{sys}, LVM, EF, E-Welle, A-Welle) wurde als Normbereich der Median der Werte des 1. Jahres nach HTX $\pm 10\%$ gewählt.

Auf die Bestimmung eines Konfidenzintervalls wurde bewusst verzichtet, da viele Patienten hierfür zu wenige Werte im ersten Jahr nach HTX aufwiesen. Darüberhinaus ist der Median als Lageparameter einer schiefen Verteilung der Daten geeignet und robust gegenüber Ausreißern. Die angewandte Definition des Normbereichs erwies sich als sinnvoll im Hinblick auf die Identifizierung möglicher Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

In allen echokardiographischen Folgeuntersuchungen, beginnend mit dem zweiten Jahr nach HTX, wurde pro Patient die Anzahl der Abweichungen vom Referenzwert/-bereich ermittelt und in Relation zur Anzahl der Folgeuntersuchungen gesetzt.

Diese relativen Häufigkeiten der Abweichungen von verstorbenen und überlebenden Patienten wurden dann im t-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht.

3.5.1 Abweichungen der Einschränkung der globalen LV-Funktion und der Segmentbeurteilungen

Zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten des Münsteraner Kollektivs wies die Häufigkeit der Abweichungen der o.g. Parameter keine signifikanten Unterschiede auf.

3.5.2 Abweichungen der stetigen Parameter

Bei den übrigen Parametern konnte ein signifikanter Unterschied für die Abweichungen der maximalen Geschwindigkeit des transtrikuspidalen Rückflusses (V_{\max} TI) sowie der linksventrikulären Masse (LVM) zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten nachgewiesen werden.

3.5.2.1 Ergebnisse der Vmax TI:

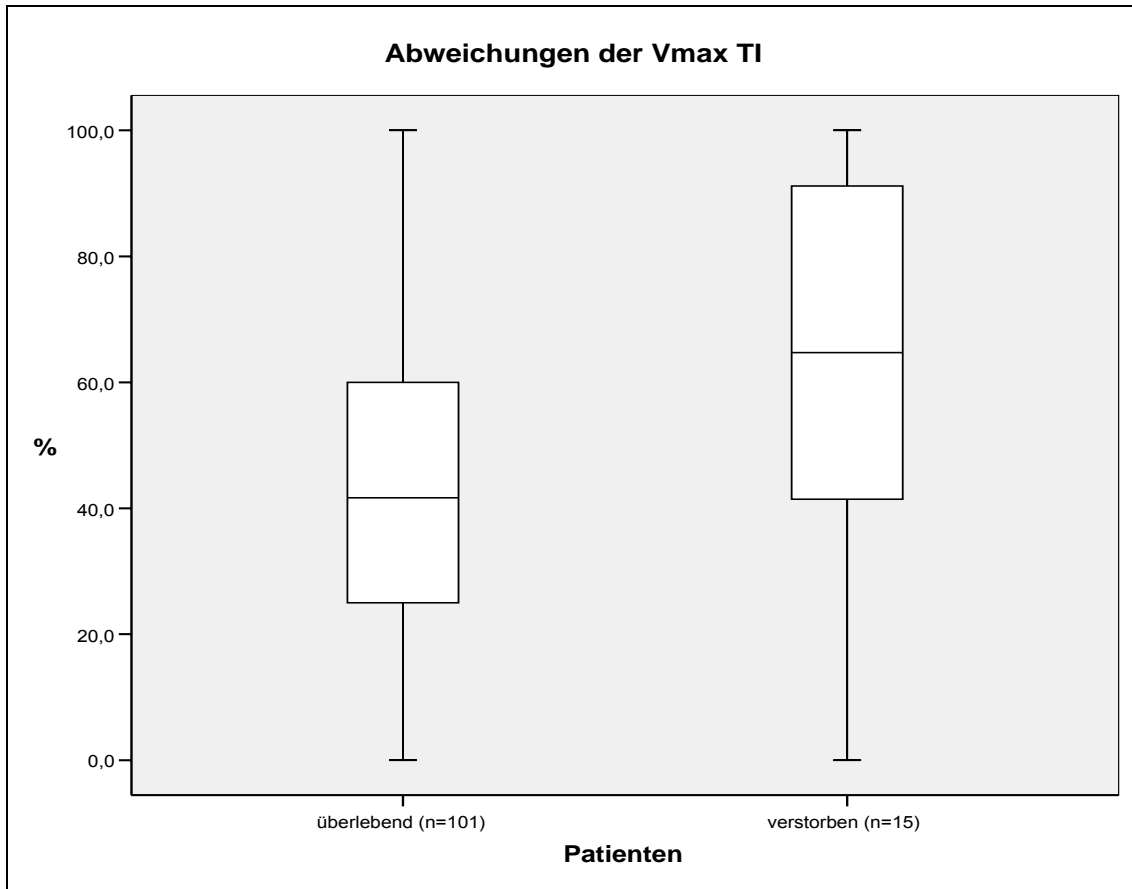


Abbildung 9: Verteilung der Häufigkeit der Abweichungen der Vmax TI zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (t-Test mit $p=0,03$)

Die mittlere Hälfte der überlebenden Patienten hat zwischen 25 und 60% der Folgeuntersuchungen Abweichungen aus dem Normbereich. Bei den verstorbenen Patienten dagegen treten Abweichungen aus dem Normbereich häufiger auf. Die mittlere Hälfte der verstorbenen Patienten weist in 40 – 92% der Folgeuntersuchungen Abweichungen aus dem Normbereich auf.

Bei einer detaillierten Betrachtung zeigt sich, dass die Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten insbesondere durch eine häufigere Überschreitung des oberen individuellen Normwertes bei den verstorbenen Patienten zu Stande kommen.

3.5.2.2 Ergebnisse der LV-Masse:

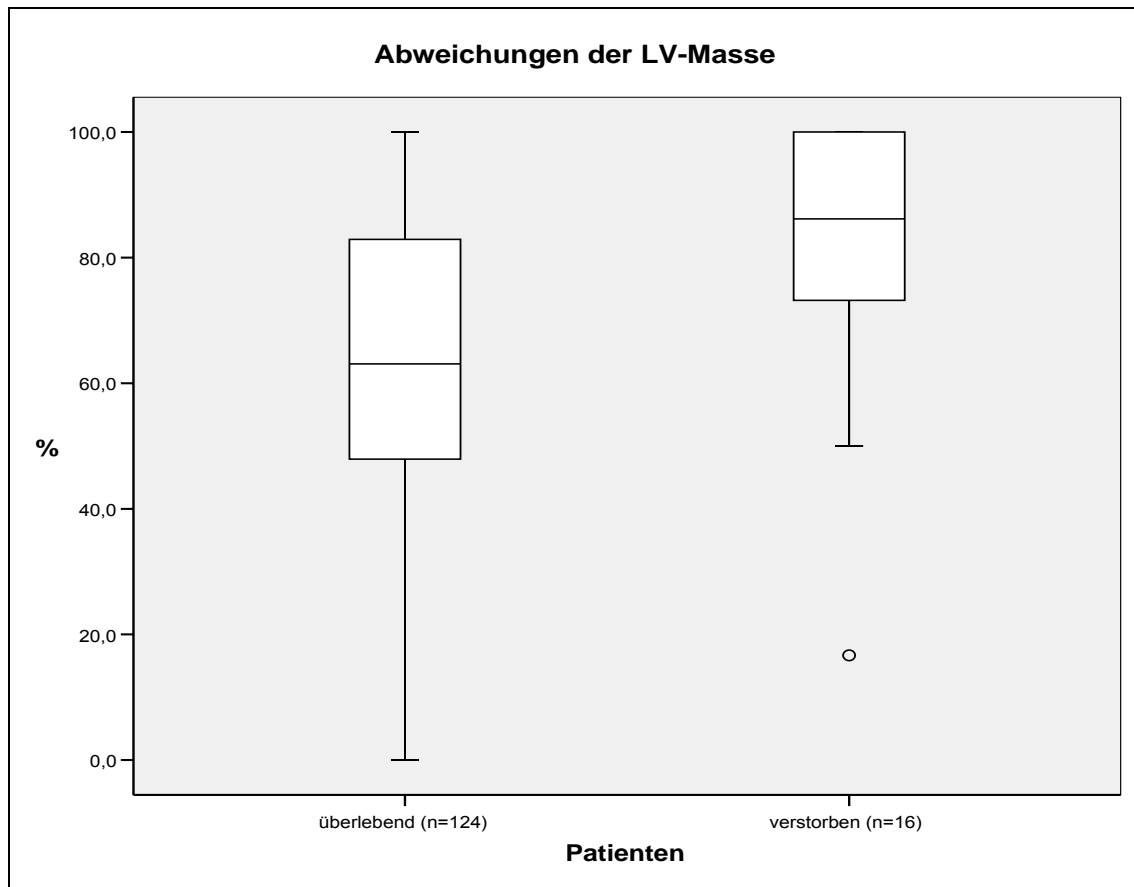


Abbildung 10: Verteilung der Häufigkeit der Abweichungen der LV-Masse zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (t-Test mit $p=0,01$)

Die mittlere Hälfte der überlebenden Patienten hat zwischen 47 und 84% der Folgeuntersuchungen Abweichungen aus dem Normbereich. Die mittlere Hälfte der verstorbenen Patienten hingegen weist in 72 – 100% der Folgeuntersuchungen Abweichungen aus dem Normbereich auf.

Es gab 1 verstorbenen Patienten, der in nur 16,7% der Folgeuntersuchungen Abweichungen vom definierten Normbereich zeigte.

Auch hier konnte eine häufigere Überschreitung des oberen Normwertes bei den verstorbenen Patienten festgestellt werden.

3.6 Vitienanalyse

Ziel dieser Analyse war es, Häufigkeiten und Schweregrade von Herzklappenvitien bei Patienten nach Herztransplantation festzustellen. Dabei sollte die Untersuchung der Trikuspidal- bzw. Mitralinsuffizienz in den unterschiedlichen Gruppen des Patientenkollektivs im Vordergrund stehen.

3.6.1 Trikuspidalinsuffizienz (TI)

Um einen Überblick vorhandener Insuffizienzen vom gesamten Kollektiv zu erhalten, wurden zunächst die aggregierten Daten aller 186 Patienten auf die Häufigkeit der Trikuspidalinsuffizienz untersucht.

Das Diagramm 8 zeigt die Verteilung der Häufigkeiten verschiedener Ausprägungsgrade der Trikuspidalinsuffizienz im gesamten Patientenkollektiv. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die unterschiedlichen Schweregrade in Prozent angegeben.

