

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

DISSERTATION

Vergleichende morphologische und klinische Untersuchungen
zur kardialen Transplantatvaskulopathie
nach mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Eleonore Johanna Knoblich

aus Dortmund

Datum der Promotion: 6. März 2020

Für meine lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung.....	11
Abstract.....	13
1 Einleitung	15
1.1 Chronische Herzinsuffizienz	15
1.2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz.....	20
1.3 Herztransplantation	23
1.4 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung	28
1.5 Transplantatvaskulopathie	33
2 Zielsetzung.....	36
3 Material und Methoden	38
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	38
3.2 Patientenkollektiv	38
3.3 Myokardbiopsie	39
3.4 Histologie	39
3.5 Messungen	40
3.5.1 Zellvermessung.....	41
3.5.2 Zellkernmessung.....	43
3.5.3 Fibrose- und Narbenmessung	44
3.5.4 Rechtsherzkatheter-Druckmessung.....	47
3.6 Statistik.....	47
4 Ergebnisse	49
4.1 Klinische und paraklinische Daten	49
4.2 Pathologische Untersuchungen: Histologie und Morphometrie des Myokards	55
4.2.1 Koronararterien und Herzmuskelzellen.....	61

4.2.2	Fibrose- und Narbenmessungen	77
4.3	Mortalität	84
5	Diskussion	88
5.1	Diskussion der methodischen Aspekte	88
5.2	Diskussion der morphologischen Ergebnisse	89
6	Literaturverzeichnis	105
	Anhang: Abbildungen und Tabellen.....	121
	Eidesstattliche Versicherung	126
	Lebenslauf.....	127
	Publikationsliste	128
	Danksagung.....	129

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Coronar-Venöser Bypass
AHA	American Heart Association
AMR	Acute Antibody-Mediated Rejection
BMI	Body-Mass-Index
BTR	Bridge-to-Recovery
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
DT	Destination Therapy
HE	Hämatoxylin-Eosin
HI	Herzinsuffizienz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HLA	Human Leucocyte Antigen
HM II	Heart Mate II
HTx	Herztransplantation
HW	HeartWare
IKMP	Ischämische Kardiomyopathie
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVAD	Linksherzunterstützungssystem
MCS	Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung
MHC	Major Histocompatibility Complex
NT	Nicht-Transplantabel
NYHA	New York Heart Association
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PH	Pulmonale Hypertonie
PRA	Panel Reactive Antibodies
SPSS	Statistik Analyse Software
TVP	Transplantatvaskulopathie
VAD	Ventricular Assist Device

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fibrose- und Narbenareal	17
Abbildung 2: Darstellung der Verzweigung der Kardiomyozyten	18
Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Darstellung einer Kardiomyozytenverzweigung	18
Abbildung 4: Myokardhyperämie.....	20
Abbildung 5: Herz-, Herz/Lungen- und Lungentransplantationen 1986-2012 am DHZB.....	24
Abbildung 6: Quilty I.....	26
Abbildung 7: Quilty II	27
Abbildung 8: Berlin Heart-EXCOR® Adult	29
Abbildung 9: Thoratec - HeartMate II®	30
Abbildung 10: INCOR®.....	31
Abbildung 11: HeartWare®	31
Abbildung 12: Zusammenhang des Anschnittwinkels und der gemessenen Strecke	41
Abbildung 13: Histologie – Zellvermessung Queranschnitt.....	42
Abbildung 14: Histologie - Zellvermessung Längsanschnitt.....	43
Abbildung 15: Fibrose- und Narbenmessung I : Fibrose und Narbenareal.....	44
Abbildung 16: Fibrose- und Narbenmessung II: Erkennen des Fibrose- und Narbenareals.....	45
Abbildung 17: Fibrose- und Narbenmessung III: Erkennen des Fibrose- und Narbenareals.....	45
Abbildung 18: Fibrose- und Narbenmessung IV: Erkennen der Narbenareale.....	46
Abbildung 19: Ausgabediagramm der Fibrosemessung einer Biopsieprobe	47
Abbildung 20: Zeitpunkte der Herztransplantationen des Gesamtkollektivs, DHZB 1986-2011	49
Abbildung 21: Geschlechterverteilung der ≥ 18 -jährigen Patienten	50
Abbildung 22: Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektivs.....	50
Abbildung 23: Verteilung der Patienten in die Gruppen VAD und non-VAD prä HTx	51
Abbildung 24: Alter der Patienten bei HTx in der VAD- und non-VAD-Gruppe.....	52
Abbildung 25: Dauer der mechanischen Kreislaufunterstützung	53
Abbildung 26: Diagnose Herzinsuffizienz des Patientenkollektivs.....	54
Abbildung 27: BMI unterteilt nach VAD/non-VAD	55
Abbildung 28: Zellkernmorphologie: Kardiomyozyten Zellkern-Äquatorial-Durchmesser	56
Abbildung 29: Zellkernmorphologie: Kardiomyozyten Zellkernfläche	57

Abbildung 30: Zusammenhang Makro-TVP und Mikro-TVP	65
Abbildung 31: Zusammenhang einer Mikro-TVP bei VAD/non-VAD	67
Abbildung 32: Zusammenhang einer Makro-TVP bei VAD/non-VAD	68
Abbildung 33: Zusammenhang einer Makro-TVP und Mikro-TVP bei VAD/non-VAD	69
Abbildung 34: Verteilung PAP-Mittelwerte bei VAD/non-VAD	72
Abbildung 35: Mikro-TVP II: konzentrische Einengung des Lumens bis zur nahezu vollständigen Obliteration.....	76
Abbildung 36: Fibroseanteil in Relation zum Einsatz einer Kreislaufunterstützung (VAD, non-VAD) und unterteilt in Altersklassen.....	82
Abbildung 37: Verteilung: Mittelwerte für den Anteil an Fibrose und Narben zu der Dauer der Kreislaufunterstützung in Tagen	84
Abbildung 38: Ischämiezeit <4h und ≥4 h	84
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Analyse des Kollektivs nach Ischämiezeit < 4 h und ≥ 4 h.	85
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Analyse des Kollektivs der VAD- und non-VAD-Gruppe. ...	86
Abbildung 41: Darstellung des Gesamtpatientenkollektivs	121
Abbildung 42: Verteilung PA-Mittelwerte prä & post HTx.....	123

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ACCF/AHA und NYHA	16
Tabelle 2: Einteilung der pulmonalen Hypertonie, modifiziert in Anlehnung an die Klassifikation der Konferenz in Nizza 2013	21
Tabelle 3: Parameter der Druck- und Widerstandswerte bei Rechtsherzkathetermessungen	22
Tabelle 4: ISHLT-Abstoßungsklassifikation 2004/1990	25
Tabelle 5: Darstellung der Stadien der antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen	28
Tabelle 6: Modifizierte Darstellung der INTERMACS Stadien I-VII.....	32
Tabelle 7: Ausgabetabelle der Fibrosemessung einer Biopsieprobe.....	46
Tabelle 8: Zeitraum mit VAD-Therapie prä HTx.....	53
Tabelle 9: BMI-Einteilung nach WHO 2000	55
Tabelle 10: Korrelationsanalyse: Kardiomyozytenmorphometrie und Alter und Überlebenszeit nach HTx bis Biopsie.....	56
Tabelle 11: Probenverteilung: pulmonale Hypertonie und Kardiomyozytenmorphometrie	58
Tabelle 12: Signifikanzanalyse: pulmonale Hypertonie und Kardiomyozytenmorphometrie	58
Tabelle 13: Korrelationsanalyse: BMI zur Kardiomyozytenmorphometrieparametern	59
Tabelle 14: Probenverteilung: Abstoßungen nach ISHLT.....	60
Tabelle 15: Probenverteilung: Abstoßungen nach ISHLT nach Unterteilung in VAD/non-VAD.....	60
Tabelle 16: Probenverteilung: Auftreten und Ausprägung eines Quilty	60
Tabelle 17: Probenverteilung: Auftreten und Ausprägung eines Quilty nach Unterteilung in VAD/non-VAD	61
Tabelle 18: Signifikanzanalyse: Abstoßung nach ISHLT und Quilty zu VAD/non-VAD.....	61
Tabelle 19: Probenverteilung: Morphologie der Endothelzelle zu VAD/non-VAD.....	62
Tabelle 20: Probenverteilung: Morphologie der Wanddicke zu VAD/non-VAD.....	63
Tabelle 21: Signifikanzanalyse: Morphologie der Endothelzelle und Wanddicke zu VAD/non-VAD.....	63
Tabelle 22: Signifikanzanalyse: Endothelzelle und Wanddicke zur pulmonalen Hypertonie bei HKU	64
Tabelle 23: Probenverteilung: Mikro-TVP zu VAD/non-VAD	66
Tabelle 24: Probenverteilung: Makro-TVP zu VAD/non-VAD	67
Tabelle 25: Verteilung der Mikro- und Makro-TVP in der VAD-Gruppe	68

Tabelle 26: Verteilung Mikro- und Makro-TVP in der non-VAD-Gruppe	68
Tabelle 27: Probenverteilung und Signifikanzanalyse: Mikro-TVP und VAD/non-VAD zum Zeitintervall zwischen HTx und Biopsieentnahme	69
Tabelle 28: Mittelwerte des Zeitintervalls zwischen HTx und Biopsieentnahme nach Unterteilung der Proben in VAD/non-VAD und Mikro-TVP	70
Tabelle 29: Zeitintervall zwischen HTx und Biopsie nach VAD/non-VAD und Mikro-TVP	70
Tabelle 30: Pulmonalarterielle Drücke prä HTx, 1. HKU post HTx, post HTx der Gesamtprobenverteilung	71
Tabelle 31: Pulmonalarterielle Drücke prä HTx, 1. HKU post HTx, post HTx nach Unterteilung in VAD/non-VAD	71
Tabelle 32: Probenverteilung: PAP prä HTX und post HTX nach VAD/non VAD und bei Mikro-TVP und Makro-TVP	73
Tabelle 33: Signifikanzanalyse: PAP prä HTx, bei 1. HKU und post HTX zu VAD, Makro-TVP und Mikro-TVP	73
Tabelle 34: Pulmonalarterieller Mitteldruck bei VAD-Therapie prä HTx.....	74
Tabelle 35: Ischämiezeit in Minuten.....	74
Tabelle 36: Ischämiezeit <4 h und ≥4 h	75
Tabelle 37: Signifikanzanalyse: Mikro-TVP und Makro-TVP zu VAD/non-VAD.....	75
Tabelle 38: Probenverteilung: Mikro-TVP und Makro-TVP im Zusammenhang zur Dauer der VAD-Therapie.....	76
Tabelle 39: Mittelwerte der Fibrose _{gesamt} der VAD/non-VAD-Gruppe.....	77
Tabelle 40: Mittelwerte der Fibrose _{pur} der VAD/non-VAD-Gruppe.....	78
Tabelle 41: Mittelwerte der Narben der VAD/non-VAD-Gruppe.....	78
Tabelle 42: Signifikanzanalyse: Fibrose _{gesamt} , Fibrose _{pur} und Narben zu VAD/non-VAD	78
Tabelle 43: Korrelationsanalyse: Fibrose _{gesamt} , Fibrose _{pur} und Narben zum Alter bei Biopsieentnahme.....	79
Tabelle 44: Korrelationsanalyse: Fibrose _{gesamt} , Fibrose _{pur} und Narben zum Alter bei Biopsieentnahme nach VAD/non-VAD.....	80
Tabelle 45: Signifikanzanalyse: Fibrose _{gesamt} , Fibrose _{pur} und Narben und Altersklassen und VAD/non-VAD	81
Tabelle 46: Signifikanzanalyse Fibrose _{gesamt} , Fibrose _{pur} und Narben zu Ischämiezeit ≥ 4 h.....	82
Tabelle 47: Korrelationsanalyse: Fibrose _{gesamt} und Narben zur Dauer der VAD-Therapie in Tagen	83
Tabelle 48: Tage nach HTx in der VAD- und non-VAD-Gruppe	86

Tabelle 49: Ischämiezeit bei VAD und non-VAD.....	87
Tabelle 50: Signifikanzen der Kaplan-Meier Analysen.....	87
Tabelle 51: Übersicht der Literaturquellen zur Morphometrie der Kardiomyozyten	122
Tabelle 52: Verteilung der Mittelwerte der Analysen zu Fibrose _{gesamt} und Altersklassen und VAD/non-VAD	124
Tabelle 53: Verteilung der Mittelwerte der Analysen zu Fibrose _{pur} und Altersklassen und VAD/non-VAD	124
Tabelle 54: Verteilung der Mittelwerte der Analysen zu Narbe und Altersklassen und VAD/non-VAD	125

Zusammenfassung

Klinischer Hintergrund:

Die mechanische Kreislaufunterstützung ist eine gängige Therapie zur Überbrückung bis zur Herztransplantation (HTx). Sie führt zu einer Verbesserung der Herzfunktion und zur Reduktion des Lungenwiderstandes. Bei herztransplantierten Patienten mit einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung (MCS) vor HTx ist wenig bekannt über die spätere Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (TVP) und über Veränderungen der Fibrose, Narben oder Kardiomyozyten.

Zielstellung:

Ziel der Arbeit war die Untersuchung von rechtsventrikulären Myokardbiopsien, um den Zusammenhang zwischen mechanischer Kreislaufunterstützung vor einer HTx und der Entwicklung einer TVP sowie histologischen Veränderungen am transplantierten Herzen wie Zellmorphologie und Fibrose- und Narbenbildung zu analysieren.

Methodik:

Von 107 Patienten (21 Frauen, Alter 18-64 Jahre; 86 Männer, Alter 18-64 Jahre), die im Zeitraum 01/2011-12/2011 am Deutschen Herzzentrum Berlin transplantiert worden waren, wurden rechtsventrikuläre Myokardbiopsien untersucht.

Die Schnitte des in Paraffin eingebetteten Gewebes wurden mithilfe konventioneller histologischer Färbeverfahren mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung zum Nachweis einer TVP und Myozytenveränderungen und mit einer Sirius-Rot-Färbung zum Nachweis von Fibrosen und Narben untersucht. Die in den Rechtsherzkatheteruntersuchungen gemessenen pulmonalvaskulären Drücke wurden, sofern Messwerte vorhanden waren, mit einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung prä HTx korreliert. Die Statistik wurde mithilfe von SPSS (Version 20.0.0) mit Chi²-Test und multivariater Analyse vorgenommen.

Ergebnisse:

Eine signifikante Reduktion des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAP_{mittel}) fand sich bei mechanischer Kreislaufunterstützung ($p = 0,026$). Im Durchschnitt betrug der PAP_{mittel} 19,91 ($\pm 9,70$) mmHg in der Gruppe mit mechanischer Herz-Kreislauf-Unter-

stützung (VAD-Gruppe) und $26 (\pm 8,93)$ mmHg in der non-VAD-Gruppe. Ebenso war eine signifikante Reduktion der Mikro-TVP in der VAD-Gruppe ($p = 0,017$) im Vergleich mit der non-VAD-Gruppe nachweisbar. Die TVP-Rate lag in der VAD-Gruppe bei 22,6 % und in der non-VAD-Gruppe bei 48,7 %. Zwischen mechanischer Kreislaufunterstützung vor HTx und histomorphometrischen Veränderungen der Fibrose oder Kardiomyozyten wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden.

Schlussfolgerungen:

Aus den Ergebnissen ließ sich schließen, dass ein mechanisches Herz-Kreislauf-Unterstützungssystem zu einer signifikanten Reduktion des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und dadurch zu einem selteneren Auftreten einer Mikro-Transplantatvaskulopathie führte. Eine signifikante Veränderung bezüglich der Kardiomyozytenmorphometrie oder Entwicklung einer Fibrose konnte nicht beobachtet werden.

Abstract

Clinical background:

Mechanical circulatory support is a common therapy for bridging to heart transplantation (HTx). It leads to an improvement of the heart function and to the reduction of lung resistance. In heart transplant patients with mechanical cardiovascular support (MCS) before HTx, little is known about the later development of transplant vasculopathy (TVP) and changes in fibrosis, scars or cardiomyocytes.

Purpose:

The aim of this work was the investigation of right ventricular myocardial biopsies to analyze the relationship between mechanical circulatory support before HTx and the development of a TVP as well as histological changes in the transplanted heart, such as cell morphology and fibrosis and scar formation.

Methods:

Right ventricular myocardial biopsies were evaluated by 107 patients (21 women aged 18-64 years, 86 men aged 18–64 years) transplanted in the period 01/2011–12/2011 at the German Heart Center Berlin. Sections of paraffin-embedded tissue were examined by conventional histological staining procedures with hematoxylin-eosin staining for detection of TVP and myocyte changes and Sirius Red staining for fibroids and scars. The pulmonary vascular pressures measured in the right ventricular catheterizations were correlated with mechanical cardiovascular support before HTx if measurements were available. Statistics were obtained using SPSS (version 20.0.0) with Chi2 test and multivariate analysis.

Results:

A significant reduction in pulmonary artery mean pressure (PAP agent) was found with mechanical circulatory support ($p = 0.026$). On average, the PAP mean was 19.91 (± 9.70) mmHg in the group with mechanical cardiovascular support (VAD group) and 26 (± 8.93) mmHg in the non-VAD group. Similarly, a significant reduction in micro-TVP was detectable in the VAD group ($p = 0.017$) compared with the non-VAD group. The TVP rate was 22.6% in the VAD group and 48.7% in the non-VAD group. There was no

significant association between mechanical circulatory support before HTx and histomorphometric changes in fibrosis or cardiomyocytes.

Conclusion:

The results suggested that a mechanical cardiovascular support system resulted in a significant reduction of pulmonary artery mean pressure and thereby a reduced incidence of micrograft vasculopathy. A significant change in cardiomyocyte morphometry or development of fibrosis could not be observed.

1 Einleitung

Unter den Herz-Kreislaufkrankungen nimmt die Herzinsuffizienz nach chronisch ischämischer Herzerkrankung und akutem Herzinfarkt in der Liste der zehn häufigsten Todesursachen 2015 in Deutschland den dritten Platz ein. Hiernach starben 47.413 Patienten an den Folgen einer Herzinsuffizienz [1].

Stetig nimmt die Hospitalisationsrate an Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz zu [2, 3]. Für diese Patienten steht als Therapiemöglichkeit oft nur noch die Herztransplantation (HTx) zur Verfügung. Lange Wartelisten führen dazu, dass zunehmend linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme (Left Ventricular Assist Device, LVAD) zur Überbrückung der Wartezeit implantiert werden [4].

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob die Implantation eines VAD vor der orthotopen Herztransplantation Einfluss auf den Erfolg und auf die Entwicklung wesentlicher histopathologischer Mortalitätsursachen wie Transplantatvaskulopathie (TVP), Narben und Fibrosen hat.

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

Typische klinische Symptome der Herzinsuffizienz bilden einen Symptomkomplex aus Dyspnoe, Knöchelödemen oder verminderter Belastbarkeit des Patienten, was durch ein Missverhältnis zwischen benötigter Herzleistung und kardialer Leistungsfähigkeit bedingt ist [5].

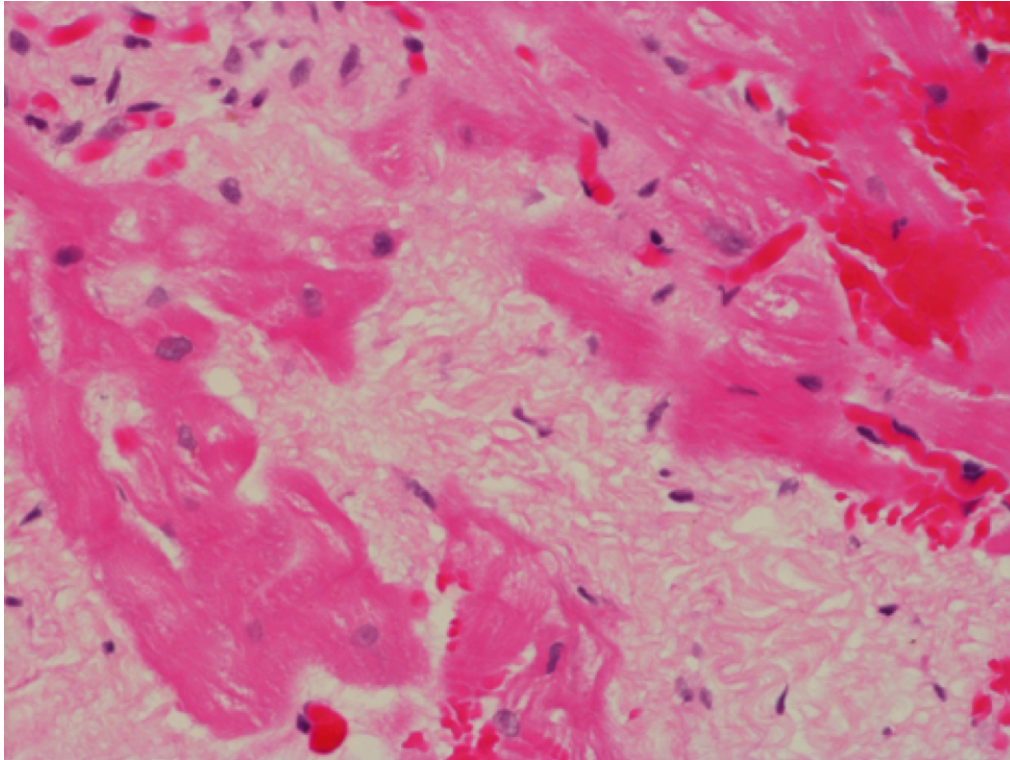
Die Einteilung der Schwere der Herzinsuffizienz erfolgt nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) und der American Heart Association (AHA) in je vier Stadien [6] (Tabelle 1). Im Vergleich zur NYHA-Klassifikation, die sich an den Symptomen und der Belastbarkeit des Betroffenen orientiert, bezieht die AHA-Klassifikation zudem eine strukturelle Veränderung des Herzens in die Klassifizierung der Erkrankung ein.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach ACCF/AHA und NYHA [6]

NYHA		ACCF/AHA	
Stadium		Stadium	
		A	hohes Risiko für HI, aber ohne strukturelle Herzerkrankung oder Symptomen für eine HI
I	keine Symptome der HI oder Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei normaler Belastung	B	Strukturelle Herzerkrankung, aber ohne Zeichen oder Symptome einer HI
II	mäßige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Symptome der HI bei normaler körperlicher Belastbarkeit. Keine Symptome in Ruhe.	C	Strukturelle Herzerkrankung mit wiederkehrenden Symptomen
III	deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Symptome der HI schon bei leichter körperlicher Belastung		
IV	Symptomatische HI bereits in Ruhe. Kaum Belastbarkeit bei leichter körperlicher Arbeit.	D	Therapierefraktäre HI mit Notwendigkeit zu besonderen interventionellen Maßnahmen

Die Genese einer Leistungsminderung des Herzens kann vielfältige Ursachen haben, wie z. B. angeborene Herzfehler, Diabetes, Infektionen. Eine häufige Ursache ist die koronare Herzkrankheit (KHK) [5]. Hier kommt es zu einer lokalen Unterversorgung des Myokards durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot bei Belastung oder auch in Ruhe (z. B. bei hochgradiger Koronarstenose). Eine Minderperfusion bzw. eine Mehrbelastung des Herzens führt zu histologischen Veränderungen, wie z. B. einer Hypertrophie der Zelle [7, 8]. Dies ist sichtbar in Form einer deutlichen Vergrößerung der einzelnen Herzmuskelzelle mit einer Verstärkung der Verzweigung und/oder einer Polyploidie der Zellen mit bis zu 8 Zellkernen [9-11].

Von Olivetti et al. wurde 1996 [12] die anteilmäßige Verteilung von mono- bis tetranukleären Zellen im Myokard beschrieben. Der Anteil der mononukleären Zellen betrug 74 % des Gesamtmyokards, der Anteil der binukleären 25,5 %, der trinukleären 0,4 % und der tetranukleären 0,1 %. Ein Nachweis einer Veränderung der Gesamtverteilung konnte weder bedingt durch das Alter noch im Zusammenhang mit einer Hypertrophie erbracht werden [12]. Untergegangenes Myokard wird zumeist nicht durch gleichwertiges Zellgewebe ersetzt, sondern durch Fibrose- bzw. Narbengewebe (Abbildung 1) [13, 14].



*Abbildung 1: Fibrose- und Narbenareal
(Myokardgewebe, 23-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 8,4 Jahre nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung, eigenes Präparat)*

Ergebnisse von Bergmann et al. (2009) haben gezeigt, dass das Myokard ein gewisses Potenzial zur Erneuerung hat. Der Anteil der Erneuerung liegt bis zum 25. Lebensjahr bei ca. 1% pro Jahr. Mit zunehmendem Alter nimmt die Erneuerungsrate ab. Im Alter von 75 Jahren wird ein „Turnover“ von 0,45% der Zellen verzeichnet [15]. Daraus lässt sich schließen, dass der Großteil der Kardiomyozyten am Lebensende von der Zeit der Geburt stammt und sich nur ein geringer Teil bis zum hohen Alter erneuert hat [15]. Studien aus den Jahren 2010 und 2013 haben dagegen einen Anstieg des Turnover mit zunehmendem Alter nachgewiesen [16, 17]. Eine histologische Erscheinung des alternden Herzens ist die Ablagerung von Lipofuszingranula in der Nähe der Kerne [18]. Das gesunde Myokard besteht aus quergestreiften Kardiomyozyten, die längs nebeneinander liegend angeordnet sind und sich zu den Seiten verzweigen (Abbildung 2 und 3) [19].

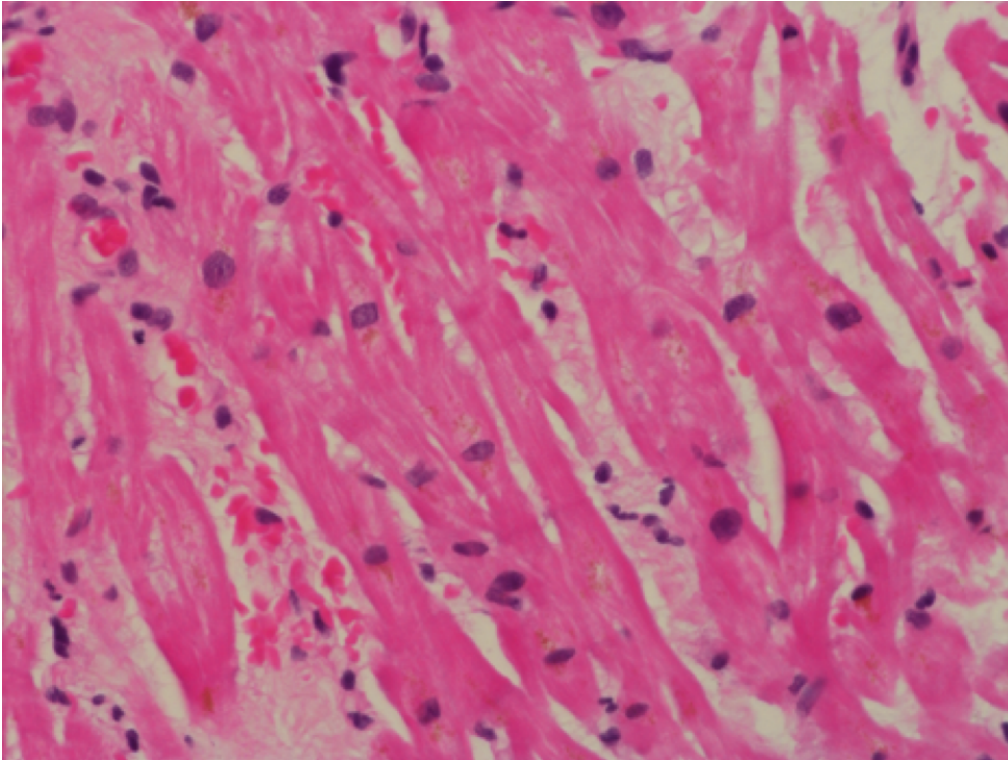


Abbildung 2: Darstellung der Verzweigung der Kardiomyozyten (Myokardgewebe, 23-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 11,7 Jahre nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung,; eigenes Präparat)

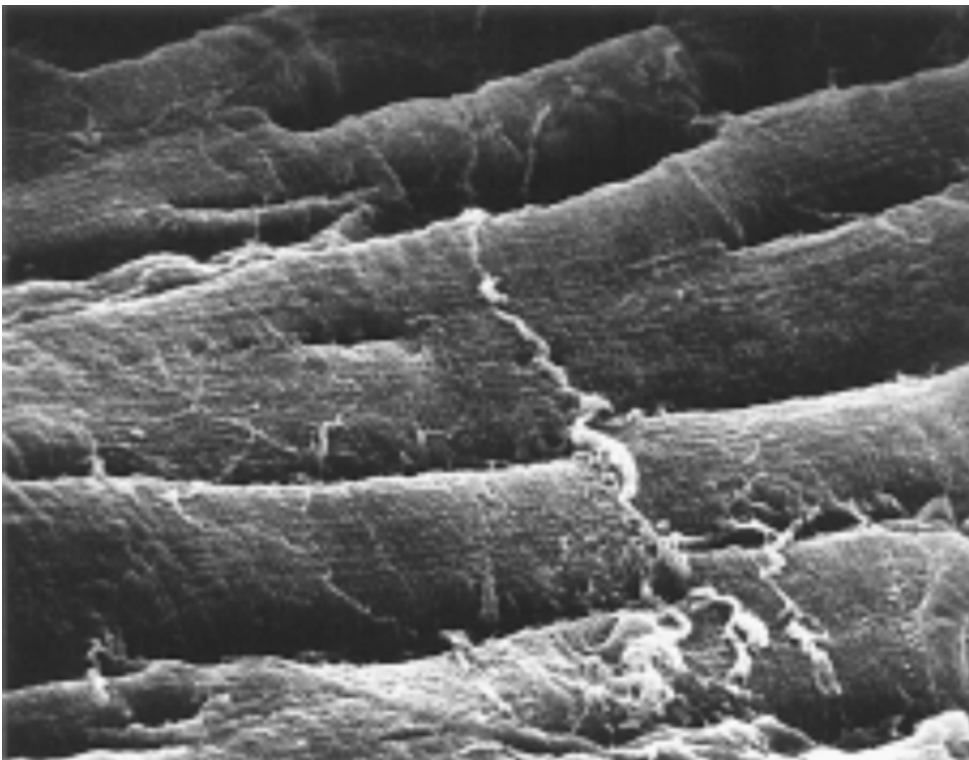
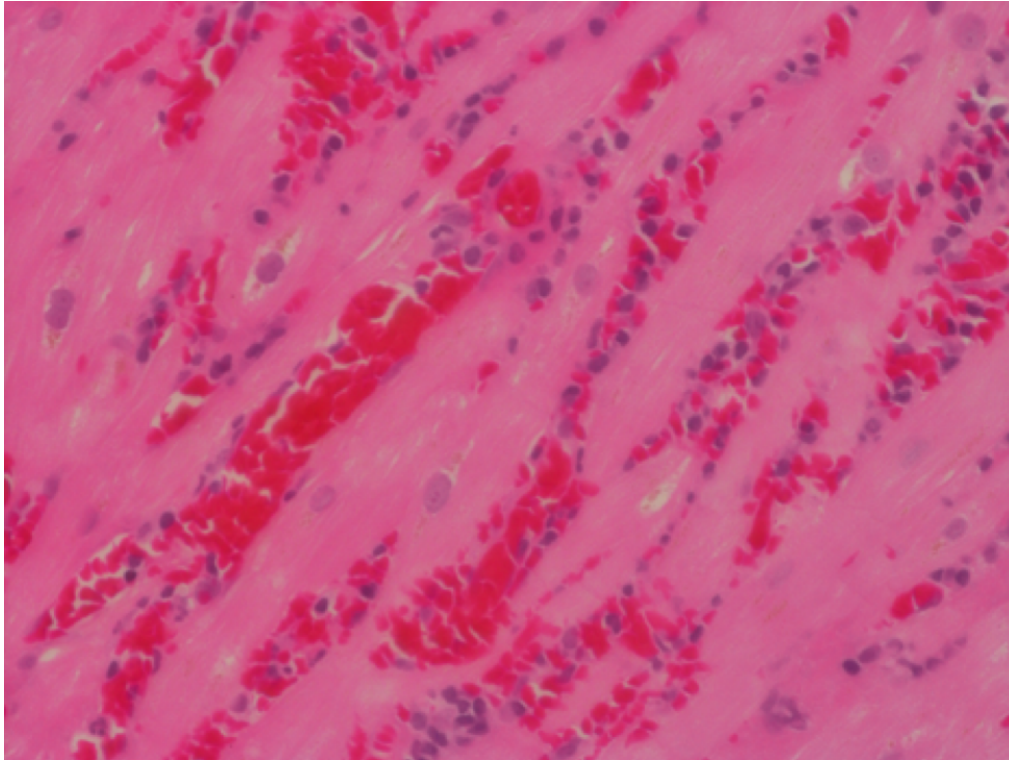


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Darstellung einer Kardiomyozytenverzweigung aus Gerdes et al. [19]

Die einzelnen Myozyten sind von Bindegewebe umgeben. Dieses Bindegewebe enthält die Kapillaren zur Versorgung der Myozyten. Bei der Myokardfibrose kommt es zu einer Zunahme der extrazellulären Matrix in Form von Kollagenfibrillen mit einer gleichzeitigen Abnahme der absoluten Anzahl von myokardialen Muskelzellen und ggf. konsekutiver Hypertrophie der noch verbliebenen Myozyten [20].

Die Vakuolisierung der Zellen und die Kontraktionsbandnekrose (Agglutination und Hyperkontraktion der Sarkomere) sind Marker der histologischen Diagnostik und werden mit der Zellerterung bzw. der Postischämiephase in Verbindung gebracht [21-23]. Das Remodeling nach Myokardinfarkt in Form einer Fibrose [24] führt zu einer verminderten Kontraktilität des Herzens durch eingeschränkte Elastizität des verbliebenen Myokards [25].

Je nachdem, welche Herzhälfte betroffen ist, wird zwischen Rechts- und Linksherzinsuffizienz unterschieden. Sind beide Herzhälften erkrankt, liegt eine globale Herzinsuffizienz vor. Ursache der Rechtsherzinsuffizienz ist meist eine akute oder chronische Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf, z. B. bei Lungenembolie, chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung oder Linksherzinsuffizienz. Die Auswirkungen zeigen sich u. a. in einer Blutstauung des Herzens (Abbildung 4) und der Leber mit folgender Leberinsuffizienz und Zirrhose [26].



