

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

DISSERTATION

„Beobachtung von Häufigkeit und Progression
arteriosklerotischer Veränderungen älterer Spenderherzen
vor und nach Transplantation“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lyubomir Haralambiev

aus Silistra, Bulgarien

Datum der Promotion: 27.02.2015

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis	1
2 Abstrakt	3
3 Abkürzungsverzeichnis	5
4 Einleitung	7
4.1 Transplantation – Historischer Überblick.....	7
4.2 Herztransplantation – Historischer Überblick	9
4.3 Die Entwicklung der Immunologie und Immunsuppression.....	12
4.4 Herzkatheteruntersuchung	14
4.5 Atherosklerose und Koronare Herzkrankheit.....	15
4.6 Herztransplantation und Verwendung älterer Spenderorgane	16
4.7 Transplantatvaskulopathie	24
5 Fragestellung	25
6 Patienten und Methoden	26
6.1 Zusammensetzung der Studiengruppe und Untersuchungszeitraum.....	26
6.2 Spendermanagement.....	27
6.3 Empfängermanagement.....	28
6.4 Herzkatheteruntersuchungen und Auswertung	28
6.4.1 Koronarangiographie von Spenderherzen.....	28
6.4.2 Koronarangiographie von Empfängern.....	29
6.5 Statistik.....	30
7 Ergebnisse	31
7.1 Untersuchungszeitraum, Abstand der prä- zur post- HTX Herzkatheteruntersuchung	31
7.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Herzspender und Empfänger.....	32
7.3 Arteriosklerose der Spenderherzen zum Entnahmezeitpunkt	33
7.4 Arteriosklerose der Spenderherzen zum Kontrollzeitpunkt nach HTX.....	34
7.5 Vergleich der Arterioskleroseentwicklung	35
7.6 Darstellung der übertragenen Arteriosklerose aus Empfängersicht	37
7.7 Individuelle Entwicklung der Arteriosklerose	39
8 Diskussion	42
9 Grenzen der Studie	52
10 Zusammenfassung	54

Inhaltsverzeichnis

11 Abbildungen	57
12 Literatur	96
13 Danksagung	105
14 Lebenslauf	106
15 Eidesstattliche Versicherung	108

2 Abstrakt

Einleitung: Die Herztransplantation (HTX) ist heute eine der erfolgreichsten Therapieformen der terminalen Herzinsuffizienz. Allerdings ist die Zahl der Patienten auf den HTX-Wartelisten stets deutlich größer als die Zahl der verfügbaren Spenderherzen. Dies führt zur zunehmenden Verwendung älterer Spenderherzen die altersbedingte Veränderungen haben können. So beträgt die Prävalenz der koronaren Arteriosklerose in einer gesunden 20-25-jährigen Bevölkerung bereits 20%. Der europäische Spenderpool ist im Durchschnitt 10-15 Jahre älter und das Risiko für ein versehentliches Übertragen koronarer Arteriosklerose liegt bei 7%, mit allen ihren Folgen, wie einer erhöhten Empfängermortalität. Weiterhin ist wenig darüber bekannt, wie sich eine übertragene Koronarsklerose nach HTX entwickelt.

Patienten und Methoden: Die Studie wurde an älteren, 40-65-jährigen Spenderherzen zur Untersuchung der Entwicklung von übertragener koronarer Arteriosklerose durchgeführt. Zwischen Januar 2001 und Dezember 2009 wurden in der Deutsche Stiftung Organtransplantation Nord-Ost insgesamt 549 Herzspender registriert. Davon waren 328 40-65 Jahre alt (Mittelwert 49,5 J.) und erfüllten die HTX-Kriterien. Herzkatheterisierung vor Explantation und nach HTX erfolgte in 42 Fällen (21,9%, Durchschnittsalter 49 J.). Es wurde die Progression oder Reduktion der koronaren Gefäßveränderungen untersucht.

Ergebnisse: Vor HTX waren 26 Herzen (62%) frei von Arteriosklerose und 16 (38%) nicht. Die Arteriosklerosehäufigkeit war altersabhängig ($p=0,05$). Nach HTX entwickelten 14 (53,8%) von den 26 gesunden Herzen Gefäßveränderungen. In der Gruppe der 16 Herzen mit Arteriosklerose verschlechterten sich zwei (12,5%), fünf (31,2%) verbesserten sich und neun Herzen (56,2%) zeigten keine Veränderung.

Fazit: Es ist bekannt, dass die spendervermittelte Arteriosklerose das HTX Ergebnis verschlechtert, aber es ist wenig über ihre weitere Entwicklung in den Empfänger bekannt. Auch in einer kleinen Untersuchungsgruppe wurden nach HTX sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen des koronaren Zustandes beobachtet. Die jüngeren Spenderherzen (40-49 J.) zeigten sowohl vor als auch nach HTX weniger Arteriosklerose als die älteren (50-65 J.). Nach HTX verschlechterten sich die älteren Spenderherzen stärker als die jüngeren. Vor allem in älteren weiblichen Spenderherzen verschlechterten sich die Befunde. Somit bargen ältere weibliche Spenderherzen ein höheres Risiko für die Empfänger als die Herzen der Vergleichsgruppen. Zusätzlich konnte aus Empfängersicht festgestellt werden, dass

Abstrakt

männliche Empfänger das schlechteste Milieu für ältere weibliche Spenderherzen waren.

Abstract: Observation of incidence and progression of atherosclerotic changes of older donor hearts before and after transplantation.

Introduction: Today, heart transplantation (HTX) is a routine therapy for end-stage heart failure. However, the number of patients on the HTX waiting list always exceeds the number of available donor hearts, leading to increasing use of older donor hearts. Coronary atherosclerosis (CAS) prevalence already amounts to 20% in a healthy, 20 to 25-year-old population. The European donor pool is 10-15 years older, bearing considerable risk for inadvertently transmitted CAS in about 7% of transplanted hearts. Little is known about how inadvertently transmitted CAS develops after HTX.

Patients and Methods: This study was carried out in older, 40 to 65-year-old donor hearts to study CAS development after HTX. Between January 2001 and December 2009 549 heart donors were registered in the German Foundation for Organ Transplantation North East; 328 were 40-65 years old (mean 49.5 years) and fulfilled HTX criteria. Coronary catheterization was performed in 42 (21.9%, mean age 49 years) before and after HTX. CAS progression or reduction was studied.

Results: Before HTX, 26 (62%) hearts were CAS free and 16 (38%) were not. CAS frequency was age dependent ($p=0.05$). After HTX, 14 (53.8%) out of 26 healthy hearts developed CAS. In the group of 16 hearts with CAS, two (12.5%) showed CAS aggravation, five (31.25%) improvement and nine (56.25%) no change.

Conclusion: Inadvertently transmitted donor heart CAS is known to worsen HTX outcome. Little is known about CAS development in the recipient. We showed that CAS aggravation or improvement is observable even in a small population. Younger donor hearts (40-49 years) had less CAS before and after HTX than the older hearts (50-65 years). Older donor hearts worsened after HTX faster than the younger. The fastest CAS deterioration was observed in older female donor hearts. Thus, female older donor hearts involved the highest risk for the recipient. From the recipients' point of view male recipients were the least favorable environment for older female donor hearts.

3 Abkürzungsverzeichnis

>/=	Größer oder gleich
6 MP	6-Mercaptopurin
ACVB	Arterio-Koronarer-Venen-Bypass
ATG	Antithymozytenglobulin
ASD	Vorhofseptumdefekt
CAS	Coronary atherosclerosis
CI	Cardiac index-Herzindex [l/m^2]
CMV	Cytomegalie Virus
COLD	Circulation Oxygenation Liver Function Diagnostic (Pulsion Medical Systems, München)
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DNA	Deoxyribonucleic acid-Desoxyribonukleinsäure
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
DSO-NO	Deutsche Stiftung Organtransplantation Region Nord-Ost
DTCA	Donor transmitted coronary atherosclerosis sendervermittelte koronare Athroslerose
EBCT	Elektronenstrahlcomputertomographie
EEF	Echokardiographische Ejektionsfraktion
EF	Ejektionsfraktion
EGF	Early graft failure
ELAM-1	Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1
EKG	Elektrokardiographie
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex [ml/m^2]
J.	Jahre
HCV	Hepatitis C Virus Infektion
HK	Herzkatheter
HLA	Human Leukocyte Antigen – humane Leukozytenantigen
HTX	Herztransplantation
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumenindex [ml/m^2]
IVUS	Intravascular ultrasound

Abkürzungsverzeichnis

KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending (artery)
LAO	Left anterior oblique
LAP	Linksatrialer Druck
LEF	Levokardiographische Ejektionsfraktion
LIMA	Linke Arteria mammaria interna
MCH	Major Histocompatibility Complex-Haupthistokompatibilitätskomplex
NCAS	Non coronary atherosclerosis
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
PTCA	Perkutane Transluminale Angioplastie
RAO	Right anterior oblique
RATG	Rabbit Antithymocyte Globulin
RNA	Ribonucleic acid – Ribonukleinsäure
RPV	Rasch progressive Vaskulopathie
SD	Standard deviation – Standardabweichung
SVRI	systemisch vaskulärer Widerstandsindex [$\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$]
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TPG	Transplantationsgesetz
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVP	Transplantatvaskulopathie
TX	Transplantation
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VAD	Ventricular Assist Device
VSD	Ventrikelseptumdefekt
USA	United States of America – Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	World Health Organisation – Weltgesundheitsorganisation

4 Einleitung

4.1 Transplantation – Historischer Überblick

Im Jahre 1902 erregte Ullmann mit seinem Bericht über eine an einem Schäferhund durchgeführte Nierentransplantation vor der Wiener Medizinischen Gesellschaft großes Aufsehen. Dieser Transplantationsversuch wurde dann von anderen Chirurgen wiederholt und verfeinert. Im selben Jahr entwickelte Carrel die Gefäßanastomosetechnik und ermöglichte damit die chirurgische Voraussetzung für eine erfolgreiche Nierentransplantation [1, 2]. Für die Entwicklung dieser Technik wurde Carrel mit dem Nobelpreis geehrt. Bereits im Jahre 1909 versuchten Unger in Berlin und Jaboulay in Lyon niereninsuffizienten Patienten tierische Nieren zu transplantieren. Erst am 03. April 1933 wurde in Kiew die erste Leichen-Nierentransplantation von Voronoy durchgeführt. Er versuchte das Leben einer jungen Frau, nach Suizidversuch mit Quecksilber, zu retten. Postoperativ zeigte die Niere eine gute Funktion, aber aufgrund einer Abstoßungsreaktion verstarb die Patientin nach zwei Tagen [3].