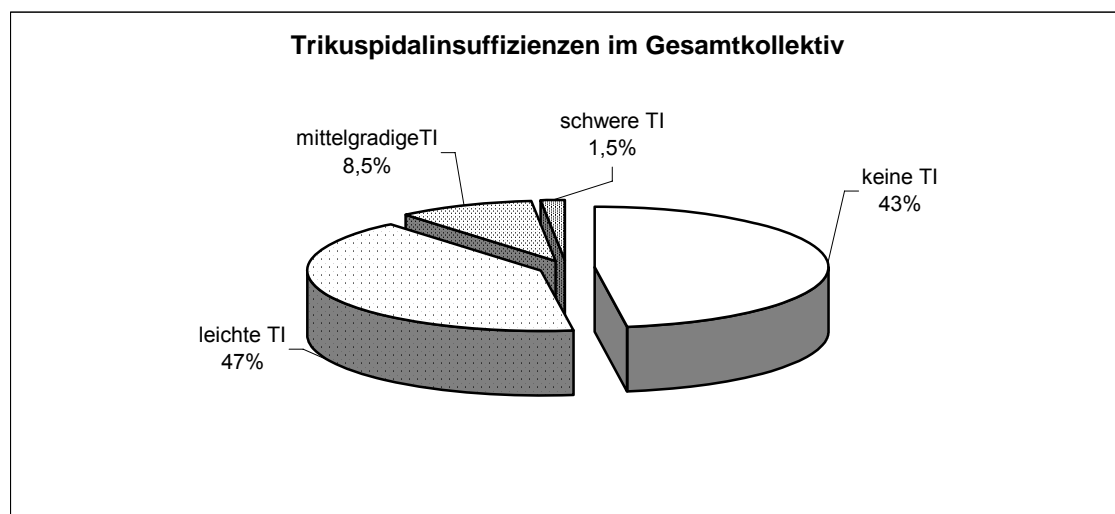


Diagramm 8: Verteilung der Schweregrade von Trikuspidalinsuffizienzen im Gesamtkollektiv

Der hell markierte Abschnitt symbolisiert das Fehlen einer Trikuspidalinsuffizienz bzw. das Vorliegen einer nicht bedeutsamen Trikuspidalinsuffizienz. Die dunklen Abschnitte repräsentieren mit zunehmender Schraffierung eine zunehmende Schwere der vorhandenen Insuffizienzen.

Aus Diagramm 8 geht hervor, dass bei über der Hälfte der aggregierten Daten des Gesamtkollektivs eine Trikuspidalinsuffizienz vorlag, wobei der größte Anteil von 47%

eine leichte Insuffizienz aufwies. Die mittelgradige und schwere TI waren zusammen mit 10% vertreten; 43% der Patientendaten zeigten keine bedeutsame Regurgitation über der Trikuspidalklappe.

Um Erkenntnisse über die Entwicklung bzw. den Verlauf der Trikuspidalinsuffizienz nach Herztransplantation zu gewinnen, wurde die Häufigkeit in Abhängigkeit vom Grad der Insuffizienz und „Jahr nach Transplantation“ von allen 186 Patienten im folgenden Diagramm 9 dargestellt.

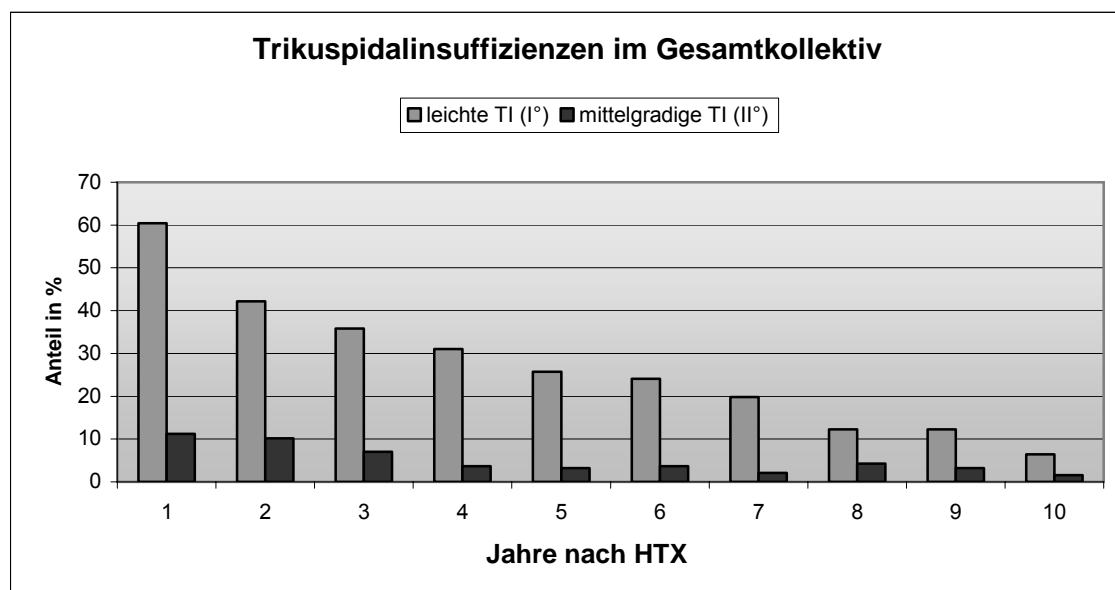


Diagramm 9: Schweregrad der Trikuspidalinsuffizienz in Abhängigkeit von der Zeit nach HTX

Im Verlauf von 10 Jahren nach der Herztransplantation war eine deutliche Abnahme der Trikuspidalinsuffizienz zu beobachten. Diese Abnahme bezog sich vor allem auf die leichte TI, deren Vorkommen im Verlauf nach HTX von anfangs 60% auf 6,4% im 10. Jahr nach HTX sank.

Auch bei der seltener vertretenen mittelgradigen TI zeichnete sich eine abnehmende Tendenz der Häufigkeit v.a. in den ersten 4 Jahren nach HTX ab; in den Jahren 5 – 10 nach Transplantation war ein konstantes Vorkommen von durchschnittlich 3% zu verzeichnen.

Die höhergradige TI, deren Verlauf nicht graphisch dargestellt wurde, trat im 1. Jahr nach HTX bei 2,7% der Patienten auf; im weiteren Verlauf zeigte sie eine Prävalenz von durchschnittlich <1%.

Zur Erfassung möglicher Unterschiede im Auftreten der Trikuspidalinsuffizienz zwischen den Gruppen verstorbener und überlebender Patienten erfolgt eine Gegenüberstellung in den Diagrammen 10 und 11.

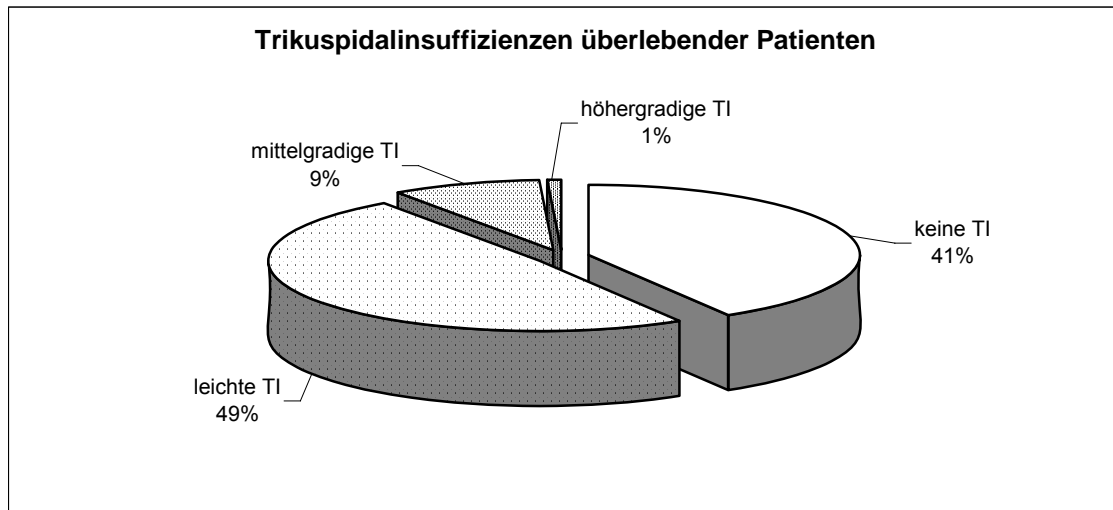


Diagramm 10: Verteilung der Schweregrade von Trikuspidalinsuffizienzen bei überlebenden Patienten

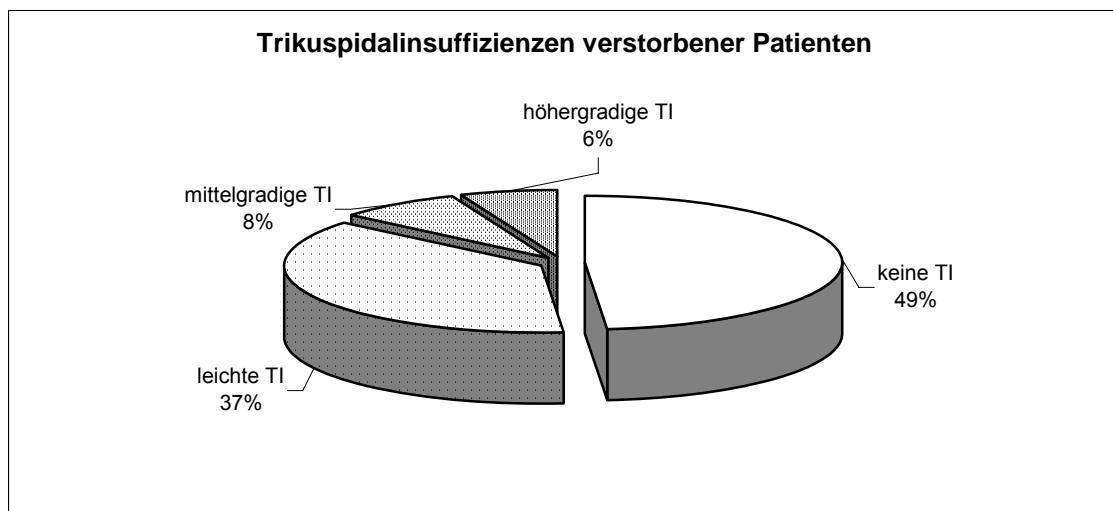


Diagramm 11: Verteilung der Schweregrade von Trikuspidalinsuffizienzen bei verstorbenen Patienten

Beim Vergleich dieser beiden Gruppen fiel auf, dass das relative Auftreten von Trikuspidalinsuffizienzen bei den verstorbenen Patienten mit 51% geringer war als bei den Überlebenden mit 59%. Dabei fand sich insbesondere die leichte TI bei den Verstorbenen deutlich seltener. Die mittelgradige TI trat in beiden Gruppen mit weitgehend gleicher Häufigkeit auf. Allerdings war mit 6% ein relativ großer Anteil der

höhergradigen Insuffizienzen im Kollektiv der Verstorbenen vertreten, wohingegen sich das Vitium mit diesem Schweregrad in der Gruppe der Überlebenden nur bei 1% fand.