*Abbildung 4: Myokardhyperämie
(Myokardgewebe, 46-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 14 Monate nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)*

Neuerungen in der Diagnostik der Herzinsuffizienz sind bildgebende Verfahren wie Magnetresonanztomographie [21, 27, 28] oder Myokardszintigraphie [29], die direkt und indirekt Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit des Herzens [21] und damit eine Prognose der Hospitalisierungsrate und der Mortalität des Patienten zulassen [28].

Die terminale Herzinsuffizienz als Endstadium der Erkrankung ist mit einer hohen Mortalität verbunden, vergleichbar mit einer malignen Erkrankung [30]. So liegt die Mortalitätsrate bei Patienten der terminalen Herzinsuffizienz in den ersten fünf Jahren bei über 80% [31]. Bei dauerhaftem Bedarf an Inotropika ist die Überlebensrate außerordentlich schlecht und liegt bei 45 bis 50% nach sechs Monaten und bei 25% nach zwölf Monaten ab Inotropikastart [32]. Im Endstadium der Erkrankung mit ausgeschöpfter medikamentöser und interventioneller Therapie besteht außer der Transplantation noch die Möglichkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung.

1.2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist durch eine Erhöhung des mittleren pulmonalen Druckes (PAP mean) ≥ 25 mmHg in Ruhe definiert und hat Veränderungen des histologischen Aufbaus der Lungenstrombahn zur Folge [33]. Je nach Ursache wird die

pulmonale Hypertonie seit einer Fachkonferenz in Nizza 2013 in fünf Gruppen unterteilt (Tabelle 2) [34].

Tabelle 2: Einteilung der pulmonalen Hypertonie, modifiziert in Anlehnung an die Klassifikation der Konferenz in Nizza 2013 [34]

Pulmonale Hypertonie		
Gruppe	Diagnose	Genese
1	Pulmonale Hypertonie	idiopathisch, hereditär, BMPR2, unklar, medikamenteninduziert, assoziiert bei HIV, portale Hypertonie, congenitale Herzfehler, Schistosomiasis, persistierende PH bei Neugeborenen
2	Pulmonale Hypertonie durch Linksherzinsuffizienz	systolische/diastolische Dysfunktion, Klappenerkrankungen, congenital oder erworbene Obstruktion des In-/Ausflusstraktes, congenitale Kardiomyopathie
3	Pulmonale Hypertonie durch Lungenerkrankung/Hypoxie	COPD, interstitielle Lungenerkrankung, sonstige Lungenerkrankungen mit Mix an obstruktiven/restriktiven Gesichtspunkten, OSAS, alveolare Hypoventilation, chronische Exposition in großer Höhe
4	Chronische Thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	
5	Pulmonale Hypertonie mit unklaren multifaktoriellen Mechanismen	hämatologische Erkrankungen (z.B. CLL), systemische Erkrankungen (z.B. Sarkoidose), metabolische Erkrankungen (z.B. Glycogenstoffwechselstörung), sonstige (z.B. Tumor, chronische Niereninsuffizienz)

Die Diagnose der PH kann durch Echokardiographie als nicht-invasives Verfahren und vor allem durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt werden [35], bei der die Druckverteilungen (Tabelle 3) invasiv im Gefäßbett des Herzens und der Lunge gemessen werden.

Tabelle 3: Parameter der Druck- und Widerstandswerte bei Rechtsherzkathetermessungen [36]

		mmHg	dyn x sec x cm ⁵
Rechter Vorhof	a-Welle	≤ 10	
	v-Welle	≤ 10	
	mittel	≤ 8	
Rechter Ventrikel	systolisch	≤ 30	
	enddiastolisch	≤ 8	
Pulmonalarterie	PAP systolisch	≤ 30	
	PAP diastolisch	≤ 15	
	PAP mittel	≤ 20	
PCWP	mittel	≤ 12	
Pulmonaler Widerstand (PVR)			150-250
Systemischer Widerstand (SVR)			800-1600
Zentraler Venendruck		1-8	

Unbehandelte chronische Linksherzschwäche führt zum Linksherzversagen. Infolgedessen steigt sowohl der linksventrikuläre enddiastolische Druck als auch der pulmonalvaskuläre Druck. Hieraus resultieren funktionelle und strukturelle Veränderungen des pulmonalen Gefäßsystems [33, 37].

Eine verminderte Pumpfunktion des Herzens verursacht eine rein passive Blutstauung im Gefäßsystem der Lunge und anschließend einen Anstieg des Vasotonus der Pulmonalarterien (funktionelle Veränderung) durch aktive Vasokonstriktion. Der transpulmonale Gradient (TPG), der die Differenz aus pulmonalarteriellem Druck (PAP) und pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP) darstellt, ist hier normal (≤ 12 mmHg).

Die Erhöhung des Gefäßwandstress entsteht durch die mechanische Belastung vaskulärer Endothel- und glatter Gefäßmuskelzellen durch eine Erhöhung des Blutdrucks (Wandspannung) und eine Erhöhung des Blutflusses (laminare Schubspannung). Dies kann zu einer reaktiven Veränderung der Lungengefäße (pulmonal-vascular remodeling) führen, die mit einem stärkeren Anstieg des pulmonalen arteriellen Druckes (PAP) im Vergleich zum pulmonalen kapillären Verschlussdruckes (PCWP) einhergeht. Die Folge ist die Erhöhung des transpulmonalen Gradienten (TPG > 12 mmHg) und des pulmonalvaskulären Widerstandes [38].

Durch das Remodeling entsteht eine Vergrößerung der Pulmonalvenen, eine Verdickung der Intima und der Media in den Lungengefäßen sowie ein Anstieg der Fibrose [33]. Bei chronischem Verlauf verdickt sich darüber hinaus die Basalmembran der pulmonalen Gefäße. Durch den Anstieg des intravasalen Druckes entsteht ein interstitielles Ödem mit Extravasat von Erythrozyten in die Alveolen und nachweisbaren

Ablagerungen von Hämosiderin und Fibrose. Im Endzustand liegt eine Vermehrung des Bindegewebes vor, was zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes und damit zu einer Reduktion des pulmonalen Blutflusses führt [33]. Das Risiko des Rechtsherzversagens ist aufgrund der Arbeit gegen einen gestiegenen pulmonalvaskulären Widerstandes bei nicht adaptiertem rechten Ventrikel des transplantierten Herzens und daher mit einer frühen postoperativen Letalität verbunden [39].

In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mechanische linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD) durch Entlastung des linken Ventrikels den Druck in der A. pulmonalis (PAP) reduzieren bzw. den pulmonalvaskulären Widerstand als Folge der Entlastung der Lungenstrombahn senken [40-44]. Es eröffnet die Möglichkeit, dass ein bisher als nicht transplantierbar geltender Patient nun als transplantabel gelistet werden kann [45].

1.3 Herztransplantation

Laut dem Bericht der International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) aus dem Jahr 2017 wurden von 2014 bis 2015 insgesamt 9447 Herztransplantationen weltweit durchgeführt, die an die ISHLT gemeldet worden sind [46]. Am 01.01.1986 fand die Inbetriebnahme des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) statt. Im DHZB wurden in den Jahren 1986 bis 2012 insgesamt 1.711 Herztransplantationen durchgeführt und zusätzlich 565 Lungen und Herz/Lungen transplantiert [47] (Abbildung 5).

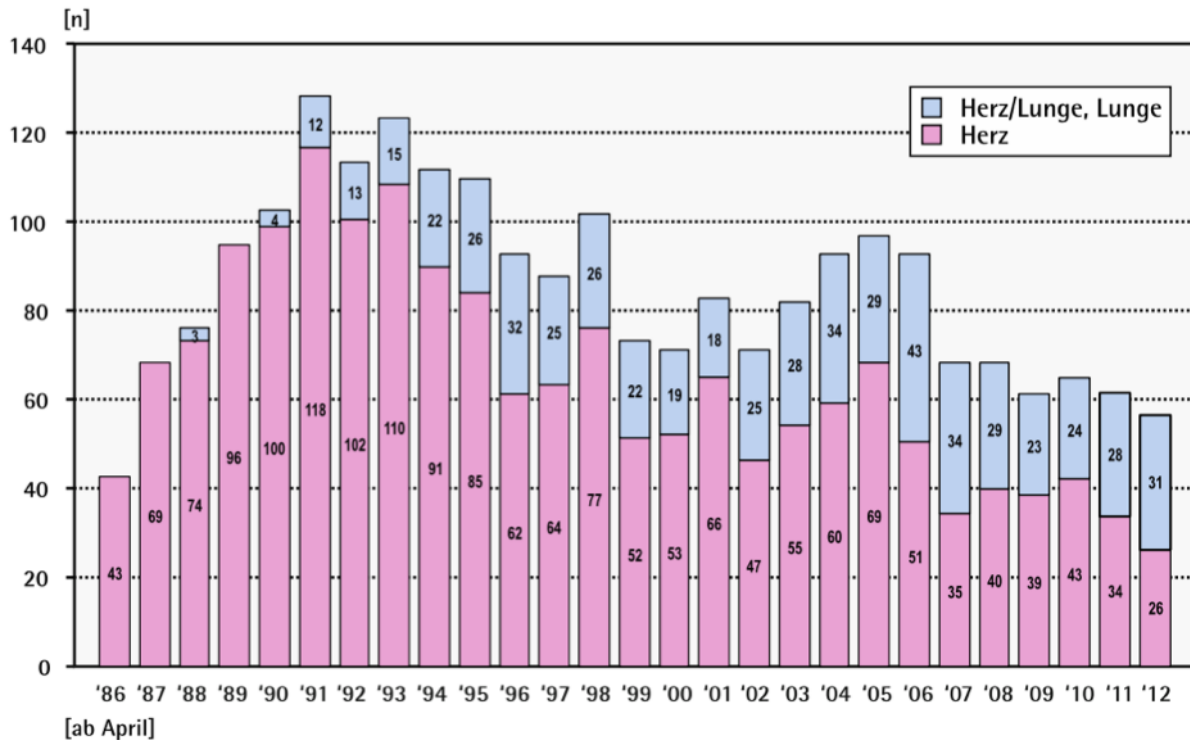


Abbildung 5: Herz-, Herz/Lungen- und Lungentransplantationen 1986-2012 am DHZB [47]. Die Aufzeichnungen erfolgten nach der ersten Herztransplantation am 20.04.1986.

Ein wichtiger Faktor für das Überleben und die Leistungsfähigkeit eines transplantierten Patienten scheint das Alter des Spenders (Donoralter) zu sein. Laut ISHLT-Bericht 2017 ist das Medianalter eines Spenders von 1982 bis 2015 von 22 Jahren auf 32 Jahre angestiegen. Das Empfängeralter ist im Zeitraum von 1982 bis 2015 von 40 auf 52 Jahre gestiegen [46].

In den Jahren 2009 bis 2016 wurde überwiegend bei Männern (75%) eine Herztransplantation durchgeführt [48]. Hinsichtlich der Grunderkrankungen vor HTx zeigte sich, dass von 2009 bis 2016 62,2% der Patienten an einer Kardiomyopathie erkrankt waren und 33,8% an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) [48]. Bei je 2,8% der Empfänger wurde eine HTx aufgrund von Klappenerkrankungen und angeborenen Herzfehlern durchgeführt. In 2,9% der Fälle lag eine Retransplantation vor [48]. Ein wichtiger Zusammenhang besteht zwischen der Abstoßung des Organs und perioperativer Ischämiezeit [48, 49]. Bei einer verlängerten Ischämiezeit steigt der prozentuale Anteil einer behandlungsbedürftigen Abstoßung an. Bei 0-2 Std. Ischämiezeit liegt ein Wert von 11,54%, bei 2-4 Std. von 12,71%, bei 4-6 Std. von 13,74% und bei >6 Std. von 20,45% vor [48].

Ein Transplantatversagen kann unterschiedlicher Genese sein. Als häufige Ursache ist die Transplantatvaskulopathie oder Abstoßung zu nennen [48, 50]. Die Abstoßungsreaktionen des Herzens werden nach der ISHLT-Klassifikation eingeteilt (Tabelle 4). Eine erste Fassung von 1990 wurde im Jahr 2004 überarbeitet. So wurden die Stadien 1, 1A, 1B und 2 sowie die Stadien 3B und 4 zu je einem Stadium zusammengefasst (Tabelle 4) [51, 52]. Stadien der Abstoßung (bei Biopsien mit bestehenden Myozytenläsionen), die nicht einheitlich als immunsuppressivbedürftig angesehen wurden, wurden zusammengefasst. Als Myozytenläsion wird in milderen Stadien die Myozytolyse, der Verlust der Disci intercalares bzw. eine Koagulationsnekrose bezeichnet. Die Myozytolyse erscheint unter anderem mit Verbleib der Zellmembran, während das Zytoplasma optisch leer scheint mit einer Vergrößerung des Zellkerns und teilweise prominenterem Nucleolus [53].

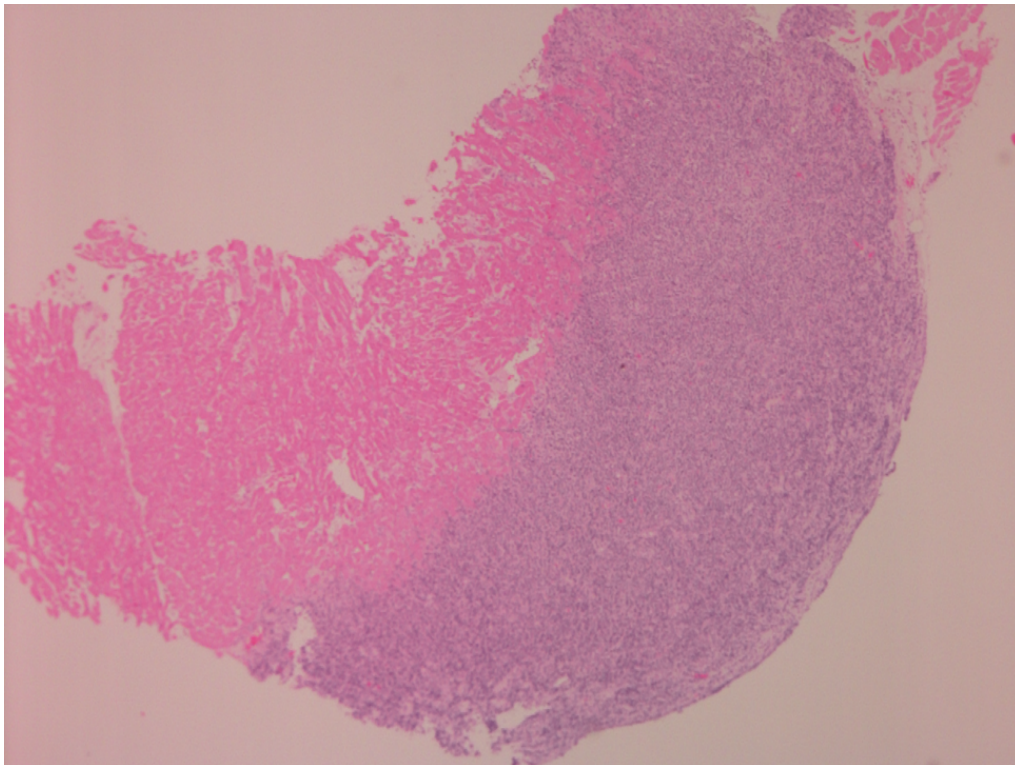
Tabelle 4: ISHLT-Abstoßungsklassifikation 2004/1990

Einteilung der Abstoßungsgrade nach der Einteilung und nach der Novellierung von 2004 im Vergleich zu 1990 [51, 52]

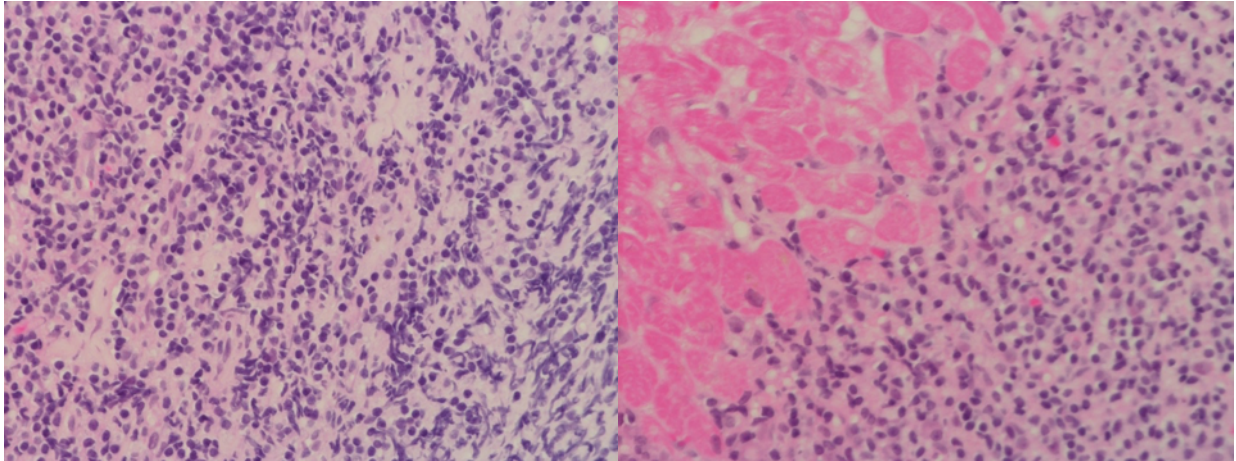
2004		1990	
Abstoßungsgrade	Kennzeichen	Abstoßungsgrade	Kennzeichen
0R	keine Abstoßung	0	keine Anzeichen einer Rejektion oder zweifelhafte Rejektion
1R Mild	interstitielle und / oder perivaskuläre Infiltrate mit/ohne einem Fokus mit Myozytenschädigung	01A*	minimale Rejektion, perivasale und / oder interstitielle Lymphozyteninfiltration
		1A focal	in einer oder mehreren Biopsien fokale, perivaskuläre oder interstitielle Lymphozyteninfiltration ohne Myozytenläsion
		1B diffus	diffuse perivaskuläre oder interstitielle Infiltration mit Myozytenläsion
		2	Infiltrat (Lymphozyten mit / ohne Eosinophile) bildet scharf begrenzten Fokus mit Architekturstörung bzw. Läsion der Myozyten
2R Moderat	Multifokale (2 oder mehr Foci) Infiltrate mit Myozytenschädigung	3A focal	multifokale Infiltrate (Lymphozyten und Eosinophile) in einer oder mehreren Biopsien
3R Schwer	Diffuse Infiltrate mit multifocaler Myozytenschädigung ± Ödem ± Hämorrhagie ± Vaskulitis	3B diffus	Inflammation in mehreren Biopsien mit aggressivem Infiltrat (Lymphozyten, Leukozyten) ohne Hämorrhagien
		4	polymorphes Infiltrat (Lymphozyten, Leukozyten) mit extensiven Myozytenläsionen und -nekrosen ± Ödem, ± Hämorrhagien und + Vaskulitis

In einer Untersuchung zur Vergleichbarkeit der Beurteilung einer Abstoßung unter Anwendung des Klassifikationssystems von 2004 im Vergleich zu dem von 1990 konnte eine Besserung der Interobserver-Reproduzierbarkeit beobachtet werden [54]. Viele Studien haben gezeigt, dass eine akute Abstoßungsreaktion (AMR) zu einer Transplantatvaskulopathie (TVP) führen kann und somit das Überleben nach HTx negativ beeinflusst [55-60].

Ein weiteres Phänomen ist das Quilty, eine noduläre, meist subendokardial lokalisierte Ansammlung von Lymphozyten (Abbildung 6 und Abbildung 7). Eine Unterteilung wird in A (nicht invasiv) und B (invasiv) vorgenommen [61]. Es ist umstritten, inwiefern das Quilty mit einem geringeren Gesamt-Überleben assoziiert ist [62-64].



*Abbildung 6: Quilty I
(Myokardgewebe, 42-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 4,7 Jahre nach HTx; HE-Färbung, 4-fache Vergrößerung,; eigenes Präparat)*



*Abbildung 7: Quilty II
(Myokardgewebe, 42-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 4,7 Jahre nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung (links), 19-fache Vergrößerung, (rechts); eigenes Präparat) Übergang von Infiltrat zu Myokard (siehe links) und Darstellung einer Zone mit nahezu vollständig verdrängtem Myokard (siehe rechts)*

Immunhistochemisch besteht ein Quilty aus einer Anhäufung von B- und T-Lymphozyten (Anteil der B-Lymphozyten überwiegt) sowie aus Neubildungen von Arteriolen-, Venolen- und Lymphgefäßen (Angioneogenese). Wie Jonigk et al. durch Untersuchungen anhand von Geschlechter-Mismatch-HTx-Proben beschrieben haben, sind Quilty-Läsionen ein Beispiel für die direkte Interaktion von Donor- und Empfängerorgansystem. Die Blutgefäße sind Chimären aus Donor- und Empfängerzellen. Die Endothelzellen entstammen bis zu 50% aus Empfängerzellen, während die glatten Muskelzellen einer Arteriole sich der Herkunft nach bis zu 15% vom Empfänger ableiten lassen. Die Lymphgefäße wie auch die nicht vaskulären Inflamationskomponenten entstammen fast ausschließlich dem Empfänger [65].

Die ISHLT hat 2013 ein erneuertes Protokoll für die pathologische Begutachtung einer antikörpervermittelten Abstoßung (pAMR) veröffentlicht [66]. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Stadieneinteilung der pAMR.

Tabelle 5: Darstellung der Stadien der antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen (pAMR) [66]

Grad	Definition	Histo-/ Immunopathologie
pAMR 0	negativ für pathologische AMR	negative Histo- und Immunopathologie*
pAMR 1 (H+)	nur histopathologische AMR	histologischer Befund <i>pos.</i> und immunopathologischer Befund <i>neg.</i>
pAMR 1 (I+)	nur immunopathologische AMR	histologischer Befund <i>neg.</i> und immunopathologischer Befund <i>pos.</i>
pAMR 2	pathologische AMR	histo- und immunologisch* pathologischer Befund vorliegend
pAMR 3	schwere AMR	pAMR2 + Gewebeläsionen: interstitielle Hämorrhagie, kapilläre Fragmentierung, gemischtzellige inflammatorische Infiltrate, endotheliale Zellpyknose, und/oder Karyorrhexis, deutlich sichtbares Ödem und immunopathologische* Befunde; ggf. assoziiert mit schwerer hämodynamischer Dysfunktion

* immunhistochemischer Nachweis pAMR (CD 68 + und/oder C4d +)

Initial wurde nur erfasst, ob eine AMR in der Myokardbiopsie vorlag. In der neuen Klassifikation von 2013 wird zusätzlich erfasst, in welcher Ausprägung eine AMR vorliegt. Nach vermehrtem Einsatz von Kunstherzen vor der Transplantation wird derzeit untersucht, ob und inwiefern Kunstherzsysteme (VAD) einen Einfluss auf die Entwicklung von Rejektionen bzw. auf das Überleben nach HTx nehmen könnten [67, 68]. Die Panel-Reactive Antibodies (PRA) für HLA I- und HLA II-Antikörper ermöglichen einen Nachweis der Sensibilisierung für eine humorale Immunantwort. Als Grenze werden ca. 10 bis 25% positive PRA angegeben. Bisher konnte in Studien gezeigt werden, dass VAD eine Allosensitization (Sensibilisierung für HLA-I- und HLA-II-Komplex mit Erhöhung der Anzahl der Antikörper) bedingten, allerdings ohne maßgeblichen Einfluss auf die Rejektion oder Mortalität [49, 69-71]. Andere Studien beschreiben einen negativen Effekt in Form einer Erhöhung der Mortalität [56, 72, 73].

1.4 Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung

Die mechanische Kreislaufunterstützung ist ein Therapieverfahren, welches sich erst in den letzten Jahren etabliert hat. Unterschieden wird zwischen Verfahren, die kurzzeitig den Kreislauf unterstützen, und denjenigen, welche den Kreislauf mittel- bis langfristig unterstützen können. Eingesetzt werden pulsatile, nichtpulsatile, para- (Abbildung 8) und intrakorporale Systeme (Abbildung 9 bis 11).



Abbildung 8: Berlin Heart-EXCOR® Adult (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland). (mit freundlicher Genehmigung von Berlin Heart), Elektropneumatisch betriebene Membranpumpe.

Zu den Systemen der kurzfristigen Kreislaufunterstützung gehört beispielsweise die intraaortale Ballonpumpe [74]. Die mittelfristig und auch langfristig einsetzbaren kreislaufunterstützenden Systeme sind z. B. ventrikuläre Unterstützungssysteme (VAD). Die erste Generation der Systeme bestand aus großen pulsatilen Systemen, die nur für Personen mit großer Körperoberfläche geeignet waren. Die Systeme der zweiten Generation sind kleiner und damit auch bei Menschen mit kleinerer Statur implantabel. Sie bestehen nicht aus pulsatilen, sondern aus axialen Pumpsystemen. Hierzu gehört das HeartMate II LVAD (Thoratec Corp., Woburn, Massachusetts, USA) (Abbildung 9).

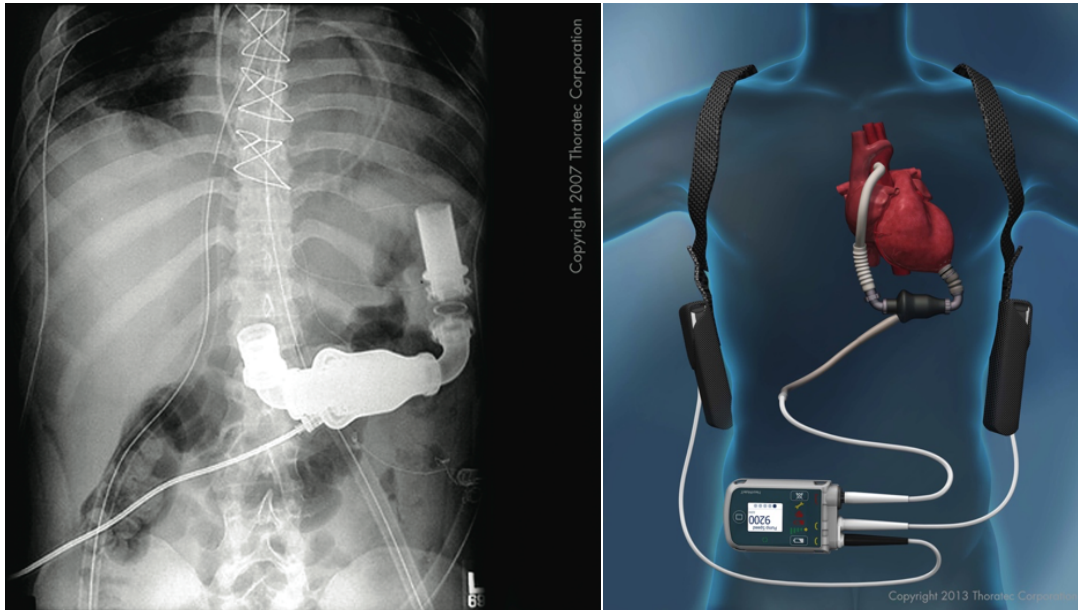


Abbildung 9: Thoratec - HeartMate II®
(Thoratec Corp., Woburn, Massachusetts, USA) (Reprinted with the permission of Thoratec Corporation)

Die Anzahl der HTx bei Patienten mit implantiertem Assist-Device nimmt seit 2005 zu. Im Jahr 2006 lag bei fast 23% und 2015 bei ca 50% der Herztransplantationen eine implantierte mechanische Kreislaufunterstützung vor [48]. Die Daten zur Anzahl der implantierten Assistsysteme der verschiedenen Fabrikate nach sind unübersichtlich. 2012 war das am häufigsten implantierte System laut Spiliopoulos das HeartMate II [32]. Es gehört zur zweiten Generation der VAD. Die dritte Generation der VAD hat ebenfalls einen axialen Fluss bzw. einen Zentrifugalpumpenantrieb. Hierzu gehören das Incor LVAD (Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland) (Abbildung 10) und das HeartWare LVAD (HeartWare Ltd. Sydney, Australia) (Abbildung 11).



Abbildung 10: INCOR®
(Berlin Heart AG, Berlin, Deutschland) (mit freundlicher Genehmigung von Berlin Heart)



Abbildung 11: HeartWare®
(HeartWare Ltd. Sydney, Australia), geschlossenes und geöffnetes Pumpensystem mit zentrifugalem Antrieb mit Sicht auf den Impella

Für die Indikationsstellung zur VAD-Implantation wird das INTERMACS-System (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) benutzt. Verschiedene Dringlichkeitsstufen für eine mögliche Assistimplantation werden nach dem Schweregrad der Herzinsuffizienz bzw. des kardiogenen Schockgeschehens unterschieden und in INTERMACS I-VII eingeteilt (Tabelle 6) [75].

Tabelle 6: Modifizierte Darstellung der INTERMACS Stadien I-VII

Übersicht über die Einteilung der Dringlichkeit einer VAD-Implantation. Je niedriger das INTERMACS Stadium desto größer die Dringlichkeit. [75]

Profil	Definition	Zeit bis zur Intervention	Beschreibung
I	Crash and burn	Stunden	hämorrhagisch instabil mit steigender Dosis von Katecholaminen und/oder mechanischer Kreislaufunterstützung mit kritischer Hypoperfusion der Organe (schwerer kardiogener Schock)
II	Sliding on inotropes	wenige Tage	intravenöse inotrope Unterstützung mit akzeptablem Blutdruck, aber rapider Verschlechterung der Nierenfunktion, des Ernährungsstatus oder Zeichen der vermehrten Stauung
III	Dependent stability	elektive Versorgung innerhalb weniger Monate	hämodynamische Stabilität mit niedriger oder mittlerer, aber auf Grund von Hypotension notwendiger Dosis an inotropen Substanzen, mit Verschlechterung der Symptome oder der Nierenfunktion
IV	Frequent flyer	elektive Versorgung innerhalb weniger Monate	temporäre Behandlung mit inotropen Substanzen ist möglich, aber regelmäßige Wiederkehr der Symptome mit einem typischen Flüssigkeitsüberangebot
V	Housebound	unterschiedliche Dringlichkeit, basierend auf Ernährungszustand, Organfunktion und Aktivität	komplette Einstellung der physischen Aktivität, stabil in Ruhe, aber mit regelmäßiger Wasserretention und Störung der Nierenfunktion
VI	Walking wounded	unterschiedlich, Entscheidung nach Ernährungszustand, Organfunktion und Aktivität	geringe Beeinträchtigung der physischen Aktivität mit fehlender Stauung in Ruhe, schnelle Erschöpfung bei leichten Aktivitäten
VII	Placeholder	evtl. derzeit keine Indikation für eine Transplantation oder mechanische Kreislaufunterstützung	Patienten mit NYHA II oder III ohne derzeitige oder vorzeitige Störung der Flüssigkeitsbilanz

Die Indikation für die Assistdevice-Implantation kann als Bridge-to-Recovery (BTR), Bridge-to-Transplant (BTT), Bridge-to-Decision (BTD), Bridge-to-Candidacy (BTC) oder als Destination-Therapie (DT) gestellt werden. Bei der BTR-Therapie besteht die Möglichkeit der Erholung des Herzens nach kurzzeitiger Unterstützung. In der DT besteht keine Hoffnung mehr auf Erholung und keine Möglichkeit zur Herztransplantation. Bei den Patienten differiert die mögliche Wartezeit wegen

verschiedener Einflussgrößen, wie z. B. Körpergröße, Gewicht, Antikörperstatus oder Dringlichkeit.

Neuere Studien zeigen, dass LVAD mit zentrifugaler Pumpe als Bridge-to-Candidacy nutzbar sind, indem sie die Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes signifikant reduzieren. So bietet sich für Patienten die Möglichkeit, sich als Kandidat für eine HTx zu qualifizieren [76].

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung birgt Risiken für einen Patienten. Am häufigsten treten mit der Notwendigkeit der Blutverdünnung gastrointestinale Blutungen auf (21%), gefolgt von Thrombembolien wie Apoplexie (15%) oder einer Pumpenthrombose (6%) [77]. Die thrombembolischen Komplikationen führen möglicherweise dazu, dass der Patient auf der Transplantationsliste als dringlicher eingestuft wird, da Mortalität und Morbidität nach Auftreten einer solchen unerwünschten Reaktion um ca. 30% ansteigen [78]. Eine weitere Komplikation der VAD ist die Gefahr der Entwicklung einer Infektion, z. B. einer Drive-Line-Infektion. In einer Studie von Tsiouris et al. trat eine Infektion bei 7% der untersuchten Patienten auf [77]. Eine Infektion jedoch führt ggf. zu einer vorübergehenden Listung als „nicht transplantabel“ (NT-Listung).

Bestandteil vieler aktueller Untersuchungen ist die Frage, welchen Einfluss eine VAD-Implantation auf das Überleben und auf die Lebensqualität nach einer HTx hat bzw. inwiefern diese positiv oder negativ beeinflusst werden. Diehl et al. haben nachgewiesen, dass Thrombozyten aufgrund ihrer proinflammatorischen Oberflächenmoleküle ein gewisses Maß an Immunwirkung mit der Fähigkeit, Chemokine und Mediatoren zu beeinflussen, zugeschrieben werden kann [79]. Eckl et al. haben bei Hemmung der Thrombozyten einen Vorteil hinsichtlich der Entwicklung einer TVP post HTx nachgewiesen [80]. Der Nachweis einer signifikanten Reduktion der Intimaproliferation im Mausmodell bei einer Kombination der Medikamente Clopidogrel und Everolimus initialisierte die CEDRIC-Studie, die das Ergebnis der Kombination dieser Medikamente in vivo untersuchte.