Operationstechnisch gesehen waren alle diese Versuche gelungen. Da aber die immunologischen Prozesse bei der Transplantation von Organen zu dieser Zeit unerforscht waren, blieben sie, aufgrund der Abstoßungsreaktionen, therapeutisch erfolglos.

Mit dem wachsenden Verständnis für die immunologischen Zusammenhänge waren erste längerfristige Erfolge bei der Organtransplantation möglich. Bei der Nieren-Lebendspende gelang dies J.E. Murray und J.P. Merrill 1954 [4]. Sie nahmen diese zwischen eineiigen Zwillingen vor, nachdem die immunologische Identität der Geschwister durch Kreuztransplantation von Hautlappen getestet worden war. Dann folgten im Jahre 1963 die erste Lebertransplantation durch Starzl und Lungentransplantation durch Hardy [5, 6], 1967 die erste Pankreastransplantation durch Kelly und R. Lillehei [7].

Weltweit zur Sensation wurde die erste Herztransplantation (HTX) 1967 durch Bernard in Südafrika [8]. Voraussetzung für die erste HTX waren neue Erkenntnisse im Bereich der Physiologie und Pathophysiologie des Herzens. Nachdem Schmuck und Alexander von Humboldt im 18. Jahrhundert die Wirkung des Galvanismus auf das tierische Herz nachgewiesen hatten, begann die Geschichte der künstlichen,

Einleitung

elektrischen Stimulation des Herzens. Kurz danach folgten die Experimente von Bichat, Nysten und Aldini erstmals mit menschlichen Herzen, die zeigten, dass die Reaktivierung der Herzfunktion nach dem Tode durch Elektrostimulation möglich ist [9]. Ein weiterer wichtiger Fortschritt war die Entwicklung des Heparins durch McLean und Howell im Jahre 1916 [10] und dessen Einführung in der Klinik als Antikoagulanzen 1936 [11]. Eine Revolutionierung der gesamten Herz-Lungen-Thoraxchirurgie fand mit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine zur Oxygenierung des menschlichen Organismus bei Herzstillstand durch mechanische Pumpen statt. Ihre Entwicklung lässt sich von der initialen Idee von Legallios 1812, über die Entwicklung der Bubbleoxygenation (1882), der Filmoxygenation (1890) und dem Gasaustausch mit einem biologischen Oxygenator (1895) [12] bis 1953 verfolgen, als Gibbon die erste erfolgreiche Herzoperation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine beim Menschen durchführte [13]. Gibbons Forschungen auf diesem Gebiet und die sich anschließenden, weiteren Entwicklungen führten zur heutigen, modernen Herz-Lungen-Maschine, ohne die die Routine der modernen Herzchirurgie nicht möglich wäre.

Neue Erkenntnisse über Konservierungsmöglichkeiten menschlicher Organe und Gewebe bei vorübergehend ausgesetzter Durchblutung, ohne einen Verlust ihrer spezifischen Organfunktion zur Folge zu haben, waren ebenfalls wichtige Fortschritte in der Transplantationsmedizin. Umfangreiche Forschungen im Bereich der Transplantatkonservierung führten zur Entwicklung spezieller, den Zelltod verzögernder Konservierungslösungen [14, 15].

Spezielle Erkenntnisse über den Ablauf des Abstoßungsprozesses waren Voraussetzung für die Verhinderung einer Transplantatabstoßung. Die Organallokation nach Sicherung der Gewebeübereinstimmung von Spender und Empfänger wurde Anfang der 1960-er Jahre mit der Entdeckung und Beschreibung des HLA-Systems (Human Leukozyt Antigen System) durch Dausset [16] und der Etablierung der damit verbundenen Gewebetypisierung durch Terasaki 1964 möglich [17].

Erste Versuche der pharmakologischen Modulation der Immunreaktion des Transplantatempfängers wurden mit 6-Mercaptopurin, Methotrexat und später Azathioprin durchgeführt. Kombinationstherapien von Azathioprin und Corticosteroiden wurden ebenfalls erprobt [18]. Der Durchbruch in der

immunsuppressiven Therapie wurde erst Anfang 1980-er Jahre mit der Entdeckung des Ciclosporin A durch Borel geschaffen [19, 20].

Die Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie sicherten eine verbesserte Langzeitfunktion der transplantierten Organe.

4.2 Herztransplantation – Historischer Überblick

Carrel und Guthrie zeigten mit der ersten heterotopen Herztransplantation an Hunden, dass ein Herz transplantiert und seine Funktion im neuen Wirt erhalten werden kann. Dabei wurden die Vena jugularis externa und die Arteria carotis mit den großen Gefäßen Vena cava und einer Pulmonalvene des Spenderherzens anastomosiert [21]. Diese Lokalisation ist auch heute noch ein in Tierversuchen gängiges Verfahren, da der Zugang zum transplantierten Organ für weitere Untersuchungen sehr einfach ist. Auch Herz und Lungen wurden von Carrel als Paket, noch heterotop, in den Nacken von Hunden verpflanzt [22]. Erst ca. 30 Jahre nach Carrels Versuchen vereinfachte F. C. Mann die Operationstechnik der heterotopen, aber bereits intrathorakalen Herztransplantation in Hunden [23].

Anfang der 1950-er Jahre transplantierte Demikhov Herzen intrathorakal, aber immer noch heterotop. Da er eine mangelhafte Operationstechnik als die Hauptursache für das Versagen der Spenderherzen sah, konzentrierte er sich auf die Weiterentwicklung der Technik. So gelang es ihm die gesamte Blutzirkulation durch das implantierte Herz pumpen zu lassen, und das, bevor noch die Techniken für den Herz-Lungen-Bypass, oder die Kardioplegie entwickelt waren [24, 25].

1958 gelang es Shumway und Lower im Tierversuch unter Bedingungen der topischen Hypothermie das Herz für ganze 60 min auszuschalten, zu kühlen und es anschließend wieder zum Schlagen zu bringen, ohne dass dem Myokard durch Sauerstoffmangel geschadet wurde [20, 26]. Diese revolutionäre Technik ermöglichte es erstmals das Herz bei besserer Übersicht offen zu operieren. Es konnten nun erstmals angeborene Herzfehler korrigiert werden.

Mit begrenztem Erfolg (maximale Überlebenszeit 117 Minuten) versuchte Goldberg et al. im Jahr 1958 als erster Hundeherzen orthotop zu transplantieren [27]. Seine Methode wurde später in Stanford von Lower und Shumway weiterentwickelt. Ihre erste Publikation über das Thema orthotopen Herztransplantationen an Hunden wurde 1960 publiziert [28]. Die Methode der Entfernung von Empfänger- und Spenderherz auf mittlerer, atrialer Ebene ermöglichte die rasche orthotope

Einleitung

Implantation des Spenderherzens. Dazu kamen die Herzkonservierung durch Hypothermie in der Zeit der Unterbrechung der koronaren Perfusion und die Entwicklung zuverlässiger Methoden für die Überbrückung des Herz-Lungen-Kreislaufs. Die posterioren Wände der Empfängervorhöfe wurden belassen und das Spenderherz atrial anastomosiert. Die Aorta und die Arteria pulmonalis wurden einige Zentimeter oberhalb der Klappenebene vernäht. Die fast unmittelbar vorhandene Langzeit-Überlebenszeit der Versuchstiere zeigte den Erfolg dieser Methode. Sie wurde zur Grundlage der aktuell verwendeten chirurgischen HTX-Techniken [29-32].

Das weltweit erste, erfolgreiche Programm zur humanen HTX, wurde von der Shumways Gruppe entworfen [33], die auch die ersten Erfahrungen und Therapieversuche von kardialen Abstoßungsreaktionen beschrieb [34].

Einen erfolglosen Versuch, ein Schimpansenherz in einen 68 jährigen Patienten mit Linksherzversagen zu transplantieren, unternahm an der University of Mississippi 1964 Hardy et al. Weil das Schimpansenherz leistungsüberfordert war, versagte es noch während der Operation [20, 35, 36].

Am 29. Juni 1966 versuchte Kantrowitz in Brooklyn die erste HTX bei einem Neugeborenen mit fünf Herzfehlern (Transposition der Ventrikel, Pulmonalklappenatresie, Ductus Arteriosus, Vorhofseptumdefekt (ASD), Ventrikelseptumdefekt (VSD)). Spender war ein Neugeborenes mit Anencephalie. Die Operation scheiterte an Unstimmigkeiten im OP-Team wegen ethischer Bedenken da von der Klinik vorgeschrieben war, dass eine Entnahme erst nach dem klinischen Tod des Spenders zulässig sei.

Shumway und Lower waren mehrmals 1966, und besonders in den letzten Monaten des Jahres 1967 kurz davor, die erste Herztransplantation durchzuführen. Diese wurde jedoch wegen Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger jedes mal abgesagt [20].

Es war eine Sensation, als am 03. Dezember 1967 Christian Barnard im Groote Schuur Hospital von Cape Town die erste Herztransplantation beim Menschen durchführte [8]. Für die internationalen Beobachter war die Überraschung groß, da Barnard auf diesem Gebiet keine Experimente durchgeführt und keine Forschungen betrieben hatte. Seine Kenntnisse verdankte er Lowers, in dessen Labor er im Sommer 1966 einige Wochen hospitiert und die von Shumway und Lower

Einleitung

entwickelten Techniken der Herztransplantation studiert hatte. Der transplantierte Patient verstarb nach 18 Tagen an einer Pneumonie.

Nur wenige Tage später, am 06. Dezember 1967, führte Kantrowitz in Maimonides Medical Center in New York die erste HTX in USA an einem Neugeborenen durch [20].

Nach der ersten Herztransplantation bestand weltweit ein riesiges Interesse an der Behandlungsmethode. So wurden insgesamt 170 Patienten von 65 chirurgischen Teams transplantiert, doch nur 15% der Patienten überlebten das erste Jahr. Die rasche Ernüchterung nach der großen initialen Begeisterung für Herztransplantationen weltweit, ist in der Abbildung 1 am drastischen Abfall der Anzahl der Fälle deutlich zu erkennen.