Für einen Vergleich der unterschiedlichen Verteilung der Vitien in diesen beiden Gruppen war es bei ausreichend hoher Fallzahl möglich, den Chi-Quadrat-Test nach Pearson anzuwenden. Der dabei errechnete p-Wert von 0,003 zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen dem Verteilungsmuster der Trikuspidalinsuffizienz verstorbener und überlebender Patienten.

3.6.2 Mitralinsuffizienz (MI)

Diagramm 12 stellt die Häufigkeiten der verschiedenen Ausprägungsgrade der Mitralinsuffizienz der Echos aller Patienten in Prozent dar. Bei insgesamt 34% aller aggregierten Patientendaten konnte eine Mitralinsuffizienz beobachtet werden. Der größte Anteil trat als leichte MI auf, die mittelgradige MI war mit 2% selten vertreten. Anders als bei den Trikuspidalinsuffizienzen wurde bei keinem Patienten eine höhergradige Mitralinsuffizienz diagnostiziert.

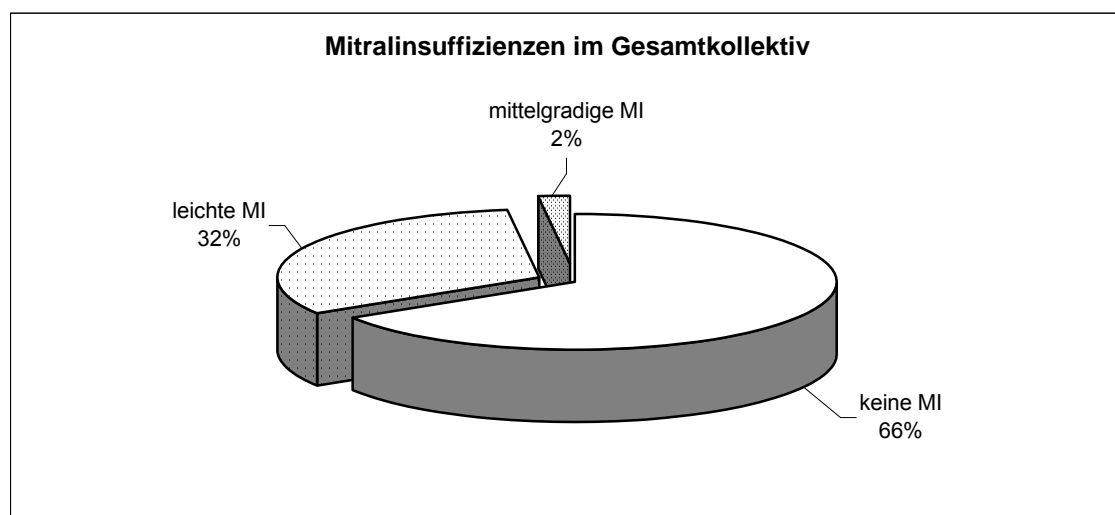


Diagramm 12: Verteilung der Schweregrade von Mitralinsuffizienzen im Gesamtkollektiv

Ähnlich wie bei der Trikuspidalinsuffizienz kam es auch bei der Häufigkeit der Mitralsuffizienz im 10-Jahres-Verlauf zu einer deutlichen Abnahme (Diagramm 13). Die Häufigkeitsabnahme betraf in erster Linie die leichte Mitralsuffizienz; die ohnehin seltene mittelgradige MI zeigte im Verlauf keine grundlegende Tendenz in eine bestimmte Richtung.

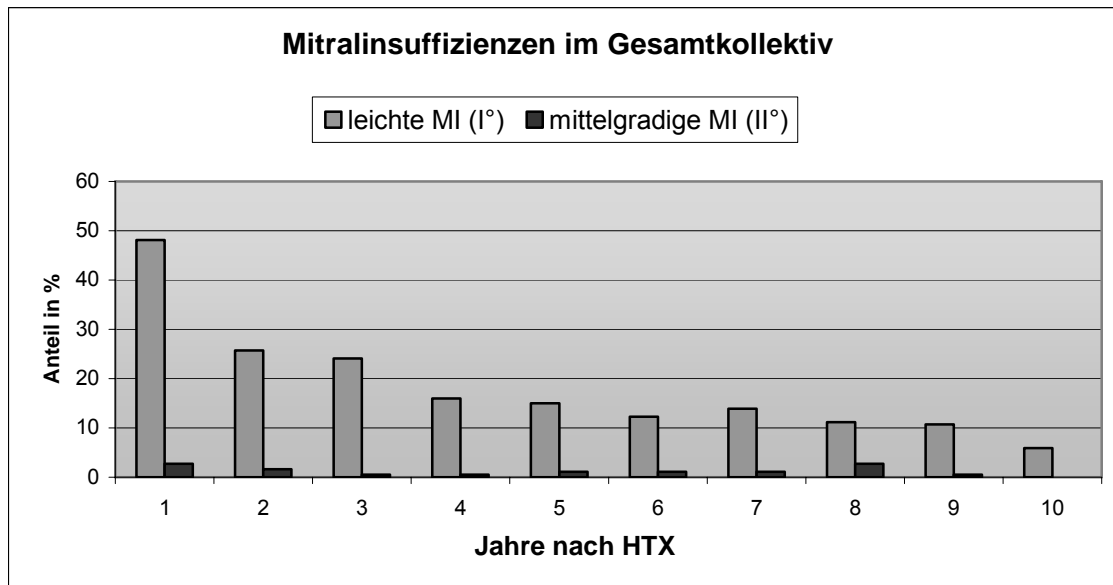


Diagramm 13: Schweregrad der Mitralsuffizienz in Abhängigkeit von der Zeit nach HTX

Für die Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen erfolgte eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten für die Mitralsuffizienz in den Diagrammen 14 und 15.

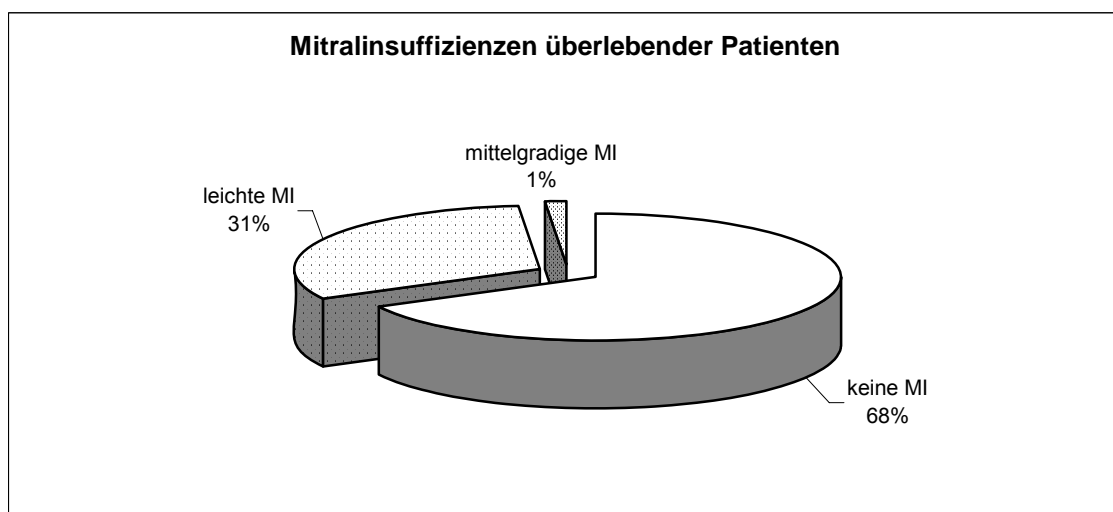


Diagramm 14: Verteilung der Schweregrade von Mitralsuffizienzen bei überlebenden Patienten

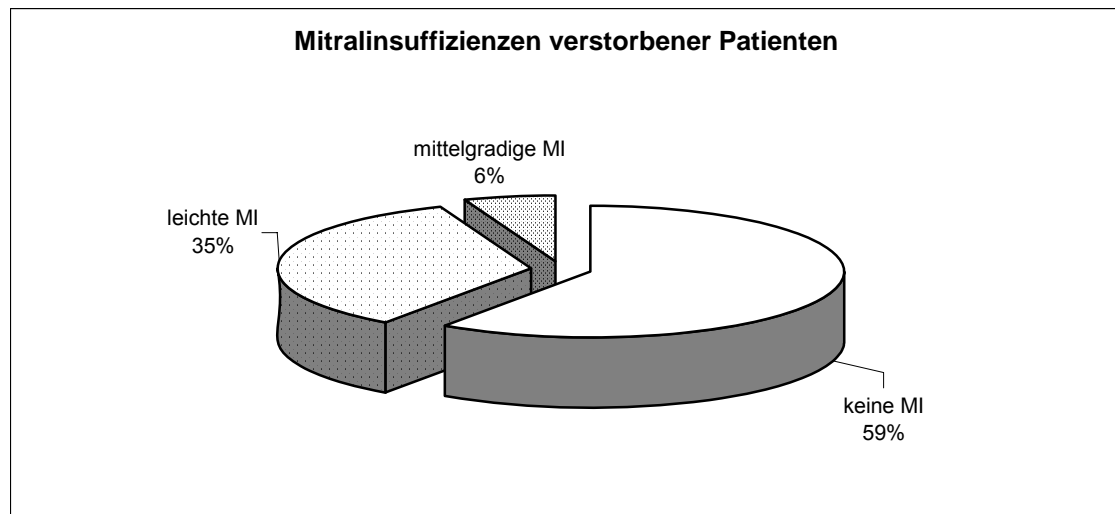


Diagramm 15: Verteilung der Schweregrade von Mitralinsuffizienzen bei verstorbenen Patienten

Es konnte bei den Daten Verstorbener ein leicht höheres Auftreten für die Mitralinsuffizienz im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden festgestellt werden. Dabei fiel ein verhältnismäßig deutlich größerer Anteil an mittelgradigen Insuffizienzen in der Gruppe der Verstorbenen auf. Die leichte Ausprägung der Mitralinsuffizienz war gegenüber den Überlebenden nur geringgradig erhöht.