1.5 Transplantatvaskulopathie

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) ist per definitionem mit einer konzentrischen intimalen Lumeneinengung verbunden, die durch donorspezifische glatte Muskelzellen und eine extrazelluläre Matrix charakterisiert ist. Bei dieser Form der Vaskulopathie ist

das Gefäß langstreckig und meistens durchgehend betroffen, während bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) vorwiegend diffuse Plaques vorliegen [80]. Sie kann zu einer Einschränkung der Funktionsfähigkeit des Organes und zum Transplantatversagen führen [50]. Genaue Ursachen und Pathogenese der Erkrankung sind bisher noch unklar. Houser et al. [81] konnten auch in nativen Herzen ähnliche Erscheinungen zur TVP (langstreckig longitudinal verlaufende glatte Muskulatur) nachweisen. Es wird eine Folge immunologischer und nicht immunologischer Prozesse diskutiert. Als möglicher immunologischer Entstehungsweg wird ein vorausgehender Endothelschaden vermutet, der eine immunologische Kettenreaktion auslöst. Als zellulärer Weg wird z. B. eine T-Zell-Reaktion auf exprimierte HLA-Antigene (Human-Leucocyte-Antigen) angenommen, die zu einer durch CD4-Lymphozyten induzierten Hochregulation von MHC-II-Antigenen (Major-Histokompatibility-Complex) führt [82].

Ursache eines Endothelschadens kann eine prolongierte Ischämiezeit des Organs sein. Die hierdurch bedingte Zellhypoxie führt zu einer Endothelitis. Es wurde ein perioperativer ischämischer Myokardschaden beschrieben (PIMI = Perioperativ Ischemic Myocardial Injury) [21], der sich durch rechtsventrikuläre Biopsien via Rechtsherzkatheter in den ersten Wochen nach HTx nachweisen lässt. Aufgrund ähnlicher Morphologie ist er mit einer akuten Abstoßungsreaktion verwechselbar. Histologisch finden sich Koagulationsnekrosen mit und ohne Kontraktionsbanden sowie diffuse Inflammation in Form heterogener Infiltrate, die interstitiell, perivaskulär und endokardial lokalisiert sind. Diese können mit Myokardnekrose und Vakuolisierung der angrenzenden Myozyten vergesellschaftet sein [21, 83]. Die entzündliche Infiltration wird als Heilungsvorgang des perioperativen Ischämieschadens angesehen und hinsichtlich der Dauer bis zum Abschluss des Remodeling kontrovers diskutiert. In der Publikation von Fyfe et al. wurde ein Intervall von ca. vier Wochen angegeben [21].

Die Pathogenese der TVP hängt laut ISHLT von weiteren Faktoren ab: Alter des Organspenders, Gewicht und Lebensstil des Empfängers, Hyperlipidämie oder arterieller Hypertonie [84, 85]. Als prognostisch ungünstiger Faktor für die Entwicklung einer TVP ist die Infektion mit dem Cytomegalie-Virus nachgewiesen worden [86, 87].

Der Eintritt des Spendertodes aufgrund eines Explosionstraumas mit Hirnschaden assoziierten Mehra et al. mit dem Auftreten einer TVP [88] sowie Cohen und Karamlou mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [89, 90]. Ein Vorteil hinsichtlich der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie wurde in Studien, in denen

Immunsuppressionsschemata verglichen wurden, zugunsten der mit Mycophenolate-Mofetil therapierten Patienten gefunden [91].

2 Zielsetzung

Die Implantation von mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen kommt zunehmend zur Überbrückung der Wartezeit bis zur orthotopen Herztransplantation bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz im austherapierten irreversiblen Zustand zum Einsatz [45, 48]. Grund ist die rückläufige Anzahl der Spenderorgane, was zu langen Wartelisten führt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von gewebshistologischen Veränderungen an transplantierten Herzen mit oder ohne mechanische Kreislaufunterstützung vor der Transplantation. Untersucht wurden die intramyokardialen Gefäßveränderungen im Sinne einer TVP, die Bildung von Fibrose- und Narbenarealen sowie die Morphologie der Kardiomyozyten. Die pulmonale Hypertonie wurde als möglicher Faktor der Ausbildung einer Rechtsherzinsuffizienz miterfasst und berücksichtigt. Gewebeproben wurden von herztransplantierten Patienten am Standort DHZB untersucht, die via Rechtsherzkatheteruntersuchungen gewonnen wurden.

Folgende Fragestellungen sind dabei von Interesse:

- Existiert eine Tendenz zu Morphometrieveränderungen der Kardiomyozyten im transplantierten Herzen?
- Inwiefern tragen die Veränderungen der pulmonalarteriellen Drücke vor und nach HTx zur Entwicklung von Morphometrieveränderungen der Kardiomyozyten im transplantierten Herzen bei?
- Ist mit der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung eine Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und somit eine Entlastung der Lungenstrombahn eingetreten?
- Ist eine Tendenz zu Gefäßwandveränderungen im transplantierten Herzen im Zusammenhang mit einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung vor Transplantation feststellbar?
- Liegt eine Tendenz zu Fibrose- und Narbenbildung im transplantierten Herzen im Zusammenhang mit einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung vor der Herztransplantation bzw. im Zusammenhang mit der Dauer der Ischämiezeit bei Transplantation vor?

- Hat eine mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung vor Herztransplantation bzw. eine Verlängerung der Ischämiezeit während der Transplantation einen Einfluss auf das Überleben nach der Herztransplantation.

3 Material und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle rechtsmyokardialen Biopsien aus dem Jahr 2011 von herztransplantierten Patienten, die im DHZB transplantiert worden waren. Sowohl Patienten mit als auch ohne mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung wurden in das Kollektiv einbezogen. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren VAD weniger als fünf gleichartige Systeme im Gesamtkollektiv aufwies. Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie wurden ausgeschlossen, da davon ausgegangen werden kann, dass die fixierte pulmonale Hypertonie zu einem Rechtsherzversagen bzw. einem strukturellen Umbau des rechten Herzens führt [38].

3.2 Patientenkollektiv

Das Untersuchungsgut umfasste insgesamt 153 rechtsmyokardiale Proben, die im Jahr 2011 am DHZB durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung gewonnen worden waren. Einige Patienten erhielten multiple Biopsien aufgrund weiterführender Abstoßungsdiagnostik bei Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde pro Patient jeweils Gewebe einer Biopsie verwendet, sodass nach Abzug der Mehrfachmessungen insgesamt 143 Proben verwendet werden konnten.

Von den Proben wurden weitere fünf Proben nicht bewertet, da der Kerndatensatz lückenhaft war: In zwei Fällen waren die Ischämiezeiten nicht eindeutig erhebbar, bei einem Patienten war das Geburtsdatum nicht eindeutig und bei zwei Patienten konnte die Probe nicht untersucht werden, weil zu wenig Biopsiematerial vorlag. Somit ergab sich ein Kollektiv von 138 Patienten/Proben, welches zwischen den Jahren 1986 und 2011 am DHZB transplantiert worden war. Von diesem Kollektiv waren bis zur Abfrage des Gesamtüberlebens im Mai 2015 laut Datenlage 26 Patienten verstorben.

Verwendet wurden die Proben der ≥ 18 -Jährigen. Diese wurden je nach Alter in Gruppe I (18 bis 40 Jahre), Gruppe II (41 bis 60 Jahre) oder Gruppe III (60 Jahre und älter) eingeteilt. Das Patientenkollektiv wurde zudem gemäß ihrer körperlichen Konstitution nach der BMI-Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2000 [92] unterteilt.

3.3 Myokardbiopsie

Bei den Patienten wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung über einen Zugang via Arteria femoralis durchgeführt und die Biopsien gemäß dem allgemeinen klinischen Standard entnommen [93]. Pro Herzkatheteruntersuchung wurden ca. drei bis fünf Biopsien gewonnen. Die Gewebeproben wurden für mindestens 24 Stunden in 4%igem Formalin fixiert [94].

Je nach Güte und Anzahl der Proben pro Patient variierte die Gewebemenge, die analysiert wurde. Die Proben enthielten anteilig mehr oder weniger Myokard oder bestanden zu einem Großteil nur aus Endokard.

Die Gewebeproben wurden in Paraffin eingebettet. Mittels Mikrotom (Typ HM 430, Microm part of Firma Fisher Scientific GmbH, Deutschland) wurden 3 bis 4 µm dicke Schnitte angefertigt und diese auf einem Superfrost-Objektträger (Firma Menzel, Deutschland) fixiert [94].

Die Bewertung der Abstoßung erfolgte nach ISHLT [51]. Die Einteilung der Grade der Morphologieveränderung der Endothelzellen wie auch der Gefäßwanddicke nach Prof. Dr. Meyer (Abteilung Herzpathologie, DHZB) und die Diagnostik einer TVP erfolgte in beratender Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Wassilew (Leitung der Herzpathologie, DHZB). Die Diagnose einer Makro-TVP wurde den Linksherzkatheterprotokollen entnommen.

3.4 Histologie

Nach den üblichen Verfahren wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) sowie eine Sirius-Rot-Färbung angefertigt. Das jeweilige Präparat wurde zunächst in einem Xylolbad deparaffiniert. Dann folgte die Weiterbehandlung zur Rehydratation in einer absteigenden Alkoholreihe verschiedener Konzentrationen (100 %, 96 %, 70 %), wie es in den meisten klinischen Routineuntersuchungslaboratorien Goldstandard ist. Zum Eindecken der Präparate wurde Neo-Mount® (Firma Merck, Deutschland) als wasserfreies Eindeckmittel verwendet.

Für die Siriusrot-Färbung wurden die Objektträger mit Biopsiematerial wie bei der HE-Färbung vorbereitet und dann für eine Stunde in 1%iger Siriusrot-Pikrinsäure-Lösung (0,5 g Siriusrot, Firma Chroma-Gesellschaft, Deutschland) auf 500 ml gesättigte

Pikrinsäure (1 h verrühren) inkubiert. Es folgte eine Zwischenbehandlung für 1 min mit 0,01 mol/l HCL, dem sich ein Reinigen mit Aqua dest. anschloss. Danach wurde eine Behandlung in einer aufsteigenden Alkoholreihe mit anschließender Xylol-Behandlung und eine Einbettung wie zuvor beschrieben durchgeführt.

Die HE-Färbung diente der Beurteilung des histologischen Aufbaus der Zell-Zytoplasma-Konfiguration. Die Siriusrot-Färbung wurde zur Analyse des Fibrosegehaltes angefertigt [95]. Bei dieser Färbung wurde sowohl das Kollagen als auch die extrazelluläre Matrix rot angefärbt, das übrige Gewebe erschien gelb. Die Zellkerne nahmen eine braune bis graue Färbung an.

3.5 Messungen

Für die Messungen wurde das Auflicht-Mikroskop Eclipse Ni (Firma Nikon, Düsseldorf) mit zugehörigem Controller DS-U3 und Software NIS-Elements AR, Version 4.13.00 verwendet. Die Fotos wurden mit der Kamera DS-Fi2 (Firma Nikon, Düsseldorf) aufgenommen.

Zunächst wurde das Schnittpräparat in vierfacher Vergrößerung zur Sichtung des vorhandenen Materials mit Überprüfung der ausreichenden Menge an Myokardgewebe gemustert. Es erfolgte die Einstellung der einzelnen Gewebeareale in 40-facher Vergrößerung. Das Bild wurde fokussiert und mithilfe der Bildverarbeitungssoftware eingefroren. Die jeweiligen Strukturen (Zelle, Zellkern und Narben-/Fibroseareale) wurden gemessen, wobei immer ein automatischer Weißabgleich vor den Messungen durchgeführt wurde. Nach jeder Einzelmessung wurde das Präparat meanderförmig durchsucht, bis ein neues Gesichtsfeld mit ausreichendem Material für eine neue Messung eingestellt werden konnte. Die Messungen erfolgten an den longitudinalen und horizontalen Schnittebenen des in Paraffin eingebetteten Gewebes.

Ausgewählt wurden möglichst perfekt angeschnittene Zellen in Quer- (90°-Winkel) und Längsschnitt (0°-Winkel). Da Kardiomyozyten im Verband nicht in konsequent paralleler Weise angeordnet sind, sondern in einer Art Geflecht vorliegen, welches von außen nach innen eine zirkuläre Anordnung besitzt, ist der perfekte Anschnitt nur in den wenigsten Fällen gegeben. Die Auswahl der Zellen oblag dem Untersucher. Die Messung des Querdurchmessers der Zelle erfolgte zur Reduktion der Fehlerwahrscheinlichkeit an drei verschiedenen Stellen der Zelle. Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde eine Zelle immer an der Zellkernmitte und

jeweils an zwei Seiten des Zellkerns vermessen. In jeder untersuchten Probe wurde der Anschnitt von längs- und querangeschnittenen Zellen gewählt. Jedes Abweichen des Anschnittes von der Querebene führt zu einer Verlängerung des Durchmessers (Abbildung 12) [96]. Dies mag eine Erklärung für die vielen unterschiedlichen Messwerte der Kardiomyozytendurchmesser sein, wie es auch in der Literatur beschrieben wird (siehe Anhang: Tabelle 51).

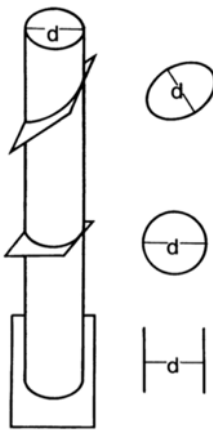
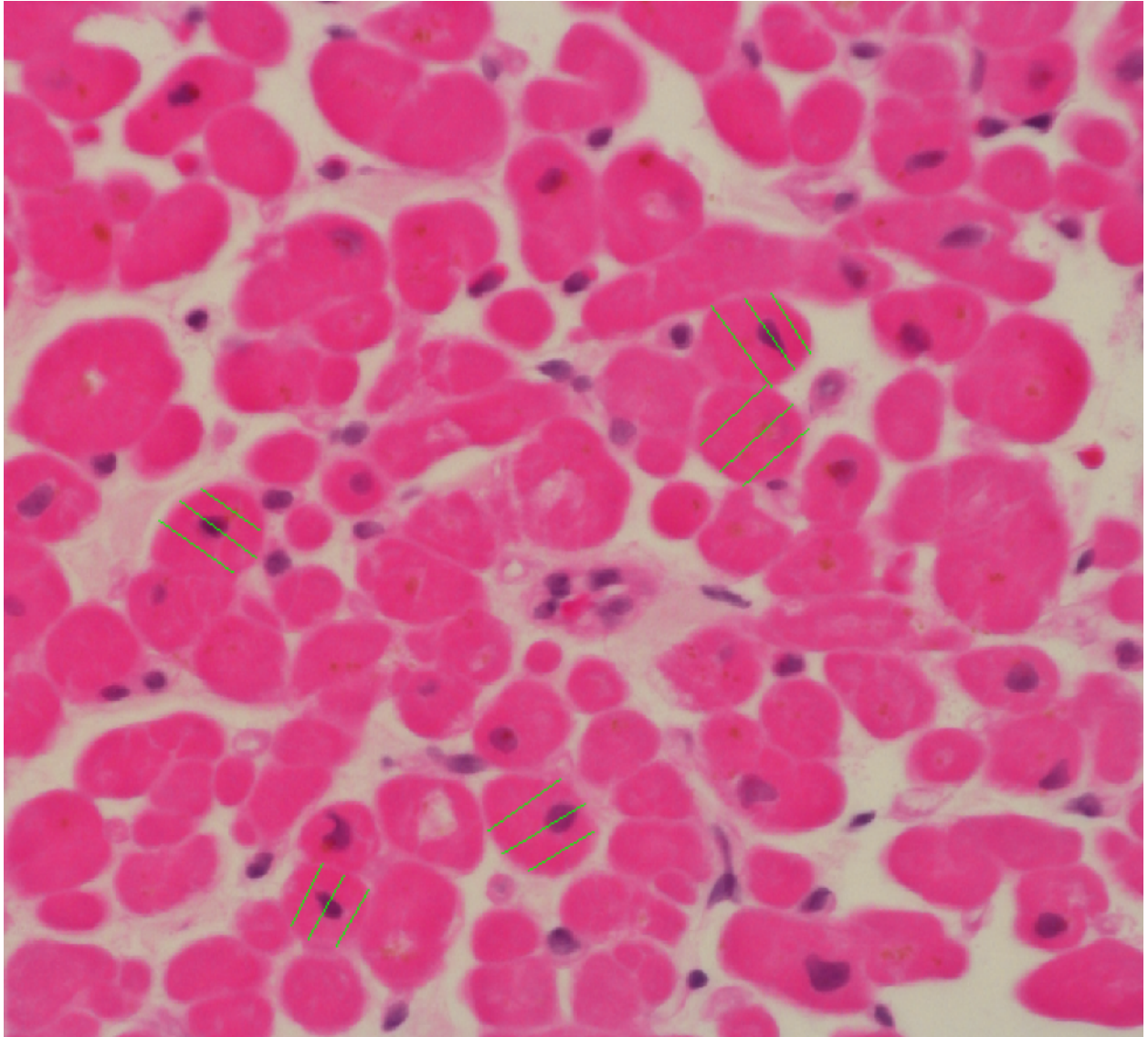


Abbildung 12: Zusammenhang des Anschnittwinkels und der gemessenen Strecke (entnommen aus Baandrup und Olsen 1981[96])

3.5.1 Zellvermessung

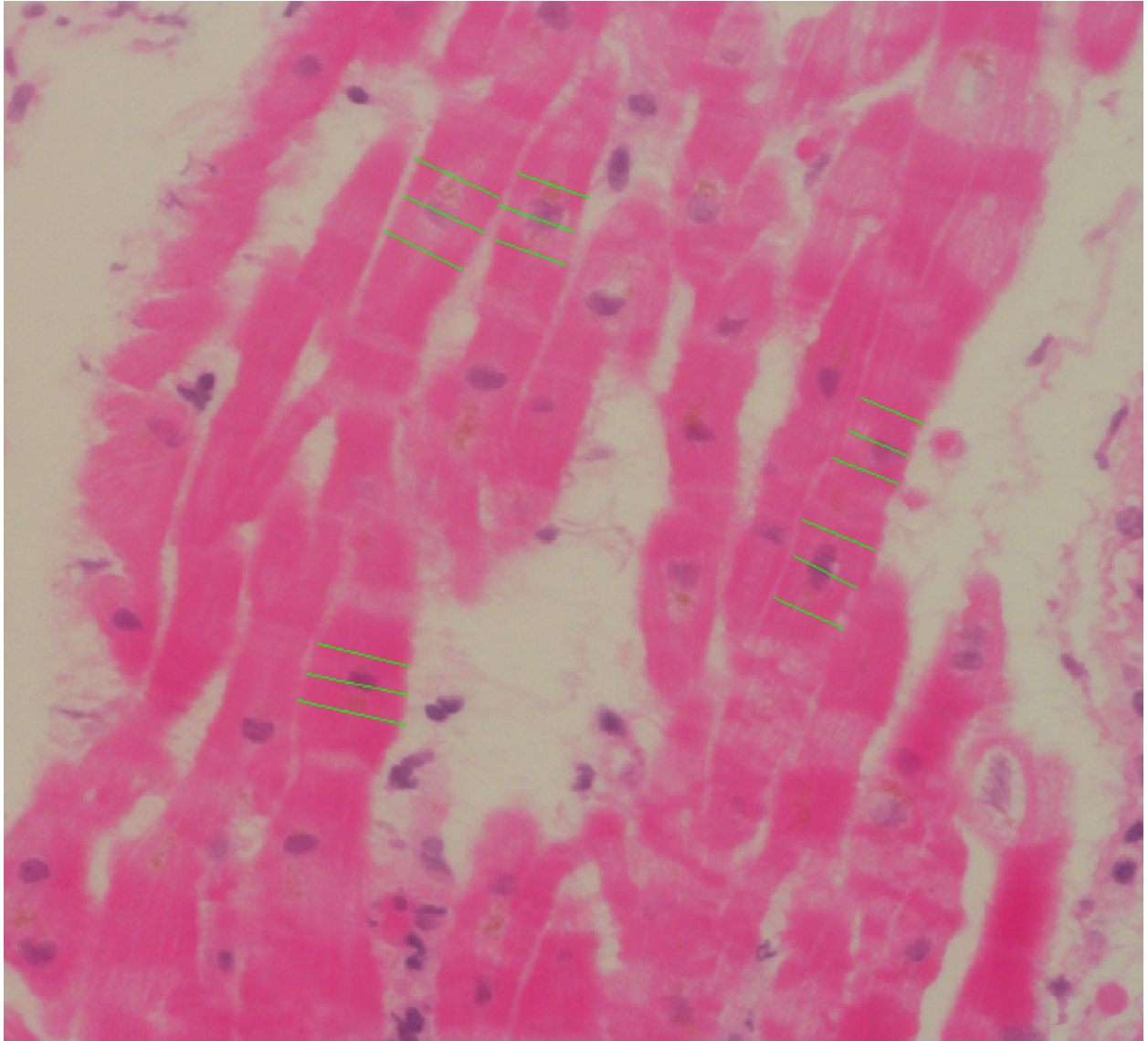
Die Zellen wurden in longitudinalen und horizontalen Anschnitten jeweils an einer reproduzierbaren Stelle vermessen. Pro Probe wurden zehn Gesichtsfelder untersucht: je fünf Gesichtsfelder an quer oder nahezu quer angeschnittenen Zellen (Abbildung 13) und fünf Gesichtsfelder an längs oder nahezu längs geschnittenen Zellen (Abbildung 14). Drei Punkte wurden pro Zelle vermessen: zunächst auf Höhe des Zellkerns, anschließend je einmal zu jeder Seite des Zellkerns.



*Abbildung 13: Histologie – Zellvermessung Queranschnitt
(Myokardgewebe, 37-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 2 Wochen nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)*

Für die Vermessung wurden Zellen mit nahezu runder oder elliptischer Form gewählt, deren Zellkerne in der Mitte der Zelle lagen. Entsprachen nicht genügend Zellen den vorgenannten Kriterien, wurden auch Zellen mit exzentrisch gelagerten Zellkernen einbezogen.

Für die Ermittlung des Querschnitts der Zellen wurde die kürzeste Strecke vom Zellrand durch den Zellkern bestimmt. Die Messung jeweils an jeder Seite des Zellkerns erfolgte in paralleler Weise (Abbildung 13).



*Abbildung 14: Histologie - Zellvermessung Längsanschnitt
(Myokardgewebe, 46-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 14 Monate nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)*

Die Auswahl einheitlich quer- oder längsangeschnittener Stellen gestaltete sich in einigen Proben schwierig, da Myokard verzweigt und geschichtet ist [25]. Berücksichtigt wurden ausschließlich Proben, in denen mindestens fünf den Kriterien entsprechende Zellen vorhanden waren.

3.5.2 Zellkernmessung

Für die Zellkernmessung wurden zehn Gesichtsfelder evaluiert. Ausgemessen wurden jeweils zehn Zellkerne, insgesamt somit 100 Zellkerne pro Patient und Probe.

Ausgewählt wurden Zellkerne mit nahezu runder und vollständiger Form, wahllos und unabhängig von der Größe. Diejenigen Zellkerne, welche aufgelockert bzw. durch Artefakte unvollständig erschienen, wurden nicht in die Messungen einbezogen.

Analysiert wurde die Zellkernfläche sowie der minimale und maximale Kerndurchmesser. Aus den Durchmesserwerten wurde ein Durchschnittswert errechnet.

3.5.3 Fibrose- und Narbenmessung

Für die Analyse der Fibrose- und der Narbenanteile wurden die histologischen Proben mit Siriusrot-Färbung ausgewählt (Abbildung 15 bis 18). Vermessen wurden Strukturen aus 14 Gesichtsfeldern mit möglichst repräsentativen Anteilen, d. h. unter Aussparung der Endokardanteile und mit Abbildung der Gesamtstruktur der Probe (Abbildung 15).

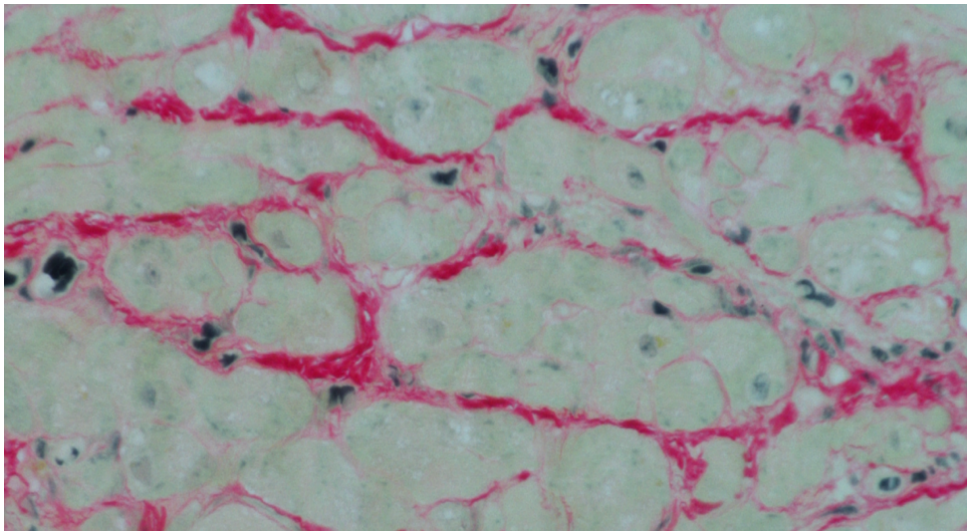


Abbildung 15: Fibrose- und Narbenmessung I : Fibrose und Narbenareal (Myokardgewebe, 37-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 2 Wochen nach HTx; Sirius-Rot-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)

Eine Abbildung nahezu vollständiger Gesichtsfelder war auch in den Gewebeproben mit geringem Gewebeanteil möglich. In den Proben mit hohem Gewebeanteil wurde versucht, die gesamte Zusammensetzung der Gewebeprobe abzubilden. Das System erfasst die gesamten Gewebeanteile in μm^2 (Abbildung 15). Die Areale der Fibrose- und der Narbenbezirke wurden manuell gekennzeichnet (Abbildung 16 bis 18).

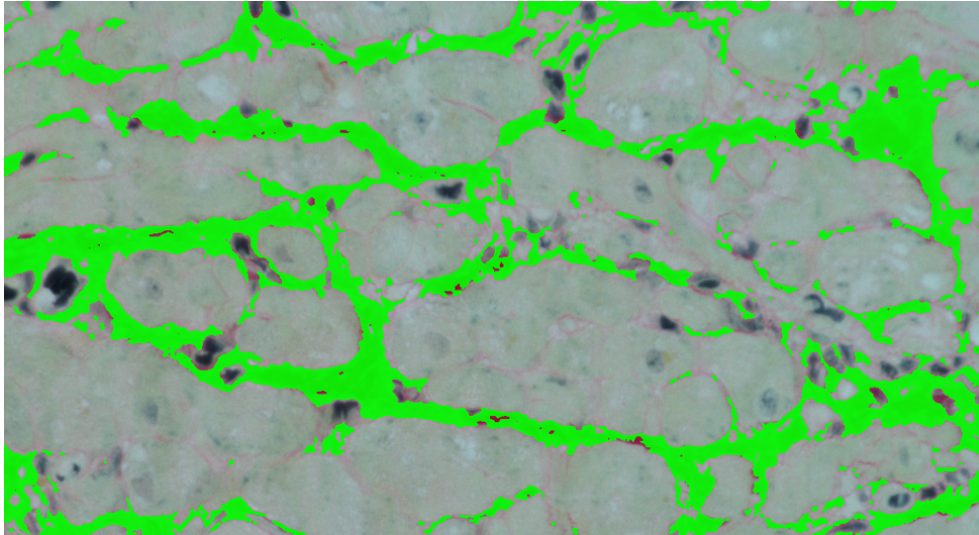


Abbildung 16: Fibrose- und Narbenmessung II: Erkennen des Fibrose- und Narbenareals (Myokardgewebe, 37-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 2 Wochen nach HTx; Sirius-Rot-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)

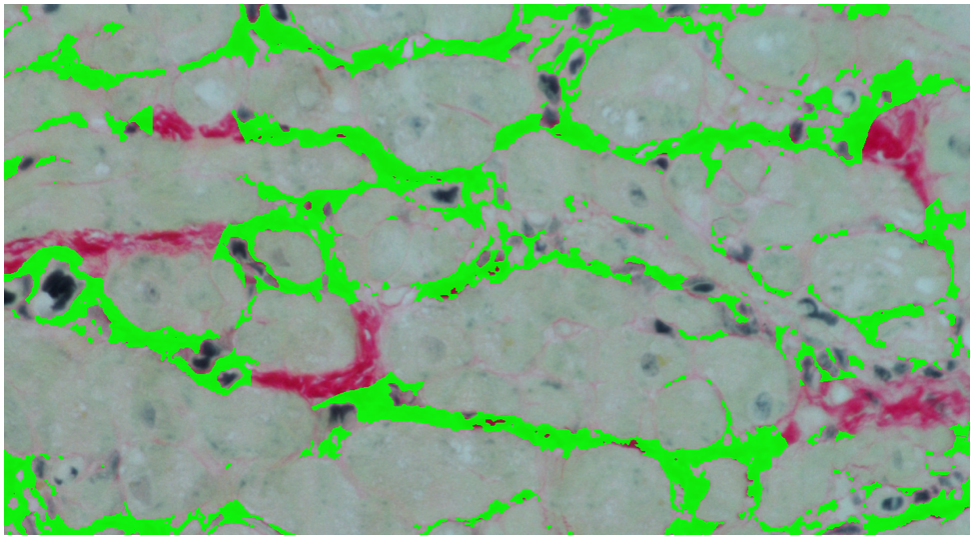


Abbildung 17: Fibrose- und Narbenmessung III: Erkennen des Fibrose- und Narbenareals (Myokardgewebe, 37-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 2 Wochen nach HTx; Sirius-Rot-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)

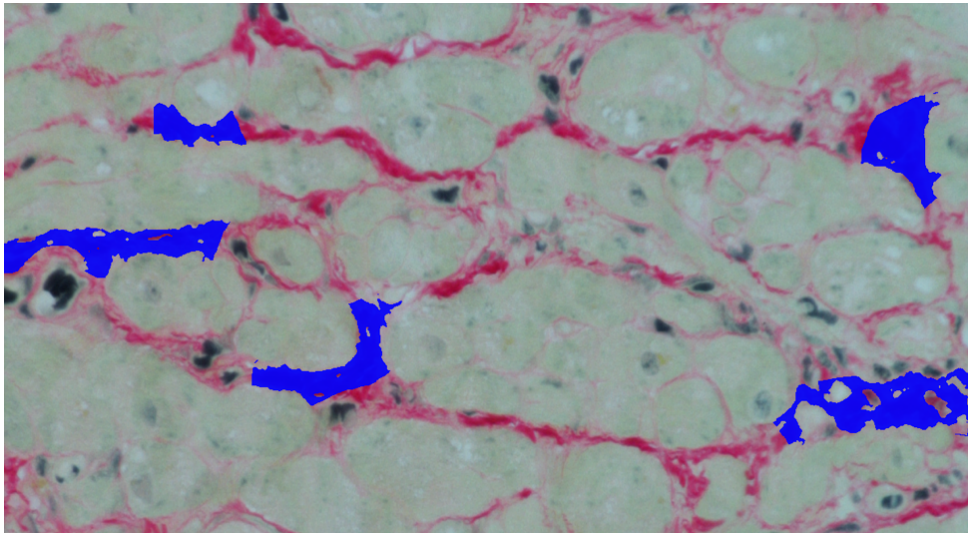


Abbildung 18: Fibrose- und Narbenmessung IV: Erkennen der Narbenareale (Myokardgewebe, 37-jähriger Patient mit Herzinsuffizienz 2 Wochen nach HTx; Sirius-Rot-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)

Das System erfasst Einzelmesswerte in μm^2 und errechnet mithilfe eines Datenverarbeitungsprogramms im Subtraktionsverfahren die Fibrose- und Narbenanteile in Prozent (Tabelle 7, Abbildung 19).

Tabelle 7: Ausgabetablelle der Fibrosemessung einer Biopsieprobe

BEFUNDBERICHT : FIBROSE

Name: Datum:
geb.: Nummer: 11 3766

Anzahl der Messungen	Fibrose μm^2	Fibrose %	Fibrose pur μm^2	Fibrose pur %	Narben %
1	2713	4%	2713	4%	0%
2	1471	2%	1471	2%	0%
3	2318	3%	2318	3%	0%
4	898	1%	898	1%	0%
5	6896	10%	3065	4%	56%
6	2084	3%	2084	3%	0%
7	3018	4%	3018	4%	0%
8	1601	2%	1601	2%	0%
9	3057	4%	1683	2%	45%
10	1950	3%	1950	3%	0%
11	1591	2%	1252	2%	21%
12	1270	2%	1270	2%	0%
13	3535	5%	2771	4%	22%
14	2211	3%	1387	2%	37%
Mittelwert	2472	3%	1963	3%	13%
Stand.ab.	1477	2%	712	1%	20%

Normalwert Fibrose: bis 9,0 Vol%

Beurteilung: s. Befundbericht!

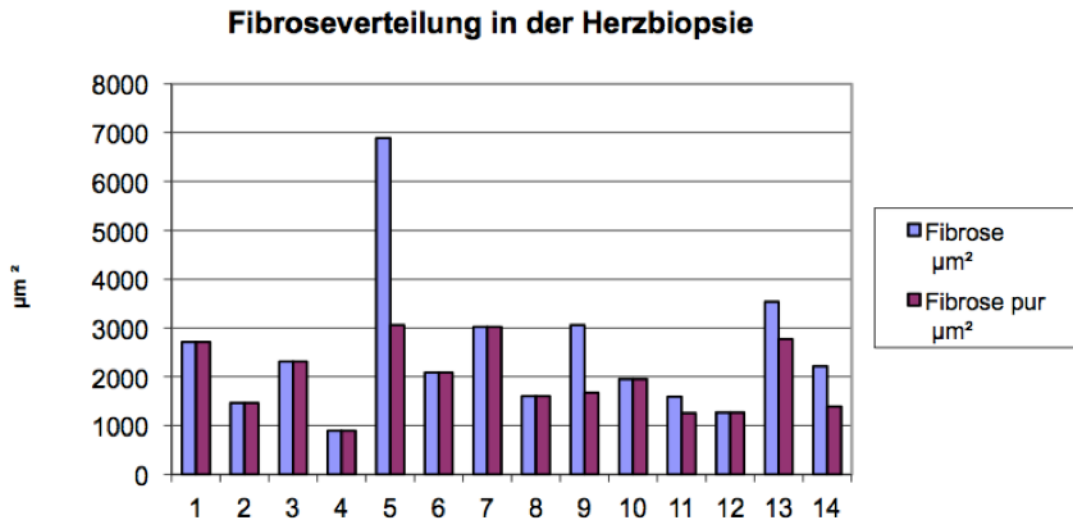


Abbildung 19: Ausgabediagramm der Fibrosemessung einer Biopsieprobe

3.5.4 Rechtsherzkatheter-Druckmessung

Via Kathetersonde wurden bei einigen Patienten des Kollektivs nach den allgemeinen klinischen Standards im Rahmen eines Rechtsherzkatheters [93] Messungen der Druckverhältnisse im kardiopulmonalem Gefäßsystem durchgeführt. Ermittelt wurden die Druckwerte in der Lungenstrombahn (PAP systolisch, diastolisch, mittel) sowie die Druckverhältnisse des rechten Ventrikels. Über die Messungen können die Druckverhältnisse im linken Gefäßbett indirekt berechnet werden. Zusätzlich kann der Widerstand der Gesamtgefäße und der Lungenarterien bzw. der Lungenarteriolen bestimmt werden.