So setzten in den 70-er Jahren nur noch vier chirurgische Forschungsgruppen ihre Programme fort: die Stanford University, Medical Center California mit 143 HTX bis 1978, das Medical College of Virginia mit 22 HTX bis 1978, das Hôpital De La Pitié Paris mit 23 HTX bis 1978 und die Columbia University Presbyterian Hospital New York mit 5 HTX bis 1978 [24]. Währenddessen wurden die Spender-Empfänger-Kriterien von Shumway et al. weiter präzisiert [37]. Diese Forscher erlebten die Entwicklung der transvenösen Myokardbiopsie zur Abstoßungsdiagnostik [38], entwickelten in Kaninchen Antithymozytenglobulin (RATG, 1973 erstmals eingesetzt) als effektives Medikament zur Therapie akuter Abstoßungsreaktionen [39] und definierten viele der späten, nach HTX auftretenden Komplikationen und deren Managementprinzipien [24, 40].

In den nächsten zwei Jahrzehnten wurde durch die Verfeinerung von Spender- und Empfängerenauswahlmethoden, ein verbessertes Spenderherzmanagement und die Einführung von Ciclosporin als Haupt-Immunsuppressivum die Überlebenszeit der Empfänger signifikant verbessert. Mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von knapp 90%, einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von ca. 70% und einer mittleren Überlebenszeit von mehr als 10 Jahren ist die Herztransplantation heutzutage eine wertvolle Option für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (Abb. 2) [41, 42].

Die erfolgreiche Etablierung der Herztransplantation und allgemein der Organtransplantation, als erfolgreiche Therapie von Organversagen war an die Weiterentwicklung der Immunsuppression gekoppelt.

4.3 Die Entwicklung der Immunologie und Immunsuppression

Emil von Behring entdeckte als erster 1890 die Antikörper. Mit seiner Forschung im Bereich der Infektionskrankheiten zeigte er zusammen mit seinem Kollegen Kitasato, dass durch Impfung die Wirkung von Diphtherie und Tetanustoxin aufgehoben werden kann [43].

Im Jahr 1900 entdeckte Landsteiner die Blutgruppen, die Blutgruppenantigene A und B [44]. Im darauf folgenden Jahr entdeckten Decastello und Sturli den Typ AB [45]. Diese Kenntnisse wurden bei der Organspende als Aspekt der Gewebeverträglichkeit übernommen und ab 1918 forderte man bei Transplantationen eine Berücksichtigung der Blutgruppenübereinstimmung.

Trotzdem blieb die Abstoßungsreaktion ein ungelöstes Problem. B. Murphy stellte fest, dass Benzolgabe, Splenektomie und Röntgenbestrahlung die Abstoßungsreaktion gegen das neue Organ unterdrücken können [17].

Erstmalig wurde der Abstoßungsprozess an Kaninchen nach Hauttransplantation als Reaktion eines durch die Transplantation aktivierten Immunsystems im Jahr 1942 von dem Biologen P. Medawar beschrieben [46]. Er wies den Immunvorgang bei der Transplantatabstoßung nach und entdeckte die Rolle der Leukozyten in diesem Prozess. So kam er zur Schlussfolgerung, dass die Transplantatabstoßung Ergebnis einer aktiv erworbenen Immunität ist. Im Jahr 1951 stellte er den immunsuppressiven Einfluss des Kortisons beim Abstoßungsprozess vor [47]. Durch Blockieren der Produktion von Interleukin-1 hemmen die Kortikosteroide die antigenstimulierte T-Zellproliferation. Damit wird die Interleukin-2-Synthese sowie die weitere T-Zellproliferation unterdrückt. Die alleinige Anwendung der Kortikosteroide zur Therapie von Abstoßungsreaktionen blieb ohne durchschlagenden Erfolg. Heute werden sie jedoch sehr erfolgreich in Kombinationstherapien zur Erhaltungstherapie verabreicht [17].

Auf der Basis der früheren Beobachtungen von Craddock und Lawrence (1948) wurde zunächst die Ganzkörperbestrahlung als einzige Therapiemöglichkeit gegen die Abstoßungsreaktion bei einer Transplantation gesehen. Die Versuche von Hamburger et al. (1959), Merrill et al. (1960), Kuss et al. (1960), und Shackman et al. (1963) zeigten jedoch, dass diese Methode oft zum Versterben des Patienten führte [17, 18].

Die Funktion und die Rolle des auf Chromosom 6 befindlichen Histokompatibilitätskomplexes (MHC) bei der Transplantatreaktion bei Mäusen

Einleitung

wurden von Gorer und Snell entdeckt und beschrieben [48, 49]. 1954 beschrieb Dausset zum ersten Mal das HLA-System, das mit Ausnahme der Erythrozyten auf fast allen Zellen im menschlichen Organismus vorkommt [16]. Die Entdeckung seiner zentralen Rolle in der Transplantationsimmunologie brachte neuen Schwung in die gewebssimmunologische Forschung. Diese neuen Erkenntnisse ermöglichten eine gezielte Beeinflussung des Transplantatabstoßungsmechanismus.

In Boston entdeckten 1958 Schwarz, Stack und Damashek die immunsuppressive Wirkung von 6-Mercaptopurin (6-MP) [50]. Im Jahr 1960 rechtfertigte Calne durch die Ergebnisse seiner Studie den Einsatz von 6-MP bei Nierentransplantationen [51].

In den Harvard Surgical Laboratories entwickelte Calne zusammen mit J. E. Murray und G. Hitchings Azathioprin (Imurek®), ein Derivat des 6-MP, das wirkungsvoller aber nicht so toxisch war. Dieses führt, durch Einbau in die DNA und RNA, zu Störungen in der Biosynthese von Purinnucleotiden, zur bevorzugten Hemmung der zellulären Immunreaktionen [52].

Ab 1962 wurden, mit Hilfe der von Terasaki erarbeiteten Methode, Untersuchungen der Lymphozytotoxizität durch Komplementbindung durchgeführt. Die Technik der Gewebetypisierung ermöglichte humoral vermittelte, hyperakute Abstoßungsreaktionen durch serologische Testung zwischen Spenderlymphozyten und Empfängerserum in der überwiegenden Zahl der Fälle vorausszusehen und dann eine gezielte immunsuppressive Therapie anzusetzen [17].

Der erste, der eine Überlebenszeitverlängerung für Herzempfänger (Hunde) durch die Verwendung von zuerst Methotrexat [53] und dann Azathioprin (Menschen, Nierenempfänger) [54] erreichte, war Reemtsma et al.

Anfang der 1970-er entdeckte Borel die suppressive Wirkung von Ciclosporin-A auf die Lymphozytenfunktion. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse in Tierversuchen erprobte Calne 1978 Ciclosporin-A in klinischen Studien bei nierentransplantierten Patienten. Im Dezember 1980 begann das Stanford-Team herztransplantierte Patienten mit Ciclosporin-A zu behandeln.

Die Entwicklung der immunsuppressiven Therapie wirkte sich beträchtlich auf die Überlebensrate der HTX Patienten aus [20]. Die Entdeckung, Entwicklung und Einführung des Ciclosporins und seine Kombination mit anderen immunsuppressiv wirkenden Medikamenten führten zu signifikanter Verbesserung der Überlebenszeit nach HTX [19].

4.4 Herzkatheteruntersuchung

Bei der Herzkatheterisierung handelt es sich um eine Sondierung der Vorhöfe und Kammern des Herzens sowie der zuführenden und ableitenden Blutgefäße. Für die Koronarographie gibt es viele Zugangswege wie transfemorale, transaxilläre, transbrachiale, transsubclaviare. Der häufigste, mit über 95 %, ist der femorale. Nach arterieller Punktion wird mit Hilfe eines flexiblen Führungsdrahtes, der das Gefäßsystem schont, der Katheter bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Wenn die gewünschte Position erreicht ist, erfolgt die Darstellung der Koronargefäße durch Einspritzen von Kontrastmittel in den vor dem jeweiligen Ostium liegenden Katheter. Das Drehen des Röntgengeräts um den Patienten ermöglicht die Aufnahme in verschiedenen Projektionsebenen [55].

Historisch begann die Herzkatheteruntersuchung mit Forßmann im Jahr 1929 in Eberswalde mit seinem Selbstversuch. Dabei schob er sich einen Ureterenkatheter über die linke Armvene in den rechten Vorhof. Das geschah unter der Vorstellung ein Verfahren zu entwickeln, mit dem man Medikamente zu therapeutischen Zwecken direkt in die Herzhöhlen applizieren kann um deren Wirkung zu erhöhen [56]. Als Diagnostik führte O. Klein in Prag 1929 bis 1930, unabhängig von Forßmann, Rechtsherzkatheteruntersuchungen bei Patienten mit verschiedenen Herzerkrankungen durch und bestimmte dabei das Herzzeitvolumen nach der Fick-Methode.

Die diagnostischen Möglichkeiten der Herzkatheteruntersuchung erkannten Cournand und Richards zwölf Jahre später, im Jahr 1941, indem sie Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchführten und erstmalig den Pulmonalarteriendruck beim Menschen aufzeichneten [57, 58].

Weitere erwähnenswerte Ereignisse in der Entwicklung der invasiven Kardiologie sind die Einführung der Seldinger-Technik 1957 [59], der selektiven Koronarangiographie durch Sones 1959 [60], dann acht Jahre später auch durch Judkins [61] und die kathetergestützte Überwachung durch Swan und Ganz im Jahre 1970 [62]. Grüntzig führte 1977 die erste Koronarangioplastie durch [63].

Aktuell werden allein in Deutschland jährlich über 700.000 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, womit die Bundesrepublik im europäischen Vergleich mit Abstand an der Spitze liegt. Die meisten invasiven Koronarangiographien (ca. 65 %) werden zu diagnostischen Zwecken, ohne Koronarintervention durchgeführt. Somit ist die HK-Untersuchung das

Standardverfahren bei der Diagnostik von Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit (KHK) [64].

In der westlichen Welt sind die kardiovaskulären Erkrankungen immer noch die führende Todesursache. Als eine der wichtigsten Aufgaben in der Kardiologie definierte einer der Entwickler der Koronarangiographie, F.M. Sones, die Identifizierung des Risikos, an einer KHK zu versterben. Er erkannte, dass bei einem Drittel der Patienten, die an eine KHK verstarben, diese vorher nicht bekannt und diagnostiziert war [65].