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte mit einem p-Wert von 0,589 für die Mitralinsuffizienz kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

3.6.3 Aorteninsuffizienz (AI)

Neben der Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz ließ sich im Gesamtkollektiv auch die Aorteninsuffizienz mit einer nennenswerten Häufigkeit nachweisen. Im 1. Jahr nach HTX zeigten 7% der transplantierten Patienten dieses Vitium in leichter bis mittelgradiger Ausprägung. Im Verlauf sank das Auftreten kontinuierlich auf bis zu 0,5% ab, wobei die mittelgradige Aorteninsuffizienz nach dem 4. Jahr nach HTX nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

3.6.4 Sonstige Vitien

Alle anderen Vitien traten gar nicht oder sehr vereinzelt mit Häufigkeiten unter 1% auf, so dass in dieser Arbeit auf eine statistische Auswertung verzichtet wurde.

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Nach über 30jähriger Erfahrung mit der orthotopen Herztransplantation hat sich diese Methode mit zunehmender Verbesserung der Ergebnisse [20;32] über die Jahrzehnte zu einem akzeptierten Therapieverfahren für terminal herzinsuffiziente Patienten entwickelt. In der Nachsorge transplantierter Patienten bildet die Dopplerechokardiographie im Hinblick auf Morphologie, Funktion und Hämodynamik der Transplantate seit Anfang der 90er Jahre die Basis für eine nichtinvasive, beliebig wiederholbare Diagnostik. In Münster gehört die Dopplerechokardiographie seit 1992 zur regelhaften Kontrolle herztransplantierter Patienten mit systematischer Erfassung der Befunde in eine computerunterstützte Datenbank. Technische Fortschritte sorgten für stetige Bildverbesserungen und erhöhten somit die Aussagekraft der Dopplerechokardiographie.

Bis heute existieren zahlreiche Studien über die Lebensqualität nach Herztransplantation, welche auch das Überleben, die körperliche Funktion und die psychische Situation der Patienten mit einbeziehen [8;48]. Es existiert jedoch wenig Literatur zum dopplerechokardiographischen Langzeitverlauf herztransplantierter Patienten [8;9;20;21;29;36;48;66]. Daher wurde in dieser Arbeit die Datenbank mit den dopplerechokardiographischen Verlaufskontrollen der HTX-Patienten, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik C - Kardiologie und Angiologie - nachkontrolliert worden sind, aufgebaut, um den Langzeitverlauf beurteilen und mit anderen Quellen vergleichen zu können. Hierzu diente vor allem eine Publikation von Wilhelmi et al. [66], in welcher dopplerechokardiographische Daten einer Kohorte von 65 Transplantatempfängern 10-15 Jahre nach der Transplantation veröffentlicht wurden. Teilaspekte fanden sich in verschiedenen anderen Arbeiten [2-4;6;7;11;14;15;17;20;21;25;26;28;29;31;32;34-41;43;48;51;55;58;59;61;64-68] sowie im Register der „International Society for Heart & Lung Transplantation“ [61].

Es ist wichtig, sich klarzumachen, dass bisherige Studien vorwiegend überlebende Patienten einbezogen, und Daten von kurz nach der Operation verstorbenen Transplantatempfängern nicht berücksichtigt oder analysiert wurden. Deshalb können die bisher veröffentlichten Daten auch nicht als ganz repräsentativ für den Querschnitt der

Population von Transplantatempfängern angesehen werden. In der vorliegenden Arbeit hingegen bot sich die Möglichkeit, auch Daten vor dem Versterben der herztransplantierten Patienten zu erfassen, statistisch zu analysieren und den Daten Langzeitüberlebender gegenüberzustellen.

In diesem Abschnitt werden nach der Diskussion der Ergebnisse Vor- und Nachteile der erhobenen Datenbank aufgegriffen, und es wird auf die Rolle der Echokardiographie bei der Diagnostik herztransplantierten Patienten eingegangen.

4.1.1 Linksventrikuläre Morphologie und Funktion

Die beim Echokollektiv in Münster über einen 10jährigen Verlauf durchschnittlich ermittelten M-Mode Parameter wiesen normale Werte für LVEDD, FS und RV auf; an der oberen Normgrenze bewegten sich LVPW und IVS. Nach geschlechtsspezifischer Aufteilung ergaben sich etwas kleinere Dimensionen in der Gruppe der weiblichen Transplantatempfänger. Nur der LVESD des Gesamtkollektivs überschritt die Normgrenze mit $3,0\pm 0,5\text{cm}$ leicht. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der echokardiographischen Untersuchung von Wilhelmi et al. [66]. Sie beschreibt ebenfalls normale durchschnittliche Dimensionen des linken Herzens bei einer Kohorte von 65 Patienten 10-15 Jahre nach HTX (LVEDD $45,6\pm 6,4\text{mm}$, LVESD $29,2\pm 6,5\text{mm}$). Lediglich der rechte Ventrikel zeigte mit $3,7\pm 0,8\text{cm}$ enddiastolisch eine leichte Vergrößerung gegenüber unserem Kollektiv mit $2,6\pm 0,5\text{cm}$.

Diese Werte spiegelten sich auch bei der Berechnung des Fractional Shortening wider. Im Münsteraner Kollektiv betrug der Durchschnitt über einen Verlauf von 10 Jahren $37,8\pm 7,0\%$, welcher knapp oberhalb des von Wilhelmi und Kollegen [66] gemessenen Durchschnittswertes von $35,4\pm 10,3\%$ lag.

Die Ejektionsfraktion war ein weiterer Parameter, der bezüglich der systolischen Funktion untersucht wurde. Als Norm für die EF galt ein Wert von $60\pm 6\%$ [1;19;41]. Das Münsteraner Echokollektiv wies einen Durchschnitt von $66,9\pm 9\%$ über 10 Jahre auf. Bei Betrachtung der Werte - aufgeteilt in Jahre nach HTX - ergaben sich für das Gesamtkollektiv keine signifikanten Schwankungen, auffallend waren jedoch überdurchschnittlich gute Werte für Transplantatempfänger mit hohen Überlebenszeiten. In der von Wilhelmi et al. durchgeführten Studie [66] lag die

durchschnittliche Ejektionsfraktion 10-15 Jahre nach HTX bei 71%. Hetzer et al. [29], die 77 Patienten 9-13 Jahre nach HTX untersuchten, fanden bei 75% ihres Kollektivs eine mittlere Ejektionsfraktion von 63%. In einer Studie von Fraund et al. [20], bei der 55 Patienten nach ihrer Herztransplantation mehr als 10 Jahre überlebten, betrug die durchschnittliche EF 61%. Im Vergleich hierzu zeigt die EF des Münsteraner Kollektivs somit durchaus gleichwertige bis bessere durchschnittliche Ergebnisse. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die o.g. Studien ihre Ergebnisse aus der Analyse ca. 9-15 Jahre nach Herztransplantation bezogen und die Ergebnisse in Münster über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 10 Jahren ermittelt wurden. Jedoch kann die im Diagramm 1 dokumentierte Konstanz der Ergebnisse im Verlauf der EF als Beleg für die Qualität des ermittelten Durchschnittswertes von knapp 70% angesehen werden und lässt somit den Vergleich mit den o.g. Werten der verschiedenen Studien zu.

Die in diesem Echokollektiv qualitativ bewertete globale LV-Funktion zeigte bei den aggregierten Echokardiogrammen einen Durchschnitt von $1,1 \pm 0,3$. Werte $< 1,3$ wurden als „normal“ eingestuft. Im 10jährigen Verlauf gab es keine signifikanten Schwankungen. Diese Werte lassen sich auf Grund der rein qualitativen Bewertung natürlich nur indirekt mit anderen Studien vergleichen. Von Scheidt et al. [65] berichten von einer normalen systolischen myokardialen Pumpfunktion, die sich in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren nicht verschlechterte. Hierfür wurden insgesamt 222 Herzkatheteruntersuchungen bei 71 Transplantatempfängern nach HTX durchgeführt. Andere Untersuchungen beziehen sich bei der Beurteilung vor allem des linken Herzens auf die Ejektionsfraktion [20;29;36], die sich - wie oben beschrieben - auch in normalen Bereichen bewegte.

Bei der Analyse des regionalen linksventrikulären Kontraktionsverhaltens nach dem 16-Segment-Modell zeigte sich jedoch trotz guter globaler LV-Funktion im Gesamtkollektiv eine Funktionsverschlechterung der septalen Segmente (Seg. 6, 12 und 16). Diese septale Einschränkung der Kontraktionen trat überwiegend als hypokinetische Störung auf und betraf annähernd den gesamten Beobachtungszeitraum. Mögliche Gründe hierfür sind die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) oder einer Transplantatvaskulopathie (TVP). Bei der KHK bleibt zu bedenken, dass einige Patienten diese Erkrankung bereits zum Zeitpunkt der Transplantation aufwiesen. Die

TVP als Zeichen der chronischen Transplantatabstoßung entwickelt sich meist jenseits des 5. Jahres post HTX [35;48] und kann mit regionalen Kontraktionsstörungen, insbesondere das Septum betreffend, einhergehen. Weitere Gründe sind die Entwicklung der Trikuspidal- und Mitralinsuffizienz, wie später diskutiert.

Bei der nach Devereux und Reichek berechneten LV-Masse zeigte sich sowohl für die männlichen als auch für die weiblichen Patienten in geringerer Ausprägung eine LV-Wandverdickung, welche schon im 1. Jahr nach der Transplantation existierte. Ursachen der LV-Wandverdickung sind vermehrte Flüssigkeitsansammlungen im Sinne eines Ödems in den ersten 3 Monaten nach HTX [33] oder Abstoßungen, die zu jedem Zeitpunkt auftreten können [17;25]. Jenseits des 1. Jahres nach HTX ist die konstante Wandverdickung in erster Linie als Muskelhypertrophie zu werten. Die hohen Anfangsgewichte der Transplantate lassen annehmen, dass vielen Transplantatempfängern schon hypertrophierte Herzen verpflanzt wurden. Als Ursache dafür kommen u.a. Spenderherzen von hypertoniem Patienten in Betracht, die eine langjährige arterielle Hypertonie mit einer v.a. linksventrikulären Herzhypertrophie kompensierten.