3.6 Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe von SPSS (IBM, USA, Version 20.0.0 aus dem Jahr 2011). Ausgewertet wurden die Daten der Patienten, die das 17. Lebensjahr vollendet hatten. Initial erfolgte die Testung der verschiedenen Variablen auf Normalverteilung, die ergab, dass beim untersuchten Patientenkollektiv die wenigsten Werte eine Normalverteilung aufwiesen. Bei einer Normalverteilung der Werte wurde zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten der Test nach Pearson und bei Fehlen einer Normalverteilung der Test nach Spearman durchgeführt.

Zum Vergleich zweier Variablen wurde bei Werten, die einer Nominalskala entsprachen, der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Folgte die untersuchte Variable nicht einer Normalverteilung und lagen kleine Stichproben vor, erfolgte die Untersuchung mithilfe

des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Zur Testung eines Zusammenhangs mehrerer Variablen mit einer Variable, erfolgte eine Varianz- oder eine Kovarianzanalyse.

Zur Analyse der Überlebenszeiten des Patientenkollektivs wurde das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ und eine Signifikanz bei Korrelationsanalysen bei Werten über $R \geq 0,5$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische und paraklinische Daten

Das Gesamtkollektiv der Patienten wurde durch Auswahl der am DHZB 2011 durchgeführten und untersuchten Rechtsherzkatheterbiopsien erstellt. Die Transplantationen der Patienten erfolgten in den Jahren 1986 bis 2011 (Abbildung 20). Die Anzahl der Proben von langzeittransplantierten Patienten war gering (z. B.: 1986 n = 1, 1988 n = 1). Der Großteil der Transplantationen des Patientenkollektivs stammte aus den Jahren 2000 bis 2011 (n = 103), davon betrug der Anteil der ≥ 18 -Jährigen n = 79.

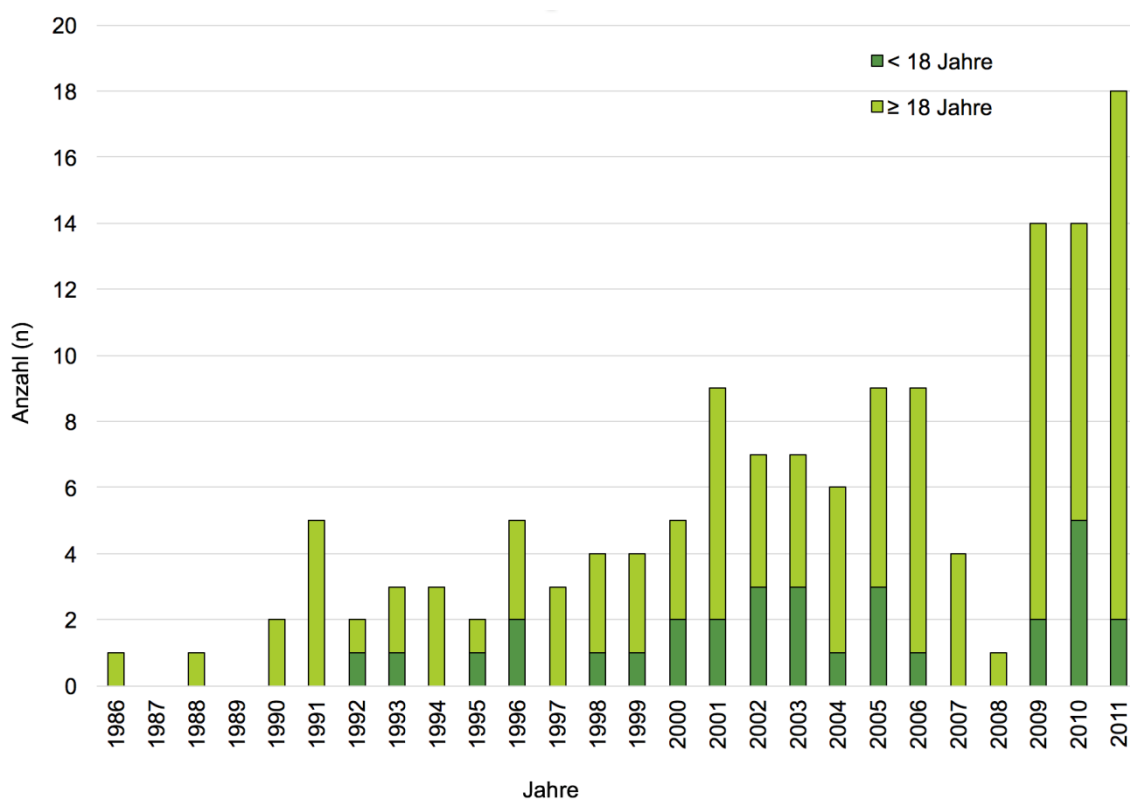


Abbildung 20: Zeitpunkte der Herztransplantationen des Gesamtkollektivs, DHZB 1986-2011

Geschlechter- und Altersverteilung

Nach Geschlechterdifferenzierung bestand das Patientenkollektiv aus 99 Männern und 39 Frauen. Betrachtet man die Altersverteilung des Patientenkollektivs, sind 31 Proben von Patienten, die jünger als 18 Jahre sind, und 107 Proben von Patienten, die ≥ 18 Jahre sind. Zur weiteren Untersuchung der Fragestellung und Zielsetzung wurden

ausschließlich die Proben der ≥ 18 -Jährigen ($n = 107$) verwendet. In diesem Kollektiv erwachsener Patienten waren $n = 86$ Männer und $n = 21$ Frauen. Der Anteil an Männern überwiegt mit 80,4 % im Vergleich zu 19,6 % Frauen (Abbildung 21).

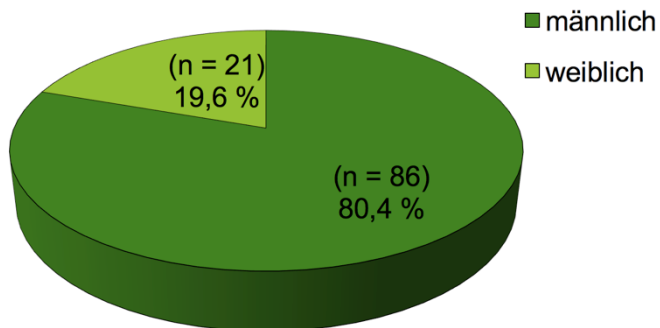


Abbildung 21: Geschlechterverteilung der ≥ 18 -jährigen Patienten

Unterteilt man die Gruppe der ≥ 18 -Jährigen in Altersstufen, waren 29 Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren und 74 im Alter von 41 bis 60 Jahren sowie vier Patienten über 60 Jahre alt (Abbildung 22).

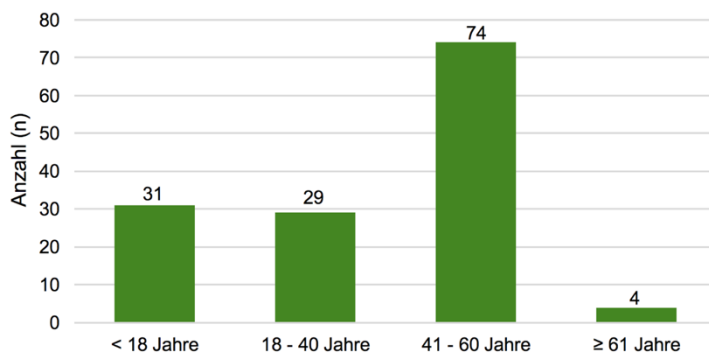


Abbildung 22: Altersverteilung des Gesamtpatientenkollektivs

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung

Das Patientenkollektiv wurde im Hinblick auf den Einsatz einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung vor HTx in die beiden Gruppen VAD und non-VAD unterteilt.

Ein Kunstherzsystem vor der HTx erhielten 31 Patienten des Kollektivs, während bei 76 die HTx ohne vorherige Kunstherzimplantation durchgeführt wurde (Abbildung 23).

Die Kunstherzsysteme wurden als Bridge-to-Transplant-Therapie implantiert.

Betrachtete man die Kunstherzen hinsichtlich der Systeme genauer, wurden 3 HW-Systeme (HeartWare Inc, USA), 9 HM II-Systeme (Thoratec, USA) und 19 sonstige Systeme verwendet. Zu den sonstigen Systemen zählen unter anderem Inco- (Berlin Heart, Deutschland), Novacor-System (World Heart Inc, USA) sowie Excor-Systeme (Berlin Heart, Deutschland).

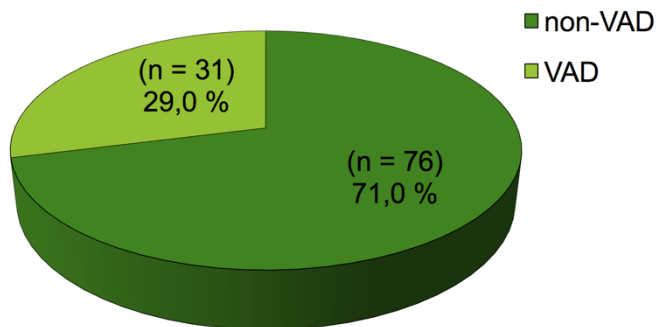


Abbildung 23: Verteilung der Patienten in die Gruppen VAD und non-VAD prä HTx

In der Gruppe der non-VAD-Patienten (n = 76) war der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 64 Jahre alt (Median = 43 Jahre). In der Gruppe der VAD-Patienten lag das Alter des jüngsten Patienten bei 24 Jahren und das des ältesten bei 63 Jahren (Median = 49 Jahre; Abbildung 24).

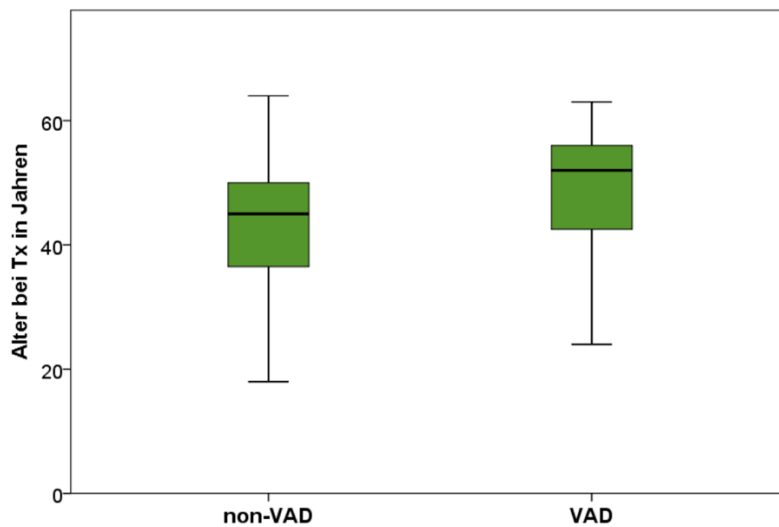


Abbildung 24: Alter der Patienten bei HTx in der VAD- und non-VAD-Gruppe

Dauer der VAD-Therapie

Von den mit einem Kunstherz versorgten Patienten betrug die Überbrückungszeit bis zur HTx zwischen 41 und 977 Tagen (Tabelle 8). Die durchschnittliche Zeit mit VAD betrug im Mittel 429 (\pm 228) Tage. Zwei Patienten trugen das VAD bis zu 90 Tagen und 29 Patienten mehr als 90 Tage. Bei zwei Patienten verblieb das Assist drei bis sechs Monate, bei acht Patienten sechs bis zwölf Monate und bei 19 Patienten länger als zwölf Monate bis zur HTx (Abbildung 25).

Tabelle 8: Zeitraum mit VAD-Therapie prä HTx

	Anzahl (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tage mit VAD	31	41	977	429	228

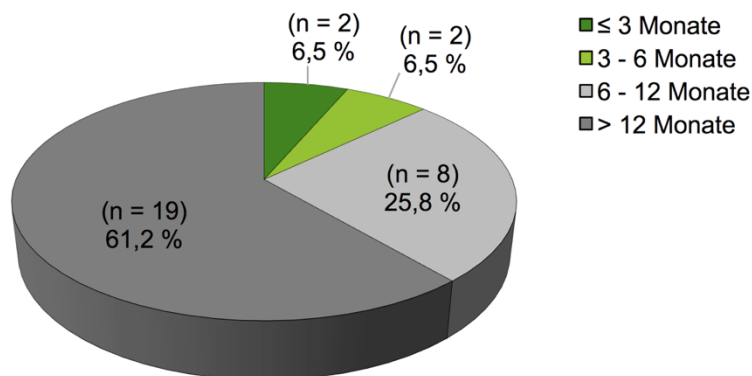


Abbildung 25: Dauer der mechanischen Kreislaufunterstützung

Diagnosen

Die Einzeldiagnosen der ≥ 18 -Jährigen des Patientenkollektivs ließen sich wie folgt zusammenfassen: 59 Patienten mit DKMP, 21 mit IKMP, 16 post Myokarditis, sechs mit angeborenen Herzfehlern und fünf mit sonstiger Diagnose (Abbildung 26). Zu Letzterem zählte beispielsweise das Marfan-Syndrom, die durch Anthracyclin induzierte Kardiomyopathie und weitere. Die Betrachtung der VAD-/non-VAD-Gruppen ergab, dass bei über der Hälfte des Patientenkollektivs eine DKMP zur HTx führte.

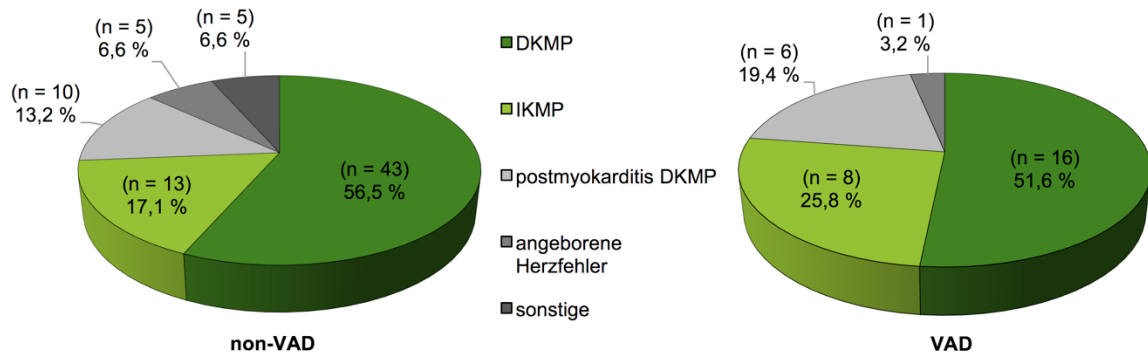


Abbildung 26: Diagnose Herzinsuffizienz des Patientenkollektivs

BMI nach WHO 2000

Nach der Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2000 (Tabelle 9) [92], waren im Patientenkollektiv zwei Patienten untergewichtig, 42 normalgewichtig und 63 übergewichtig. Bei näherer Betrachtung der Übergewichtigen fanden sich 44 präadipöse, 14 Grad I-, zwei Grad II-Adipositas- und drei Adipositas-per-magna-Patienten. Im Gruppenvergleich (VAD/non-VAD) verhielt sich die Gewichtsverteilung nach WHO proportional gesehen nahezu gleich (Abbildung 27).

Tabelle 9: BMI-Einteilung nach WHO 2000 [92]

Kategorie	BMI
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	≥ 25
Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

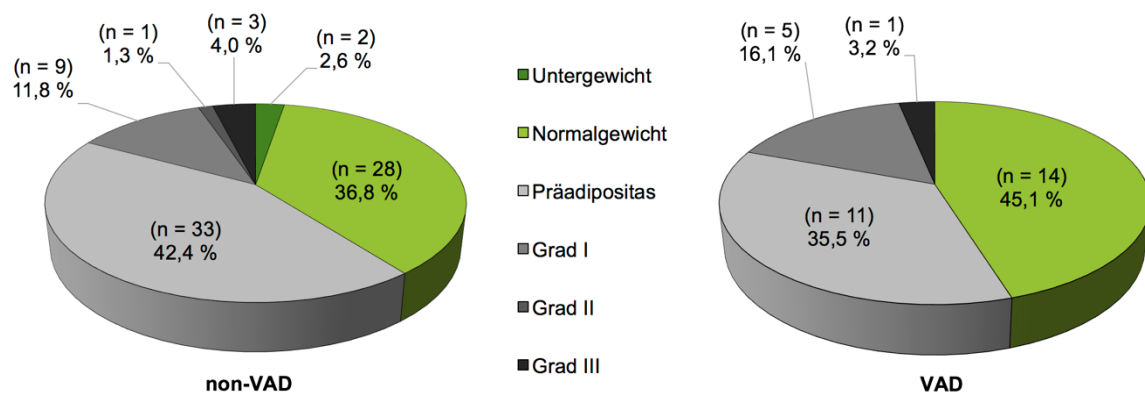


Abbildung 27: BMI unterteilt nach VAD/non-VAD

4.2 Pathologische Untersuchungen: Histologie und Morphometrie des Myokards

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Entwicklung der Kardiomyozyten-Zelldiameter nach Herztransplantation untersucht. Sowohl bei Proben mit hohem Fibrosegrad als auch bei Proben mit ausgeprägter Hypertrophie der Myozyten war die Darstellung eines Gesichtsfeldes mit zehn vollständigen Zellkernen schwierig.

Die Parameter Kardiomyozyten im Longitudinal- (Kardiomyozyt längs) und Horizontalanschnitt (Kardiomyozyt quer) sowie Zellkern-Äquatorialdurchmesser und -fläche wurden in Relation zum Alter der Biopsie gesetzt. Hier ließ sich keine signifikante Korrelation evaluieren. Dieselben Parameter wurden ebenfalls mit dem Faktor Zeit, und zwar als Intervall zwischen HTx und Biopsieentnahme (in Tagen) analysiert. Dies ergab eine mäßige Korrelation mit den morphometrischen Parametern des Zellkerns. Bei den Werten Zelldiameter, Kerndiameter sowie Zellkernfläche und Äquatorialdurchmesser fand sich mit zunehmender Zeit nach Transplantation eine Größenzunahme der Zellkerne (Abbildung 28, Abbildung 29 und Tabelle 10).

Ergebnisse

Tabelle 10: Korrelationsanalyse: Kardiomyozytenmorphometrie und Alter und Überlebenszeit nach HTx bis Biopsie

			Kardiomyozyt längs Mittelwert (μm)	Kardiomyozyt quer Mittelwert (μm)	Kardiomyozyten- zellkern Fläche Mittelwert (μm^2)	Kardiomyozyten- zellkern Äquatorial- Durchmesser (μm^2)	Body Mass Index
Spearman-Rho	Kardiomyozyt quer Mittelwert (μm)	Korrelationskoeffizient	0,61				
		Signifikanz	0,00				
		Anzahl (n)	106				
	Kardiomyozytenzellkern Fläche Mittelwert (μm^2)	Korrelationskoeffizient	0,35	0,33			
		Signifikanz	0,00	0,00			
		Anzahl (n)	106	106			
	Kardiomyozytenzellkern Äquatorial-Durchmesser Mittelwert (μm)	Korrelationskoeffizient	0,34	0,32	1,00		
		Signifikanz	0,00	0,00	0,00		
		Anzahl (n)	106	106	107		
	Alter bei Biopsie	Korrelationskoeffizient	-0,06	0,02	0,13	0,12	
		Signifikanz	0,53	0,87	0,18	,200	
		Anzahl (n)	106	106	107	107	
	Tage zwischen HTx und Biopsie	Korrelationskoeffizient	0,06	0,15	0,31	0,30	0,42
		Signifikanz	0,57	0,12	0,00	0,00	0,00
		Anzahl (n)	106	106	107	107	107

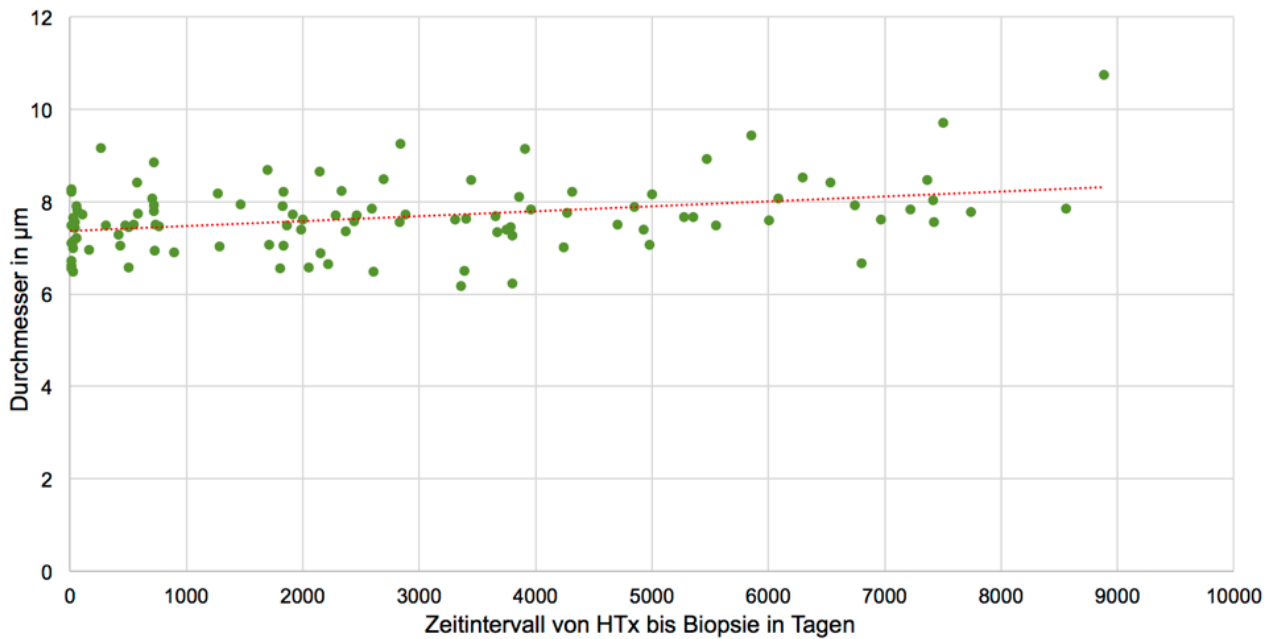


Abbildung 28: Zellkernmorphologie: Kardiomyozyten Zellkern-Äquatorial-Durchmesser

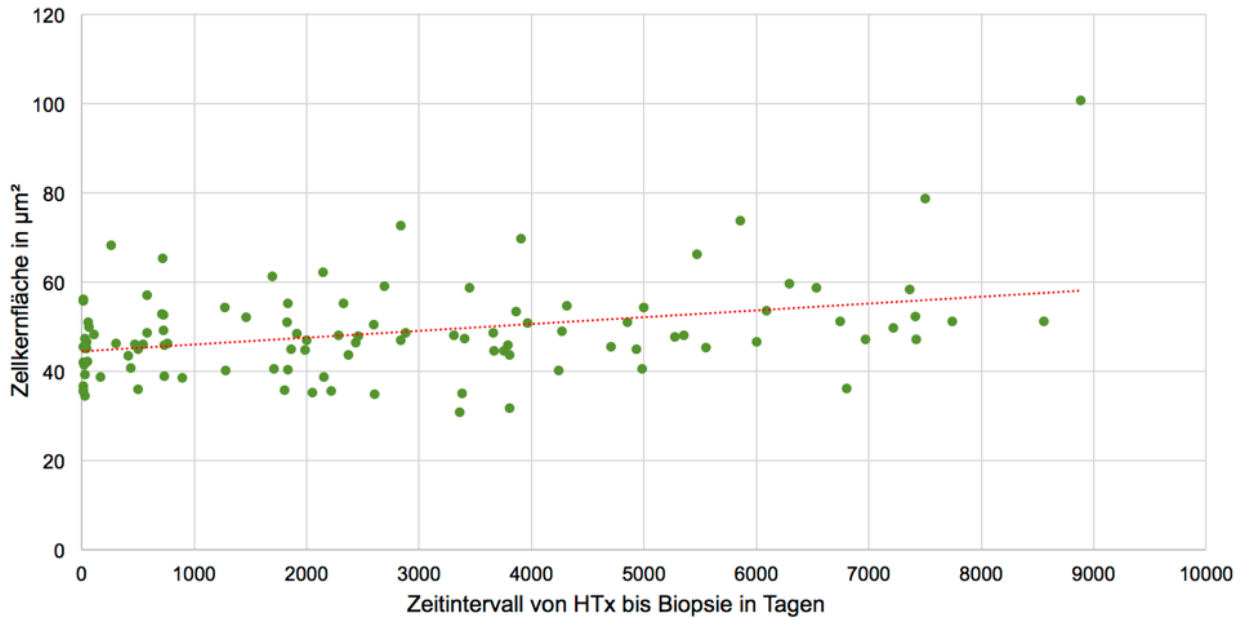


Abbildung 29: Zellkernmorphologie: Kardiomyozyten Zellkernfläche

Morphologie der Kardiomyozyten bei VAD/non-VAD im Kontext einer pulmonalen Hypertonie

Ob ein Zusammenhang zwischen einer Morphologieänderung der Kardiomyozyten und dem Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus (vor HTx, bei der 1. HKU und bei der letzten verzeichneten HKU) sowie bei mechanischer Kreislaufunterstützung vor HTx als weiterer Faktor bestand, wurde mithilfe einer univariaten mehrfaktoriellen Multivarianzanalyse untersucht.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den zellmorphologischen Werten und einer pulmonalen Hypertonie oder einer Implantation eines VAD konnte nicht ermittelt werden. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Kombination des Einsatzes eines VAD und einer pulmonalen Hypertonie vor HTx (Tabelle 11, Tabelle 12).

Tabelle 11: Probenverteilung: pulmonale Hypertonie und Kardiomyozytenmorphometrie

		Anzahl (n)
Ventricular Assist Device	ja	8
	nein	12
Pulmonale Hypertonie vor HTx	ja	7
	nein	13
Pulmonale Hypertonie bei der 1. HKU post HTx	ja	2
	nein	18
Pulmonale Hypertonie post HTx Langzeitverlauf	ja	6
	nein	14

Tabelle 12: Signifikanzanalyse: pulmonale Hypertonie und Kardiomyozytenmorphometrie

	Kardiomyozyt quer Mittelwert in μm	Kardiomyozyt längs Mittelwert in μm	Kardiomyozytenzellkern Äquatorial-Durchmesser Mittelwert in μm	Kardiomyozytenzellkern Fläche Mittelwert in μm^2
Variablen	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)
VAD	0,21	0,22	0,14	0,16
PH prä HTx	0,53	0,25	0,17	0,17
PH bei der 1. HKU post HTx	0,82	0,53	0,69	0,70
PH post HTx Langzeitverlauf	0,35	0,19	0,79	0,84
VAD und PH prä HTx	0,69	0,17	0,47	0,55

BMI und Myokardzellmorphologie

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und einer Veränderung der Zellmorphologie nach HTX wurde in einer Korrelationsanalyse nach Spearman untersucht (Tabelle 13). Alle Parameter (Zelle längs $R = 0,16$, Zelle quer $R = -0,09$, Zellkernfläche $R = 0,13$, Zellkern Äquatorial-Durchmesser $R = 0,14$) zeigten keine signifikante Korrelation mit dem BMI. Daraus ließ sich schlussfolgern, dass Körpergewicht und -größe wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Zellmorphologie haben.

Tabelle 13: Korrelationsanalyse: BMI zur Kardiomyozytenmorphometrieparametern

			Body Mass Index	Kardiomyozyt längs Mittelwert in μm	Kardiomyozyt quer Mittelwert in μm	Kardiomyozyten- zellkern Fläche Mittelwert in μm^2			
Spearman-Rho	Kardiomyozyt längs Mittelwert in μm	Korrelationskoeffizient	0,16						
		Signifikanz	0,10						
		Anzahl (n)	106						
	Kardiomyozyt quer Mittelwert in μm	Korrelationskoeffizient	-0,09				0,61		
		Signifikanz	0,37				0,00		
		Anzahl (n)	106				106		
	Kardiomyozytenzellkern Fläche Mittelwert in μm^2	Korrelationskoeffizient	0,13				0,35	0,33	
		Signifikanz	0,19				0,00	0,00	
		Anzahl (n)	107				106	106	
	Kardiomyozytenzellkern Äquatorial-Durchmesser Mittelwert in μm	Korrelationskoeffizient	0,14				0,34	0,32	1,00
		Signifikanz	0,16				0,00	0,00	0,00
		Anzahl (n)	107				106	106	107

Abstoßungsreaktion nach ISHLT und Quilty in Korrelation zu VAD/non-VAD

Hinsichtlich der Abstoßungsreaktion wurde zu jeder Biopsieprobe eine Beurteilung nach ISHLT und bezüglich eines Quilty vorgenommen. Keine Abstoßung fand sich bei 75 Patienten, eine minimale bei sieben, eine fokale geringe bei 17, eine diffuse geringe bei einem, eine milde Abstoßung bei drei, eine moderate Abstoßung bei drei sowie eine schwere Abstoßung mit Hämorrhagien bei einem Patienten (Tabelle 14). In 86 Proben (80,4 %) war kein Quilty nachweisbar, in neun Proben (8,4 %) ein nicht-invasives Quilty und in 12 Proben (11,2 %) ein invasives Quilty (Tabelle 16).

Nach Unterteilung der Gruppen bezüglich der mechanischen Kreislaufunterstützung fanden sich 76 Proben ohne VAD und 31 mit VAD (Tabelle 15 und Tabelle 17). Zu vergleichbaren Anteilen waren in den Gruppen Abstoßungsreaktionen in den Gewebeproben (Tabelle 15) und kein Quilty zu beobachten (VAD: 83,9%; non-VAD: 78,9%) (Tabelle 17).

Ergebnisse

Tabelle 14: Probenverteilung: Abstoßungen nach ISHLT [51]

		Anzahl (n)	Anteil (%)	Kumulierter Anteil (%)
Abstoßung nach ISHLT	keine Abstoßung	75	70,1	70,1
	minimale Reaktion	7	6,5	76,6
	fokale geringe Abstoßung	17	15,9	92,5
	diffuse geringe Abstoßung	1	0,9	93,5
	milde Abstoßung	3	2,8	96,3
	moderate Abstoßung	3	2,8	99,1
	schwere Abstoßung ohne Hämorrhagien	1	0,9	100,0
Gesamt		107	100 %	

Tabelle 15: Probenverteilung: Abstoßungen nach ISHLT [51] nach Unterteilung in VAD/non-VAD

		Grad der Abstoßung nach ISHLT	Anzahl (n)	Anteil (%)	Kumulierter Anteil (%)
Ventricular Assist Device	ja	keine Abstoßung	23	74,2	74,2
		minimale Reaktion	2	6,5	80,6
		fokale geringe Abstoßung	5	16,1	96,8
		diffuse geringe Abstoßung	1	3,2	100,0
		Gesamt	31	100 %	
	nein	keine Abstoßung	52	68,4	68,4
		minimale Reaktion	5	6,6	75,0
		fokale geringe Abstoßung	12	15,8	90,8
		milde Abstoßung	3	3,9	94,7
		moderate Abstoßung	3	3,9	98,7
		schwere Abstoßung ohne Hämorrhagien	1	1,3	100,0
		Gesamt	76	100 %	

Tabelle 16: Probenverteilung: Auftreten und Ausprägung eines Quilty

		Anzahl (n)	Anteil (%)	Kumulierter Anteil (%)
Quilty	kein	86	80,4	80,4
	nicht invasiv	9	8,4	88,8
	invasiv	12	11,2	100,0
Gesamt		107	100 %	

Tabelle 17: Probenverteilung: Auftreten und Ausprägung eines Quilty nach Unterteilung in VAD/non-VAD

		Quilty	Anzahl (n)	Anteil (%)	Kumulierter Anteil (%)
Ventricular Assist Device	ja	nein	26	83,9	83,9
		nicht invasiv	3	9,7	93,5
		invasiv	2	6,5	100,0
		<i>Gesamt</i>	31	100 %	
	nein	nein	60	78,9	78,9
		nicht invasiv	6	7,9	86,8
		invasiv	10	13,2	100,0
		<i>Gesamt</i>	76	100 %	

Es fand sich keine statistische Signifikanz zwischen Auftreten eines Quilty oder Abstoßung nach ISHLT im Zusammenhang mit mechanischer Kreislaufunterstützung (Tabelle 18).

Tabelle 18: Signifikanzanalyse: Abstoßung nach ISHLT [51] und Quilty zu VAD/non-VAD

Variablen		Signifikanz (p)
Chi-Quadrat-Test	ISHLT * VAD	0,49
	Quilty * VAD	0,60

* Trennungszeichen zwischen Variablen

4.2.1 Koronararterien und Herzmuskelzellen

Gefäßwandveränderung bei VAD und pulmonaler Hypertonie

Die Einteilung der Biopsien hinsichtlich der morphologischen Veränderungen des Gefäßendothels erfolgte in Zusammenarbeit mit Fr. PD Dr. med. Wassilew, Leitung der Abteilung Herzpathologie des DHZB. Eine Unterteilung in *unauffällig* = 0, *prominent* = 1 und *stark geschwollen* = 2 wurde vorgenommen. Des Weiteren wurde die Wanddicke der intramyokardialen Gefäße beurteilt und in *unauffällig* = 0, *geringfügig verdickt* = 1

und *stark verdickt* = 2 eingestuft. Tabelle 19 zeigt die Probenverteilung nach VAD und non-VAD für die Einstufung der Endothelmorphologie, Tabelle 20 für die Wanddicke.