4.5 Atherosklerose und Koronare Herzkrankheit

Im Jahre 1575 war Fallopius der erste, der den pathologischen Befund von vermutlich verkalkten atherosklerotischen Läsionen in den Arterien als "Degeneration zum Knochen" beschrieb. Der Zusammenhang zwischen koronarer Läsionen und den Symptomen der Angina pectoris wurde im Jahre 1799 von Parry postuliert, jedoch wurde erst mehr als 80 Jahre später Angina pectoris als Ergebnis der Myokardischämie durch Potain interpretiert [66]. Zum ersten Mal ist der Begriff "Arteriosklerose" von Lobstein in seinem "Lehrbuch der pathologischen Anatomie", 1833 veröffentlicht worden. Die Arteriosklerose wird durch Alterung und hämodynamisch bedingte Veränderungen der Arterienwand, an erster Stelle die Kalzifizierung, charakterisiert [67]. Virchow wies als Erster darauf hin, dass die Veränderungen der Intima durch die Invasion des Blutplasmas initiiert werden [68]. Der Begriff „Atherosklerose“ wurde 1904 von Marchand, als Bezeichnung für die Arteriosklerose begleitenden Intimaverfettungen der Arterienwand, eingeführt [69]. Im Jahr 1913 trugen Saltykow, Chaladow und Anitschkow in St. Petersburg entscheidend zur Aufklärung pathophysiologischer Aspekte der Atherosklerose bei. Sie beschrieben als erste die Anreicherung von Cholesterin in der Gefäßwand als Ursache für die Entwicklung von atherosklerotischen Plaques [70]. Anitschkow benutzte ein Cholesterin-ernährtes Kaninchen-Modell. Durch die histologische Plaquesanalyse war Anitschkow in der Lage, die Zelltypen, auf denen die moderne Atheroskleroseforschung heutzutage konzentriert ist, zu definieren: glatte Muskelzellen, Makrophagen und Lymphozyten. Er beschrieb auch als Erster die "Cholesterinesterphagozyten“, heute als Schaumzellen bekannt. Durch die standardisierte Cholesterinfütterung entdeckte er, dass die Menge der Cholesterinaufnahme direkt proportional zum Grad der Atherosklerosebildung war.

Bis heute ist das Anitschkow-Modell das wichtigste Modell der experimentellen Atheroskleroseforschung geblieben [66, 71]. Mit dem Cholesterin-ernährten Kaninchen-Modell konnte bereits im Jahre 1942 durch Ludden et al. die atheroprotektive Wirkung von Östrogen experimentell nachgewiesen werden [72]. Ein Befund, der später auch im Primaten-Modell und epidemiologischen Studien bestätigt werden konnte [66]. Anfang des 20. Jahrhunderts war Aschoff ein führender Vertreter der Atheroskleroseforschung, der die morphologisch unterschiedlichen Intima-Lipidablagerungen von Kindern und Erwachsenen als frühe und späte Stadien der Krankheit beschrieb. Er definierte sie als Atherosclerosis und Atherosklerose. Die erste Graduierung der Atherosklerose wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 1958 vorgestellt [73] und bestand aus der folgenden Reihenfolge: Fettstreifenbildung, Atherom, fibröse Plaques und komplizierte Läsionen.

Die Manifestation der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen in den Koronarien wird als Koronare Herzkrankheit (KHK) bezeichnet [74]. Die gebildeten Plaques führen zu unterschiedlich ausgeprägter, je nach Verlauf: akut oder langsam progredienter Okklusion des Koronargefäßes mit der Folge einer myokardiellen Ischämie. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -versorgung [75]. In der Regel ist eine Stenose dann hämodynamisch bedeutsam, wenn eine mehr als 70%-ige Einengung des Gefäßes vorliegt [76].

Es ist bekannt, dass bereits junge und gesunde Menschen eine KHK entwickeln ohne, dass diese klinisch auffällig wird [77-80]. So sind bei 20% der 20 bis 25 Jährigen Koronarstenosen (definiert als 50%-ige Stenose an mindestens einem Hauptgefäß) vorhanden. Dass die Prävalenz von verkalkten, koronaren Plaques mit dem Alter deutlich zunimmt, zeigten bereits ältere pathologische Studien in den 1960-er Jahren (Abb. 3) [81].

4.6 Herztransplantation und Verwendung älterer Spenderorgane

Von 1988 bis 1998 nahm in der Bevölkerung westlicher Länder die Anzahl der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und somit die Anzahl der auf ein Spenderherz wartenden Patienten kontinuierlich zu, sie verdoppelte sich [51, 82]. Trotz einem Absinken der Zahlen im Zeitraum von 1997 bis 2006, in den USA um 45%, von 2414 Patienten 1997 auf 1327 Patienten 2006 (Abnahme um 51% mit Status 2, um 18% mit Status 1B, um 14% mit Status 1A) blieb die Wartezeit, die die Patienten bis zur HTX verbringen müssen, konstant [83].

Einleitung

Das Vorliegen einer terminalen Herzinsuffizienz ist in 41% der Fälle die primäre Ursache für eine HTX, häufiger aufgrund einer koronaren Herzerkrankung und in 45% einer nicht koronar verursachten Kardiomyopathie. Dieses Verhältnis ist in den letzten Jahren konstant geblieben. Ebenfalls konstant als HTX-Ursache in ihrer Häufigkeit blieben die Herzklappenerkrankungen (3%), angeborene Herzfehler bei Erwachsenen (3%) und re-HTX (3%) [41]. In den 1990-er Jahren starben 30% der auf eine Transplantation wartenden Patienten, bevor ein passendes Spenderorgan gefunden werden konnte [84]. Diese Zahl nahm in den letzten Jahren von 227/1000 Patientenjahre 1997 auf 152/1000 Patientenjahre 2006 ab. Dabei war die Abnahme der Sterberate für die mit HTX-Status 1A wartenden Patienten mit 2087/1000 Patientenjahre im Jahr 2000 auf 1457/1000 Patientenjahre im Jahr 2006 am ausgeprägtesten, was wahrscheinlich auf die Verwendung von Ventrikulären Assist Devices (VADs) zurückzuführen ist [83]. Während in Nordamerika das mittlere Herzspenderalter von 23 Jahren 1983 auf 31 Jahre bis 1999 zunahm und seitdem stabil blieb, ist das mittlere Herzempfängeralter aktuell in Nordamerika und Europa relativ vergleichbar (31,7 Jahre versus 37,4 Jahre). Erwähnenswert ist auch, dass die bis 1986 selten herangezogenen Herzspender von > 50 Jahren auf weltweit aktuell mehr als 12% der Spenderherzen zunahm. Wenn diese älteren Spender betrachtet werden, darf nicht vergessen werden, dass bis Ende der 1980-er Jahre ein Herzspenderalter von < 35 Jahren für männliche Spender und von < 40 Jahren für weibliche Spender als entscheidend für das Gelingen einer HTX angesehen wurde [24, 85]. Herzspender über 60 Jahre stellen aktuell 1% aller Spenderherzen. In Europa ist das mittlere Herzspenderalter signifikant höher als in den nordamerikanischen Zentren (Abb. 4). In Letzteren sind 60% der Herzspender jünger als 35 Jahre im Vergleich zu nur 40% in Europa. Spiegelbildlich sind etwa 20% der europäischen Herzspender \geq 50 Jahre alt verglichen zu nur 10% in Nordamerika (beachte graue Balken) [86].

Der unverändert bestehende Mangel an transplantierbaren Organen wird von der weiter zunehmenden Verwendung älterer Spenderherzen illustriert. Die weltweite Zunahme der Verwendung von älteren Spenderherzen von 1982 bis 2005 wird in Abbildung 5 dargestellt. (Die ISHLT-Alterseinteilung wurde hierbei für 35 – 49, 50 – 59 und Spenderherzen > 60 Jahre vorgenommen.) Der Trend zur Verwendung älterer Spenderherzen ist in der Abbildung 5 durch das über die Zeit steigende

Einleitung

mittlere Alter der Herzspender dargestellt. Der ursprünglich größte Spenderpool der 18 bis 34-Jährigen nimmt stetig ab, der ältere Spenderpool vergrößert sich.

Da eine KHK bereits bei 20% der klinisch unauffälligen 20 bis 25-Jährigen nachweisbar ist [77-80] und diese Altersgruppe noch um 10 bis 15 Jahre jünger als der aktuelle Spenderpool ist, wird die Frage gestellt, ob die Verwendung älterer Spenderherzen zu einer ungewollten Übertragung von höhergradigen Stenosen, und somit zu einer erhöhten Mortalität der Herzempfänger führt, da mit dem Alter die Prävalenz der Arteriosklerose ansteigt. So beschrieb Griep et al. in seiner Veröffentlichung von 1971 bei 22 Patienten, die ältere Spenderherzen erhielten, dass ein fortgeschrittenes Herzspenderalter mit einer schlechteren postoperativen Spenderherzfunktion und einer erhöhten Mortalität einhergeht [87].

Schon im Jahr 1979 wurden die erste Herzkatheterdaten zu Herzspendern von Baumgart et al. erhoben [24]. Bereits damals forderte er die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung (HK) bei männlichen Herzspendern > 35 Jahre und weiblichen Herzspendern > 40 Jahre, denn in einer 37 Personen großen Gruppe von potentiellen Herzspendern (mit den genannten Alterskriterien) wurden 10 (27%) mit signifikanten koronaren Stenosen gefunden und als Herzspender nicht akzeptiert.

Erst in den späten 1980-er Jahren wurden die ersten guten Erfahrungen mit älteren Spenderherzen gemacht [84, 88-93].

Uretsky et al. unternahm im Zeitraum von 1982 bis 1986 die erste prospektive Herzkatheterstudie an 57 Herzspendern (mittleres Spenderalter 43 ± 10 Jahre) nach HTX, ursprünglich zur Beobachtung der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (TVP). Die Studie fand eine Korrelation von Spenderalter und KHK [88]. Uretskys definierte Stenosen, wenn diese mehr als 10% des Lumens einnahmen. Als signifikant wurden Stenosen bezeichnet, die $\geq 50\%$ des Lumens einnahmen. Im ersten Jahr nach der Transplantation wurde die erste Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. Hierbei betrug die Prävalenz für eine KHK zum ersten Untersuchungszeitpunkt 19%.