Die Untersuchung der LV-Masse im 10jährigen Verlauf zeigte, dass es bei den aggregierten Echos der Männer trotz erhöhtem linksventrikulärem Anfangsgewicht zu einer weiteren Zunahme der LV-Masse, insbesondere in den Jahren 8 – 10 nach HTX, kam. Das Anfangsgewicht von $249 \pm 56,2\text{g}$ stieg auf $286 \pm 80,6\text{g}$ im 10. Jahr nach HTX. Bei den weiblichen Daten hingegen konnte eine derartige Tendenz nicht nachgewiesen werden. Eigentlich wurden hier gleichwertige Ergebnisse von Männern und Frauen erwartet, diese Tendenz hat sich jedoch nicht bestätigt. Eine mögliche Ursache könnte das Ungleichgewicht zwischen der Anzahl untersuchter männlicher ($n=159$) und weiblicher ($n=27$) Patienten mit verhältnismäßig korrelierender Anzahl von Echokardiogrammen (Tabelle 1) gewesen sein.

Die Steigerung der durchschnittlichen LV-Masse im Langzeitverlauf beruht auf verschiedenen Gründen. Die arterielle Hypertension ist ein wichtiger ätiologischer Faktor. Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie oder Niereninsuffizienz wird nach der Herztransplantation in der Regel induziert oder aggraviert durch die meist lebenslange Therapie mit Calcineurin-Antagonisten wie Cyclosporin oder Tacrolimus

[31;43;65]. Für die Effekte von Cyclosporin fanden Schwitter et al. [55] heraus, dass die Progression der LV-Hypertrophie in Relation zum Plasmacyclosporinlevel stattfindet. Auch die akute Abstoßungsreaktion kann zu jedem Zeitpunkt einen Anstieg der Wanddicke und Masse durch die inflammatorische Zellinfiltration bewirken, der durch eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie begegnet wird [17]. Ferner spielt auch die wenig beeinflussbare progressive, interstitielle Fibrose durch fortwährende cyclosporinassoziierte Cytokin-Aktivierung [3;58] eine Rolle in der Pathogenese der LV-Hypertrophie.

4.1.2 Diastolische Funktionsparameter

Die Durchschnittswerte der E-Welle, A-Welle, IVRT und DT zeigten nur unbedeutende Abweichungen von den Normgrenzen und auch nach der geschlechtsspezifischen Aufteilung ergaben sich im Verlauf kaum Unterschiede. Zum Vergleich dienten wiederum die Daten von Wilhelmi et al. [66]. In ihrer Publikation wurden für die diastolischen Funktionsparameter folgende Durchschnittswerte ermittelt: A-Welle: $35,4 \pm 26,8$ cm/s, E-Welle: $76,6 \pm 23,9$ cm/s, IVRT: $88,2 \pm 15,9$ ms. Daten der Dezelerationszeit wurden nicht angegeben.

Die A-Welle der bei Wilhelmi et al. [66] gemessenen Daten war mit $35,4 \pm 26,8$ cm/s der einzige Wert der diastolischen Funktion, welcher deutlich außerhalb der unteren Normgrenze lag. Beim Münsteraner Echokollektiv hingegen erreichte die A-Welle eine mittlere Geschwindigkeit von $56,5 \pm 29,1$ cm/s und zeigte somit einen normalen spätdiastolischen Einstrom in den linken Ventrikel. Ein Grund für den Unterschied lässt sich in unterschiedlichen Operationstechniken der verschiedenen Transplantationszentren vermuten. Die E-Welle kam mit durchschnittlich $89,4 \pm 18,8$ cm/s dem Wert des Vergleichskollektivs von Wilhelmi [66] nahe. Gleiches galt auch für die IVRT, bei der in Münster ein Mittelwert von $99,8 \pm 18,3$ ms mit einer Differenz von 11,6 ms zum Vergleichskollektiv von Wilhelmi [66] errechnet wurde.

Eine zunehmende Tendenz im Verlauf über 10 Jahre ließ sich für die E-Welle feststellen. Hier wurden sowohl für die männlichen als auch für die weiblichen Patienten im Verlauf signifikante Anstiege beobachtet. Die Werte stiegen, knapp oberhalb der oberen Normgrenze beginnend, bis zu einem Maximum von 100 cm/s an

und waren somit gegen Ende der Verlaufsbeobachtung als pathologisch zu werten. In diesem Zusammenhang ist als mögliche Erklärung für die Zunahme der E-Welle die oben beschriebene, im Verlauf zunehmende LV-Masse zu nennen. Hierbei kommt es parallel zur zunehmenden Muskelmasse auch zu einem erhöhten Fibrosegehalt des linken Ventrikels, der zu einer Veränderung der Steifigkeit des linksventrikulären Myokards führen und sich als Zunahme der E-Welle darstellen kann [36;47;65].

4.1.3 Datenanalyse verstorbener Patienten

Durch die Erhebung von Todesdaten konnte die Gruppe der verstorbenen Patienten gebildet werden. Da in der Literatur kein ähnliches Kollektiv gefunden werden konnte, wurde diese Gruppe dem eigenen Kollektiv überlebender Patienten gegenübergestellt.

Die durchschnittliche globale LV-Funktion verstorbener Patienten ($1,2 \pm 0,5$) zeigte einen gegenüber dem überlebendem Kollektiv ($1,1 \pm 0,1$) nicht signifikant schlechteren Wert. Allerdings wurde in Überlebenszeitanalysen nachgewiesen, dass nach einer Verschlechterung der globalen LV-Funktion, unabhängig von ihrer Dauer, die Restüberlebenszeit signifikant abnimmt. Demnach spielt die globale LV-Funktion für die Echokardiographie nach Herztransplantation, trotz durchschnittlich guter Werte bei überlebenden und verstorbenen Patienten, für den individuellen Verlauf eine entscheidende Rolle, der entsprechend sensitiv bei der Beurteilung des einzelnen Patienten begegnet werden muss.

Ferner wurde geprüft, ob sich - wie bei der globalen LV-Funktion - ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf das Überleben auch im regionalen Kontraktionsverhalten bestimmter Segmente finden. Es stellte sich heraus, dass sich die oben beschriebene generelle Funktionseinbuße der septalen linksventrikulären Segmente 6, 12 und 16 in der Analyse der Echodaten verstorbener Patienten gegenüber den Überlebenden vor dem Versterben signifikant vergrößerte (s. 3.4.2). Bei schlechter als normokinetisch bewerteten Segmenten 6, 12, und 16 zeichnete sich ein Anstieg der Letalität ab.

Eine signifikante Verschlechterung sowohl der Mittelwerte der Verstorbenen als auch der Überlebensraten im Gesamtkollektiv zeigte sich für die anteroseptalen Segmente 1 und 7.

Beim Vergleich des linksventrikulären Gewichtes konnte in der Analyse der Werteabweichungen (3.5.2.2) für die Gruppe der Verstorbenen eine signifikant höhere Anzahl an Abweichungen oberhalb des individuell definierten Normbereich festgestellt werden. Bei sonst annähernd gleichem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie (3.3.2.2) im Vergleich zu den Überlebenden belegen diese Ergebnisse zumindest einen inkonstanteren Verlauf des Gewichtes bei verstorbenen Patienten. Die linksventrikuläre Hypertrophie macht bei vielen Patienten als Therapieoptimierung eine bessere Blutdruckeinstellung nötig, um das Risiko für eine diastolische Dysfunktion so gering wie möglich zu halten.

Ein weiterer Parameter, der in der retrospektiven Untersuchung ein auffälliges Ergebnis zeigte, war das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Transplantation. Es konnte für die Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben waren, ein um 3,8 Jahre höheres Alter festgestellt werden. Dass das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation eine Rolle in Bezug auf die Überlebenszeit spielt, zeigen die statistischen Angaben der ISHLT [61]. Dort wurden die Überlebenszeiten verschiedener Altersgruppen miteinander verglichen. Im 20jährigen Beobachtungszeitraum wurde, korrelierend mit höheren Altersgruppen, eine kleinere Überlebenszeit nach Kaplan-Meier nachgewiesen. Obwohl sich die verringerte Überlebenszeit höherer Altersgruppen in der Studie der ISHLT [61] auf sehr große Alterssprünge bezog (18-34J., 35-49J., 50-64J., 65-69J., 70+J.), konnte diese Tendenz dennoch auch in dieser Arbeit beobachtet werden. Eine geringere mittlere Überlebenszeit stellte sich für das Münsteraner Gesamtkollektiv schon beim Alterssprung von durchschnittlich 51,6 (Überlebende) auf 55,4 (Verstorbene) Jahre zum Zeitpunkt der Herztransplantation ein.

Zur Analyse von Störungen der linksventrikulären Füllung bzw. Relaxation wurden die diastolischen Funktionsparameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen verglichen. Im Kollektiv der Verstorbenen stellte sich eine nur geringgradige durchschnittliche Erhöhung der E-Welle heraus, deren Werte allerdings mit $94 \pm 21,6 \text{ cm/s}$ die obere Normgrenze deutlicher überschritten als die Werte der Gruppe der Überlebenden. Die A-Welle wies bei den Verstorbenen einen gleichen, normwertigen Durchschnitt ($56 \pm 26 \text{ cm/s}$) wie bei den Überlebenden auf. Eine Verkürzung sowohl der

isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) als auch der Dezelerationszeit (DT) im Verstorbenenkollektiv fiel so gering aus, dass der Unterschied nicht signifikant war. Das durchschnittliche E:A Verhältnis überschritt in beiden Gruppen knapp die obere Normgrenze von 1,5.

Da die Daten für den Nachweis einer diastolischen Funktionsstörung nicht ausschließlich einzeln analysiert werden durften, wurde der Vergleich anhand in der Literatur beschriebener Vorgaben unternommen. Khouri et al. [37] berichteten über die „Echokardiographische Klassifikation der diastolischen Dysfunktion“, nach welcher verschiedene Stufen der diastolischen Funktionsstörung mit verschiedenen Kombinationen von Ergebnissen der oben genannten Parameter einhergehen. Für diese Arbeit war die Klassifikation für den „mitralen Einfluß ohne Press-Manöver“ anzuwenden. Es stellte sich heraus, dass das E:A Verhältnis von $1,7 \pm 0,6$, verbunden mit einer DT von $144,6 \pm 23,3$ ms, bei den Verstorbenen einem Bereich zwischen Stadium II (pseudonormal) und III (reversibel eingeschränkt) nach der oben beschriebenen Klassifikation entsprach.

Da die diastolische Funktion der Gruppe der Verstorbenen somit den gleichen Stadien II und III der Gruppe der Überlebenden (durchschnittliches E:A Verhältnis von $1,8 \pm 1,4$; DT $152 \pm 26,1$ ms) zuzuordnen war, und auch die einzelnen diastolischen Parameter zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ergaben, ist die diastolische Funktion bei im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten nicht als ursächlich auffällig für einen früheren Todeseintritt einzuordnen.