Tabelle 19: Probenverteilung: Morphologie der Endothelzelle zu VAD/non-VAD

			Morphologie Endothelzelle		
			unauffällig	prominent	Gesamt
Ventricular Assist Device	ja	Anzahl (n)	18	13	31
		Anteil der Gruppe VAD (%)	58,1%	41,9%	100,0%
		Anteil bezüglich Morphologie (%)	27,3%	31,7%	29,0%
	nein	Anzahl (n)	48	28	76
		Anteil der Gruppe non-VAD (%)	63,2%	36,8%	100,0%
		Anteil bezüglich Morphologie (%)	72,7%	68,3%	71,0%
Gesamt		Anzahl (n)	66	41	107
		Anteil der Gruppe (%)	61,7%	38,3%	100,0%
		Anteil bezüglich Morphologie (%)	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 20: Probenverteilung: Morphologie der Wanddicke zu VAD/non-VAD

			Wanddicke			
			unauffällig	geringfügig verdickt	stark verdickt	Gesamt
Ventricular Assist Device	ja	Anzahl (n)	1	7	23	31
		Anteil der Gruppe VAD (%)	3,2%	22,6%	74,2%	100,0%
		Anteil bezüglich Wanddicke (%)	50,0%	33,3%	27,4%	29,0%
	nein	Anzahl (n)	1	14	61	76
		Anteil der Gruppe non-VAD (%)	1,3%	18,4%	80,3%	100,0%
		Anteil bezüglich Wanddicke (%)	50,0%	66,7%	72,6%	71,0%
Gesamt	Anzahl (n)	2	21	84	107	
	Anteil der Gruppe (%)	1,9%	19,6%	78,5%	100,0%	
	Anteil bezüglich Wanddicke (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Um den gegenseitigen Einfluss der betrachteten Parameter zu ermitteln, wurde der Chi²-Test angewendet. Es konnte kein signifikanter Einfluss der Therapie mit einem VAD auf die Endothelmorphologie (p = 0,66) und auch kein signifikanter Einfluss auf die Wanddicke (p = 0,70) festgestellt werden (Tabelle 21).

Tabelle 21: Signifikanzanalyse: Morphologie der Endothelzelle und Wanddicke zu VAD/non-VAD

Variablen		Signifikanz (p)
Chi-Quadrat Test	VAD * Endothelzellmorphologie	0,66
	VAD * Wanddicke	0,70

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Anhand der in den Herzkatheteruntersuchungen festgestellten pulmonalarteriellen Mitteldrücke erfolgte eine Einteilung des Patientengutes in Patienten mit (≥ 25 mmHg) und ohne pulmonale Hypertonie (< 25 mmHg). Die Werte der HKU unmittelbar vor HTx, der ersten HKU post HTx und der letzten verzeichneten Untersuchung wurden

verwendet. Auch hier erfolgte eine Analyse der Daten mittels Chi²-Test (Tabelle 22). Die durchgeführten Analysen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Variablen.

Tabelle 22: Signifikanzanalyse: Endothelzelle und Wanddicke zur pulmonalen Hypertonie bei HKU

Variablen		Signifikanz (p)
Chi-Quadrat-Test	Morphologie Endothelzelle * PH vor HTx	0,82
	Morphologie Endothelzelle * PH bei der 1. HKU post HTx	0,31
	Morphologie Endothelzelle * PH bei letzter HKU	0,26
	Wanddicke codiert * PH vor HTx	0,44
	Wanddicke codiert * PH bei der 1. HKU	0,88
	Wanddicke codiert * PH bei letzter HKU	0,33

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Vaskulopathie post HTx

Um die Häufigkeit einer Vaskulopathie nach HTx festzustellen, wurden 107 Protokolle der Rechtsherzkatheteruntersuchungen von Januar bis Dezember des Jahres 2011 ausgewertet. 40 Patienten wiesen laut Befund eine Makroangiopathie mit teilweise Interventionsbedarf und Stentimplantation auf. Bei einem Patienten wurde die Diagnose einer importierten KHK (Vorliegen einer KHK im Spenderherzen zum Zeitpunkt der HTx) gestellt. Eine akzelerierte TVP wurde bei 14 Patienten festgestellt.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Vorliegens einer Makro-TVP, einer Mikro-TVP oder einer Kombination von beidem lag in nur 3,7 % der Fälle ausschließlich eine Makro-TVP vor. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten (41,1 %) lag eine Mikro-TVP (n = 44) vor. Von den 44 Fällen konnte in 36 Fällen eine zusätzliche Makro-TVP nachgewiesen werden, was bedeutet, dass die Mehrzahl der Patienten mit einer Vaskulopathie eine Kombination von Makro- und Mikro-TVP (33,6 %) aufwies (Abbildung 30).

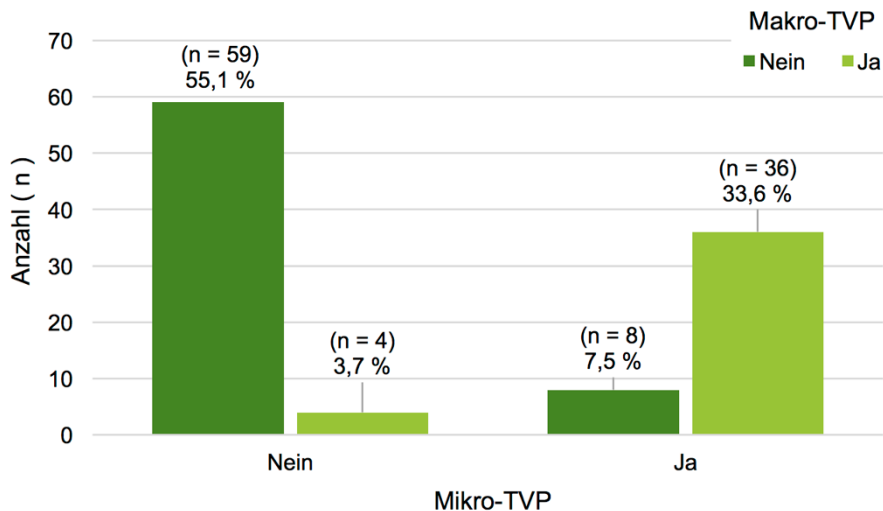


Abbildung 30: Zusammenhang Makro-TVP und Mikro-TVP

Makro-TVP und Mikro-TVP im Kontext von VAD/non-VAD

Der Frage nach einer Vaskulopathie post HTx schloss sich die Untersuchung an, ob die Implantation eines VAD die Entstehung einer Makro- bzw. Mikro-TVP (Abbildung 35) beeinflusst. Zur Untersuchung der Quantitäten der Parameter wurde der Chi²-Test verwendet. Abbildung 31 und Tabelle 23 zeigen den Zusammenhang einer Mikro-TVP in den Gruppen VAD/non-VAD auf. Patienten mit VAD wiesen zu 22,6 % und Patienten ohne VAD zu 48,7 % eine Mikro-TVP auf. Zu erkennen war eine deutliche Signifikanz ($p=0,02$) zwischen Mikro-TVP und dem Einsatz einer mechanischen Kreislauf-Unterstützung.

Ebenfalls konnte mit einer Signifikanz von ($p=0,04$) eine geringere Entwicklung einer Makro-TVP in der Gruppe VAD nachgewiesen werden. Mit einem VAD entwickelten 22,6 % der Patienten eine Makro-TVP, der Wert in der non-VAD-Gruppe lag bei 43,4% (Abbildung 32, Tabelle 24).

Zu der Untergruppe der Patienten mit einer Makro-TVP gehörten Patienten mit einer nachgewiesenen akzellerierten TVP mit oder ohne Interventionsbedarf. Als Interventionsmöglichkeiten waren die Ballondilatation und die Stentimplantation in dem Patientenkollektiv verzeichnet. Ein Patient erhielt eine ACVB-OP post HTx.

Tabelle 23: Probenverteilung: Mikro-TVP zu VAD/non-VAD

			Mikro-TVP		Gesamt
			ja	nein	
Ventricular Assist Device	ja	Anzahl (n)	7	24	31
		Anteil der Gruppe VAD (%)	22,6%	77,4%	100,0%
		Anteil bezüglich Transplantatvaskulopathie (%)	15,9%	38,1%	29,0%
	nein	Anzahl (n)	37	39	76
		Anteil der Gruppe non-VAD (%)	48,7%	51,3%	100,0%
		Anteil bezüglich Transplantatvaskulopathie (%)	84,1%	61,9%	71,0%
Gesamt	Anzahl (n)	44	63	107	
	Anteil der Gruppe (%)	41,1%	58,9%	100,0%	
	Anteil bezüglich Transplantatvaskulopathie (%)	100,0%	100,0%	100,0%	

In Abbildung 33, Tabelle 25 und Tabelle 26 wird die Kombination aus Mikro- und Makro-TVP der Patienten mit und ohne Herz-Kreislauf-Unterstützung zusammenfassend dargestellt. Daraus lässt sich entnehmen, zu welchen Anteilen die jeweilige TVP (Mikro bzw Makro) allein und auch in Kombination vorliegt. In der VAD-Gruppe lag zu 19,4 % (n = 6) eine Kombination aus Makro- und Mikro-TVP vor, eine isolierte Mikro-TVP zu 3,2 % (n = 1) und auch eine isolierte Makro-TVP zu 3,2 % (n = 1). In der non-VAD-Gruppe konnte zu 39,5 % (n = 30) die Kombination aus Makro- und Mikro-TVP nachgewiesen werden, eine isolierte Mikro-TVP zu 9,2 % (n = 7) und eine isolierte Makro-TVP zu 4 % (n = 3).

Tabelle 24: Probenverteilung: Makro-TVP zu VAD/non-VAD

			Makro-TVP		Gesamt
			ja	nein	
Ventricular Assist Device	ja	Anzahl (n)	7	24	31
		Anteil der Gruppe VAD (%)	22,6%	77,4%	100,0%
		Anteil bezüglich Transplantatvaskulopathie (%)	17,5%	35,8%	29,0%
	nein	Anzahl (n)	33	43	76
		Anteil der Gruppe non-VAD (%)	43,4%	56,6%	100,0%
		Anteil bezüglich Transplantatvaskulopathie (%)	82,5%	64,2%	71,0%
Gesamt	Anzahl (n)	40	67	107	
	Anteil der Gruppe (%)	37,4%	62,6%	100,0%	
	Anteil bezüglich Transplantatvaskulopathie (%)	100,0%	100,0%	100,0%	

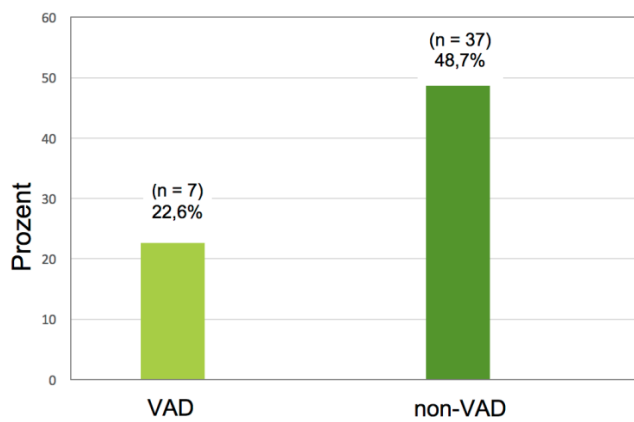


Abbildung 31: Zusammenhang einer Mikro-TVP bei VAD/non-VAD

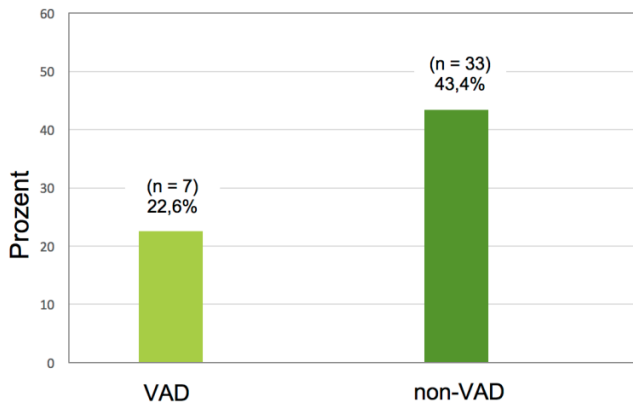


Abbildung 32: Zusammenhang einer Makro-TVP bei VAD/non-VAD

Tabelle 25: Verteilung der Mikro- und Makro-TVP in der VAD-Gruppe

VAD			Makro-TVP		
			ja	nein	Gesamt
Mikro-TVP	ja	Anzahl (n)	6	1	7
		Prozent	19,4%	3,2%	22,6%
	nein	Anzahl (n)	1	23	24
		Prozent	3,2%	74,2%	77,4%

Tabelle 26: Verteilung der Mikro- und Makro-TVP in der non-VAD-Gruppe

non-VAD			Makro-TVP		
			ja	nein	Gesamt
Mikro-TVP	ja	Anzahl (n)	30	7	37
		Prozent	39,5%	9,2%	48,7%
	nein	Anzahl (n)	3	36	39
		Prozent	4,0%	47,4%	51,4%

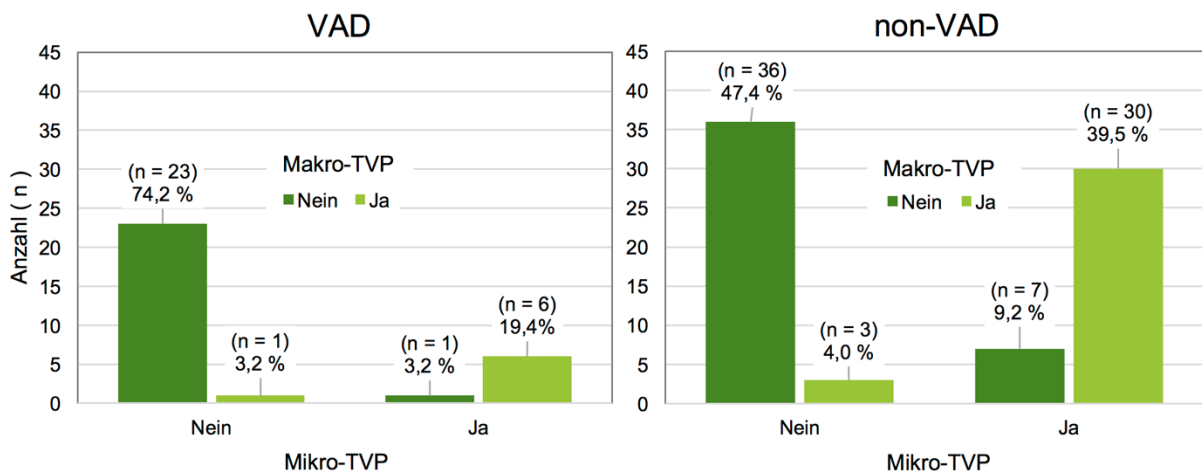


Abbildung 33: Zusammenhang einer Makro-TVP und Mikro-TVP bei VAD/non-VAD

Zeitintervall in Tagen von HTx bis zur Biopsie im Kontext zur Mikro-TVP und VAD/non-VAD

Die Untersuchung der Modalitäten VAD/non-VAD und die Entwicklung einer Mikro-TVP in Bezug auf das Zeitintervall von HTx bis zur Biopsieentnahme wurden mittels einer univariante multifaktoriellen Varianzanalyse untersucht. Es zeigte sich sowohl eine Signifikanz des Zusammenhangs zwischen der Implantation eines VAD und dem Zeitraum zwischen HTx und Biopsie ($p = 0,03$) als auch eine sehr deutliche Signifikanz des Zusammenhangs zwischen der Entwicklung einer Mikro-TVP post HTx und dem Zeitraum zwischen HTx und Biopsie ($p = 0,001$) (Tabelle 27).

Tabelle 27: Probenverteilung und Signifikanzanalyse: Mikro-TVP und VAD/non-VAD zum Zeitintervall zwischen HTx und Biopsieentnahme

		Anzahl (n)	Variablen	
Ventricular Assist Device	ja	31	Tage zwischen HTx und Biopsie	
	nein	76	Signifikanz (p)	
Mikro-TVP	ja	44	Ventricular Assist Device	0,03
	nein	63	Mikro-TVP	0,00

In Tabelle 28 sind die Mittelwerte des Zeitintervalls von HTx bis zur Biopsieentnahme dargestellt im Kontext eines VAD und dem Nachweis einer Mikro-TVP.

Bei Patienten mit VAD wurde im Mittel bereits nach 1634 Tagen eine Biopsie durchgeführt, bei Patienten ohne VAD im Mittel nach 3205 Tagen.

Der Nachweis einer Mikro-TVP wurde im Mittel in der Biopsie aus 2011 nach 4015 Tagen geführt. Kein Nachweis fand sich im Mittel nach 1866 Tagen. Hieraus lässt sich schließen, dass der Nachweis einer Mikro-TVP wahrscheinlicher ist, je später die Biopsie erfolgte. Auffallend ist eine außerordentlich hohe Standardabweichung, die aus der ungleichen zeitlichen Verteilung der Biopsieproben resultiert.

Tabelle 28: Mittelwerte des Zeitintervalls zwischen HTx und Biopsieentnahme nach Unterteilung der Proben in VAD/non-VAD und Mikro-TVP

		Anzahl (n)	Tage zwischen HTx und Biopsie (Mittelwert)	Standardabweichung
Ventricular Assist Device	nein	76	3205	2535
	ja	31	1634	1701
Mikro-TVP	ja	44	4015	2344
	nein	63	1866	2077

Tabelle 29: Zeitintervall zwischen HTx und Biopsie nach VAD/non-VAD und Mikro-TVP

		Anzahl (n)	Tage zwischen HTx und Biopsie			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
VAD	ja	31	10	5553	1634	1702
	nein	76	11	8884	3205	2535
Mikro-TVP	ja	44	108	8884	4015	2344
	nein	63	10	7500	1866	2076

Pulmonalerterieller Mitteldruck prä und post HTx im Verhältnis zur Entwicklung einer Makro- TVP, Mikro-TVP und VAD-Unterstützung

Mit einer univariaten Varianzanalyse wurde der Zusammenhang des pulmonalerteriellen Mitteldruckes (PAP_{mittel}) vor und nach HTx und der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie im Sinne einer Mikro- und Makro-TVP bei VAD/non-VAD-

Ergebnisse

Patienten analysiert (Tabelle 29, Tabelle 30, Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34 und Abbildung 34).

Tabelle 30: Pulmonalarterielle Drücke prä HTx, 1. HKU post HTx, post HTx der Gesamtprobenverteilung

			Anzahl (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Pulmonalarterieller Druck (mmHg)	prä HTx	systolisch	49	18	70	36	13
		diastolisch		3	40	17	8
		mittel		8	50	23	10
	bei 1. HKU post HTx	systolisch	59	11	50	28	7
		diastolisch		4	25	12	4
		mittel		6	35	18	5
	post HTx	systolisch	91	18	90	33	12
		diastolisch		1	40	16	8
		mittel		9	57	23	9

Tabelle 31: Pulmonalarterielle Drücke prä HTx, 1. HKU post HTx, post HTx nach Unterteilung in VAD/non-VAD

			Pulmonalarterieller Druck (mmHg)					
			Anzahl (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	
Ventricular Assist Device	ja	prä HTx	systolisch	23	18	68	32	13
			diastolisch		3	38	14	8
			mittel		8	50	20	10
		bei 1. HKU post HTx	systolisch	16	18	50	32	10
			diastolisch		1	30	15	8
			mittel		9	36	22	8
	post HTx	systolisch	22	20	40	28	5	
		diastolisch		5	18	12	3	
		mittel		10	26	18	3	
	nein	prä HTx	systolisch	26	21	70	40	13
			diastolisch		7	40	19	8
			mittel		13	50	26	9
bei 1. HKU post HTx		systolisch	43	20	90	34	13	
		diastolisch		6	40	16	8	
		mittel		10	57	23	9	
post HTx	systolisch	69	11	50	28	8		
	diastolisch		4	25	12	4		
	mittel		6	35	18	5		

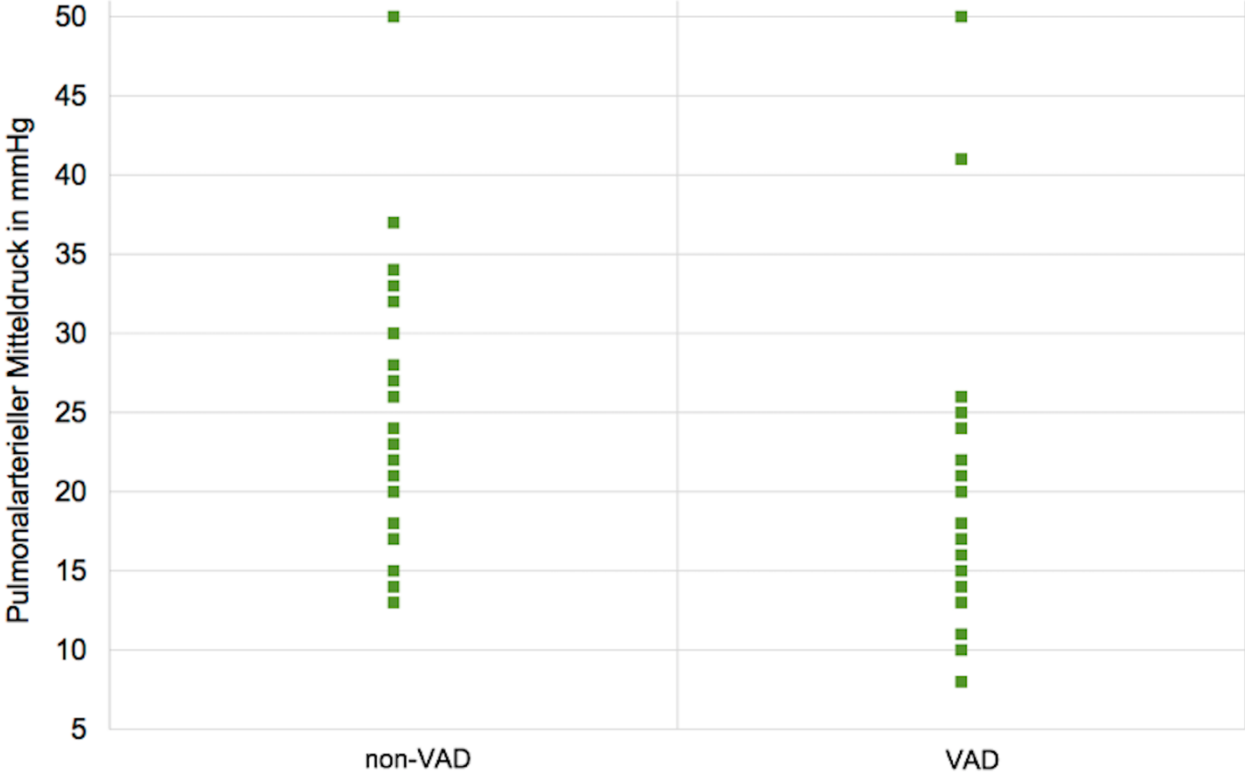


Abbildung 34: Verteilung PAP-Mittelwerte bei VAD/non-VAD

Ergebnisse

Tabelle 32: Probenverteilung: PAP prä HTX und post HTX nach VAD/non VAD und bei Mikro-TVP und Makro-TVP

		Pulmonarterieller Mitteldruck prä-HTx	Pulmonarterieller Mitteldruck 1. HKU post HTx	Pulmonarterieller Mitteldruck post HTx
		Anzahl (n)	Anzahl (n)	Anzahl (n)
Ventricular Assist Device	ja	23	22	16
	nein	26	69	43
Mikro-TVP	ja	10	41	22
	nein	39	50	37
Makro-TVP	ja	9	39	21
	nein	40	52	38

Tabelle 33: Signifikanzanalyse: PAP prä HTx, bei 1. HKU und post HTX zu VAD, Makro-TVP und Mikro-TVP

Variablen	Pulmonarterieller Mitteldruck prä-HTx	Pulmonarterieller Mitteldruck 1. HKU post HTx	Pulmonarterieller Mitteldruck post HTx
	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)
VAD	0,03	0,52	0,64
Mikro-TVP	0,42	0,47	0,23
Makro-TVP	0,98	0,15	0,44
VAD * Mikro-TVP	n.A.	0,36	n.A.
VAD * Makro-TVP	n.A.	0,13	n.A.
TVP * Makro-TVP	0,23	0,60	0,79
VAD * Mikro-TVP * Makro-TVP	n.A.	0,55	n.A.

n.A. keine Angabe

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Der einzige signifikante Zusammenhang zeigte sich bei VAD und dem PA-Mitteldruck prä HTx ($p = 0,03$) (Tabelle 33). Bei Vorhandensein eines VAD konnte eine signifikante Reduktion des Drucks ermittelt werden (Abbildung 34). Bei beiden Gruppen, der VAD- ($n = 23$) und der non-VAD-Gruppe ($n = 26$), war ein PAP_{mittel} max. von 50 mmHg zu verzeichnen (Tabelle 34).

Tabelle 34: Pulmonalarterieller Mitteldruck bei VAD-Therapie prä HTx

		Anzahl (n)	Pulmonalarterieller Mitteldruck prä HTx (mmHg)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
VAD	ja	23	8	50	20	10
	nein	26	13	50	26	9

Im Mittel wurde in der VAD-Gruppe ein pulmonalarterieller Druck von 20 (± 10) mmHg gemessen und in der non-VAD-Gruppe ein Druck von 26 (± 9) mmHg (Tabelle 34).

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen PA-Mitteldruck und der Entwicklung einer Mikro- oder Makro-TVP ergab sich keine Signifikanz. Bei Druckwerten post HTx zum Zeitpunkt der zuletzt verzeichneten HKU zeigte sich zudem kein statistisch signifikanter Zusammenhang aller untersuchten Variablen. Insgesamt war ein Anstieg des PAP im zeitlichen Verlauf nach HTx zu beobachten (siehe Anhang: Abbildung 42).

Korrelation der Ischämiezeit mit der Ausbildung einer Mikro- und/oder Makro-TVP

Um einen Zusammenhang zwischen der Verlängerung der Ischämiezeit (≥ 4 h) und dem Auftreten einer Mikro- oder Makro-TVP aufzuzeigen, wurden die vorhandenen Daten mittels eines Chi²-Tests untersucht (Tabelle 35 und Tabelle 36).

Tabelle 35: Ischämiezeit in Minuten

	Anzahl (n)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Ischämiezeit (min)	107	44	457	200	74

Die Variable Ischämiezeit (Tabelle 35) wurde in zwei Untergruppen unterteilt. Eine Gruppe bestand aus den Patienten mit einer Zeit < 240 Minuten (83 Fälle) und eine weitere Gruppe wies Zeiten von ≥ 240 Minuten auf (24 Fälle; Tabelle 36).

Tabelle 36: Ischämiezeit <4 h und ≥4 h

Ischämiezeit	Anzahl (n)	Ischämiezeit (min)			
		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
< 4 h	83	44	238	171	44
≥ 4 h	24	242	457	299	69

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten Ischämiezeit und dem Auftreten einer Mikro- (p = 0,26) oder Makro-TVP (p = 0,59).

Dauer der VAD-Unterstützung und Entwicklung einer Mikro- oder Makro-TVP

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dauer einer VAD-Unterstützung vor HTx in Tagen und der Entwicklung einer Mikro- bzw. Makro-TVP wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Die Patienten erhielten im Mittel eine Kunstherzunterstützung über eine Zeit von 429 (± 228) Tagen. Als Maximum waren 977 Tage und als Minimum 41 Tage bis zur HTx zu verzeichnen (Tabelle 8). Bei insgesamt 31 Patienten mit einer VAD-Unterstützung fand sich keine Signifikanz für die Korrelation einer Mikro-TVP (p = 0,54) oder einer Makro-TVP (p = 0,54) mit der Zeit mit Kunstherzunterstützung (Tabelle 37).

Tabelle 37: Signifikanzanalyse: Mikro-TVP und Makro-TVP zu VAD/non-VAD

Variablen		Signifikanz (p)
Kolmogorov-Smirnov-Test	VAD Therapie in Tagen * Mikro-TVP	0,54
	VAD Therapie in Tagen * Makro-TVP	0,54

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Die Unterteilung der Dauer der VAD-Therapie in Intervalle von ≤ 3 Monaten, 3 bis 6 Monaten und 6 bis 12 Monaten sowie länger als ein Jahr ergab sehr kleine Stichproben (Tabelle 38), sodass auf eine weiterführende Analyse verzichtet wurde.

Tabelle 38: Probenverteilung: Mikro-TVP und Makro-TVP im Zusammenhang zur Dauer der VAD-Therapie

		Dauer der VAD-Therapie				Gesamt
		≤ 3 Monate	3 bis 6 Monate	6 bis 12 Monate	> 12 Monate	
		Anzahl (n)	Anzahl (n)	Anzahl (n)	Anzahl (n)	
Mikro-TVP	ja	0	0	2	5	7
	nein	2	2	6	14	24
	Gesamt	2	2	8	19	31
Makro-TVP	ja	0	0	3	4	7
	nein	2	2	5	15	24
	Gesamt	2	2	8	19	31

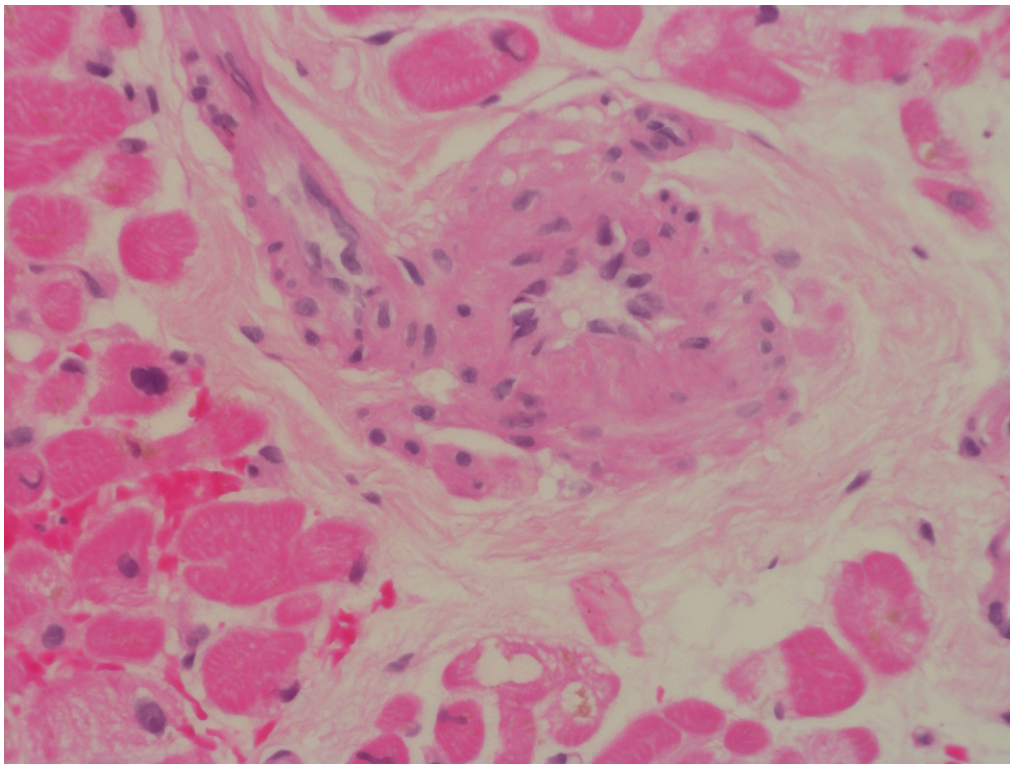


Abbildung 35: Mikro-TVP II: konzentrische Einengung des Lumens bis zur nahezu vollständigen Obliteration (Myokardgewebe, 15-jährige Patientin mit Herzinsuffizienz 11,3 Jahre nach HTx; HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung; eigenes Präparat)

4.2.2 Fibrose- und Narbenmessungen

Anhand der Proben mit Sirius-Rot-Färbung wurden Anteile der Fibrose_{gesamt}, der Fibrose_{pur} und der Narben gemessen. Die Fibrose_{pur} bezieht sich auf den Anteil der Fibrose_{gesamt} unter Abzug der Narben. Die Narben wurden gemäß ihrem Anteil an der gesamten Fläche ermittelt.

Anteile der Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben in Korrelation zu VAD/non-VAD

Zur Darstellung des Zusammenhangs der Anteile der Fibrose_{gesamt} (Tabelle 39), Fibrose_{pur} (Tabelle 40) und des Narbenanteils (Tabelle 41) bei Patienten mit und ohne VAD-Unterstützung vor HTx wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet (Tabelle 42).

Tabelle 39: Mittelwerte der Fibrose_{gesamt} der VAD/non-VAD-Gruppe

		Anzahl (n)	Fibrose gesamt Mittelwert (%)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Ventricular Assist Device	ja	31	1,64	14,81	6,69	3,62
	nein	76	1,26	16,09	5,95	3,12

Tabelle 40: Mittelwerte der Fibrose_{pur} der VAD/non-VAD-Gruppe

		Anzahl (n)	Fibrose Pur Mittelwert (%)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Ventricular Assist Device	ja	31	1,50	9,22	4,82	2,18
	nein	76	1,21	9,61	4,37	2,07

Tabelle 41: Mittelwerte der Narben der VAD/non-VAD-Gruppe

		Anzahl (n)	Narbe Mittelwert (%)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Ventricular Assist Device	ja	31	3,73	41,69	17,01	8,99
	nein	76	1,31	51,38	15,21	8,77

Tabelle 42: Signifikanzanalyse: Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben zu VAD/non-VAD

Variablen		Signifikanz (p)
Kolmogorov- Smirnov- Test	Fibrose gesamt Mittelwert in % * VAD	0,80
	Fibrose pur Mittelwert in % * VAD	0,66
	Narben Mittelwert in % * VAD	0,64

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Weder für die Mittelwerte Fibrose_{gesamt} (p = 0,80) und Fibrose_{pur} (p = 0,66) noch für den Narbenanteil (p = 0,64) ergaben sich signifikante Unterschiede für Patienten mit oder ohne Kreislaufunterstützung (Tabelle 42).