Eine Gruppe von 117 Herztransplantierten, von denen 25 Empfänger 40 bis 50 Jahre alte Spenderherzen bekamen, wurde von Schuler et al. untersucht [84, 89]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Einjahresüberlebensrate der älteren Spenderherzen mit 76% im Vergleich zu der jüngeren Gruppe mit 79%. In einer größeren Gruppe mit 233 Spenderherzen wurden 74 ältere (36 bis 54 Jahre alt, mittleres Alter 44 Jahre) Spenderherzen mit 159 jüngeren (1 bis 35 Jahre alt,

Einleitung

mittleres Alter 23 Jahre) Spenderherzen von Schuler et al. in einer weiteren Studie verglichen [89]. Vor der Entnahme wurden mittels Herzkatheter nur 3 von den 74 älteren Herzen untersucht. Nach der HTX wurde in der ersten durchgeführten HK-Untersuchung in 8,9% der jüngeren Spenderherzen und in 9,8% der älteren Spenderherzen eine Arteriosklerose diagnostiziert (kein statistisch signifikanter Unterschied). Signifikant häufiger trat in der jüngeren Gruppe ein frühes Transplantatversagen (Graftversagen) auf ($p < 0,05$). Kein statistisch signifikanter Unterschied ergab der Vergleich des Überlebens in den beiden Gruppen (Jüngere nach einem Jahr 74%, Ältere 70% und nach zwei Jahren Jüngere 71% und Ältere 70%).

Eine Population von insgesamt 314 Spenderherzen, bei der 47 (15%) der Spender älter als 35 Jahre waren (35 bis 49 Jahre alt, mittleres Alter 39 Jahre), untersuchte Mulvagh et al. [85]. Diese Spender wurden mit den restlichen 267 jüngeren Herzspendern (zwei bis 34 Jahre alt, mittleres Alter 23 Jahre) verglichen. Es wurde nur in zwei Fällen eine HK-Untersuchung vor der Explantation durchgeführt. Es ergab sich kein Unterschied für die Überlebensergebnisse (65% im Vergleich zu 64%, $p=0,9$), die Entwicklung einer KHK und die Spenderherzfunktion obwohl die älteren Spenderherzen für ältere und kränkere Herzempfänger genutzt wurden. Für eine KHK (autoptisch gesichert) als Todesursache bestand kein statistischer Unterschied (18% in der älteren und 23% in der jüngeren Herzspendergruppe, $p=n.s.$). Auch die Häufigkeit der vorhandenen KHK unterschied sich für die Überlebenden nicht (17% in der älteren und 15% in der jüngeren Herzspendergruppe, $p=n.s.$). Stärkste Mortalitäts-Prädiktoren waren das Spendergeschlecht (weiblich, $p < 0,002$), der Zustand des Herzempfängers vor der HTX ($p < 0,02$), das Alter des Empfängers vor der HTX ($p=0,02$), aber nicht das Herzspenderalter ($p=n.s.$).

Retrospektiv untersuchte Luciani et al. 160 Herztransplantierte, von denen 28 Spenderherzen mit einem Alter > 40 Jahre erhielten (41 bis 55 Jahre alt, mittleres Alter 46 Jahre). Vor der Entnahme wurden drei Herzen mittels HK untersucht. In der Gruppe der Älteren waren die Einjahres- und Vierjahresüberlebensrate mit 82% und 77% sogar geringfügig besser als in der Gruppe der Jüngeren mit 80% und 77% [90]. Spenderherzen, die durchschnittlich 10 Jahre älter als in den vorangegangenen Studien waren, untersuchte Blanche et al. [91]. 20 Patienten, die 50 jährige oder noch ältere Spenderherzen (50 bis 56, mittleres Alter $52,7 \pm 1,8$ Jahre) erhielten,

Einleitung

wurden mit 267 Patienten, die Spenderherzen < 50 Jahre erhielten (9-50 Jahre, mittleres Alter $27,2 \pm 8,6$ Jahre) verglichen. Die Patienten wurden 4 bis 182 Monate beobachtet (Durchschnitt für ältere Spenderherzen $37,4 \pm 2,8$ Monate; $52,6 \pm 2,4$ Monate für jüngere Spenderherzen). Für die Mortalität und für Folgeoperationen, wie Bypass-Operation oder Re-Transplantation, bestand kein statistischer Unterschied ($p \geq 0,5$). So kam Blanche zu der Schlussfolgerung, dass sorgfältig ausgewählte, ältere Spenderherzen vergleichbare Langzeitüberlebensergebnisse wie jüngere Spenderherzen erreichen. Über die angewandten Methoden, die zu der sorgfältigen Auswahl geeigneter, älterer Spenderherzen geführt haben, berichtete Blanche et al. nicht ausführlich. Ebenfalls ungeklärt bleibt auch die Frage, warum die Altersgrenze bei 50 Jahren gewählt wurde.

Die retrospektive Studie von Menkis et al. umfasste 185 Transplantationen an 178 Patienten, deren mittleres Herzspenderalter 35 Jahre war (19 Herzspender waren älter als 40 Jahre: sieben 40 bis 44, zwei 45 bis 49, acht 50 bis 54, zwei 55 bis 59) [92]. Zwischen jüngeren und älteren Herzspendern ergab sich kein statistischer Unterschied für die Mortalität. Als Überbrückung bis zum Finden eines endgültigen Spenderorgans („Bridge to heart transplantation: the biological option“) wurden in zwei Fällen ältere (53 und 54 Jahre alt) Spenderherzen mit bekannter KHK und abgelaufenem, altem Infarkt verwendet. In einem Fall wurde bei 95%-iger LAD-Stenose die linke Arteria mammaria interna (LIMA) als Bypass erfolgreich benutzt. In der nach einem Jahr posttransplantationem stattgefundenen Herzkatheteruntersuchung zeigte der Herzempfänger eine gute Spenderherzfunktion und einen funktionierenden LIMA-Bypass.

Es gibt jedoch auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen älterem Herzspenderalter und erhöhter Morbidität oder Mortalität des Herzempfängers zeigen [93-98].

Die Transplantationsergebnisse von 324 jüngeren (11 bis 45 Jahre alt, mittleres Spenderalter 25 Jahre) wurden mit 52 älteren Spenderherzen (45 bis 65 Jahre alt, mittleres Spenderalter 51 Jahre) von Drinkwater et al. retrospektiv verglichen [95]. Erwähnenswert ist, dass zehn der älteren Spenderherzen mit Bypässen versorgt wurden. Für die Älteren betrug die Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit 84%, für die Jüngeren wurde sie leider nicht angegeben. Die Einjahresüberlebensrate betrug in der Bypassgruppe 60%. Alle Bypässe in der Autopsie der vier verstorbenen

Einleitung

Bypass-Patienten waren offen. Als Todesursache stellte sich bei einem Patient Herzversagen (vermutlich frühe Abstoßungsreaktion) heraus, zwei Patienten starben an einer Infektion, und der vierte nach drei Monaten an einer Abstoßungsreaktion. In der Herzkatheteruntersuchung bei den sechs Überlebenden waren von 10 Bypässen 9 offen. Nach fünf Jahren hatten sich die Überlebensraten für alle Gruppen angeglichen.

Mittels Intravascular ultrasound (IVUS) untersuchte Tuzci et al. 143 Herzempfänger früh nach HTX [94]. Alle Stenosen $\geq 50\%$ wurden als KHK bewertet. Eine Intimadickenzunahme von $\geq 0,5$ mm wurde als rasch progressive Vaskulopathie definiert. Der Beobachtungszeitraum betrug 5,9 Jahre. Angiographisch nachgewiesene KHK wurde in elf von 50 Patienten mit (22%), und in zwei von 76 Patienten ohne rasch progressive Vaskulopathie (RPV) (2,1%) diagnostiziert. In diesem Zeitraum starben mehr Patienten mit RPV verglichen mit Patienten ohne RPV (26% vs. 11%, $p=0,03$). Aufgrund dieser Ergebnisse stellte Tuzcu et al. einen kausalen Zusammenhang zwischen einer KHK, der sich auf ihrem Boden entwickelnder RPV und der damit einhergehender erhöhter Mortalität her.

Zu einem deutlich kritischeren Ergebnis kam Potapov et al. in seiner retrospektiven Untersuchung, wobei er die älteste Herzspenderpopulation aller durchgeführten Studien untersuchte [93]. Das Alter der Herzspender war nochmals um 13 Jahre höher als das in der Untersuchung von Blanche et al. Das durchschnittliche Alter der von Potapov et al. untersuchten jüngeren Herzspendergruppe lag im Altersbereich der älteren Herzspender von Blanche et al. Die HTX-Ergebnisse der Herzen von Spendern jünger als 63 Jahre (Gruppe I, $n=296$, mittleres Spenderherzalter $38,1 \pm 13$ Jahre) wurde mit denen älter als 63 Jahre (Gruppe II, $n=13$, mittleres Spenderherzalter $65,1 \pm 2,1$ Jahre) verglichen. Es ist nicht definiert worden, warum die Altersgrenze bei 63 Jahren gewählt wurde. Die Empfänger der jüngeren Herzen waren deutlich jünger (mittleres Alter $50,4 \pm 11$ Jahre) als die Empfänger der älteren Herzen (mittleres Alter $57,4 \pm 5,6$ Jahre). In beiden Gruppen war die frühe postoperative Mortalität (30 Tage nach HTX) ähnlich ($p=0,8$).

Die Abbildung 6 stellt die kumulative Überlebensrate in beiden Gruppen dar, die noch gleich war ($p=0,87$). Die langfristige kardiale Morbidität war aber in der Gruppe II höher ($p=0,03$) (Abb. 7).

Herzinfarkte, maligne Arrhythmien, koronare Stenosen ($>50\%$ in einem der drei Hauptkoronargefäße), TVP, Cytomegalie Virus (CMV) Infektionen wurden als

Einleitung

mögliche Ursachen für die erhöhte Morbidität in der Gruppe der älteren Spenderherzen untersucht. In der Gruppe II wurden eine erhöhte Häufigkeit von fokalen, koronaren Stenosen und eine erhöhte CMV-Infektionsrate ($p=0,0002$) beschrieben. Potapov et al. schlussfolgerte, dass das Ergebnis der Herztransplantation durch Herzen von Spendern, älter als 63 Jahre, generell nicht verschlechtert wird. Die Koronarien der älteren Herzen nach HTX mussten engmaschig überwacht, die Indikationen für eine Revaskularisation dieser Herzen großzügiger gestellt werden. Potapov et al. berichtete auch, dass in Gruppe II keine Bypass-Operation und keine re-HTX vorgenommen werden musste. In dieser Gruppe mussten jedoch signifikant mehr Perkutane Transluminale Angioplastien (PTCA) ($p=0,00001$) und mehr HK durchgeführt werden. Erwähnenswert ist auch, dass in Gruppe II keine marginalen oder klinisch instabilen Patienten transplantiert wurden.