Zusammenfassend lässt sich aus dem bisherigen Vergleich der Gruppen verstorbener und überlebender Patienten die Schlussfolgerung ziehen, dass globale und insbesondere regional-septale Funktionsstörungen einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf das Überleben nach Herztransplantation haben. Auch Patienten mit höherem Alter zum Zeitpunkt der Transplantation sollten im Rahmen der echokardiographischen Nachsorge entsprechende Berücksichtigung finden, da sie in der Gruppe der Verstorbenen überrepräsentiert sind.

4.1.4 Interpretation der Trikuspidalinsuffizienz

Die Trikuspidalinsuffizienz (TI) wird häufig direkt nach der Herztransplantation beobachtet, aber es ist wenig bekannt über ihren Langzeitverlauf [68].

Im Münsteraner Kollektiv zeigten im Verlauf von 10 Jahren 57% der aggregierten Daten eine TI. Bei 47% ließ sich eine leichte TI, bei 8,5% eine mittelgradige und bei 1,5% eine höhergradige TI nachweisen. In der bisher veröffentlichten Literatur lassen sich teilweise ähnliche Ergebnisse finden, jedoch sind die meisten dieser Daten über einen Zeitraum von weniger als 10 Jahren entstanden. Chan et al. [11] fanden bei 336 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren 27% mit einer mittelgradigen und 7% mit einer höhergradigen TI. Williams et al. [67] berichten von einer 32%igen Prävalenz für eine mittel- bis höhergradige TI bis zu 4 Jahre nach Herztransplantation. In einer Studie von Huddleston et al. [34] fand man über eine mittlere Periode von 4,2 Jahren bei 10,4% der Patienten eine mittelgradige und bei 10,9% eine schwergradige TI. Bei der Betrachtung der Häufigkeitsentwicklung im 10jährigen Langzeitverlauf (Diagramm 9) war nach dem postoperativen Höhepunkt eine stetige Abnahme der Prävalenz der TI für das Münsteraner Kollektiv zu verzeichnen; im 10. Jahr nach HTX wurde der Tiefpunkt erreicht. Diese Abnahme betraf sowohl die leichte als auch die mittelgradige TI.

Für einen adäquaten Vergleich mit den Daten von Wilhelmi et al. [66] wurden auf Grund der in der vorliegenden Studie so deutlichen Prävalenzabnahme der TI bis zum 10. Jahr nach HTX aus dem Münsteraner Datensatz ebenfalls nur die TI-Häufigkeiten des 10. Jahres nach HTX gewählt. Ferner unterteilten Wilhelmi et al. [66] die Trikuspidalinsuffizienz in 4 Schweregrade. Wenn man die beiden ersten Grade (20% + 33%) in der Studie von Wilhelmi [66] als „leichte TI“ zusammenfaßt, Grad III (15%) als „mittelgradig“ und Grad IV (6%) als „schwergradig“ ansieht, sind diese Ergebnisse sehr unterschiedlich zu jenen aus Münster. Hier wurde eine leichtgradige TI bei nur 6,4%, eine mittelgradige TI bei 1,6% und die schwergradige TI bei 0,5% der aggregierten Daten 10 Jahre nach HTX nachgewiesen (Diagramm 9). Dabei ist zu berücksichtigen, dass den 65 Patienten der Wilhelmi-Studie [66] nur 16 Patienten aus Münster gegenüberstehen, die 10 Jahre nach der Transplantation überlebt haben.

Hinsichtlich des Langzeitverlaufs werden in der Literatur verschiedene Ursachen für die Entwicklung und den Verlauf der Trikuspidalinsuffizienz kontrovers diskutiert. Viele Studien [4;11] gehen jedoch von einer multifaktoriellen Ätiologie bei der Entstehung der TI aus. So lassen sich folgende Faktoren in Erwägung ziehen:

Die gängigste Erklärung für die Entstehung einer TI ist die Komplikation eines Papillarmuskelabrisses oder einer Klappenschädigung während einer mittels Rechtsherzkatheter durchgeführten diagnostischen Biopsie. Dabei spielt v.a. auch die hohe Frequenz dieser Untersuchung in den ersten 2 Jahren nach HTX eine große Rolle [7;25;34;51;64;67].

Die atriale Anastomose nach Lower and Shumway [40], welche einen großen rechten Vorhof und eine abnormale Geometrie des Trikuspidalklappenringes verursachen kann, ist eine weitere Ursache für die Entwicklung einer TI [15;34;39].

Wichtig zu nennen ist auch die Anzahl der schweren behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktionen mit entzündlicher Infiltration des rechten Ventrikels und den damit verbundenen restriktiven Störungen, die einen nicht rechtzeitigen Schluss der Trikuspidalklappe zur Folge haben können [17].

Die pulmonale Hypertension und damit verbundene rechtsventrikuläre Schädigung kann zu einer Dilatation des rechten Ventrikels oder des Trikuspidalklappenringes mit der Folge einer TI führen. In der gesunden Bevölkerung ist ein Pulmonalarteriendruck ab 55 mmHg mit einer funktionellen TI verbunden. Verschiedene Autoren kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Assoziation zwischen Pulmonalarteriendruck vor der Transplantation und der Entwicklung einer höhergradigen Trikuspidalinsuffizienz nach HTX [25;26;34;38].

Hosenpud et al. [33] berichten von einer reversiblen rechtsventrikulären Funktionsstörung in den ersten Monaten nach Herztransplantation, die sie auf ein interstitielles Ödem zurückführen. Zwei Jahre nach Transplantation sollen sich sowohl die rechtsatrialen Druckverhältnisse als auch die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion und die diastolische Füllung stabilisiert haben.

Für das Münsteraner Kollektiv ist schwer zu beurteilen, welche dieser Faktoren die größte Rolle für die Entstehung und den Verlauf der TI spielten, aber die hohe Prävalenz unmittelbar nach HTX und ihre konstante Abnahme im Langzeitverlauf

lassen eine Verbindung zur durchschnittlich abnehmenden Biopsiehäufigkeit zu. Einige Längsschnittuntersuchungen in der Literatur [13;18] weisen darauf hin, dass lediglich in der ersten Zeit nach HTX mit einer Zunahme der Trikuspidalinsuffizienz gerechnet werden muss, und sich die Situation später stabilisiert. Diese Meinung wird durch andere Autoren [4;28] unterstützt, bei denen für die Untersuchung der TI besonders die beiden ersten Jahre nach HTX im Vordergrund standen, da die Frequenz der Biopsien mittels Rechtsherzkatheter in dieser Zeit am höchsten war. Als Gegenteil hierzu steht die Untersuchung von Chan et al. [11], bei der mittels der Analyse nach Cutler-Ederer [14] eine konstante Zunahme der Prävalenz der höhergradigen TI bis 14 Jahre nach HTX dokumentiert wurde.

Der Vergleich der Daten verstorbener mit jenen überlebender Patienten in Bezug auf die Häufigkeit der TI zeigte zwar eine insgesamt niedrigere Prävalenz bei den Verstorbenen, allerdings war ein signifikanter Unterschied zwischen dem Verteilungsmuster der verschiedenen Schweregrade festzustellen. An erster Stelle stand hierbei die deutlich höhere Prävalenz der höhergradigen TI bei den Verstorbenen (Diagramm 11) sowie die im individuellen Verlauf signifikant höhere Anzahl an Abweichungen der Vmax TI von der oberen Normgrenze (3.5.2.1). In der Studie von Chan et al. [11] schien gerade diese höhergradige Ausprägung in Verbindung mit einer sich entwickelnden Einschränkung der rechtsventrikulären Pumpfunktion zu stehen. Ferner zeigten Patienten seines Kollektivs unter der höhergradigen TI Symptome wie periphere Ödeme, Aszites und ansteigende Kreatininwerte, während Patienten mit leichter TI asymptomatisch blieben.

Als Schlussfolgerung aus der eigenen Studie und im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen tritt die Trikuspidalinsuffizienz allgemein nach Herztransplantation auf, wobei die höhergradige TI mit einer signifikant höheren Morbidität assoziiert wird [11], die eine ebenso erhöhte Letalität nicht ausschließen lässt.

4.1.5 Interpretation der Mitralinsuffizienz

Mittels Dopplerechokardiographie ließ sich auch im linken Vorhof ein Rückstrom von Blut nachweisen. Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) trat in der Analyse bei insgesamt 34% der aggregierten Daten auf, wobei der größte Anteil von der leichtgradigen MI (32%) gebildet wurde. Nur 2% zeigten eine mittelgradige MI.

Im 10jährigen Verlauf kam es vor allem bei der leichtgradigen MI zu einer konstanten Abnahme (Diagramm 13). Der Verlauf der mittelgradigen MI zeigte keine relevanten Schwankungen.

Im 10. Jahr nach HTX erreichte die leichtgradige MI im Münsteraner Gesamtkollektiv eine Prävalenz von nur noch 5,9%. In der Studie von Wilhelmi et al. [66] trat die leichtgradige MI mit einer 3-fach größeren Häufigkeit (18,5%) auf. Die mittelgradige MI hingegen wurde in der Studie von Wilhelmi [66] mit einer Prävalenz von 1,5% angegeben; in Münster wurde dieser Schweregrad nicht nachgewiesen. Das nach 10 Jahren derart unterschiedliche Auftreten der MI in den beiden zu vergleichenden Kollektiven könnte unter anderem durch Unterschiede in der Anastomosentechnik im Vorhofbereich zu erklären sein.

Stevenson et al. [59] fanden heraus, dass die Geometrie des linken Vorhofes nach der Transplantation eine große Rolle in Bezug auf die Entstehung einer Mitralinsuffizienz spielt. In dieser Publikation wird von einem erhöhten Auftreten einer linksatrialen Dilatation nach HTX berichtet, welche auch ohne sonstige Störungen des Mitralklappenapparates oder der linksventrikulären Funktion zu einer Insuffizienz führen kann.

Akasaka et al. hingegen [2] zeigten anhand 50 herz-lungentransplantierte Patienten sowie eines Vergleichskollektivs ohne Transplantation, dass Trikuspidal-, Mitral- und Pulmonalregurgitationen bei Herz-Lungentransplantierten nicht signifikant häufiger auftraten als im Vergleichskollektiv von Gesunden. Jedoch stellte sich für die transplantierten Patienten ein signifikant höherer Schweregrad einer entsprechenden AV-Regurgitation gegenüber dem Vergleichskollektiv heraus. Somit galt nicht die Häufigkeit, sondern der Schweregrad einer AV-Klappen-Regurgitation als Korrelat zu einer Transplantation.