Alter bei Biopsie und Anteile der Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben

Wenn die Fibrose im Zusammenhang des Alters der Patienten bei Biopsie betrachtet wird, dann findet sich für das Kollektiv eine Korrelation zwischen Fibrose_{gesamt} R = 0,38

Ergebnisse

sowie $Fibrose_{pur}$ $R = 0,38$ und dem Alter der Patienten bei Biopsie, dies jedoch ausschließlich bei VAD-Patienten (Tabelle 43, Tabelle 44).

Tabelle 43: Korrelationsanalyse: $Fibrose_{gesamt}$, $Fibrose_{pur}$ und Narben zum Alter bei Biopsieentnahme

			Alter bei Biopsie	Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Fibrose pur Mittelwert (%)		
Spearman-Rho	Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,04				
		Signifikanz	0,68				
		Anzahl (n)	107				
	Fibrose pur Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,06			0,95	
		Signifikanz	0,51			0,00	
		Anzahl (n)	107			107	
	Narben Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	-0,03			0,60	0,38
		Signifikanz	0,77			0,00	0,00
		Anzahl (n)	107			107	107

Tabelle 44: Korrelationsanalyse: Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben zum Alter bei Biopsieentnahme nach VAD/non-VAD

				Alter bei Biopsie	Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Fibrose pur Mittelwert (%)		
Spearman-Rho	Ventricular Assist Device	ja	Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,38			
				Signifikanz	0,04			
				Anzahl (n)	31			
			Fibrose pur Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,38		0,95	
				Signifikanz	0,04		0,00	
				Anzahl (n)	31		31	
			Narben Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,13		0,54	0,34
				Signifikanz	0,49		0,00	0,06
				Anzahl (n)	31		31	31
		nein	Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	-0,08			
				Signifikanz	0,51			
				Anzahl (n)	76			
			Fibrose pur Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	-0,05		0,95	
				Signifikanz	0,69		0,00	
				Anzahl (n)	76		76	
Narben Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient		-0,10	0,63	0,40			
	Signifikanz		0,40	0,00	0,00			
	Anzahl (n)		76	76	76			

Für die Narben bestand keine signifikante Korrelation mit dem Alter der Patienten bei Biopsie, und zwar weder in der VAD- noch in der non-VAD-Gruppe.

Das Kollektiv wurde hinsichtlich der Fibrose auch nach einer Unterteilung in Altersklassen untersucht (siehe Anhang: Tabelle 52 bis 53). Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fibrose und Altersklassen, aber ein gewisser Trend ($p = 0,06$). VAD oder auch die Kombination der Variable Altersklasse bei Biopsie und VAD wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit der anteilmäßigen Ausprägung der Fibrose auf (Tabelle 45).

Tabelle 45: Signifikanzanalyse: Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben und Altersklassen und VAD/non-VAD

		Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Fibrose pur Mittelwert (%)	Narben Mittelwert (%)
Variable		Signifikanz (p)	Signifikanz (p)	Signifikanz (p)
Univariate Varianzanalyse	VAD	0,91	0,81	0,97
	Altersklasse bei Biopsie	0,06	0,11	0,19
	VAD * Altersklasse bei Biopsie	0,14	0,19	0,32

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Um den Trend zwischen Fibrose und Altersklasse zu beurteilen, wurden die Mittelwerte von Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben in Prozent betrachtet (siehe Anhang: Tabelle 52 bis 53). Die Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren wiesen mit VAD einen niedrigeren Mittelwert des Fibroseanteils auf als diejenigen ohne VAD. Der Einsatz eines VAD scheint somit für diese Patientengruppe vorteilhaft zu sein. Ab dem 40. Lebensjahr fällt der Anstieg der Fibroserate im Gruppenvergleich in der Gruppe VAD höher aus als in der non-VAD-Gruppe (Abbildung 36).

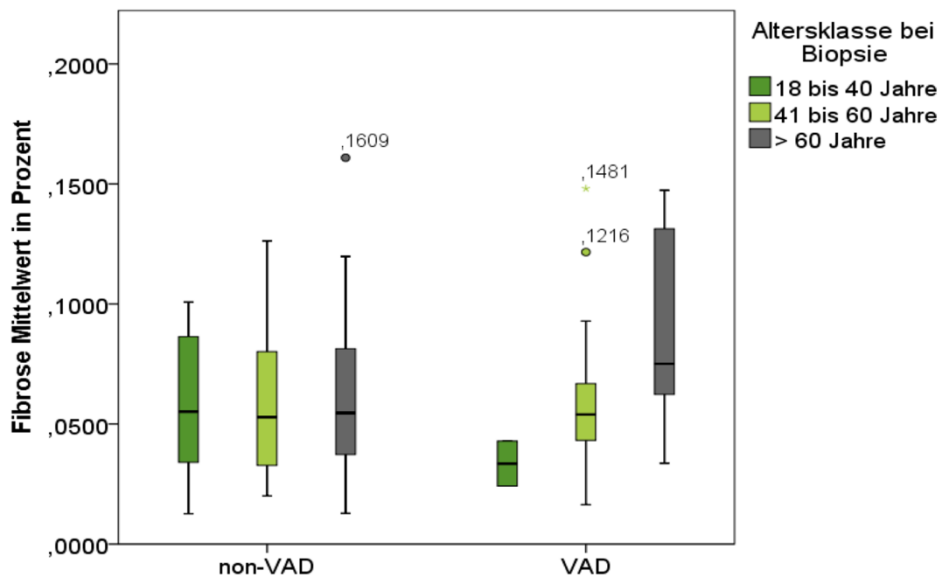


Abbildung 36: Fibroseanteil in Relation zum Einsatz einer Kreislaufunterstützung (VAD, non-VAD) und unterteilt in Altersklassen

Verlängerung der Ischämiezeit und Anteile der Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben

Als kritische Ischämiezeit wird eine Dauer von 4 bis 6 Stunden angenommen [97,98]. Zur Beurteilung, ob eine Überschreitung der Ischämiezeit von ≥ 240 Minuten (Tabelle 35 und Tabelle 36) eine Veränderung der Anteile an Fibrose_{pur}, Fibrose_{gesamt} oder Narben bedingt, wurden diese Variablen mithilfe eines Kolmogorov-Smirnov-Testes untersucht. Für keinen der untersuchten Parameter wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Verlängerung der Ischämiezeit mit ≥ 240 Minuten und der Rate an Fibrose_{gesamt} ($p = 0,93$), Fibrose_{pur} ($p = 0,73$) oder Narben ($p = 0,92$) gefunden (Tabelle 46).

Tabelle 46: Signifikanzanalyse Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben zu Ischämiezeit ≥ 4 h

Variablen		Signifikanz (p)
Kolmogorov-Smirnov-Test	Fibrose gesamt Mittelwert in % * Ischämiezeit ≥ 4 h	0,93
	Fibrose pur Mittelwert in % * Ischämiezeit ≥ 4 h	0,73
	Narben Mittelwert in % * Ischämiezeit ≥ 4 h	0,92

* Trennungszeichen zwischen Variablen

Dauer der VAD-Unterstützung und Rate der Fibrose_{gesamt}, Fibrose_{pur} und Narben

Eine Korrelation von Tagen mit Herz-Kreislauf-Unterstützung und Fibrose_{pur} wurde mit einem Test nach Pearson untersucht, da die Werte von Fibrose_{pur} normalverteilt waren. Hier zeigte sich bei einer Anzahl von 31 Patienten mit VAD vor HTx keine signifikante Korrelation ($R = 0,52$). Mithilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman konnte weder eine Signifikanz hinsichtlich einer Zunahme der Narben noch der Fibrose_{gesamt} im Mittel zur Dauer der Kunstherztherapie nachgewiesen werden (Tabelle 47 und Abbildung 37).

Tabelle 47: Korrelationsanalyse: Fibrose_{gesamt} und Narben zur Dauer der VAD-Therapie in Tagen

			Tage mit VAD	Narben Mittelwert (%)
Spearman-Rho	Narben Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,04	
		Signifikanz	0,81	
		Anzahl (n)	31	
	Fibrose gesamt Mittelwert (%)	Korrelationskoeffizient	0,09	0,60
		Signifikanz	0,61	0,00
		Anzahl (n)	31	107

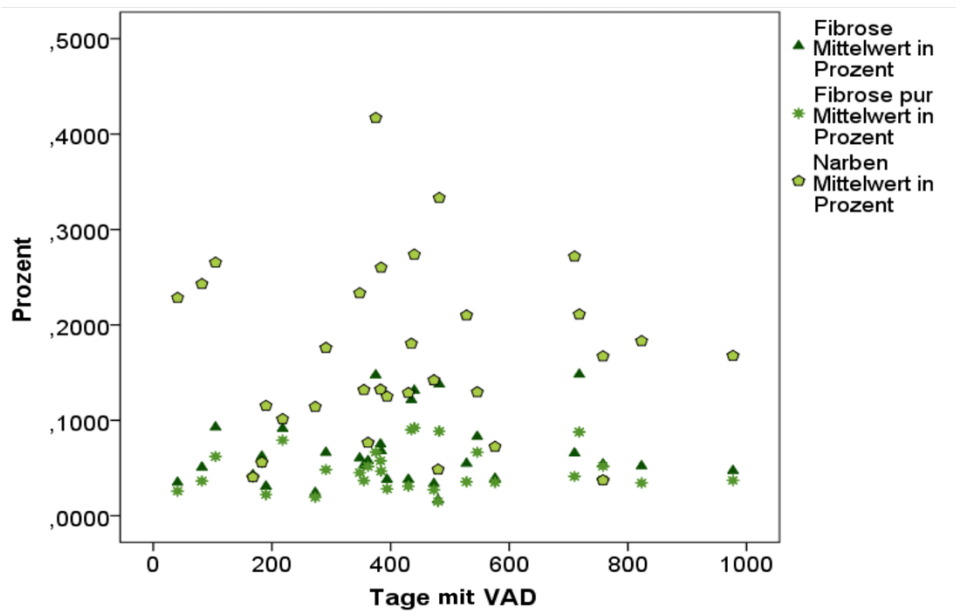


Abbildung 37: Verteilung: Mittelwerte für den Anteil an Fibrose und Narben zu der Dauer der Kreislaufunterstützung in Tagen

4.3 Mortalität

Die Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier hinsichtlich einer prolongierten Ischämiezeit von ≥ 4 h (Abbildung 38) ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,53$; Abbildung 39).

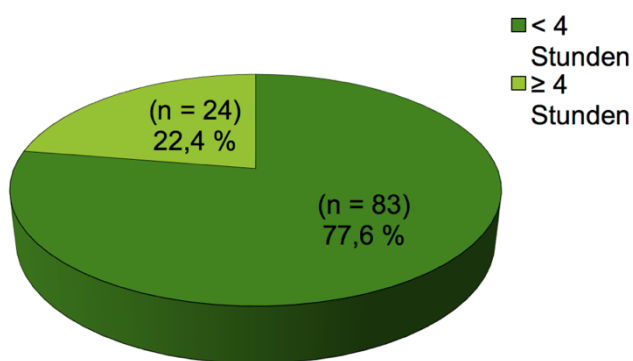


Abbildung 38: Ischämiezeit <4h und ≥ 4 h

Verteilung der Proben mit einer Ischämiezeit < 4 h und ≥ 4 h für Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren

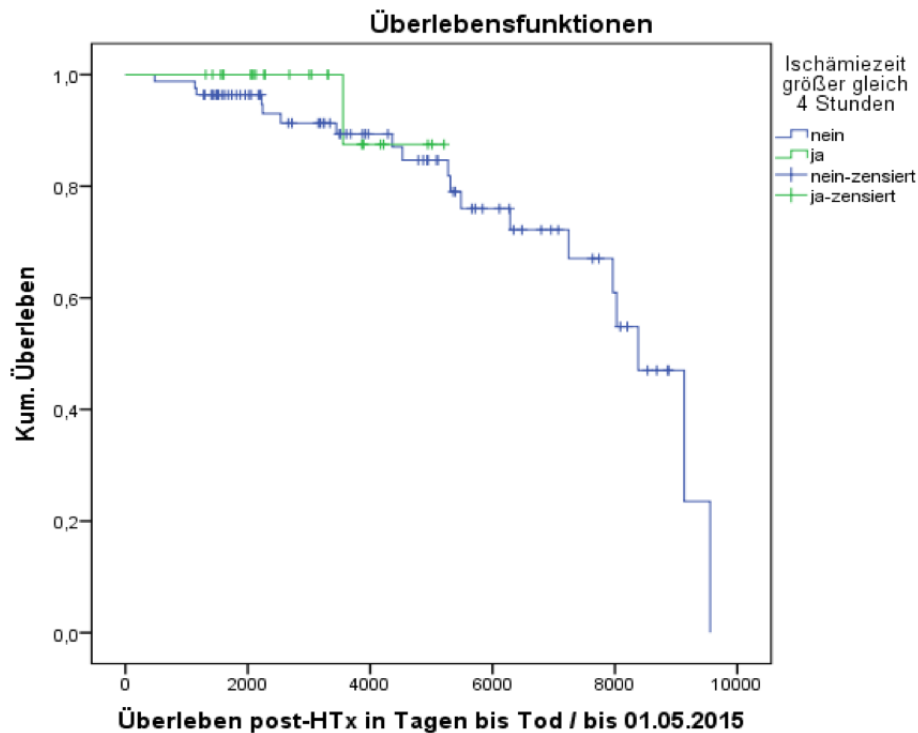


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Analyse des Kollektivs nach Ischämiezeit < 4 h und ≥ 4 h. Die Angabe „zensiert“ umfasst Patienten, bei denen bis zum 1.05.2015 kein Ereignis eingetreten ist.

VAD in Korrelation zu Mortalität und Überleben nach HTx

Bei der Untersuchung der Überlebenszeit mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass bei Patienten mit VAD prä HTx nach zehn Jahren 71,4% der Patienten noch lebten – im Vergleich zu 95,2% der Patienten ohne VAD prä HTx (Abbildung 40). Hieraus ergab sich ein signifikant früheres Versterben der Patienten mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor HTx im Verhältnis zu Patienten ohne eine VAD-Implantation prä HTx ($p = 0,01$). Betrachtet man die Anzahl der Tage nach HTx bis zum Versterben bzw. bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, so wird eine deutlich kürzere Nachbeobachtungszeit der Patienten der VAD-Gruppe sichtbar (Tabelle 48).

Tabelle 48: Tage nach HTx in der VAD- und non-VAD-Gruppe

		Anzahl (n)	Tage nach HTx		
			Minimum	Maximum	Median
VAD	ja	31	476	6799	2170
	nein	76	1134	9556	4195

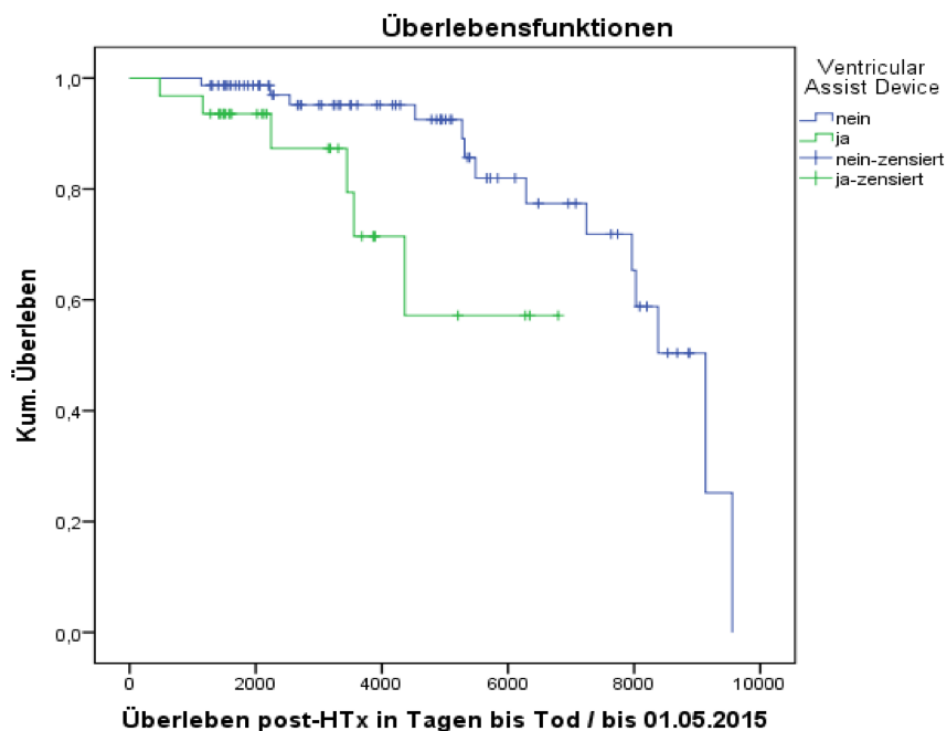


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Analyse des Kollektivs der VAD- und non-VAD-Gruppe. Die Angabe „zensiert“ umfasst Patienten, bei denen bis zum 1.05.2015 kein Ereignis eingetreten ist.

Von 107 Patienten des Gesamtkollektivs (VAD: n = 31, non-VAD: n = 76) zeigte sich bei 24 Patienten eine Verlängerung der Ischämiezeit ≥ 4 h (Abbildung 38). Von diesen zählten neun Patienten zur VAD-Gruppe.

Die Ischämiezeit der VAD-Gruppe betrug im Mittel 220 min (Standardabweichung: ± 79 min, Minimum: 90 min, Maximum: 457 min). In der non-VAD-Gruppe lag die Ischämiezeit im Mittel bei 192 min (Standardabweichung: ± 70 min, Minimum: 44 min, Maximum: 451 min; Tabelle 49).

Tabelle 49: Ischämiezeit bei VAD und non-VAD

		Anzahl (n)	Ischämiezeit (min)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
VAD	ja	31	90	457	220	79
	nein	76	44	451	192	70

Hinsichtlich der Überlebenszeit und des Geschlechts konnte keine Abhängigkeit der Variablen festgestellt werden (Tabelle 50).

Die Untersuchung der weiteren Variablen Mikro-TVP und Diagnose einer pulmonalen Hypertonie vor der Herztransplantation ergab keine Signifikanz (Tabelle 50).

Tabelle 50: Signifikanzen der Kaplan-Meier Analysen

Variablen		Signifikanz (p)
Kaplan-Meier	Geschlecht	0,72
	VAD	0,01
	Mikro-TVP	0,27
	Ischämiezeit	0,53
	PH prä-HTx	0,79

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang einer mechanischen Kreislaufunterstützung vor HTx mit der Entwicklung histologischer Veränderungen am transplantierten Herzen. Insbesondere wird die Transplantatvaskulopathie betrachtet, da diese zu den gravierendsten Komplikationen nach HTx gehört. Untersucht wurden 107 von 138 Proben aus rechtsventrikulären Myokardbiopsien des Jahres 2011. Die Untersuchung erfolgte unter Auswertung der Kardiomyozyten-Zellmorphologie, der Fibrose- und Narbenbildung, der in Rechtsherzkatheteruntersuchungen gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrücke und der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie.

5.1 Diskussion der methodischen Aspekte

Die Ermittlung der Patientendaten – wie Diagnose, Datum der HTx sowie Messwerte der Herzkatheteruntersuchungen, der Transplantatvaskulopathie und Verlaufsdaten – wurde mittels Datenabfrage der Akten erhoben. Alle Daten wurden manuell in eine Excel-Datenbank eingegeben. Die Messwerte der Fibrose- und Narbenmessungen sowie der zellmorphologischen Untersuchungen wurden mithilfe eines Computerprogramms in Excel (Version 15.00) erstellt.

Durch die Auswahl des Patientengutes mit Auswahl der Proben des Jahres 2011 entstehen unter anderem Verzerrungen hinsichtlich des Geschlechtes. Es besteht eine Ungleichverteilung des Geschlechts zugunsten der Männer (n = 99) im Verhältnis zu Frauen (n = 39). Zudem besteht eine Ungleichverteilung des Alters sowie der Anzahl der VAD- und non-VAD-Patienten. Dies könnte zu einer gewissen Verzerrung der Werte zugunsten der non-VAD-Gruppe (n = 76) geführt haben, weil diese eine erheblich höhere Anzahl als die VAD-Gruppe (n = 31) aufwies. Zur Homogenisierung der Altersverteilung wurde die Arbeit auf Patienten ≥ 18 Jahren beschränkt, sodass Proben von Kindern (n = 31) ausgeschlossen wurden.

Die Diagnostik der intramyokardialen Koronarien des Menschen ist nur eingeschränkt möglich. Zum einen steht die postmortale Gewebediagnostik und zum anderen die *in vivo* stattfindende Katheterbiopsie zur Verfügung. Bekannt ist, dass Gefäße durch den mangelnden Perfusionsdruck kollabieren [99]. Wilkat und Hort haben 1981 herausgefunden, dass Koronargefäße, welche unter physiologischem Druck fixiert wurden, wesentlich geringere Einschränkungen der Gefäßdiameter haben [100].

Der Vorteil der vorliegenden Studie im Vergleich zu postmortalen Gewebsuntersuchungen liegt in dem *in vivo* gewonnenen Gewebe, sodass anzunehmen ist, dass nach histologischer Aufarbeitung und Fixierung nur wenige morphologische Veränderungen vorlagen. Bisherige Studien wurden größtenteils an postmortalem Material durchgeführt [25, 101].

Bei der Gewinnung des Biopsiematerials scheint bereits die Entnahme eine mögliche Fehlerquelle zu sein. So kann es durch eine Entnahme an einem ungünstigen, nicht repräsentativen Ort zu einer möglichen Fehlbeurteilung kommen [93]. Sollte die Probe zufällig eher an einer gesunden Gewebestelle entnommen worden sein, spiegelt sie nicht die tatsächliche Histologie des Herzens wider. Zur Minimierung dieser Fehlerquelle wurden daher stets multiple Biopsien entnommen. Die Anzahl der Biopsien bzw. die Menge des Gewebes variierte jedoch. Auch die Materialmenge stellte eine mögliche Fehlerquelle dar. So gab es in der vorliegenden Arbeit zwei Proben, die aufgrund einer zu geringen Materialmenge nicht messbar waren.

5.2 Diskussion der morphologischen Ergebnisse

Zellmorphologische Untersuchungen

In der einschlägigen Literatur finden sich kontroverse Angaben zur Vermessung eines Kardiomyozyten. Hoshino et al. führten Messungen an Herzmuskelzellen im Zellverband an postmortalem Gewebe durch [102], Baandrup und Olsen an Biopsien [96, 103] und Popescu et al., Chen et al. sowie Gerdes et al. an isolierten Kardiomyozyten [18, 104, 105].

In der vorliegenden Studie wurden Messungen an rechtsmyokardialen Muskelbiopsien von transplantierten Herzen durchgeführt. Erhoben wurden verschiedene Größen wie Durchmesser und Fläche des Zellkerns sowie Querdurchmesser des einzelnen Kardiomyozyten. Um die Herzmuskelzellen in Länge und Breite zu vermessen, wurde ein idealisiertes Modell eines Kardiomyozyten im Sinne eines elliptischen Zylinders angenommen. Anhand des Modells von Baandrup und Olsen [96] (Abbildung 12) wurden die Herzmuskelzellen in ihrer Breite vermessen.

Bisher gibt es keine Einigkeit über Normalwerte eines Kardiomyozyten an nativen Herzen (Tabelle 51). Es wurden Werte für den Querdurchmesser von $\text{min. } 6,40 \pm 1,36 \mu\text{m}$ bis $\text{max. } 24,3 \mu\text{m}$ beschrieben (Tabelle 51) [106, 107].

Ebenso liegen derzeit keine ausreichenden Untersuchungen an transplantierten Herzen vor. Diverse – zwischen 1995 und 2007 publizierte – Studien [107-109] konnten an transplantierten Herzen im Vergleich zu nativen Herzen eine unruhige Architektur nachweisen.

Eine vom Untersucher unabhängige Messung scheint derzeit nicht möglich zu sein. Die Zelldurchmesser des Patientenkollektivs dieser Studie lagen im Längsanschnitt im Mittel bei 21,39 μm (min. 12,03 μm , max. 34,91 μm). Das Mittel im Queranschnitt lag bei 20,84 μm (min. 11,26 μm , max. 35,82 μm). Die Mittelwerte sind mit den von Rowan und Billingham sowie Imakita et al. [110-112] veröffentlichten Werten vergleichbar. Die Maximalwerte lagen deutlich über den bisher veröffentlichten Werten. Die Messungen der Zellkerndurchmesser waren mit den bisher bekannten Werten, die von Olivetti et al. 1994 mit $13,36 \pm 0,75 \mu\text{m}$ an nativen Herzen beschrieben wurden [113], nur eingeschränkt vergleichbar. Bisher liegen kaum Werte von transplantierten Herzen vor. In der vorliegenden Untersuchung an transplantiertem Gewebe betrug der Äquatorialdurchmesser der Kerne im Mittel 7,67 μm (min. 4,50 μm , max. 12,43 μm) und die Zellkernfläche im Mittel 48,64 μm^2 (min. 16,28 μm^2 , max. 124,78 μm^2).

Nozynski et al. beobachteten die Morphometrie der Kardiomyozyten im zeitlichen Verlauf nach Herztransplantation [107]. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Zelldiameter in regelmäßigen Zeitabständen nach Transplantation: eine Woche, einen Monat, ein Jahr und in jährlichen Abständen bis zu zehn Jahre nach HTx. Zwecks Bildung einer Kontrollgruppe entnahmen sie Material von sieben Spenderherzen, die sich aufgrund eines ungleichen Größenverhältnisses von Donor zu Spender disqualifiziert hatten. Zur Messung verwendeten sie Paraffinschnitte und ein Bildanalysesystem. Die durchschnittliche Größe der Herzmuskelzellen der Kontrollgruppe gaben sie mit $12,23 \pm 3,29 \mu\text{m}$ an. In der ersten Woche nach Transplantation kam es zu einem Abfall des Durchmessers auf $10,48 \pm 3,28 \mu\text{m}$. Im ersten Monat nach Transplantation kam es zu einem leichten Anstieg auf $12,98 \pm 3,62 \mu\text{m}$ und nach einem Jahr nach Transplantation erneut zu einem Abfall des Durchmessers auf $10,96 \pm 3,39 \mu\text{m}$. Erst im dritten Jahr zeigte sich ein erneuter Anstieg auf $11,78 \pm 3,81 \mu\text{m}$. Die Autoren beschrieben eine Oszillation der Kardiomyozyten-Größe mit Anstiegen im Bereich des vierten und fünften sowie neunten und zehnten Jahres. Betrachtet wurde ebenfalls die Zellkerngröße. In der Kontrollgruppe fanden sie eine mittlere Breite von $6,40 \pm 1,36 \mu\text{m}$. Nach nur einem Monat kam es zu einem Anstieg der Zellkerngröße auf $8,43 \pm 2,47 \mu\text{m}$, danach zu einem

erneuten Abfall bis zum dritten Jahr. Auch hier wurde eine Oszillation festgestellt. Demnach scheint das transplantierte Herz eine unruhige Architektur aufzuweisen. Ein Vergleich dieser Werte mit der vorliegenden Untersuchung zeigt ähnliche Werte für die Zellkerngröße, allerdings eine deutliche Diskrepanz in den Kardiomyozytendiametern.

Die Biopsien des untersuchten Patientenkollektivs verteilen sich auf sehr unterschiedliche Zeitpunkte nach HTx. Im Mittel lag der Wert der Zellvermessung im Longitudinalanschnitt bei 21,39 μm und im Horizontalanschnitt bei 20,84 μm . Diese Werte waren deutlich größer als die von Nozynski et al gemessenen Werte [107]. Eine Erklärung ist möglicherweise die Mischung aus Biopsien von Kurzzeit- und Langzeit-Transplantierten des Kollektivs der vorliegenden Studie.

Armstrong et al. veröffentlichten 1998 eine Studie zu Herzmuskelzell-Hypertrophie und Myokard-Fibrose mit einem Beobachtungszeitraum von sechs Jahren [109]. Untersucht wurden insgesamt 50 Patienten, davon 40 Patienten mit DKMP. Elf Patienten dienten als Kontrollgruppe. Evaluiert wurde der Kardiomyozytendurchmesser und der Anteil der Fibrose in Prozent. Die rechtsventrikulären Biopsien wurden jeweils nach 1, 2, 4, 6, 9 und 12 Monaten sowie nachfolgend halbjährlich innerhalb von fünf Posttransplantationsjahren für 50 Patienten durchgeführt. Von 30 Patienten wurden Proben bis zu sechs Jahre post HTx entnommen. Paraffinschnitte (4 μm) wurden lichtmikroskopisch untersucht. Die Herzmuskelzelldiameter wurden nach standardisierten Kriterien in longitudinal angeschnittenen Kardiomyozyten auf Höhe des Zellkerns vermessen. Bezüglich des Durchmessers der Herzmuskelzellen wurde zunächst ein Abfall bis zum sechsten Monat nach Transplantation beschrieben. Danach kam es zu einem graduellen Anstieg des Durchmessers (von ca. 16 μm auf ca. 19 μm). Der Durchmesser der Kontrollgruppe lag im Mittel bei 14 μm . Der Durchmesser bei DKMP-Patienten als Vergleichsgruppe wurde ebenfalls ausgewertet (ca. 22 μm). Statistisch signifikant vergrößert stellten sich die Durchmesser ein Jahr nach HTX im Vergleich zur normalen Kontrollgruppe dar. Im Vergleich zu den DKMP-Patienten lag der Durchmesser der transplantierten Herzen während der gesamten Zeit unterhalb des mittleren Durchmessers der DKMP-Gruppe. Die Werte der Zellvermessung von Armstrong et al. sind vergleichbar mit den Werten in der vorliegenden Arbeit [109]. Ebenso vergleichbar ist die Art und Weise der Messung sowie die Schnittdicke der angefertigten histologischen Präparate.

Auch Armstrong et al. erfassten die Fibroseentwicklung im Rahmen ihrer Untersuchung [108]. Der prozentuale Anteil der Fibrose nach einem Monat lag bei ca. 15% und wies über die Zeit einen graduellen Anstieg auf bis zu einem Anteil von ca. 19% nach neun Monaten. Er war statistisch signifikant größer als der Anteil in Proben der normalen Kontrollgruppe (ca. 11%) und tendenziell größer als der Fibrose-Anteil in Proben der DKMP-Kontrollgruppe (15%).

Armstrong et al. evaluierten die gefundenen Ergebnisse in Korrelation zu verschiedenen Faktoren, die einen Einfluss auf die Entwicklung der Herzmuskelzellendurchmesser oder des Fibroseanteils nehmen könnten [108]. Sie untersuchten das Größenverhältnis von Spender- zu Empfängerkörper, die Dauer der Ischämiezeit, die Relation der Immunsuppressivamedikation zu Herzmuskelzellendiameter und Fibroseentwicklung. Eine signifikante Korrelation wurde nicht nachgewiesen. Auch in der vorliegenden Studie konnte keine Abhängigkeit der Morphometrie der Herzmuskelzellen oder Fibroseanteile im Verhältnis zur Ischämiezeit festgestellt werden.

Bereits 1990 untersuchten Rowan und Billingham die Hypertrophie- und Fibroseentwicklung an transplantierten Herzen, und zwar drei Jahre nach Transplantation [111]. Sie fanden eine signifikante Hypertrophie der Kardiomyozyten in allen Proben der rechtsventrikulären Transplantatmyokardbiopsien (n = 95) mit einem mittleren Zelldurchmesser von $20,2 \pm 3,0 \mu\text{m}$ im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $11,8 \pm 2,2 \mu\text{m}$ (n = 20, rechtsmyokardiale Biopsien prä-HTx). Im Rahmen dieser Studie wurde auch der Zusammenhang der Fibroseentwicklung mit einer Verlängerung der Ischämiezeit bei einer immunsuppressiven Therapie mit Cyclosporine untersucht, da diese Faktoren mit einer gesteigerten Fibrosebildung in Zusammenhang gebracht worden waren. Rowan und Billingham beschrieben die Hypertrophie als eine typische Veränderung in der Zeit nach Herztransplantation unabhängig von der Ischämiezeit oder immunsuppressiven Therapie [111].

Armstrong et al. [108] zeigten im Jahr 2000 an Ventrikelseptumbiopsieproben von Patienten zweier verschiedener Gruppen, den Kurzzeit-Transplantierten (< 5 Jahre post HTx) und Langzeit-Transplantierten (≥ 5 Jahre post HTx), dass Kardiomyozyten bei Kurz- und Langzeit-Transplantierten einen signifikanten Größenunterschied aufwiesen. Die Gruppe der Langzeit-Transplantierten wies initial eine Reduktion des Myozytendurchmessers bis zum ersten Monat post HTx auf. Danach kam es im zeitlichen Verlauf bis zum vierten Jahr post HTx zu einem graduellen Anstieg des

Durchmessers. Die Herzen der nur Kurzzeit-Überlebenden zeigten einen deutlich früheren Anstieg des Durchmessers. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Rate der Kardiomyozytenhypertrophie einen Hinweis auf die Entwicklung des Herzens und die Langlebigkeit des Organs nach Transplantation geben kann. Die vorliegende Studie umfasste ein Patientenkollektiv mit sowohl Kurz- als auch Langzeittransplantierten. Eine Analyse der Diameter im zeitlichen Verlauf wurde nicht vorgenommen.

Ein weiterer möglicherweise einflussnehmender Faktor auf die Zellmorphologie ist die mechanische Kreislaufunterstützung. Zafeiridis et al. untersuchten 1998 an isolierten Herzmuskelzellen einen Zusammenhang von Zellhypertrophie und LVAD-Therapie [114]. Sie verwendeten die während einer Herztransplantation entnommenen Herzen von herzinsuffizienten Patienten mit ($n = 10$) und von Patienten ohne mechanische Kreislaufunterstützung ($n = 30$). Als Vergleich diente eine Kontrollgruppe mit sechs gesunden Herzen. Sie beschrieben eine signifikante Erhöhung des Zellvolumens sowie der Länge und Breite der Herzmuskelzellen herzinsuffizienter Patienten im Vergleich zu normalen Herzmuskelzellen. Die LVAD-Therapie reduzierte die Herzmuskelzellgröße des linken Ventrikels signifikant um 28 % im Volumen, 20 % in der Zelllänge und 20 % in der Zellbreite. Ihrer Untersuchung nach besteht ein Zusammenhang von LVAD-Therapie und Reduktion der Zellgröße. Demnach kann eine mechanische Kreislaufunterstützung wahrscheinlich einen Rückgang der Kardiomyozytenhypertrophie bewirken, sodass trotz fortgeschrittener Herzinsuffizienz nach einer gewissen Zeit mit mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützung annähernd eine Normalisation der Zellgröße eintritt. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein signifikanter Zusammenhang in der Morphologieänderung der Kardiomyozyten bei Patienten mit oder ohne mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung feststellen, d. h. der Faktor mechanische Kreislaufunterstützung vor der Transplantation führte nicht zu einer Morphologieänderung der Kardiomyozyten des transplantierten Herzens wie Hypertrophie oder Hypoplasie.