In einer großen, multizentrisch angelegten Studie fand Young et al., neben anderen Risikofaktoren, dass die Nutzung von Spenderherzen > 50 Jahre zu einer Erhöhung der Mortalität von 7% auf 11% führte ($p=0,003$) [96]. Es wurden 1719 an 27 Zentren von 1990 bis 1992 durchgeführte HTX untersucht. Fazit war, dass spenderassoziierte Faktoren bei der Betrachtung von HTX-Ergebnissen nicht vernachlässigt werden dürfen. Dazu gehören: längere Ischämiezeit des Spenderherzens (insbesondere bei älteren Herzen), höher dosierte inotrope Unterstützung vor der Spenderherzexplantation, kleinere Spendergröße (Transplantation eines weiblichen Spenderherzens in einen männlichen Empfänger), vor der Entnahme echokardiographisch nachgewiesene, diffuse Wandbewegungsstörungen des Spenderherzens.

Topkara et al. [99] verglich 600 transplantierte jüngere Spenderherzen < 40 Jahre mit 264 älteren ≥ 40 Jahre, dabei wurde die Altersgrenze willkürlich gewählt. In der jüngeren Donorgruppe war die Frühmortalität mit 5% halb so hoch wie in der älteren mit 9,5% ($p=0,013$). In der Zehn-Jahresüberlebenszeit bestand eine 14%-ige Diskrepanz zu Ungunsten der älteren Spenderherzen. Neben weiblichem Geschlecht des Herzempfängers und Retransplantation war die Odds-Ratio (1,02) für ältere Spenderherzen eindeutiger Prädiktor für eine schlechte Überlebenserwartung.

Den Einfluss der mit dem Spenderherz übertragenen koronaren Herzerkrankung (Spender-KHK) auf das Überleben der Herzempfänger untersuchte Grauhan et al. [97, 98]. Dabei handelte es sich um die mit Abstand größte von einem einzelnen

Einleitung

Zentrum evaluierte Population von Herztransplantierten. Er kam ebenfalls zu kritischen Ergebnissen: Spendervermittelte KHK führte zu einem dreifach erhöhten Risiko früh nach HTX zu versterben. Der Untersuchungszeitraum betrug 14 Jahre. Innerhalb von sechs Monaten nach HTX wurden 1168 Spenderherzen mittels Herzkatheter oder Autopsie nach Transplantation untersucht. Die Prävalenz von signifikanten ($\geq 50\%$) koronaren Stenosen betrug dabei 7% (82/1168), d.h., dass in 7% der Herztransplantationen eine KHK unbeabsichtigt auf den Empfänger übertragen wurde (CAS Gruppe). Ein frühes Transplantatversagen (EGF: Early graft failure) < 10 Tage nach Transplantation hatten 114 Herzempfänger.

Signifikante Stenosen wurden bei 22,8% (26/114) der Herzempfänger mit EGF nachgewiesen. In der Gruppe der Transplantierten mit Spender-KHK (CAS) verstarben 31,7% (26/82) und in der Gruppe ohne KHK (NCAS) 8,1% (88/1086) innerhalb der ersten 14 Tage nach Herztransplantation ($p < 0,001$)! Die Überlebenskurven für die CAS- und NCAS-Gruppen glichen sich nach drei Monaten an (Abb.8). Eine eindeutige Korrelation von Spenderalter und übertragener KHK konnte nicht gefunden werden. Für das Vorliegen einer KHK zeigte sich im Vergleich von männlichen und weiblichen Herzspendern in keiner Altersgruppe ein geschlechtsspezifischer Unterschied. Nach der Anzahl der betroffenen Koronargefäße bei KHK betrachtet, war die 30-Tages-Mortalität von Herzempfängern ohne KHK (12,2%) ähnlich der mit KHK und Eingefäßerkrankung (13,2%). Herzempfänger mit KHK und Zwei- oder Dreifäßerkrankung hatten jedoch eine 30-Tages-Mortalität von 61,5%! Ursache für die erhöhte Mortalität war häufigeres Transplantatversagen [100].

Die meisten Überlebenszahlen, die von den einzelnen Zentren ermittelt wurden, unterschieden sich für Patienten die ältere Spenderherzen transplantiert bekamen nicht von denen, die jüngere Spenderherzen erhielten. Einen Zusammenhang zwischen Herzspenderalter und Herzempfängermorbidität konnte jedoch Potapov et al. zeigen. Eine Korrelation zwischen Spenderalter und Mortalität fand er aber nicht. Einen Zusammenhang von Spenderalter, spendervermittelter KHK, Anzahl der betroffenen Gefäße und Herzempfänger-Mortalität stellten Tuzku et al., Young et al. und Grauhan et al. her. Somit ist bekannt, dass Spenderherzen mit KHK und signifikanten Stenosen eine schlechtere Langzeitprognose haben.

Die eindeutigen Folgen der Verwendung älterer Spenderherzen zeigen ebenfalls die international gesammelten ISHLT-Daten (Abb. 9). Die Mortalität der Empfänger steigt

signifikant mit zunehmendem Herzspenderalter an. Bei der Verwendung eines 60-jährigen Spenderherzens verdoppelt sich das Risiko zu versterben im Vergleich zur Verwendung eines 20 Jährigen.

Die Korrelation zwischen erhöhter Herzempfängermortalität durch Verwendung älterer Spenderherzen ist in Europa, aufgrund des älteren Altersspektrums der europäischen Herzspender, wahrscheinlich ausgeprägter als in Nordamerika. 2004 waren in Europa 55% der Herzspender älter als 35 Jahre und jeder vierte älter als 50 Jahre (Abb. 10) [101]. Um das Risiko, das sich in Europa durch die Verwendung älterer Spenderherzen ergibt, abschätzen zu können, wäre das Vorliegen von Daten zur Prävalenz höhergradiger Stenosen ($\geq 50\%$) aus der kardial symptomfreien, älteren Bevölkerung hilfreich. So wäre das Risiko, unbeabsichtigt eine KHK mit einem älteren Spenderherz zu übertragen, vorhersehbar.

Es liegen keine Herzkatheterergebnisse vor, die die Höhe der Rate der zu erwartenden koronaren Veränderungen in einer, anscheinend gesunden, kardial symptomfreien, älteren Spenderpopulation zeigen. Um die Frage zum relativen Risiko koronare Stenosen zu übertragen, beantworten zu können, muss auf andere Methoden zurückgegriffen werden, weil eine HK-Untersuchung als Screening-Methode in der älteren, gesunden Population aufgrund der Invasivität und der Risiken nicht durchführbar ist.

4.7 Transplantatvaskulopathie

Die Transplantatvaskulopathie (TVP) ist eine besondere, raschprogrediente Form der Koronarsklerose, die häufig nach einer Herztransplantation auftritt. Ihre Entstehungsmechanismen sind nicht vollständig geklärt. Eine Vielzahl von zusammenwirkenden Prozessen, die zu einer Schädigung des Gefäßendothels des Transplantats führen, werden als Ursache der TVP angenommen [102, 103]. Es handelt sich einerseits um immunologische Mechanismen (HLA-Mismatch), andererseits nichtimmunologische Faktoren, wie Ischämiefolgen, Reperfusionsschäden, Virusinfektionen (CMV) [104]. Die Transplantatvaskulopathie als eine Form der chronischen Abstoßungsreaktion [105] wird mit der humoralen und zellulären Immunantwort auf das fremde Gewebe, sowohl von Empfängerseite (Host vs. Graft) als auch von immunkompetenten Zellen des Transplantats gegen den Empfängerorganismus (Graft vs. Host) erklärt.

Fragestellung

Die von den CD4 Lymphozyten freigesetzten Zytokine induzieren die Hochregulation der MHC Klasse II Antigene auf den Endothelzellen. Das führt zusammen mit einer MHC Klasse I Detektion durch die CD8 Lymphozyten zu einer unspezifischen Entzündungsreaktion [102, 103, 106]. Auf der Endothelzelloberfläche (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) wird die Produktion von Adhäsionsmolekülen von den aktivierten Lymphozyten durch freigesetzte Botenstoffe stimuliert, was die Leukozytenadhäsion und Zellmigration erhöht [106]. Die Folgen sind Leukozytenadhäsion, Thrombosierung und eine Proliferation der glatten Muskelzellen, gefolgt von Intimaverdickung, Lumeneinengung bis hin zum Gefäßverschluss [103, 106].

Die TVP Histologie ist heterogen und erstreckt sich von diffusen Intimaverdickungen bis hin zur massiven Plaquebildung, wobei letztere der nativen Arteriosklerose ähnelt. Die TVP unterscheidet sich von der Arteriosklerose in der diffusen und distalbetonten Lokalisation im Gefäßbaum. Intimale Proliferation ist eher konzentrisch, es finden sich kaum Kalzifizierungen, aber große Anzahl von Zellen in den Plaques. Die Elastica interna ist meist intakt und es sind kaum Kollateralkreisläufe vorhanden [102].

Auch angiographisch lässt sich der Unterschied zur Arteriosklerose nicht sicher definieren.

5 Fragestellung

Die Studie wurde als Beobachtungsstudie geplant. Es sollte die Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen älterer Spenderherzen vor der Herztransplantation und die Progression der Veränderungen, genannt Transplantatvaskulopathie (TVP), nach Transplantation beobachtet werden.

Bestimmte Erwartungen konnten jedoch formuliert werden, so dass die älteren und männlichen Spenderherzen eher arteriosklerotische Veränderungen haben würden als jüngere und weibliche und dass, je länger der Transplantationszeitpunkt zurücklag, sich desto eher eine TVP entwickeln würde.

6 Patienten und Methoden

6.1 Zusammensetzung der Studiengruppe und Untersuchungszeitraum

Im Studienzeitraum von Januar 2001 bis Dezember 2009 wurden in der DSO-Region Nordost (DSO-NO) 1479 Organspender bei der Organvermittlungsstelle Eurotransplant angemeldet. Die Voraussetzungen für eine Herzspende waren das Vorliegen einer Zustimmung des Patienten oder der Angehörigen zur Herzentnahme, anamnestisch fehlende kardiale Vorerkrankung, die unauffälligen Laborwerte, sowie unauffällige EKG- und Echokardiographiebefunde. Diese HTX-Kriterien erfüllten 549 Spender (37%). Die Studie befasste sich mit älteren Herzspendern im Alter zwischen 40 und 65 Jahren. Um die Ergebnisse dieser Studie mit der von Grauhan et al. 2003 [97] vergleichbar zu machen, wurde die Alterseinteilung Grauhans eingehalten. Die Spender wurden in zwei Altersgruppen eingeteilt, eine jüngere, mit 40 bis 49-jährigen und eine ältere, mit 50 bis 65-jährigen Spendern. Dem entsprachen 328 (60%) der Herzspender mit einem Durchschnittsalter von 49,5 Jahren. Diese Herzspender wurden entsprechend der normalen Evaluationsprozedere untersucht. Dazu gehörten vor allem die Herzenzymdiagnostik, EKG und Echokardiographie (transthorakal TTE oder transoesophagial TEE) [107].