Diese Erkenntnis lässt sich nur begrenzt auf das Münsteraner Kollektiv anwenden, zumal kein Vergleichskollektiv ohne Herztransplantation herangezogen wurde. Dennoch zeigte sich beim Vergleich der Daten verstorbener gegenüber überlebender Patienten für die Mitralinsuffizienz in der Gruppe der Verstorbenen eine erhöhte Prävalenz insbesondere des mittleren Schweregrades.

4.1.6 Interpretation der Aorteninsuffizienz

Im Gesamtverlauf der aggregierten Daten war die Aorteninsuffizienz (AI) im ersten Jahr nach HTX mit einer Prävalenz von 7% vertreten; im restlichen Beobachtungszeitraum sank das Auftreten bis zum 10. Jahr nach HTX auf 0,5% ab, wobei die mittelgradige AI ab dem 5. Jahr nach HTX nicht mehr nachzuweisen war. Auch andere Studien [2;12] berichten nach Herztransplantation von einer geringen Prävalenz der AI im Vergleich zu anderen Vitien. Ferner entwickelten hier Patienten mit messbarer AI im Verlauf keine klinische Symptomatik. Die erhöhte Prävalenz in den ersten Jahren nach HTX kann im Zusammenhang mit zunächst höherfrequent durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen stehen, bei denen jeweils der Katheter die Aortenklappe passiert und diese einer erhöhten Stressbelastung ausgesetzt wird. Ebenso bestehen in der postoperativen Phase veränderte anatomische Verhältnisse des eingnähten Transplantatherzens, welche zu einer Verformung der Klappenapparate führen und damit ein Vitium verursachen können. Eine Verbesserung der Klappensysteme im Verlauf erfolgt durch eine Narbendynamik mit fibrotischen Umbaureaktionen und Anpassung an die veränderte Geometrie des Herzens. Eine weitere Begründung für die im Verlauf abnehmende Häufigkeit der AI ist auch die Tatsache, dass es sich bei den länger überlebenden Patienten nach HTX um eine Gruppe handelt, die – im Hinblick auf eine langjährig gute Transplantatfunktion – von multifaktoriell günstigen Bedingungen profitiert.

4.2 Fazit und Aussichten

In dieser Arbeit wurde nach unserer Kenntnis die bisher größte veröffentlichte Datenbank zum dopplerechokardiographischen Langzeitverlauf orthotop herztransplantierte Patienten aufgebaut und analysiert. Sie soll innerhalb eines großen Projektes der Medizinischen Klinik C - Kardiologie und Angiologie - des Universitätsklinikums

Münster als weitere Grundlage für die Evaluierung der Wertigkeit der Echokardiographie im Hinblick auf die nichtinvasive Diagnostik dienen. Um die Methodenevaluierung zu vervollständigen, werden Korrelationen der in dieser Arbeit erfassten Echobefunde zu koronarangiographischen Daten, Biopsien bei Abstoßungsreaktionen, sowie zu Myokard-SPECT-Untersuchungen desselben Patientenkollektivs in anderen Arbeiten erfolgen.

Die für die vorliegende Arbeit angefangene und bis zum Jahr 2002 abgeschlossene Datenbank sollte für weitere Methodenvergleiche fortwährend auf einen aktuellen Stand gebracht werden. Dadurch würde die Validität der Daten des Patienten- bzw. Echokollektivs zunehmen, und sowohl die Länge des Beobachtungszeitraumes als auch die Kollektivgröße bisher veröffentlichter Studien zu diesem Thema übertroffen werden. Ferner sollten umfassende, u.a. fortschrittsbedingte Änderungen der Therapie (z.B. Immunsuppression) und die ständig erneuerte Gerätetechnik im Verlauf über Jahrzehnte Berücksichtigung finden.

Seit 1992 wird die Dopplerechokardiographie im UKM Münster in der Nachsorge herztransplantierten Patienten eingesetzt. Durch den langen Beobachtungszeitraum und die u.a. ständig fortschreitende Entwicklung neuer Gerätetechniken ergeben sich retrospektiv einige Nachteile bezüglich der aufgebauten Datenbank. Neuere Parameter aus dem Bereich des Gewebedopplers oder des Strain-Rate-Imagings konnten erst seit kurzem erfasst werden und sollten im weiteren Aufbau der Datenbank Berücksichtigung finden. Die unterschiedlichen Gerätegenerationen führten zu einer ständigen Verbesserung der Schallqualität, wodurch sich jedoch die Reliabilität der Untersuchungsergebnisse verschlechterte. Hierneben führte die in Münster geübte Praxis der Rotation der im echokardiographischen Bereich eingesetzten Assistenten zu einer erhöhten Schwankungsbreite der erhobenen Befunde.

In Kenntnis dieser Schwächen sollen vorhandene Stärken der Datenbank gleichermassen Erwähnung finden. Neben der Größe des Patientenkollektivs ist besonders der lange Beobachtungszeitraum von einer Dekade mit lückenloser Dokumentation der erhobenen Echobefunde hervorzuheben. Diese Tatsache ermöglichte, ebenso wie ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll, valide Aussagen v.a. zum Langzeitverlauf der Transplantatherzen.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit geht hervor, dass für eine Risikostratifizierung herztransplantiertter Patienten innerhalb der echokardiographischen Nachsorge als langfristig prognostische Parameter besonders globale/regionale linksventrikuläre Kontraktionsstörungen sowie Insuffizienzen der Trikuspidal- und Mitralklappe beachtet werden müssen, da sie im Beobachtungszeitraum des Münsteraner Kollektivs einen hohen prädiktiven Wert für das Überleben zeigten. Für eine sensitivere Analyse dieser Parameter sollten v.a. die neueren Gerätegenerationen mit Tissue-Doppler-Imaging-Verfahren und Doppler- und 2D-Strain-Rate-Imaging zur Anwendung kommen, die eine zeitlich hochauflösendere und sensitivere Erfassung von Störungen des kardialen Bewegungsablaufes ermöglichen.

Alle echokardiographischen Untersuchungen erlauben eine nichtinvasive Echtzeitbetrachtung des Herzens und können seriell ohne bedenklich biologische Nachteile beliebig oft wiederholt werden. Nach unserer Erfahrung handelt es sich um ein Verfahren, welches von den Patienten uneingeschränkt akzeptiert wird. Im Rahmen weiterer Studien mit dem Münsteraner Kollektiv herztransplantiertter Patienten bleibt abzuwarten, ob die Dopplerechokardiographie in der Nachsorge ihre bisher beschriebene hohe Wertigkeit [21;32] bestätigt und ggf. invasive Diagnostik reduzieren oder sogar vermeiden kann.

5 Literaturverzeichnis

- [1] American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-dimensional Echocardiograms (1989) Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-367
- [2] Akasaka T, Lythall DA, Kushwaha SS, Yoshida K, Yoshikawa J, Yacoub MH (1990) Valvular regurgitation in heart-lung transplant recipients: a Doppler color flow study. *J Am Coll Cardiol* 15: 576-581
- [3] Aziz T, Saad RA, Burgess M, Yonan N, Hasleton P, Hutchinson IV (2001) Transforming growth factor beta and myocardial dysfunction following heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 20: 177-186
- [4] Aziz TM, Burgess MI, Rahman AN, Campbell CS, Deiraniya AK, Yonan NA (1999) Risk factors for tricuspid valve regurgitation after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 68: 1247-1251
- [5] 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: 1271-1274
- [6] Bellenger NG, Marcus NJ, Davies C, Yacoub M, Banner NR, Pennell DJ (2000) Left ventricular function and mass after orthotopic heart transplantation: a comparison of cardiovascular magnetic resonance with echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 19: 444-452
- [7] Braverman AC, Coplen SE, Mudge GH, Lee RT (1990) Ruptured chordae tendineae of the tricuspid valve as a complication of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *Am J Cardiol* 66: 111-113
- [8] Bunzel B, Laederach-Hofmann K, Grimm M (2002) Survival, clinical data and quality of life 10 years after heart transplantation: a prospective study. *Z Kardiol* 91: 319-327
- [9] Burgess MI (2003) The role of echocardiography in evaluation of the cardiac transplant recipient. *Minerva Cardioangiol* 51: 677-987
- [10] Carrel A, Guthrie CC (1905) The transplantation of veins and organs. *Am J Med* 10: 2001
- [11] Chan MC, Giannetti N, Kato T, Kornbluth M, Oyer P, Valantine HA, Robbins RC, Hunt SA (2001) Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 20: 709-717

- [12] Cladellas M, Oriol A, Caralps JM (1994) Quantitative assessment of valvular function after cardiac transplantation by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 73: 1197-1201
- [13] Corcos T, Tamburino C, Leger P, Vaissier E, Rossant P, Mattei MF, Daudon P, Gandjbakhch I, Pavie A, Cabrol A (1988) Early and late hemodynamic evaluation after cardiac transplantation: a study of 28 cases. *J Am Coll Cardiol* 11: 264-269
- [14] Cutler SJ, Ederer F (1958) Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis* 8: 699-712
- [15] De Simone R, Lange R, Sack RU, Mehmanesh H, Hagl S (1995) Atrioventricular valve insufficiency and atrial geometry after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 60: 1686-1693
- [16] Devereux RB, Reichek N (1977) Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55: 613-618
- [17] Di Sesa VJ, Masetti P, Diaco M, Schoen F, Marsh JD, Cohn LH (1991) The mechanism of heart failure caused by cardiac allograft rejection. *Thorac Cardiovasc Surg* 101: 446-449
- [18] Dietz RR, Patton DD, Copeland JG, McNeill GC (1986) Characteristics of the transplanted heart in the radionuclide ventriculogram. *J Heart Transplant* 5: 113-121
- [19] Flachskamp FA (2002) *Praxis der Echokardiographie. Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [20] Fraund S, Pethig K, Franke U, Wahlers T, Harringer W, Cremer J, Fieguth HG, Oppelt P, Haverich A (1999) Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? *Heart* 82: 47-51
- [21] Gallo P, Agozzino L, Angelini A, Arbustini E, Bartoloni G, Bernucci P, Bonacina E, Bosman C, Catani G, di Gioia C, Giordana C, Leone O, Motta T, Pucci A, Rocco M (1997) Causes of late failure after heart transplantation: a ten-year survey. *J Heart Lung Transplant* 16: 1113-1121
- [22] Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, Grayburn PA, Katz AS, Keller AM, Kerber RE, Khandheria BK, Klein AL, Lang RM, Pierard LA, Quinones MA, Schnittger I (2002) Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 15: 275-290