In der Veröffentlichung von Ishikawa et al. 1972 wurde die Morphometrie der Herzmuskelfasern im Zusammenhang eines Cor pulmonale untersucht [115]. Diese Untersuchung wurde an 55 Herzen mit Cor pulmonale und 25 Kontrollherzen ohne KHK oder Klappenerkrankung durchgeführt. Die Herzen wurden bei Autopsien entnommen und 7 μm dicke Schnitte angefertigt. Gezählt wurde die Anzahl der Fasern, außerdem wurde eine Messung der Kardiomyozytendurchmesser vorgenommen. Zu diesem Zweck wurde das Verfahren der optischen Projektion angewandt, bei der histologische

Schnitte mit einer konstanten Distanz bei 500-facher Vergrößerung vermessen wurden. Der mittlere Faser-Durchmesser der Kontrollherzen wurde für den rechten Ventrikel mit $9,36 \pm 1,58 \mu\text{m}$ angegeben und für das Septum mit $10,87 \pm 1,96 \mu\text{m}$. Für den linken Ventrikel lag der Wert mit $11,35 \pm 1,76 \mu\text{m}$ etwas höher. Sie stellten fest, dass der Durchmesser der Myokardfasern des rechten Ventrikels mit dem Gewicht des rechten Ventrikels linear assoziiert war. Dies wurde als Anpassungsmechanismus des rechten Ventrikels von der Funktion als Volumenpumpe zu einer Druckpumpe gewertet, was durch die erhöhte Druckbelastung bei Cor pulmonale bedingt ist. Bei zunehmender Vergrößerung des rechten Ventrikels konnte auch eine Zunahme des Kardiomyozytendurchmessers gemessen werden. Während der Durchmesser der Kontrollherzen im Mittel bei $9,5 \mu\text{m}$ lag, wurde für den Durchmesser bei rechtsventrikulärer Hypertrophie eine Länge von $14 \mu\text{m}$ und sogar in einigen Proben von $> 25 \mu\text{m}$ bestimmt. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe rechtsventrikulärer Biopsieproben erhoben, sodass die Bestimmung des Gewichtes der Herzen, wie sie im Rahmen einer Autopsie möglich ist, nicht erfolgen konnte. Allerdings wurde die körperliche Konstitution des Patientenkollektivs zur Morphometrie der Herzmuskelzellen in Relation gesetzt. Hierfür wurden die Daten der Größe und des Gewichts eines jeden Patienten aufgenommen und der BMI berechnet.

Tracy und Sander untersuchten in Autopsien den Zusammenhang von Breite und Länge linksventrikulärer Herzmuskelzellen mit dem Body-Mass-Index [106]. Bei der Untersuchung von 104 Herzen (62 Fälle mit kardiovaskulärer, 42 mit nicht kardiovaskulärer Todesursache) fanden sie mithilfe lichtmikroskopischer Vermessungen eine Korrelation zwischen Körpergröße und Herzmuskelzelldiameter ($R = 0,67$). In der vorliegenden Studie ließ sich keine Korrelation von Körpergröße und Gewicht zu der Morphometrie der Kardiomyozyten feststellen.

Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie aufgrund einer Linksherzinsuffizienz vor Herztransplantation haben eine erhöhte Druckbelastung des rechten Ventrikels [116]. Dies kann zu einer rechtskardialen Hypertrophie und somit zur Morphologieänderung der Herzmuskelfasern führen. Die in dieser Arbeit untersuchten Proben stammen von transplantierten Herzen, d. h. Herzen mit guter Pumpleistung. Eine Komplikation nach einer Herztransplantation ist das Rechtsherzversagen [117]. Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz kommt es zu einer Mehrbelastung des Lungenkreislaufes und, sollte diese über längere Zeit anhalten, zu strukturellen Umbauten im Bereich der

Lungenstrombahn. Das frisch transplantierte Herz, welches aus einem Körpersystem mit gesunder Lungenstrombahn entnommen worden ist und nicht an einen möglicherweise erhöhten Druck der pulmonalen Strombahn gewöhnt ist, erfährt im Empfängerkörper eine plötzliche Mehrbelastung im Bereich des rechten Herzens. Da die notwendigen Anpassungsvorgänge zur Beibehaltung der Pumpleistung bei Druckbelastung, wie bspw. die Ausbildung einer Hypertrophie, eine längere Zeitspanne in Anspruch nehmen, kommt es in der postoperativen Phase gegebenenfalls zu einem Rechtsherzversagen oder aber, sofern das Herz die Mehrbelastung zunächst kompensieren kann, im Verlauf zu einem strukturellen Umbau des rechten Herzens.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verteilung der pulmonalarteriellen Mitteldrücke des Patientenkollektivs vor und nach der Herztransplantation untersucht. Das Patientenkollektiv vor Transplantation wurde in Patienten mit und ohne mechanische Kreislaufunterstützung eingeteilt. Die Gruppe der non-VAD-Patienten wies im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung (20 mmHg) einen signifikant ($p = 0,03$) höheren pulmonalarteriellen Mitteldruck auf (26 mmHg ; Tabelle 31, Tabelle 34 und Abbildung 34).

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass die Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchungen nicht in standardisierten Abständen im Zeitraum prä- oder post-HTx erfolgten, sodass eine ungleiche Verteilung der Zeitpunkte der Messungen und fehlende Messwerte vorliegen. Eine Vergleichbarkeit der Biopsieproben ist nur eingeschränkt gegeben.

Um eine bedingte Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden die Proben bezüglich der pulmonalarteriellen Druckmesswerte in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe der ersten Biopsie nach Transplantation und Gruppe der späten Biopsie nach Transplantation. Eine statistische Auswertung der Faktoren war aufgrund der zu geringen Fallzahlen nicht sinnvoll. Somit besteht ein Forschungsbedarf hinsichtlich der Untersuchung der Morphometrie der Kardiomyozyten bei pulmonaler Hypertonie.

Gefäßveränderungen

Die Lumenweite der Gefäße unterliegt verschiedenen Faktoren: Autoregulation, durch Lebensstil bedingte Vaskulopathie, Hypercholesterinämie und die Perfusion des Gewebes bei Fixierung zur histologischen Auswertung [99, 100, 118, 119]. Für die Untersuchung, inwiefern eine mechanische Kreislaufunterstützung Einfluss auf die

Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie nimmt, wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt [120-122]. Beispielsweise wurde die Entwicklung einer Makro-TVP beschrieben, die mithilfe Herzkatheteruntersuchungen evaluiert wurde. Die Entwicklung einer Mikro-TVP in Endomyokardbiopsien im Zusammenhang mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung wurde bisher in keiner bekannten Studie veröffentlicht. Die vorliegende Arbeit beleuchtet also ein bisher noch nicht erforschtes Feld der Vaskulopathieentwicklung.

Arteriolen mit einem Durchmesser $< 50 \mu\text{m}$ stellen den größten Anteil der intramyokardialen arteriellen Gefäße [100]. Der Gefäßwiderstand ist nicht nur von dem Gefäßquerschnitt abhängig, sondern auch von der Gefäßlänge und der Viskosität des Blutes. Bei transplantierten Herzen kommt es im Rahmen der Transplantatvaskulopathie durch die entsprechende Verminderung des Gefäßlumens zu einem Anstieg des koronarvaskulären Widerstandes und so zu einer Reduktion des Blutflusses. Die Regulation des koronarvaskulären Widerstandes resultiert aus einer Balance von vasokonstriktorischer, vasodilatatorischer und metabolischer Signale sowie Endothelsignale des Myokards. Als Einflußgrößen der Autoregulation gelten extravaskuläre Einflüsse (Kompression), endo- und parakrine (Adrenalin, Histamin, Bradikinin), neurohumorale und endotheliale (Stickstoffmonoxid) Einflüsse sowie eine durch intravaskuläre Fluss- und Druckverhältnisse bedingte myogene Autoregulation [118, 119].

Kanatsuka et al. fanden 1990 in Untersuchungen an Hundeherzen heraus, dass durch die Autoregulation des Herzens die Gefäße mit einem koronarvaskulären Querschnitt von $< 100 \mu\text{m}$ bei Verminderung des Blutflusses in den mittleren und großen Koronargefäßen dilatieren [123] und Gefäße $> 200 \mu\text{m}$ kontrahieren, während die mittleren Gefäße ($\geq 100 - 200 \mu\text{m}$) kaum ihren Durchmesser verändern. In der vorliegenden Studie wurden die Gefäße mit weitaus kleineren Durchmessern als $100 \mu\text{m}$ untersucht. Inwiefern diese ebenso der Autoregulation unterliegen, ist bisher nicht ausreichend geklärt worden.

Es ist davon auszugehen, dass es hinter einer Engstelle eines Gefäßes zu einem Druckabfall kommt [124]. Demzufolge müsste bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie und einer ausgeprägten Makro-TVP eine Verringerung bis zu einem Mangel der mikrovaskulären TVP entstehen, da nach einer Stenose ein geringerer intravaskulärer Druck in den mikrovaskulären Gefäßen vorliegen müsste. Durch die

verminderte Druckbelastung würde es zu einem verminderten Umbau der Gefäße kommen. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Annahme nicht bestätigt werden. Nur bei vier Patienten des Kollektivs ($n = 107$) wurde eine isolierte Makro-TVP nachgewiesen und eine isolierte Mikro-TVP in acht Fällen. Von den 44 Patienten, bei denen eine Mikro-TVP detektiert wurde, wiesen 36 Patienten gleichzeitig eine Makro-TVP auf. Gleichzeitig wurde bei Vorliegen einer Mikro-TVP bei einem hohen Anteil (82 %) eine Makrovaskulopathie nachgewiesen.

Merkus et al. wiesen an Hundeherzen *in vivo* nach, dass hinter einer Stenose nicht nur der koronare Perfusionsdruck, sondern auch die Pulsatilität vermindert wird [124]. Der Effekt wurde im Vergleich für subendo- und subepikardiale Arteriolen untersucht. Die subendokardialen Arteriolen unterliegen verstärkt der Pulsatilität, weil dort die NO-Produktion im Endothel lokalisiert ist [125]. Im subendokardialen Gefäßanteil kommt es nach einer Stenose durch verminderte Pulsatilität und damit einhergehender Verringerung des Scherstress zu einer reduzierten NO-Freisetzung und damit zu einer geringeren Dilatation der subendokardialen Gefäßstrombahn. NO führt bekanntermaßen zu einer Dilatation der Gefäße und ist somit maßgeblich an der Autoregulation beteiligt. Die Zugabe von L-Nitro-N-Arginin als NO-Synthase-Inhibitor wurde von Szekeres et al. 2004 an Ratten getestet. Nachgewiesen wurde ein Ausbleiben der dilatatorischen Wirkung durch einen Mangel an NO [119].

Bei einer intravaskulären Druckerhöhung kommt es reaktiv zu Umbauvorgängen mit Verdickung der Gefäßwand, wie Tanaka et al. in einer Studie nachgewiesen haben [99]. Hieraus kann abgeleitet werden, dass eine VAD-Therapie einen protektiven Faktor durch Reduktion der Druckbelastung in der Lungenstrombahn und der kardialen Beanspruchung darstellen könnte. Durch Druckreduktion des Lungengefäßbettes und damit einhergehender Entlastung der rechtskardialen Strombahn kommt es insgesamt zu einer Entlastung der mikrovaskulären kardialen Strombahn. Mikus et al. haben bereits nachgewiesen, dass eine mechanische Kreislaufunterstützung zu einer Reduktion des Widerstandes in der Lungenstrombahn führt [42]. Dies stellt einen protektiven Faktor bezüglich einer TVP-Entwicklung dar. Beim Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang des pulmonalarteriellen Drucks bei VAD-Therapie prä-HTx nachgewiesen. Im Mittel wurde in der VAD-Gruppe ein Druck von $20 (\pm 10)$ mmHg gemessen und in der non-VAD-Gruppe ein höherer Druck von $26 (\pm 9)$ mmHg. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass ein VAD zunächst zu

einer Normalisierung des Drucks in der Lungenstrombahn und damit einhergehend zu einer Reduktion der Druckbelastung in der mikrovaskulären-kardialen Strombahn führen könnte.

Die statistische Auswertung bezüglich der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie ergab außerdem eine signifikante Reduktion der Entwicklung von Makro- und Mikro-TVP beim Patientenkollektiv mit VAD-Therapie prä HTx (Signifikanz jeweils von $p = 0,04$) im Vergleich zur non-VAD-Gruppe. In den Untersuchungen zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Kreislaufunterstützung und der Entwicklung einer TVP ($p = 0,54$).

Wie Hiteshi et al. 2014 beschrieben, existierte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in den Diametern der Koronararterien, allerdings kein auf den BMI bezogener Unterschied [126]. Dieses ist für die Koronarien aussagekräftig und möglicherweise auch auf die kleineren Gefäße übertragbar. Der Durchmesser der mikrovaskulären Gefäße wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Ein Zusammenhang zwischen den Morphometrieparametern der Kardiomyozyten und dem BMI wurde nicht festgestellt.

Fibrose und Narben

Die Fibrose ist ein unspezifischer Marker, dessen Entwicklung multiple Ursachen haben kann. Wie Untersuchungen von 1990 bis 2014 zeigten, ist unter anderem die arterielle Hypertonie mit der Entwicklung einer Fibrose ebenso assoziiert [127] wie Abstoßungsreaktionen, die Höhe der Cyclosporindosierung [128] oder ischämische Kardiomyopathie [25]. Des Weiteren ist eine Fibrosezunahme eine bekannte Entwicklung nach Herztransplantation [109].

Ein Problem der Fibrosemessung an Biopsiematerial ist die Technik der Entnahme. Durch häufige Biopsieentnahme am Myokard entstehen Areale mit lokal erhöhter Fibrose durch reaktive Umbauprozesse des Myokards [129]. Eine variierende Punktionsstelle ist daher erstrebenswert. Bei wechselnden Untersuchern und unregelmäßigen Zeitabständen sowie dem stark eingeschränkten Bereich, in dem die Punktion angestrebt wird, erscheint dies kaum kontrollierbar. So hat der Nachweis einer Fibrose nach vielen Myokardbiopsien mit vorherigen myokardialen Schäden möglicherweise nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die Anzahl der Biopsien nach

Herztransplantation im Zeitraum bis vor den in dieser Arbeit analysierten Biopsien wurde im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit nicht erfasst.

Da die Fibrose auch eine Erscheinung des „alternden“ Herzens [53] darstellt, wurde für das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie eine Unterteilung in Altersklassen vorgenommen. Nach altersbezogener Unterteilung zeigte sich ein niedriger Mittelwert für den Anteil der Fibrose im Gewebe von Patienten im Alter von 18 bis 40 Jahren, sodass für die Patienten dieser Altersgruppe ein Vorteil der VAD-Therapie angenommen werden könnte. Aufgrund der Gruppengröße ($n = 2$) ist das Ergebnis jedoch nicht verwertbar. Zudem zeigte sich eine Zunahme der Fibrose bei über 60-jährigen Patienten bei VAD-Therapie prä HTx ($n = 9$). Dies würde implizieren, dass eine VAD-Therapie prä HTx im Alter von über 60 Jahren ein Nachteil gegenüber non-VAD-Patienten habe. Hier bedarf es weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven zur genaueren Evaluation des Ergebnisses. In der vorliegenden Studie wurde keine Evaluation des Alters der Spenderherzen vorgenommen. Hierzu lagen keine Daten vor, sodass eine Evaluation der Fibrose im Kontext des Alters der Spenderherzen der untersuchten Herzbiopsien nicht möglich war.

Eine Ischämie des Myokards führt zu einem histologischen Umbau des Herzens nach Hypoxie und Untergang von Myokardgewebe. So wiesen Beltrami et al. in einer Studie an nativen Herzen mit einer ischämischen Kardiomyopathie (IKMP) im Vergleich zu gesunden Herzen eine Zunahme der Fibrose nach [24]. In dem untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit betragen die Werte der Ischämiezeit zwischen 44 min (Minimum) und 457 min (Maximum). Bei 24 Patienten lag die Ischämiezeit bei ≥ 4 h. Betrachtet man die Gruppen ohne VAD- (mittlere Ischämiezeit 192 min) und mit VAD-Therapie (mittlere Ischämiezeit 220 min), findet sich eine durchschnittliche Verlängerung der Ischämiezeit von 30 min bei VAD-Patienten. Es ist anzunehmen, dass eine Verlängerung der Ischämiezeit durch Minderversorgung der einzelnen Zellen zu einem vermehrten Zelluntergang und einer Zunahme der Fibrose durch das einsetzende Remodeling des Gewebes führt. In der statistischen Analyse des untersuchten Patientenkollektivs konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Verlängerung der Ischämiezeit bei Patienten mit oder ohne VAD-Therapie und der Entwicklung einer Fibrose nachgewiesen werden.

Ein weiterer Faktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist die perioperative Phase. Eine prolongierte Hypotension aufgrund einer noch eingeschränkten Graft-Funktion führt

ebenfalls zu einer Ischämie-Läsion bzw. kann diese ebenso aggravieren wie die postoperative Gabe hoher Dosen von Inotropika. Ischämie-Läsionen sind histologisch durch Koagulationsnekrosen und Myozytenvakuolisierung gekennzeichnet [51]. Die perioperative Ischämie-Heilungsphase wurde mit vier Wochen post HTx beschrieben [21]. Diese Heilungsphase muss allerdings von einer Rejektion unterschieden werden. Eine Heilung unterscheidet sich von der Rejektion durch einen anteilig deutlich geringeren Zelluntergang der Myozyten im Verhältnis zur Anzahl der Infiltratzellen. Die Hämodynamik der untersuchten Patienten post HTx wurde nicht evaluiert [51].

Kararigas et al. fanden 2014 an linksventrikulären Herzen heraus, dass ein geschlechtsspezifisches Remodeling zu bestehen scheint [130]. Ein maladaptives Remodeling zeigte sich bei Männern im Vergleich zu Frauen. Kajstura et al. gaben Turnover-Raten des Myokards von 10 bis 40% bei Frauen und 7% bis 32% bei Männern bis ins hohe Alter an [16]. Olivetti et al. fanden im Geschlechtervergleich bereits 1995 bei der Untersuchung der Umbauvorgänge des alternden Herzens an postmortalen Herzen eine größere Abnahme der Zellkernzahl bei Männern bei gleichzeitiger Zunahme des Volumens der einzelnen Myozyten [101]. Bei Frauen blieben die Parameter der Studie zufolge weitgehend konstant [101]. In der vorliegenden Untersuchung fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Zellmorphologie oder Fibrose mit dem Geschlecht.

Überlebenszeitanalyse nach HTx

Eine wesentliche Ursache für das Versterben von herztransplantierten Patienten liegt im Transplantatversagen durch die Ausbildung einer Transplantatvaskulopathie, die als Langzeitkomplikation entstehen kann. In der vorliegenden Studie entwickelte die VAD-Gruppe signifikant seltener eine Mikro-TVP (22,6%) und Makro-TVP (22,6%) als die Gruppe der Patienten ohne mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung (Mikro-TVP: 48,7 %, Makro-TVP 43,4 %; Tabelle 23, Tabelle 24, Tabelle 25, Tabelle 26). Eine Erklärung ist die kürzere Nachbeobachtungszeit der VAD-Gruppe (Tabelle 48). Bei kürzerer Nachbeobachtungszeit ist der Nachweis einer TVP als Langzeitkomplikation seltener zu führen. Als Querschnittsanalyse zeigt das VAD-Kollektiv eine Nachbeobachtungszeit von 476 bis 6799 Tagen, während das non-VAD-Kollektiv in einem längeren Zeitraum 1134 bis 9556 Tage nachbeobachtet werden konnte. Im

Median ist die Nachbeobachtungszeit der Patienten ohne mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung doppelt so lang (non-VAD: 4195 Tage; VAD: 2170 Tage).

Entgegen der Annahme, dass die Mortalität der VAD-Patienten bei geringerem Nachweis einer TVP niedriger ausfallen müsste, wurde in der Arbeit eine signifikant erhöhte Mortalität im Gruppenvergleich nachgewiesen ($p = 0,01$). Dieses Ergebnis ist kritisch zu sehen, da die Nachbeobachtungszeit der VAD und non-VAD Gruppen sehr unterschiedlich ist. Es finden sich sowohl Kurz- als auch Langzeittransplantierte in dem jeweiligen Patientenkollektiv, da ausschließlich Patienten erfasst wurden, die 2011 eine Biopsie erhalten haben. Vor 2011 verstorbene Patienten konnten nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren findet sich bei genauer Betrachtung der Gruppen die bereits erwähnte Ungleichverteilung der Proben zugunsten der non-VAD-Gruppe (non-VAD: $n = 76$, VAD: $n = 31$).

Der Einfluss einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung auf das Überleben nach HTx wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Übersichtsarbeit wurden aus 428 Veröffentlichungen 12 als repräsentativ ausgewählt. In 7 Veröffentlichungen wurde kein Unterschied, in 5 ein verringertes Überleben beschrieben [131]. Wie Potapov et al. bereits 2008 in der Studie veröffentlichten, findet sich kein Unterschied im Langzeitüberleben nach HTx mit oder ohne vorausgegangene Kunstherzunterstützung [132]. Die ISHLT veröffentlichte in dem 34. Bericht ebenso keinen Unterschied im Überleben nach mechanischer Kreislaufunterstützung mit LVAD-Therapie vor HTx [133]. In einer Studie von Aaronson et al. wurde sogar ein Vorteil im Überleben nach Kunstherzsystemimplantation nachgewiesen [134].

Ein Faktor für das Überleben nach HTx ist die Ischämiezeit des Organs [48, 133]. Wie die ISHLT veröffentlichte, ist die Ischämiezeit über die vergangenen Jahre bis 2012 auf einen Medianwert von 3,3 h gestiegen und dann bis 2015 leicht gesunken auf 3,1 h [48]. Ein Grund könnte die zunehmende Zahl der Empfänger sein, bei denen bei HTx bereits ein Kunstherzsystem implantiert vorlag [48]. Zur Entnahme eines nativen Herzens mit implantiertem Assist-Device bedarf es ggf. einer verlängerten OP-Zeit bei narbigen Verhältnissen. Engin et al. fanden in einer Studie mit 74 Patienten mit VAD- und ohne VAD-Therapie keine signifikante Verlängerung der Ischämiezeiten bei HTx (Ischämiezeit mit VAD: 193 min, ohne VAD 198 min) [135]. Der Expertenmeinung nach herrschten bei paracorporalen biventrikulären Herzunterstützungssystemen durch Adhäsionen erschwerte OP-Bedingungen. Der Studie nach sind auch eine bestehende präoperative Niereninsuffizienz, Inotropikabedarf und die kardiopulmonale Bypasszeit

ausschlaggebende Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben nach HTx. Die Niereninsuffizienz oder der Inotropikabedarf bei HTx wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Die durchschnittliche Ischämiezeit post HTx stellte sich in dieser Studie für Patienten mit einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung um ca. 30 Minuten verlängert dar. Es fand sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang eines verringerten Überlebens mit einer verlängerten Ischämiezeit von ≥ 4 Stunden.

Patienten der VAD-Gruppe waren in einer schlechteren körperlichen Verfassung mit kombinierter Organdysfunktion zum Zeitpunkt der VAD-Implantation verglichen mit Patienten der non-VAD-Gruppe, die keiner VAD-Therapie bedurften. Mithilfe der mechanischen Kreislaufunterstützung durch die Implantation eines Kunstherzsystems konnten die Patienten eine Besserung ihrer Organfunktion erreichen und sich in eine günstigere Ausgangssituation vor HTx versetzen [76].

Ein Kunstherzsystem versetzt den Patienten im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz in einen Zustand stabiler Organfunktion und bewahrt ihn vor sekundärem Multiorganversagen, mitunter gelingt auch die Erholung der Organdysfunktion. Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz ohne Kunstherzsystem mit intravenösem Inotropikabedarf sind eher marginal stabil. Durch die Hospitalisierung und intravenöse Therapie sind sie immobilisiert mit dem Risiko zu akutem Organversagen und plötzlichem Versterben durch Arrhythmien [136].

Eine schlechtere körperliche Verfassung der Patienten der VAD-Gruppe zum Zeitpunkt der HTx ist als Erklärung für das frühere Versterben nicht wahrscheinlich. Patienten mit LVAD zum Zeitpunkt der HTx sind zumeist in einem besseren Ausgangszustand als Patienten ohne Kunstherzsystem [76, 134].

Eine wesentliche Ursache für eine zunehmende Kunstherzimplantation sind die rückläufigen Organspendezahlen in Deutschland. Bei gleichbleibenden Zahlen der Neuanmeldungen zur Organspende resultiert eine Verlängerung der Wartezeit. Eine Kunstherzimplantation löst die Problematik des Rückgangs der gespendeten Organe nicht, es kann jedoch zur Zeitgewinnung bis zur HTx eingesetzt werden (BTT) [76]. Laut Aronson et al. besteht kein signifikanter Unterschied im Überleben bis zur Herztransplantation bei Patienten mit und ohne mechanische Kreislaufunterstützung [134].

Die Wartezeit auf ein Spenderorgan ist seit 2009 angestiegen. Aus dem von Eurotransplant 2018 veröffentlichten Bericht geht hervor, dass in Deutschland eine ansteigende Anzahl von Patienten zu verzeichnen war, die länger als 5 Monate auf eine Transplantation warteten, mit einer Verschiebung zu immer längeren Zeiträumen. Im

Jahr 2009 waren 282 Patienten 0 bis 5 Monate auf der Warteliste gemeldet. Im Jahr 2018 war die Zahl rückläufig auf 181 Patienten. Gleichzeitig stieg die Zahl der länger als 24 Monate Wartenden an. 2009 waren es 266 Patienten, 2018 erhöhte sich die Anzahl auf 298 Patienten. Der Großteil wartete also länger als zwei Jahre auf ein Herz. Betrachtet man deren Einstufung nach Dringlichkeit genauer, zeigt sich, dass 601 Patienten als „elective“ und 102 als „High urgency“ gemeldet waren [137].

Die Analyse der Warteliste zur Organspende ergibt, dass 2018 in Deutschland laut DSO insgesamt 1119 Patienten auf ein Herz warteten. Davon galten 719 Patienten als transplantabel und 400 Patienten waren zum 31.12.2018 als nicht transplantabel gemeldet. Im Jahr 2018 gab es insgesamt 499 Neuanmeldungen zur HTx. Durchgeführt worden sind 318 Herztransplantationen, 82 Patienten sind verstorben [138]. Seit 2001 ist die Zahl der Herztransplantationen rückläufig von 410 [138, 137] auf 248 im Jahr 2017 [137]. Im Eurotransplant-Verbund gilt Deutschland aufgrund der niedrigen Organspenderzahlen als Importland für Organe (Export Organe: n = 421, Import Organe: n = 568) [138].

Die Vermittlung aller gespendeten Organe an die Patienten auf der Warteliste im Eurotransplantverbund (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, den Niederlanden, Österreich, Slowenien, Ungarn) verantwortet die Vermittlungsstelle Eurotransplant in Leiden [137, 138]. Die Allokation erfolgt nach medizinischer Dringlichkeit und Erfolgsaussicht entsprechend der Richtlinie der Bundesärztekammer [138, 139]. Die Zahl der Neuanmeldungen zur Herztransplantation übersteigt die Zahl der Transplantationen in Deutschland [138].

Als auf die Herztransplantation einflussnehmende Faktoren führt die DSO neben Veränderungen der Indikationsstellung auch eine zunehmende Routineanwendung von Herzunterstützungssystemen an [140]. Patienten mit Verschlechterung der Herzfunktion ohne Aussicht auf eine kurzfristige Organtransplantation erhielten eine mechanische Herzkreislaufunterstützung als Bridge-to-Transplant-Therapie. Laut ISHLT wurden von 2004 bis 2008 21,4 % der Patienten mit einem LVAD transplantiert. Diese Zahl stieg auf 41,7 % im Jahr 2017 an [141].

Das Vorliegen eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems ergibt in der Transplantation einen zusätzlichen operativen Aufwand, da das System zunächst ausgebaut werden muss. Zumeist liegen Verwachsungen vor, die gelöst werden müssen. Dies bedeutet für den Patienten ein zusätzliches Trauma. Mit einer Kunstherzimplantation gehen im Vorfeld der HTx nachgewiesenermaßen auch weitere

Risiken einher, die als einflussnehmende Faktoren auf die Überlebenszeit gesehen werden können. Genannt werden kann die Thrombembolie oder eine Blutung mit Transfusionsbedarf, das Rechtsherzversagen, Allsensitization oder eine Infektion, zumeist als Drive-Line-Infektion [142]. Es ist davon auszugehen, dass die deutlich erhöhte Komplexität des Eingriffs aufgrund der Verwachsungen und der damit veränderten Anatomie sowie mögliche inapparente Infektionen des Systems die Ursache für die erhöhte Mortalität nach HTx darstellen. Diese Ereignisse wurden in der vorliegenden Studie allerdings nicht erhoben, sodass keine Aussage getroffen werden kann, inwiefern die VAD-Gruppe durch die genannten Ereignisse bei mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützung im Vorfeld der HTx negativ beeinflusst wurde.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Todesursachen. Sterbefälle insgesamt 2015 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10: Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2017. (Accessed March 4, 2017, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>).
- [2] Christ M, Störk S, Dörr M, Heppner HJ, Müller C, Wachter R, Riemer U, Trend HFGP. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1009-18.
- [3] Herzinsuffizienz: Verdoppelung der Betroffenen in den vergangenen zwei Jahrzehnten, doch deutlicher Rückgang der Sterbeziffer. Presstext DGK 01/2018: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. , 2018. (Accessed July 27, 2018, at <https://dgk.org/daten/PA-Herzinsuffizienz-17012018.pdf>).
- [4] Herzinsuffizienz: Immer mehr Betroffene – bessere Therapien senken die Sterblichkeit. Presstext DGK 01/2017: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. , 2017. (Accessed July 27, 2018, at <https://dgk.org/daten/PA-Herzbericht-Herzschwaechen-Frei-form.pdf>).
- [5] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
- [6] Classes of Heart Failure: American Heart Association 2016 (Accessed October 4, 2016, at http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.V_PDQGVWBBw).
- [7] Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial response to infarction in the rat. Morphometric measurement of infarct size and myocyte cellular hypertrophy. *Am J Pathol* 1985;118:484-92.

- [8] Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Circ Res* 1986;58:26-37.
- [9] Herget GW, Neuburger M, Plagwitz R, Adler CP. DNA content, ploidy level and number of nuclei in the human heart after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1997;36:45-51.
- [10] Liu Z, Yue S, Chen X, Kubin T, Braun T. Regulation of cardiomyocyte polyploidy and multinucleation by CyclinG1. *Circ Res* 2010;106:1498-506.
- [11] Meckert PC, Rivello HG, Vigliano C, Gonzalez P, Favalaro R, Laguens R. Endomitosis and polyploidization of myocardial cells in the periphery of human acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2005;67:116-23.
- [12] Olivetti G, Cigola E, Maestri R, Corradi D, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Aging, cardiac hypertrophy and ischemic cardiomyopathy do not affect the proportion of mononucleated and multinucleated myocytes in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1463-77.
- [13] Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World J Cardiol* 2015;7:52-64.
- [14] Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-8.
- [15] Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009;324:98-102.
- [16] Kajstura J, Gurusamy N, Ogorek B, Goichberg P, Clavo-Rondon C, Hosoda T, D'Amario D, Bardelli S, Beltrami AP, Cesselli D, Bussani R, del Monte F, Quaini F, Rota M, Beltrami CA, Buchholz BA, Leri A, Anversa P. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res* 2010;107:1374-86.
- [17] Anversa P, Leri A. Innate regeneration in the aging heart: healing from within. *Mayo Clin Proc* 2013;88:871-83.
- [18] Popescu LM, Curici A, Wang E, Zhang H, Hu S, Gherghiceanu M. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *J Cell Mol Med* 2015;19:31-45.
- [19] Gerdes AM. Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail* 2002;8:S264-8.

- [20] Donekal S, Venkatesh BA, Liu YC, Liu CY, Yoneyama K, Wu CO, Nacif M, Gomes AS, Hundley WG, Bluemke DA, Lima JA. Interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and myocardial mechanical behavior in a population-based multiethnic cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:292-302.
- [21] Fyfe B, Loh E, Winters GL, Couper GS, Kartashov AI, Schoen FJ. Heart transplantation-associated perioperative ischemic myocardial injury. Morphological features and clinical significance. *Circulation* 1996;93:1133-40.
- [22] Baroldi G, Mittleman RE, Parolini M, Silver MD, Fineschi V. Myocardial contraction bands. Definition, quantification and significance in forensic pathology. *Int J Legal Med* 2001;115:142-51.
- [23] Baroldi G, Silver MD, De Maria R, Parolini M, Turillazzi E, Fineschi V. Frequency and extent of contraction band necrosis in orthotopically transplanted human hearts. A morphometric study. *Int J Cardiol* 2003;88:267-78.
- [24] Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994;89:151-63.
- [25] van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113:1966-73.
- [26] Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart* 2007;93:665-71.
- [27] Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1574-80.
- [28] Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, Moon JC, Ugander M, Messroghli DR, Valeti US, Chang CC, Shroff SG, Diez J, Miller CA, Schmitt M, Kellman P, Butler J, Gheorghiade M, Wong TC. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc* 2015;4.