Eine HK-Untersuchung wurde bei 196 (60%) Herzspendern durchgeführt. Die HK-Filme, die den Zustand der Koronarien zum Zeitpunkt der HTX dokumentieren, waren Grundlage der Studie.

Die Spendermeldungen und Explantationen der in dieser Studie untersuchten Spenderherzen erfolgten in den folgenden Kliniken: Charité Universitätsmedizin Klinikum Campus Benjamin Franklin, Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte, Klinikum Ernst von Bergman Potsdam, HELIOS Klinik Schwerin, Jüdisches Krankenhaus Berlin, MediClin Krankenhaus Plau am See, Rhön Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, St. Joseph Krankenhaus Potsdam, Unfallkrankenhaus Berlin, Universitätsklinikum Greifswald, Vivantes Klinikum im Friedrichshain und Vivantes Klinikum Neuköln.

Die Herztransplantationen wurden in verschiedenen HTX Zentren in Deutschland und im Ausland durchgeführt. Die deutschen HTX-Zentren wurden gebeten, HK-Filme und /oder HK-Befunde von Kontrolluntersuchungen nach HTX, wenn solche

erfolgt waren, zur Verfügung zu stellen. Für 42 Fälle wurden von den HTX Zentren Folgedaten zur Verfügung gestellt (21,4% von n=196).

6.2 Spendermanagement

Durch die beteiligten Spender-Krankenhäuser wurden in dem untersuchten Zeitraum der DSO-Region Nordost die Spender gemeldet, und nach einer Überprüfung der Organspendevoraussetzungen gemäß Transplantationsgesetz (TPG) wurde die weitere Organisation von den ärztlichen Koordinatoren der DSO-Region Nordost übernommen. Der Spendenablauf wurde durch die DSO-Koordinatoren in den Bundesländer Berlin und Brandenburg im jeweiligen Krankenhaus vor Ort und in Mecklenburg-Vorpommern außerhalb des Spenderkrankenhauses geleitet. Vor Ort im Krankenhaus übernahmen in Absprache mit den behandelnden Kollegen die Koordinatoren der DSO die Betreuung der Spender. Ab dann waren die ärztlichen DSO-Koordinatoren für die Intensivtherapie und Organisation der organbezogenen Diagnostik zuständig. Ein invasives hämodynamisches Monitoring mittels COLD Z021 (Pulsion, München) wurde zur Evaluation und gegebenenfalls Verbesserung der hämodynamischen Situation der Organspender benutzt. Zwecks optimaler Organprotektion wurden intensivtherapeutisch folgende Parameter unter ständiger Überwachung angestrebt: Herzindex (CI) $> 3,0 \text{ l/min/m}^2$, intrathorakaler Blutvolumenindex (ITBVI) $> 850 - 1000 \text{ ml/m}^2$, extravasaler Lungenwasser-Index (EVLWI) $3 - 7 \text{ ml/kg}$, systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) $> 1200 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ [107]. Angestrebt wurde eine Stabilisierung der Hämodynamik mit Arterienoldosen $< 0,2 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$ und die Optimierung oder Erhaltung der optimalen Funktion des potentiellen Spenderherzens. Ob ein stabiler Spender in die Studie aufgenommen werden konnte, wurde anhand der bereits beschriebenen Einschlusskriterien entschieden. Falls keine schweren Herzerkrankungen, ein unauffälliges herzspezifisches Labor und unauffälliges EKG vorhanden waren, wurde eine Echokardiographie im Spenderkrankenhaus durchgeführt. Wenn die echokardiographischen Befunde unauffällig waren und eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) vorlag, wurde durch die Koordinatoren vor Ort mit den Kardiologen des jeweiligen Hauses eine Koronarangiographie mit Laevokardiogramm veranlasst. Bei nicht verfügbarem Linksherzkatheterplatz wurde in räumlicher Nähe ein Krankenhaus mit einem Linksherzkatheterplatz inklusive Intensivbett organisiert und der Spender in dieses Krankenhaus verlegt, um dort die

Koronarangiographie durchführen zu lassen. Bei der Anmeldung des Spenders bei der Vermittlungsstelle Eurotransplant wurden die Untersuchungsergebnisse übermittelt. Die Herzzentren, in denen ein passender Empfänger lag, bekamen so vollständig charakterisierte Spenderherzen angeboten. Durch die zusätzlichen Untersuchungen konnte das Risikoprofil für den geplanten Empfänger besser evaluiert werden. Damit war es auch möglich in zwei Fällen Herzen mit höhergradigen, aber proximalen und damit bypassfähigen Stenosen zu transplantieren, die ggfs. bei Bedarf versorgt werden konnten.

6.3 Empfängermanagement

Die postoperative Nachsorge der Herzempfänger geschah durch die jeweiligen HTX-Zentren. Durch engmaschige Kontrolluntersuchungen und eine suffiziente immunsuppressive Therapie wurde eine niedrige Abstoßungsrate angestrebt. Die Empfänger erhielten zur Immunsuppression initial eine Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin (ATG). Alternativ wurde Simulect verabreicht. Die Dreifachimmunsuppression mit Ciclosporin, Mykopenolsäure (oder Everolimus) und Steroiden stellten die Basistherapie dar. Die Echokardiographie, das EKG sowie die Herzenzymdiagnostik waren wichtige diagnostische Verfahren zur Kontrolle der Funktionsfähigkeit des Transplantats [108]. Regelmäßig wurden Parameter zum Immun- und Infektionsstatus bestimmt, sowie Herzmuskelbiopsien und HK zur Überwachung der Abstoßungsreaktion durchgeführt.

6.4 Herzkatheteruntersuchungen und Auswertung

6.4.1 Koronarangiographie von Spenderherzen

Die Koronarangiographie kann arteriosklerotische Veränderungen an den Koronarien bisher am besten im gesamten Herzkranzgefäßverlauf darstellen und ist das Standardverfahren zur Untersuchung von Herzkranzgefäßen. In der DSO-Region Nordost waren im Untersuchungszeitraum 70% der Kliniken, die Organspender anmelden, mit einem Linksherzkathetermessplatz ausgerüstet. Mit Hilfe der Koronarangiographie wurde der Grad der Arteriosklerose erfasst. Die Auswertung fand in mindestens zwei Ebenen (biplan: RAO und LAO) statt, da die meisten koronaren Stenosen exzentrisch sind. Der Begriff „Arteriosklerose“ wurde als Allgemeinbegriff für alle arteriosklerotischen Veränderungen verwendet, um alle pathologische Veränderungen, von geringen Wandveränderungen bis zu

hochgradigen Stenosen, zu erfassen. Stenosen die in zwei Ebenen eine 50% Reduktion des Lumens ergaben, wurden als 75%-ig, Stenosen mit einer Reduktion des Lumens um 90% wurden als 99%-ig gewertet [109]. Als Wandveränderungen wurden die Stenosen, die kleiner 25% waren, beschrieben. Die 50%-igen Stenosen wurden als Grenzwert betrachtet. Es ist bekannt, dass letztere einen Trennpunkt für das Überleben von KHK-Patienten darstellen [110].

So wurden die unter 50%-igen Stenosen als niedrig-, die 50 bis 75%-igen als mittel- und die über 75%-igen als hochgradige Stenosen bewertet.

Die Durchführung der HK-Untersuchung wurde von unterschiedlichen Zentren und verschiedenen Untersuchern vorgenommen. Von jeder Untersuchung wurde eine anonymisierte, nur mit ET Nummer gekennzeichnete Filmkopie erstellt, die zur Auswertung genutzt wurde. Die Herzkatheteruntersuchungen waren von unterschiedlicher Qualität. Die Qualität wurde als hoch, mittel, oder niedrig erfasst. Zusätzlich zu der Befundung durch den Untersucher fand eine zweite Befundung der Koronarangiographien durch einen geblindeten Zweituntersucher statt. Der Zweituntersucher kannte die originalen Befunde nicht. Es wurden die Ergebnisse beider Befunde verglichen. Abweichungen der Befunde voneinander wurden durch erneute Ansicht der Koronarangiographien und mögliche Fehler bei der Befundung kontrolliert und korrigiert. Dazu wurde ein weiterer, geblindeter Untersucher herangezogen. Nach der Ermittlung und Korrektur der Befunde wurden diese zur Auswertung und für die statistischen Berechnungen herangezogen.

6.4.2 Koronarangiographie von Empfängern

Die HK-Untersuchungen der Empfänger wurden in den jeweiligen TX-Zentren von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Es gab keinen festgelegten Untersuchungszeitabstand für eine HK-Kontrolluntersuchung. Über die Notwendigkeit und den Zeitpunkt einer solchen Untersuchung wurde von den behandelnden Ärzten entschieden.

Es wurden von 9 HTX Zentren in Deutschland 18 HK-Filme und 24 HK-Befunde von insgesamt 42 Empfängern nach HTX zu Verfügung gestellt (Ausgangszahl n=196, d.h. 21,4% im Verlauf untersucht). Für 154 Spenderherzen wurden keine Herzkatheterfolgeuntersuchungen zur Verfügung gestellt. Bei den Befundberichten gab es keine Vergleichs- oder Verifizierungsmöglichkeiten, so dass die Befundergebnisse direkt in die Datenbank übernommen wurden. Die Auswertung der

HK-Filme wurde, wie schon bei der Auswertung der HK-Filme von Spenderherzen zum Zeitpunkt der Entnahme beschrieben, durchgeführt.

6.5 Statistik

Alle Untersuchungsdaten wurden in einer für diese Studie eingerichteten Datenbank erfasst. Für die Auswertung wurden die statistischen Programme Excel und SPSS angewendet. Von quantitativen Merkmalen wurden Median, Maximum, Minimum bzw. Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Qualitative Größen wurden durch Häufigkeiten und Prozentangaben beschrieben.

Da die Studie eine Beobachtungsstudie war, gab es keine statistische Hypothese. Geplant war eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse z.B. mit absoluten und relativen Häufigkeiten.

Wenn die Datenlage es erlaubte, sollte die statistische Analyse mittels χ^2 -Test, Binomialtest und Mann-Whitney U Test erfolgen.

Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests bei 0,05 angesetzt.