- [23] Gislason GH, Gadsboll N, Quinones MA, Kober L, Seibaek M, Burchardt H, Torp-Pedersen C (2006) The reliability of echocardiographic left ventricular wall motion index to identify high-risk patients for multicenter studies. *Echocardiography* 23: 1-6
- [24] Hardy JD, Kurrus FD, Chavez CM, Neely WA, Eraslan S, Turner MD, Fabian LW, Labecki TD (1964) Heart transplantation in man. Developmental studies and report of a case. *JAMA* 188: 1132-1140
- [25] Hausen B, Albes JM, Rohde R, Demertzis S, Mugge A, Schäfers HJ (1995) Tricuspid valve regurgitation attributable to endomyocardial biopsies and rejection in heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 59: 1134-1140
- [26] Haverich A, Albes JM, Fahrenkamp G, Schäfers HJ, Wahlers T, Heublein B (1991) Intraoperative echocardiography to detect and prevent tricuspid valve regurgitation after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 5: 41-45
- [27] Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE (1980) Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 62: 212-217
- [28] Herrmann G, Simon R, Haverich A, Cremer J, Dammenhayn L, Schäfers HJ, Wahlers T, Borst HG (1989) Left ventricular function, tricuspid incompetence, and incidence of coronary artery disease late after orthotopic heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 3: 111-117
- [29] Hetzer R, Albert W, Hummel M, Pasic M, Loebe M, Warnecke H, Haverich A, Borst HG (1997) Status of patients presently living 9 to 13 years after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 64: 1661-1668
- [30] Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, Borges AC, ten Cate F, Firsichke C, Lafitte S, Al Saadi N, Kuntz-Hehner S, Horstick G, Greis C, Engelhardt M, Vanoverschelde JL, Becher H (2006) Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 47: 121-128
- [31] Hornberger J, Best J, Geppert J, McClellan M (1998) Risks and costs of end-stage renal disease after heart transplantation. *Transplantation* 66: 1763-1770
- [32] Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ (1998) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 17: 656-668

- [33] Hosenpud JD, Pantely GA, Morton MJ, Wilson RA, Norman DJ, Cobanoglu AM, Starr A (1990) Lack of progressive "restrictive" physiology after heart transplantation despite intervening episodes of allograft rejection: comparison of serial rest and exercise hemodynamics one and two years after transplantation. *J Heart Transplant* 9: 119-123
- [34] Huddleston CB, Rosenbloom M, Goldstein JA, Pasque MK (1994) Biopsy-induced tricuspid regurgitation after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 57: 832-836
- [35] Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME (1989) The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *J Heart Transplant* 8: 349-359
- [36] Juffe A, Rodriguez MA, Caputo E, Cuenca J, Crespo M (2003) Long-term results of cardiac transplantation. *J Card Surg* 18: 183-189
- [37] Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE (2004) A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 17: 290-297
- [38] Lewen MK, Bryg RJ, Miller LW, Williams GA, Labovitz AJ (1987) Tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 59: 1371-1374
- [39] Leyh RG, Jahnke AW, Kraatz EG, Sievers HH (1995) Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 59: 1495-1500
- [40] Lower RR, Shumway NE (1960) Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 11: 18-19
- [41] Moltzahn S, Zeydabadinejad M (1992) Ein- und zweidimensionale Echokardiographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- [42] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M (1996) Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 335: 1933-1940
- [43] Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M (1984) Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311: 699-705
- [44] Opolski G, Stanislawska J, Gorecki A, Swiecicka G, Torbicki A, Kraska T (1997) Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 20: 337-340

- [45] Pellett AA, Tolar WG, Merwin DG, Kerut EK (2005) Doppler aliasing. *Echocardiography* 22: 540-543
- [46] Pescovitz MD, Conti D, Dunn J, Gonwa T, Halloran P, Sollinger H, Tomlanovich S, Weinstein S, Inokuchi S, Kiberd B, Kittur D, Merion RM, Norman D, Shoker A, Wilburn R, Nicholls AJ, Arterburn S, Dumont E (2000) Intravenous mycophenolate mofetil: safety, tolerability, and pharmacokinetics. *Clin Transplant* 14: 179-188
- [47] Pethig K, Besser K, Heublein B, Wahlers T, Harringer W, Haverich A (1999) Coronary vasculopathy after heart transplantation--effect of temporal onset, severity and progression on long-term prognosis. *Z Kardiol* 88: 498-506
- [48] Pethig K, Dengler TJ, Mohacsi P, Deng MC, Wahlers T (2000) Long-term management after heart transplantation--an assessment of current status. *Z Kardiol* 89: 93-99
- [49] Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA (2002) Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 15: 167-184
- [50] Rector TS, Ormaza SM, Kubo SH (1993) Health status of heart transplant recipients versus patients awaiting heart transplantation: a preliminary evaluation of the SF-36 questionnaire. *J Heart Lung Transplant* 12: 983-986
- [51] Reddy SC, Rath GA, Ziady GM, Matesic C, Kormos R (1993) Tricuspid flail leaflets after orthotopic heart transplant: a new complication of endomyocardial biopsy. *J Am Soc Echocardiogr* 6: 223-226
- [52] Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58: 1072-1083
- [53] Scheld HH, Deng MC, Hammel D, Schmid C (2001) Leitfaden Herztransplantation. Steinkopff-Verlag Darmstadt
- [54] Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 2: 358-367

- [55] Schwitter J, De Marco T, Globits S, Sakuma H, Klinski C, Chatterjee K, Parmley WW, Higgins CB (1999) Influence of felodipine on left ventricular hypertrophy and systolic function in orthotopic heart transplant recipients: possible interaction with cyclosporine medication. *J Heart Lung Transplant* 18: 1003-1013
- [56] Shum-Tim D, Pelletier MP, Latter DA, De Varennes BE, Morin JE (1999) Transplantation versus coronary artery bypass in patients with severe ventricular dysfunction. Surgical outcome and quality of life. *J Cardiovasc Surg* 40: 773-780
- [57] Shumway NE, Lower RR, Stofer RC (1966) Transplantation of the heart. *Adv Surg* 2: 265-284
- [58] Stetson SJ, Perez-Verdia A, Mazur W, Farmer JA, Koerner MM, Weilbaeher DG, Entman ML, Quinones MA, Noon GP, Torre-Amione G (2001) Cardiac hypertrophy after transplantation is associated with persistent expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 104: 676-681
- [59] Stevenson LW, Dadourian BJ, Kobashigawa J, Child JS, Clark SH, Laks H (1987) Mitral regurgitation after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 60: 119-122
- [60] Takeuchi M, Otani S, Weinert L, Spencer KT, Lang RM (2006) Comparison of contrast-enhanced real-time live 3-dimensional dobutamine stress echocardiography with contrast 2-dimensional echocardiography for detecting stress-induced wall-motion abnormalities. *J Am Soc Echocardiogr* 19: 294-299
- [61] 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
- [62] 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
- [63] Thompson ME (1983) Selection of candidates for cardiac transplantation. *Heart Transplantation* 3: 24-31
- [64] Tucker PA, Jin BS, Gaos CM, Radovancevic B, Frazier OH, Wilansky S (1994) Flail tricuspid leaflet after multiple biopsies following orthotopic heart transplantation: echocardiographic and hemodynamic correlation. *J Heart Lung Transplant* 13: 466-472
- [65] von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM, Reichart B, Erdmann E (1993) Long-term myocardial function after heart transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 41: 156-162

- [66] 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
- [67] Williams MJ, Lee MY, Disalvo TG, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Semigran MJ (1996) Biopsy-induced flail tricuspid leaflet and tricuspid regurgitation following orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 77: 1339-1344
- [68] Williams MJ, Lee MY, Disalvo TG, Dec GW, Semigran MJ, Levine RA, Picard MH (1997) Tricuspid regurgitation and right heart dimensions at early and late follow-up after orthotopic cardiac transplantation. *Echocardiography* 14: 111-118
- [69] Wink K (2000) The treatment of chronic heart failure by drugs. *J Clin Basic Cardiol* 3: 163-166

6 Lebenslauf

7 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld für die Möglichkeit des Forschens in ihren Kliniken bedanken.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. med. Jörg Stypmann sowohl für die jederzeit gewährte freundliche Betreuung in der HTX-Ambulanz als auch für die wertvollen Anregungen bei der Bearbeitung des Themas aussprechen.

Bei der Klinik und Poliklinik C, Kardiologie und Angiologie, des Universitätsklinikums Münster möchte ich mich für den allzeit gewährten EDV-Zugang zur Erstellung meiner Datenbank bedanken.

Alle echokardiographischen Bilder in dieser Arbeit wurden mit freundlicher Genehmigung des Echolabors der Klinik und Poliklinik C des UKM zur Verfügung gestellt.

Ebenfalls besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Dipl.-Stat. Joachim Gerß aus dem Institut für Medizinische Informatik und Biomathematik für die zahlreichen Stunden der Beratung und Hilfe bei der Datenstrukturierung und –auswertung.

Dank gilt auch Dipl.-Psych. Eva Wenzel, Dr. med. Andrej Tschugunow und Dr. med. Sebastian Schmeil für die vielen Hilfestellungen bei teilweise aussichtslosen EDV-Problemen.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern Jörg und Silke, dass sie mir verständnisvoll die für diese Arbeit notwendigen Freiräume gewährt haben.

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AI	Aorteninsuffizienz
ASE	American Society of Echocardiography
AST	Aortenstenose
AV	atrioventrikulär
CW	kontinuierliche Dopplertechnik (engl: continuous wave)
DCM	Dilatative Cardiomyopathie
DT	Dezelerationszeit
EF	Ejektionsfraktion / Auswurffraktion des linken Ventrikels
EKG	Elektrokardiogramm
FDE	Farbdoppler-Echokardiographie
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
FS	Fractional Shortening / Verkürzungsfraktion des linken Ventrikels
HTX	Herztransplantation
Hz	Hertz
ISHLT	International Society of Heart & Lung Transplantation
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	interventrikuläres Septum
KHK	koronare Herzerkrankung
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LVHW	linksventrikuläre Hinterwand
LVM	linksventrikuläre Masse
Mhz	Megahertz
MI	Mitralinsuffizienz
n	Anzahl der Patienten
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannt

p	statistische Wahrscheinlichkeit
PRV _{sys}	systolischer Spitzendruck im rechten Ventrikel
PW	gepulste Dopplertechnik (engl: pulsed wave)
RV	rechter Ventrikel
Seg	Segment
s.o.	siehe oben
SRI	Strain-Rate-Imaging
TDI	Tissue-Doppler-Imaging
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVP	Transplantatvaskulopathie
UKM	Universitätsklinikum Münster
v.a.	vor allem
VmaxAo	maximale systolische Flussbeschleunigung über der Aortenklappe
VmaxTI	maximale Geschwindigkeit des transtrikuspidalen Rückflusses über der Trikuspidalklappe
Ø	durchschnittlich
<	unter
>	über
z.B.	zum Beispiel