- [29] Travin MI. Cardiac radionuclide imaging to assess patients with heart failure. *Semin Nucl Med* 2014;44:294-313.
- [30] McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
- [31] Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Jr., Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115:1563-70.
- [32] Spiliopoulos K, Giamouzis G, Karayannis G, Karangelis D, Koutsias S, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Skoularigis J, Butler J, Triposkiadis F. Current status of mechanical circulatory support: a systematic review. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:574198.
- [33] Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25S-32S.
- [34] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
- [35] Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Hoeper M. ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:1764-9.
- [36] Schenk P, Stiebellehner L, Burghuber OC, Kneussl M, Lang IM, Austrian Society for P, Austrian Society for C. Examination of pulmonary circulation using right heart catheterization. Position paper of the Cardiopulmonary Task Force of the Austrian Society for Pneumology and the Austrian Society for Cardiology. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:651-62.
- [37] Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hoeper M, Humbert M, Naeije R, Pepke-Zaba J, Task F. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and

Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.

[38] Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:942-54.

[39] Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, Kasper EK. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:998-1007.

[40] Liden H, Haraldsson A, Ricksten SE, Kjellman U, Wiklund L. Does pretransplant left ventricular assist device therapy improve results after heart transplantation in patients with elevated pulmonary vascular resistance? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:1029-34; discussion 34-5.

[41] John R, Liao K, Kamdar F, Eckman P, Boyle A, Colvin-Adams M. Effects on pre- and posttransplant pulmonary hemodynamics in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:447-52.

[42] Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Potapov EV. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:971-7.

[43] Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:222-5.

[44] Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, Grimm M, Rajek A, Wolner E, Wieselthaler G. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:689-95.

[45] Elhenawy AM, Algarni KD, Rodger M, Maciver J, Maganti M, Cusimano RJ, Yau TM, Delgado DH, Ross HJ, Rao V. Mechanical circulatory support as a bridge to transplant candidacy. *J Card Surg* 2011;26:542-7.

[46] International Thoracic Organ Transplant (ITOT) Registry Data Slides. Overall Heart Transplantation Statistics 2017: The International Society for Heart And Lung Transplantation, 2017. (Accessed August 6, 2018, at <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>).

- [47] Jahresbericht 2012: Deutsches Herzzentrum Berlin, 2012: Deutsches Herzzentrum Berlin, 2012 (Accessed 04.10.2016, at https://www.dhzb.de/fileadmin/user_upload/deutsche_Seite/download/JB2012.pdf).
- [48] International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. Adult Heart Transplantation Statistics 2017: The International Society for Heart And Lung Transplantation, 2017. (Accessed August 6, 2018, at <https://isHLTregistries.org/registries/slides.asp>).
- [49] Pamboukian SV, Costanzo MR, Dunlap S, Rayburn B, Westfall AO, You ZY, Hung E, McLeod M, Heroux A. Relationship between bridging with ventricular assist device on rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:310-5.
- [50] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Meiser B, Yusen RD, Stehlik J, International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:996-1008.
- [51] Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suci-Focia N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20.
- [52] Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990;9:587-93.
- [53] Turillazzi E, Baroldi G, Silver MD, Parolini M, Pomara C, Fineschi V. A systematic study of a myocardial lesion: colliquative myocytolysis. *Int J Cardiol* 2005;104:152-7.
- [54] Angelini A, Andersen CB, Bartoloni G, Black F, Bishop P, Doran H, Fedrigo M, Fries JW, Goddard M, Goebel H, Neil D, Leone O, Marzullo A, Ortmann M, Paraf F, Rotman S, Turhan N, Bruneval P, Frigo AC, Grigoletto F, Gasparetto A, Mencarelli R, Thiene G, Burke M. A web-based pilot study of inter-pathologist reproducibility using

the ISHLT 2004 working formulation for biopsy diagnosis of cardiac allograft rejection: the European experience. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1214-20.

[55] Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, Kiyosaki KK, Ardehali A. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:417-22.

[56] Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, Reed EF, Fishbein MC. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:58-69.

[57] Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose M, Stewart S, Suciu-Foca N, Zeevi A, Fishbein MC, International Society for H, Lung T. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:153-9.

[58] Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, Reid BB, Everitt MD, Bader FM, Renlund DG. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:781-4.

[59] Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP, Pereira NL, Daly RC, McGregor CG, Lerman A, Kushwaha SS. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:320-7.

[60] Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J, Large SR, Parameshwar J. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:420-5.

[61] Joshi A, Masek MA, Brown BW, Jr., Weiss LM, Billingham ME. "Quilty" revisited: a 10-year perspective. *Hum Pathol* 1995;26:547-57.

[62] Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhofer E, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Meyer R. Quilty indicates increased risk for microvasculopathy and poor survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:289-96.

[63] Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhofer E, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Meyer R. Quilty in biopsy is associated with poor prognosis after heart transplantation. *Transpl Immunol* 2008;19:209-14.

- [64] Zakliczynski M, Nozynski J, Konecka-Mrowka D, Pyka L, Trybunia D, Swierad M, Maruszewski M, Zembala M. Quilty effect correlates with biopsy-proven acute cellular rejection but does not predict transplanted heart coronary artery vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:255-9.
- [65] Jonigk D, Lehmann U, Stuht S, Wilhelmi M, Haverich A, Kreipe H, Mengel M. Recipient-derived neoangiogenesis of arterioles and lymphatics in quilty lesions of cardiac allografts. *Transplantation* 2007;84:1335-42.
- [66] Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, Goddard M, Hammond EH, Leone O, Marboe C, Miller D, Neil D, Rassl D, Revelo MP, Rice A, Rene Rodriguez E, Stewart S, Tan CD, Winters GL, West L, Mehra MR, Angelini A. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1147-62.
- [67] Kilic A, Nelson K, Scheel J, Ravekes W, Cameron DE, Vricella LA. Outcomes of heart transplantation in small children bridged with ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1420-7.
- [68] Garatti A, Bruschi G, Colombo T, Russo C, Lanfranconi M, Milazzo F, Frigerio M, Vitali E. Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:275-80; discussion 80.
- [69] John R, Lietz K, Schuster M, Naka Y, Rao V, Mancini DM, Rose EA, Smith CR, Oz MC, Edwards NM, Itescu S. Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:578-91.
- [70] Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G, Noon GP, Land GA, Loebe M. Impact of left ventricular assist device (LVAD)-mediated humoral sensitization on post-transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2054-9.
- [71] Pagani FD, Dyke DB, Wright S, Cody R, Aaronson KD. Development of anti-major histocompatibility complex class I or II antibodies following left ventricular assist device implantation: effects on subsequent allograft rejection and survival. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:646-53.
- [72] Kidambi S, Mohamedali B, Bhat G. Clinical outcomes in sensitized heart transplant patients bridged with ventricular assist devices. *Clin Transplant* 2015;29:499-505.

- [73] Nwakanma LU, Williams JA, Weiss ES, Russell SD, Baumgartner WA, Conte JV. Influence of pretransplant panel-reactive antibody on outcomes in 8,160 heart transplant recipients in recent era. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1556-62; discussion 62-3.
- [74] Ithdayhid AR, Chopra S, Rankin J. Intra-aortic balloon pump: indications, efficacy, guidelines and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:285-92.
- [75] Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-41.
- [76] Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, Catarino PA, Sudarshan CD, Jenkins DP, Dunning JJ, Tsui SS. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1237-42.
- [77] Tsiouris A, Paone G, Neme HW, Borgi J, Williams CT, Lanfear DE, Morgan JA. Short and long term outcomes of 200 patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *World J Cardiol* 2015;7:792-800.
- [78] Wever-Pinzon O, Drakos SG, Kfoury AG, Nativi JN, Gilbert EM, Everitt M, Alharethi R, Brunisholz K, Bader FM, Li DY, Selzman CH, Stehlik J. Morbidity and mortality in heart transplant candidates supported with mechanical circulatory support: is reappraisal of the current United network for organ sharing thoracic organ allocation policy justified? *Circulation* 2013;127:452-62.
- [79] Diehl P, Aleker M, Helbing T, Sossong V, Beyersdorf F, Olschewski M, Bode C, Moser M. Enhanced microparticles in ventricular assist device patients predict platelet, leukocyte and endothelial cell activation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:133-7.
- [80] Eckl S, Heim C, Abele-Ohl S, Hoffmann J, Ramsperger-Gleichner M, Weyand M, Ensminger SM. Combination of clopidogrel and everolimus dramatically reduced the development of transplant arteriosclerosis in murine aortic allografts. *Transpl Int* 2010;23:959-66.
- [81] Houser S, Muniappan A, Allan J, Sachs D, Madsen J. Cardiac allograft vasculopathy: real or a normal morphologic variant? *J Heart Lung Transplant* 2007;26:167-73.

- [82] Benatti RD, Taylor DO. Evolving concepts and treatment strategies for cardiac allograft vasculopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014;16:278.
- [83] Clausell N, Butany J, Gladstone P, Lonn E, Liu P, Cardella C, Feindel C, Daly PA. Myocardial vacuolization, a marker of ischemic injury, in surveillance cardiac biopsies posttransplant: Correlations with morphologic vascular disease and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Pathol* 1996;5:29-37.
- [84] Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131-41.
- [85] Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S187-93.
- [86] Hussain T, Burch M, Fenton MJ, Whitmore PM, Rees P, Elliott M, Aurora P. Positive pretransplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children. *Circulation* 2007;115:1798-805.
- [87] Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen JM, Sihvola RK, Hayry PJ, Lemstrom KB. Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy. *Transpl Infect Dis* 1999;1:115-26.
- [88] Mehra MR, Uber PA, Ventura HO, Scott RL, Park MH. The impact of mode of donor brain death on cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:806-10.
- [89] Cohen O, De La Zerda DJ, Beygui R, Hekmat D, Laks H. Donor brain death mechanisms and outcomes after heart transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2964-9.
- [90] Karamlou T, Shen I, Slater M, Crispell K, Chan B, Ravichandran P. Decreased recipient survival following orthotopic heart transplantation with use of hearts from donors with projectile brain injury. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:29-33.
- [91] Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, Sadoni S, Knez A, Daebritz S, Meiser B, Reichart B. Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:550-6.
- [92] Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation (WHO Technical Report Series 849): World Health Organization, 2000 (Accessed March 4, 2017, at http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/).

- [93] Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, W V. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol* 2008;97:475-512.
- [94] Canene-Adams K. Preparation of formalin-fixed paraffin-embedded tissue for immunohistochemistry. *Methods Enzymol* 2013;533:225-33.
- [95] Junqueira LC, Bignolas G, Brentani RR. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J* 1979;11:447-55.
- [96] Baandrup U, Olsen EG. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. I: Morphological and morphometric aspects. *Br Heart J* 1981;45:475-86.
- [97] Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR, George I, Cheema FH, Mosca RS, Mital S, Ascheim DD, Argenziano M, Stewart AS, Oz MC, Naka Y. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:554-9.
- [98] Sicherheit und Schnelligkeit: Transport der gespendeten Organe, 2014: Deutsche Stiftung Organtransplantation. Gemeinnützige Stiftung. Koordinierungsstelle Organspende (Accessed July 27, 2018, at https://www.dso.de/fileadmin/templates/media/Uploads/PDFs/Hintergrundinformationen/12_2015/Hintergrund_Organtransport.pdf).
- [99] Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-9.
- [100] Wilkat U, Hort W. Stenoses of arterioles and small intramural arteries of human hearts. A quantitative study. *Z Kardiol* 1981;70:721-8.
- [101] Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1068-79.
- [102] Hoshino T, Fujiwara H, Kawai C, Hamashima Y. Myocardial fiber diameter and regional distribution in the ventricular wall of normal adult hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1983;67:1109-16.

- [103] Baandrup U, Florio RA, Rehahn M, Richardson PJ, Olsen EG. Critical analysis of endomyocardial biopsies from patients suspected of having cardiomyopathy. II: Comparison of histology and clinical/haemodynamic information. *Br Heart J* 1981;45:487-93.
- [104] Chen YF, Said S, Campbell SE, Gerdes AM. A method to collect isolated myocytes and whole tissue from the same heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2004-6.
- [105] Gerdes AM, Callas G, Kasten FH. Differences in regional capillary distribution and myocyte sizes in normal and hypertrophic rat hearts. *Am J Anat* 1979;156:523-31.
- [106] Tracy RE, Sander GE. Histologically measured cardiomyocyte hypertrophy correlates with body height as strongly as with body mass index. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:658958.
- [107] Nozynski J, Zakliczynski M, Zembala-Nozynska E, Konecka-Mrowka D, Przybylski R, Nikiel B, Lange D, Mrowka A, Przybylski J, Maruszewski M, Zembala M. Cardiocyte nucleus shape as an indicator of heart graft aging. *Transplant Proc* 2007;39:2846-9.
- [108] Armstrong AT, Binkley PF, Baker PB, Leier CV. Histologic comparison of allograft myocardium between short- and long-term survivors of human cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2000;86:1148-51, A9.
- [109] Armstrong AT, Binkley PF, Baker PB, Myerowitz PD, Leier CV. Quantitative investigation of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis over 6 years after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:704-10.
- [110] Rowan RA, Billingham ME. Sustained myocardial hypertrophy seven years or more after heart transplantation: a morphometric study of endomyocardial specimens. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:350-2.
- [111] Rowan RA, Billingham ME. Pathologic changes in the long-term transplanted heart: a morphometric study of myocardial hypertrophy, vascularity, and fibrosis. *Hum Pathol* 1990;21:767-72.
- [112] Imakita M, Tazelaar HD, Rowan RA, Masek MA, Billingham ME. Myocyte hypertrophy in the transplanted heart. A morphometric analysis. *Transplantation* 1987;43:839-42.

- [113] Olivetti G, Melissari M, Balbi T, Quaini F, Cigola E, Sonnenblick EH, Anversa P. Myocyte cellular hypertrophy is responsible for ventricular remodelling in the hypertrophied heart of middle aged individuals in the absence of cardiac failure. *Cardiovasc Res* 1994;28:1199-208.
- [114] Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation* 1998;98:656-62.
- [115] Ishikawa S, Fattal GA, Popiewicz J, Wyatt JP. Functional morphometry of myocardial fibers in cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:358-67.
- [116] Chen EP, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Right ventricular adaptation to increased afterload after orthotopic cardiac transplantation in the setting of recipient chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;96:II-141-7.
- [117] Bittner HB, Chen EP, Biswas SS, Van Trigt P, 3rd, Davis RD. Right ventricular dysfunction after cardiac transplantation: primarily related to status of donor heart. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1605-11.
- [118] Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009-86.
- [119] Szekeres M, Nadasy GL, Kaley G, Koller A. Nitric oxide and prostaglandins modulate pressure-induced myogenic responses of intramural coronary arterioles. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:242-9.
- [120] Schmid C, Welp H, Klotz S, Baba HA, Wilhelm MJ, Scheld HH. Outcome of patients surviving to heart transplantation after being mechanically bridged for more than 100 days. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1054-8.
- [121] Radovancevic B, Golino A, Vrtovec B, Thomas CD, Radovancevic R, Odegaard P, van Rossem CC, Gaemers SJ, Vaughn WK, Smart FW, Frazier OH. Is bridging to transplantation with a left ventricular assist device a risk factor for transplant coronary artery disease? *J Heart Lung Transplant* 2005;24:703-7.
- [122] Gonzalez-Stawinski GV, Cook DJ, Chang AS, Atik F, Navia JL, Banbury M, Roselli E, Young JB, Starling RA, Smedira NG. Early and midterm risk of coronary allograft vasculopathy in patients bridged to orthotopic heart transplantation with ventricular assist devices. *Transplantation* 2005;79:1175-9.

- [123] Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Marcus ML. Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ Res* 1990;66:389-96.
- [124] Merkus D, Vergroesen I, Hiramatsu O, Tachibana H, Nakamoto H, Toyota E, Goto M, Ogasawara Y, Spaan JA, Kajiya F. Stenosis differentially affects subendocardial and subepicardial arterioles in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1674-82.
- [125] Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am J Physiol* 1991;261:H1706-15.
- [126] Hiteshi AK, Li D, Gao Y, Chen A, Flores F, Mao SS, Budoff MJ. Gender differences in coronary artery diameter are not related to body habitus or left ventricular mass. *Clin Cardiol* 2014;37:605-9.
- [127] Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, Donekal S, Mewton N, Liu CY, Shea S, Liu K, Burke G, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. Association of longitudinal changes in left ventricular structure and function with myocardial fibrosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis study. *Hypertension* 2014;64:508-15.
- [128] Tazelaar HD, Gay RE, Rowan RA, Billingham ME, Gay S. Collagen profile in the transplanted heart. *Hum Pathol* 1990;21:424 -8.
- [129] Tan CD, Baldwin WM, 3rd, Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1169-91.
- [130] Kararigas G, Dworatzek E, Petrov G, Summer H, Schulze TM, Baczko I, Knosalla C, Golz S, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1160-7.
- [131] Urban M, Pirk J, Dorazilova Z, Netuka I. How does successful bridging with ventricular assist device affect cardiac transplantation outcome?. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011;13:405-09.
- [132] Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T, Loebe M, Hennig E, Krabatsch T, Koster A, Lehmkühl HB, Hetzer R. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg* 2008;23:185-194

- [133] Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Chambers DC, Yusef RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report – 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1037-46.
- [134] Aronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1247-54.
- [135] Engin Y, Engin C, Yagdi T, Nalbantgil S, Erkul S, Ertugay S, Ozbaran M. To bridge or not to bridge? *Transplant Proc* 2012;44:1722-5.
- [136] Santangeli P, Rame E, Birati EY, Marchlinski FE. Management of ventricular arrhythmias in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1842-60
- [137] Eurotransplant - Statistics Report Library. (Accessed April 28, 2019, at http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=&search_organ=heart&search_region=by+country&search_period=2018&search_characteristic=&search_text).
- [138] Jahresbericht 2018- Organspende und Transplantation in Deutschland, 2019: Deutsche Stiftung Organtransplantation. Gemeinnützige Stiftung. Koordinierungsstelle Organspende (Accessed May 10, 2019, at https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2018_Web_NEU.pdf).
- [139] Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation. Bundesärztekammer. (Accessed April 29, 2019, at https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Herz-Lunge_09122013.pdf).
- [140] Jahresbericht 2010- Organspende und Transplantation in Deutschland, 2011: Deutsche Stiftung Organtransplantation. Gemeinnützige Stiftung. Koordinierungsstelle Organspende (Accessed May 13, 2019, at https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_bundesweit_2010_deutsch.pdf).
- [141] International Thoracic Organ Transplant (TTX) Registry Data Slides. Overall Heart Transplantation Statistics 2018: The International Society for Heart And Lung Transplantation, 2019. (Accessed June 4, 2019, at <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>).

- [142] Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080-86.
- [143] Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Sonnenblick EH, Olivetti G, Anversa P. The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:291-305.
- [144] Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Muffly KE, Clark LC, Reaves PY, Malec KB, McKeown PP, Schocken DD. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;86:426-30.

Anhang: Abbildungen und Tabellen

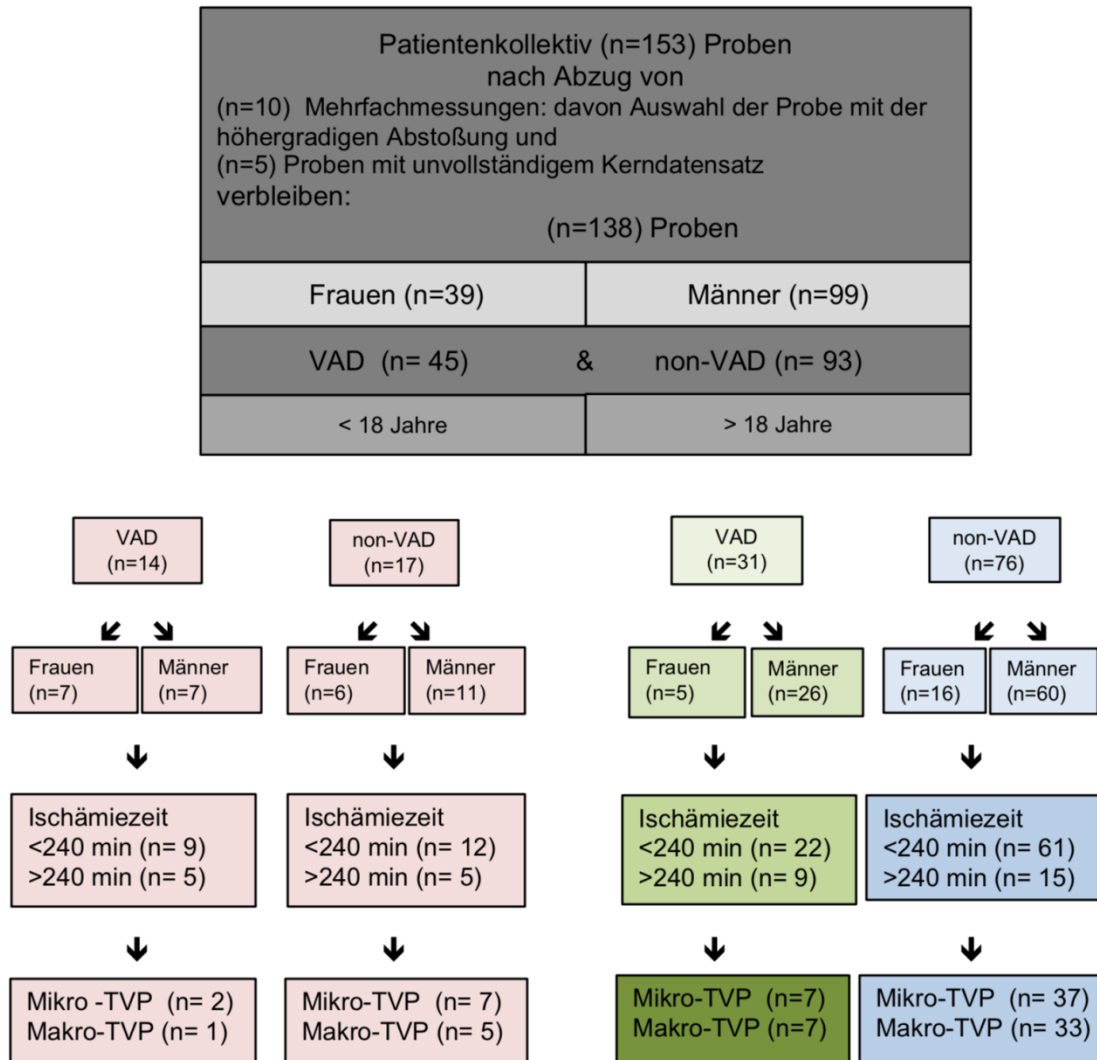


Abbildung 41: Darstellung des Gesamtpatientenkollektivs
 Darstellung der 2011 gewonnenen rechtsventrikulären Myokardbiopsien. Das Kollektiv der unter 18-Jährigen (rosa) umfasst nur einen geringen Probenanteil, so dass diese Proben nicht verwendet wurden. Die Proben der ≥ 18-Jährigen (grün, blau) sind in der vorliegenden Arbeit untersucht und in eine VAD- (grün) und eine non-VAD-Gruppe (blau) eingeteilt worden

Tabelle 51: Übersicht der Literaturquellen zur Morphometrie der Kardiomyozyten (12, 18, 24, 96, 102, 106, 107, 110-113, 143, 144)

Veröffentlichung	Gewebe	Gewinnung der Proben	Transplantierte Herzen (Zeit nach HTx)	IKMP	Kardio-megalie	HCMP	DKMP	Methode	Herzen Anzahl (n)	Kontrollgruppe Herzen Anzahl (n)
Imakita, Tazelaar 1987	Mensch, RV	Biopsie	X (3 Jahre)					EM	20	10
Rowan, Billingham 1990	Mensch, RV	Biopsie	X (3 Jahre)					LM	95	20
Rowan, Billingham 1992	Mensch, RV	Biopsie	X (1 Woche) X (1 Jahr) X (7 Jahre)						18	20
Nozynski, Zakliczynski 2007	Mensch, RV	Biopsie	X (1 Woche) X (1 Monat) X (1 Jahr) X (7 Jahre) X (10 Jahre)					LM	122	7
Beltrami, Finato 1994 *	Mensch, LV/RV	intraoperativ bei HTX		X					10	10 (postmortal)
Olivetti, Melissari 1994	Mensch, RV	Autopsie		X	X			LM	8	8
Beltrami, Finato 1995	Mensch, RV	Autopsie					X	LM	10	10
Tracy, Sander 2011	Mensch, LV	Autopsie			X			LM	104	
Baandrup, Olsen 1981	Mensch, LV/RV	Biopsie					X	LM	78	19 (postmortal)
Hoshino, Fujiwara 1983	Mensch, LV/RV	Autopsie				X		LM	11	16
Olivetti, Cigola 1996	Mensch, LV/RV	Autopsie		X				LM	95	13
						X		LM	81	22
Gerdes, Kellermann 1992	Mensch, LV/RV	Intraoperativ bei HTX		X				LM	6	3
Popescu, Curici 2015	Mensch, RA	intraoperativ						EM	14	

Veröffentlichung	Zelldiameter in µm des Gewebes (RV)				Zelldiameter in µm der Kontrollgruppe			
	Kardiomyozyt		Zellkern		Kardiomyozyt		Zellkern	
	Breite	Länge	Breite	Länge	Breite	Länge	Breite	Länge
Imakita, Tazelaar 1987	19,11 - 23,51				16,76 ± 0,51			
Rowan, Billingham 1990	20,2 ± 3,0				11,8 ± 2,2			
Rowan, Billingham 1992	21,4 ± 2,7				11,8 ± 2,2			
	19,1 ± 2,4							
Nozynski, Zakliczynski 2007	20,2 ± 2,5				6,40 ± 1,36		12,23 ± 3,29	
	6,57 ± 1,78	10,48 ± 3,28						
	8,43 ± 2,47	12,98 ± 3,62						
	6,89 ± 1,92	10,96 ± 3,39						
	8,18 ± 1,38	9,85 ± 2,39						
	9,37 ± 2,58	11,95 ± 3,16						
Beltrami, Finato 1994 *	13%	27%	67%					
Olivetti, Melissari 1994			13,36 ± 0,75		10,94 ± 1,07			
Beltrami, Finato 1995	25				19			
Tracy, Sander 2011	19,4 - 24,3				16,8 - 18,3			
Baandrup, Olsen 1981	16,5 ± 3,2				11,6 ± 1,7			
Hoshino, Fujiwara 1983	12,9 ± 0,8 - 16,0 ± 0,6				9,9 ± 0,6 - 12,3 ± 0,7			
	20,31 ± 1,67	111 ± 14			16,17 ± 1,47		99 ± 5	
	19,25 ± 1,35	102 ± 12						
Gerdes, Kellermann 1992	17,8 ± 1	197 ± 8			19,0 ± 1,7		141 ± 9	
Popescu, Curici 2015	13,4 ± 2,3							

* Werte nicht genannt, ausschließlich Prozentangaben im Vergl. zu Kontrollherzen

EM - Elektronenmikroskop
 LM - Lichtmikroskop
 LV - Linker Ventrikel
 RV - Rechter Ventrikel

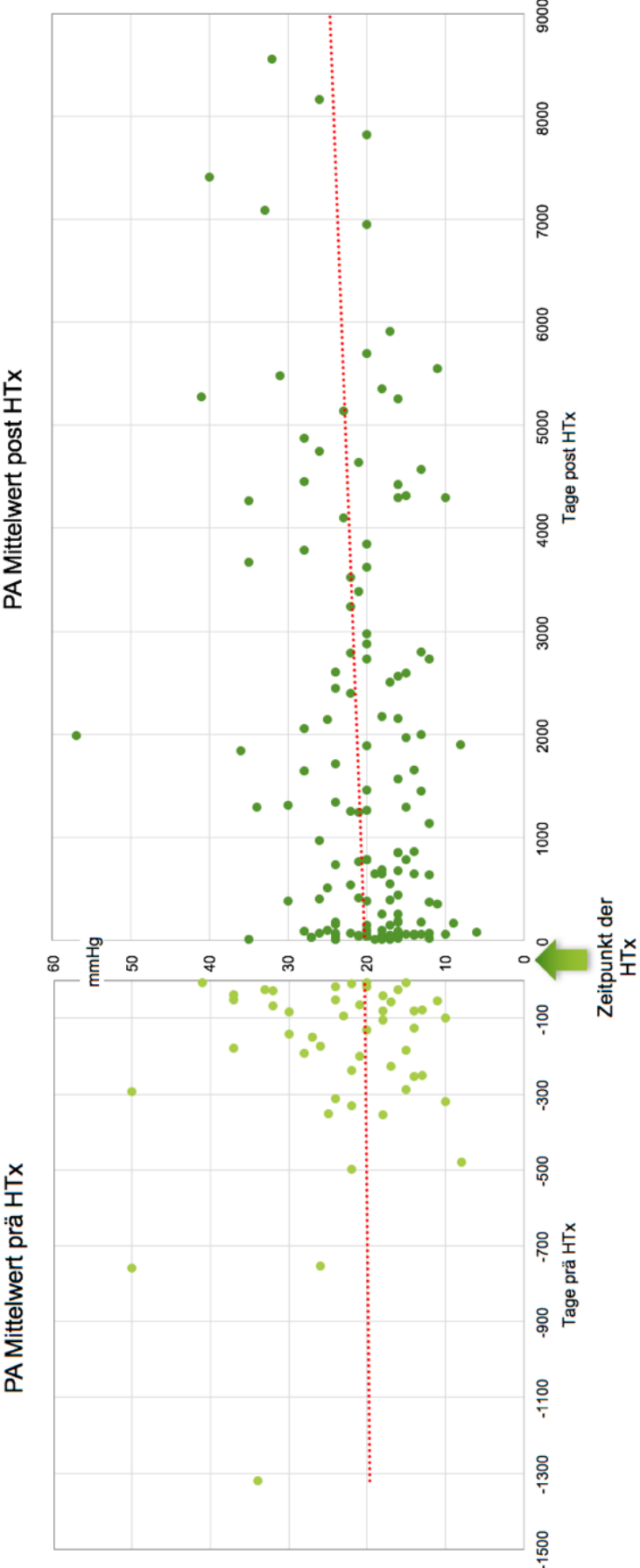


Abbildung 42: Verteilung PA-Mittelwerte prä & post HTx

Tabelle 52: Verteilung der Mittelwerte der Analysen zu Fibrose_{gesamt} und Altersklassen und VAD/non-VAD

Alter bei Biopsie in Altersklassen	VAD	Anzahl (n)	Fibrose gesamt Mittelwert (%)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
18 bis 40 Jahre	ja	2	2,42	4,29	3,36	1,32
	nein	13	1,26	10,08	5,78	3,12
41 bis 60 Jahre	ja	20	1,64	14,81	6,11	3,08
	nein	40	2,01	12,63	5,89	2,96
> 60 Jahre	ja	9	3,37	14,74	8,70	4,28
	nein	23	1,28	16,09	6,16	3,50

Tabelle 53: Verteilung der Mittelwerte der Analysen zu Fibrose_{pur} und Altersklassen und VAD/non-VAD

Alter bei Biopsie in Altersklassen	VAD	Anzahl (n)	Fibrose Pur Mittelwert (%)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
18 bis 40 Jahre	ja	2	1,94	4,05	3,00	1,49
	nein	13	1,21	8,11	4,23	2,02
41 bis 60 Jahre	ja	20	1,50	9,01	4,45	1,96
	nein	40	1,38	9,61	4,36	2,14
> 60 Jahre	ja	9	2,72	9,22	6,05	2,37
	nein	23	1,21	8,54	4,46	2,06

Tabelle 54: Verteilung der Mittelwerte der Analysen zu Narbe und Altersklassen und VAD/non-VAD

Alter bei Biopsie in Altersklassen	VAD	Anzahl (n)	Narbe Mittelwert (%)			
			Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
18 bis 40 Jahre	ja	2	4,05	11,42	7,74	5,21
	nein	13	2,67	27,25	13,03	9,16
41 bis 60 Jahre	ja	20	3,73	27,18	16,81	7,33
	nein	40	1,31	51,38	16,38	8,71
> 60 Jahre	ja	9	5,60	41,69	19,52	11,97
	nein	23	2,19	34,15	14,40	8,71

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anna Knoblich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Vergleichende morphologische und klinische Untersuchungen zur kardialen Transplantatvaskulopathie nach mechanischer Herz-Kreislauf-Unterstützung

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort und Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Knoblich A, Potapov E, Wassilew K.

Mechanical circulatory support and its relevance for development of vasculopathy of the cardiac allograft. Posterpräsentation auf dem ICI Meeting 2015 vom 13.12.-15.12.2015 in Tel Aviv.

Knoblich A, Kemper D, Kzhyshkowska J, Hetzer R, Wassilew K.

The role of macrophages in cardiac remodeling in the late post-transplant course.

26th European Congress of Pathology,

London, UK, 30.08. – 03.09.2014

Virchows Archiv 2014; 465(Suppl 1):S126-7.

Knoblich A, Potapov E, Kemper D, Hetzer R, Wassilew K.

The effect of mechanical circulatory support systems on vascular changes in cardiac allografts.

In: Abstractbook of the 6th Biennial Meeting of the Association for European Cardiovascular Pathology; 2014 Oct 9-11; Paris, France 2014: 36.

Knoblich A.

Hüftarthroskopie – Ossifikationsprophylaxe.

Z Orthop Unfall. 2016 Apr; 154(2):117.

Knoblich A.

Trimalleolarfraktur: Welche Rolle spielt das kleine posteriore Kantenfragment?

Z Orthop Unfall 2018; 156(03): 258-259.

Danksagung

Ich danke von Herzen allen, die an der Entstehung und der Fertigstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Katharina Wassilew für die Möglichkeit der Promotion in Ihrer Abteilung, die hervorragende Anleitung bei der Arbeit, viele konstruktive Diskussionen und die große Unterstützung zum Fortgang der Arbeit.

Insbesondere möchte ich mich auch bei PD Dr. med. Evgenij Potapov für die Übernahme der Betreuung bedanken und für die Leidenschaft, die er in mir für die mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung weckte.

Großer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Hans Guski für die fachliche Beratung und die vielen wertvollen und konstruktiven Anregungen.

Ich danke allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung Herzpathologie des Deutschen Herzzentrum Berlin, insbesondere Fr. Rahmstorf, für die große Mithilfe und Unterstützung, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Bastian Barann danke ich für seine unendliche Unterstützung und Hilfestellung, wenn die digitale Welt nicht mit mir, sondern gegen mich arbeiten wollte.

Ganz besonders danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich in der Zeit immer unterstützt haben, mit mir durch Höhen und Tiefen gingen und mir den notwendigen Rückhalt gaben, wenn am Boden der Tatsachen zu wenig Glitzer lag.