7 Ergebnisse

7.1 Untersuchungszeitraum, Abstand der prä- zur post- HTX Herzkatheteruntersuchung

Der Studie wurden von neun deutschen HTX Zentren 18 HK-Filme und 24 HK-Befunde von 42 Empfängern nach HTX zu Verfügung gestellt. Von den 18 HK-Filme zeigten 16 Filme (89%) eine hohe, ein Film (5,5%) eine mittlere und ein Film (5,5%) eine niedrige Qualität. Es kamen acht Filme (19%) aus dem TX-Zentrum Bad Oeynhausen der Universität Bochum, sieben (17%) aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin, zwei (5 %) aus dem TX-Zentrum des Universitätsklinikums Essen, sechs (14%) aus dem TX-Zentrum der Albert Ludwigs Universität in Freiburg in Breisgau, einer (2 %) aus dem TX-Zentrum des Universitätsklinikums Göttingen, fünf (12%) aus dem TX-Zentrum der Universität Heidelberg, sechs (14%) aus dem TX-Zentrum der medizinischen Hochschule Hannover, fünf (12%) aus dem TX-Zentrum der Friedrich Schiller Universität Jena und zwei (5%) aus dem TX-Zentrum der Westfälischen Wilhelms Universität Münster. Die vor HTX aufgezeichneten HK-Filme lagen vor. Die Qualität dieser Filme wurde in 29 Fällen (69%) als hoch, in zehn Fällen (24%) als mittel und in den restlichen drei Fällen (7%) als niedrig erfasst. So konnten diese 42 Spenderherzen direkt vor HTX und (nach unterschiedlich langer Zeit, durchschnittlich 599 Tage) nach HTX ausgewertet werden. Abbildung 11 zeigt die Variabilität des zeitlichen Abstandes der HK-Kontrolluntersuchungen nach TX. Der Beobachtungszeitraum war sehr unterschiedlich. Die minimale Beobachtungsdauer betrug 32 Tage, die maximale 2444 Tage (Median 374,5 Tage). Abbildung 12 zeigt die Entwicklung des koronaren Arteriosklerosezustandes über den Beobachtungszeitraum für jeden einzelnen Fall. Von allen beobachteten Fällen (n=42) zeigten 21 Fälle (50%) keine Veränderung (blau). Der Zustand von 16 Fällen (38%) verschlechterte sich (rot), der von fünf Fällen (12%) verbesserte sich (grün).

In Abbildung 13 wurde für beide Altersgruppen (40 bis 49 und 50 bis 65-Jährigen), aufgeteilt nach Geschlecht, der zeitliche Abstand zwischen beiden Herzkatheteruntersuchung dargestellt. Für die Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen betrug der Durchschnittsbeobachtungszeitraum 670 Tage mit einem Minimum von 41 und einem Maximum von 2304 Tagen. Die minimale Beobachtungszeit bei

Ergebnisse

weiblichen Herzen dieser Gruppe betrug 41 Tage, die maximale 1177 Tage, (durchschnittlich 443 Tage). Die männlichen Herzen wurden durchschnittlich 979 Tage beobachtet (minimal 46 und maximal 2304 Tage). Die Standardabweichung für die gesamte Altersgruppe der 40 bis 49 Jährigen betrug 651 Tage, für die weiblichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe betrug sie 299 Tage und für die männlichen 818 Tagen.

In der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen befanden sich die Fälle mit der kürzesten (32 Tage) und längsten (2444 Tage) Beobachtungszeit (durchschnittlich 491 Tage). Bei den weiblichen Herzen aus dieser Gruppe betrug die kürzeste Beobachtungszeit 88, die längste 2444 Tage (durchschnittlich 690 Tage). Bei den männlichen Herzen betrug der kürzeste Beobachtungszeitraum 32, der längste 504 Tage (durchschnittlich 270 Tage). In der Altersgruppe der 50 bis 65 Jährigen betrug die Standardabweichung 570 Tage. Für die weiblichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe betrug sie 726 Tage und für die männlichen 182 Tagen.

Wenn die Medianwerte betrachtet wurden, ergab sich folgendes Bild: die Medianwerte der Beobachtungszeiten aller Gruppen lagen dicht beieinander. Der median kürzeste Beobachtungszeitraum war der der 50 bis 65-jährigen Mänerspenderherzen (274 Tage), der median längste der der 40 bis 49-jährigen Mänerspenderherzen (536 Tage). Die mediane Beobachtungszeit für die weiblichen Spenderherzen aus beiden Altersgruppen war fast identisch: 369 Tage für die 40 bis 49-Jährigen und 372 Tage für die 50 bis 60-Jährigen.

Signifikant unterschiedlich war der Beobachtungszeitraum für die männlichen Spenderherzen ($p=0,02$), nicht für die weiblichen ($p=0,77$) und nicht für alle ($p=0,13$). Eine fehlerhafte Interpretation der Ergebnisse ergibt sich über den unterschiedlichen Beobachtungszeitraum, also am ehesten für die männlichen Spenderherzen.

7.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Herzspender und Empfänger

Im Zeitraum der Studie von Januar 2001 bis Dezember 2009 (9 Jahre) gehörten 60% aller von der DSO-NO für eine HTX gemeldeten Herzspender zur Altersgruppe der 40 bis 65-Jährigen (siehe Absatz 5.1 und 5.4.2). Die anderen 40% waren jünger als

Ergebnisse

40 Jahre und wurden daher nicht mittels Herzkatheter untersucht und nicht in die Studie aufgenommen. Die letztendlich untersuchte Gruppe reduzierte sich auf 42 Fälle, da nicht für alle Fälle die Verlaufsdaten durch die HTX Zentren zur Verfügung gestellt wurden.

Die Spendergruppe bestand aus 52% weiblichen (n=22) und 48% männlichen Spendern (n=20) (Abb. 14). Unterteilt in Altersgruppen war die Gruppe der 40 bis 49-jährigen Spender mit n=23 (55%) die größere und die Gruppe der 50 bis 65-Jährigen mit n=19 (45%) die kleinere Spendergruppe (Abb. 15). Davon waren in der Gruppe der 40 bis 49-jährigen Spender 52% (n=12) Frauen und 48% (n=11) Männer, in der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen waren 53% (n=10) Frauen und 47% (n=9) Männer. Prozentual zeigte die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen keine Unterschiede. Im Binominaltest ergab sich sowohl für die 40 bis 49-Jährigen, als auch für die 50 bis 59-Jährigen kein signifikanter Unterschied (p=1,0).

Verglichen mit der Geschlechterverteilung im Spenderpool, wies der *Empfängerpool* eine Überrepräsentation von männlichen Empfängern n=32 (76%) im Vergleich zu weiblichen Empfängern n=10 (24%) auf (Abb. 14). Die Altersverteilung in der Empfängergruppe ist in Abbildung 16 dargestellt. Vier Empfänger (10%) waren jünger als 40 Jahre, fünf waren über 66 Jahre alt (11%). Die 40 bis 49-Jährigen (n=7, 17%) und die 50 bis 65-Jährigen bildeten mit 62% (n=26) die größte Gruppe. Im Binominaltest für einen Geschlechtsanteil von jeweils 50% ergab sich für die Spenderseite kein Unterschied (p=0,88), auf der Empfängerseite ein signifikanter Übergewicht der männlichen Empfänger (p=0,001).

7.3 Arteriosklerose der Spenderherzen zum Entnahmezeitpunkt

Zum Zeitpunkt der Entnahme waren in der Gruppe der 40 bis 49-jährigen Spenderherzen 65% (n=15) ohne Arteriosklerose (χ^2 -Test p=0,21). Die restlichen 35% (n=8) wiesen arteriosklerotische Veränderungen auf (Abb. 17). Nach Geschlecht aufgeteilt hatten 67% (n=8) der Frauen und 64% (n=7) der Männer keine, bzw. 33% (n=4) der Frauen und 36% (n=4) der Männer arteriosklerotisch veränderte Koronargefäße (Abb. 17).

Ergebnisse

Eine genaue Untersuchung des Stenosegrades der Koronargefäße (Abb. 18) zeigte, dass beide Geschlechter ausschließlich niedriggradige Stenosen und keine mittel- oder hochgradigen Stenosen zum Zeitpunkt der Entnahme hatten.

In der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen (n=19) zeigte sich zum Zeitpunkt der Entnahme bei 42% (n=8) eine und bei 58% (n=11) keine Arteriosklerose. Die Frauen in dieser Altersgruppe hatten zu 70% (n=7) unauffällige Koronargefäße, bzw. 30% (n=3) waren arteriosklerotisch verändert. Bei den Männern hatten dagegen 44% (n=4) keine und 56% (n=5) eine Arteriosklerose (Abb. 19).

Abbildung 20 stellt den Stenosengrad bei beiden Geschlechtern in dieser Altersgruppe dar. Die Prävalenz der niedriggradigen Stenosen betrug 50% (n=4), die der mittel- und hochgradigen Stenosen je 25% (n=2). Die sklerotisch veränderten Frauenherzen wiesen je 33% (n=1) unter 50%-ige, 50 – 75%-ige und über 75%-ige Stenosen auf. Die männlichen Spenderherzen hatten in 60% (n=3) eine niedriggradige, in 20% (n=1) eine mittelgradige und in den restlichen 20% (n=1) der Fälle eine hochgradige Stenose. (Die prozentuale Darstellung bezieht sich auf die Anzahl der arteriosklerotisch veränderten Herzen, nicht auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe.)

7.4 Arteriosklerose der Spenderherzen zum Kontrollzeitpunkt nach HTX

Die 42 Empfänger wurden nach HTX mittels HK untersucht. In der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zeigten bei der Kontrolluntersuchung 48% (n=11) keine Auffälligkeiten und 52% (n=12) eine Arteriosklerose. Die weiblichen Spenderherzen waren in 59% (n=7) arteriosklerosefrei, die restlichen 41% (n=5) nicht. Bei den männlichen Spenderherzen waren 37% (n=4) sklerosefrei, 63% (n=7) nicht (Abb. 21). Den Stenosegrad in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zeigt Abb. 22. Sichtbar ist, dass dieser bei den arteriosklerotisch veränderten Spenderherzen in 48% (n=11) der Fälle niedriggradig und in 4% (n=1) hochgradig war. Mittelgradige Stenosen gab es in dieser Altersgruppe nicht. Nach Geschlechtern getrennt zeigte sich, dass eine hochgradige Stenose in einem weiblichen Spenderherz vorhanden war und 20% der arteriosklerotisch veränderten Herzen ausmachte. Die restlichen 80% (n=4) der arteriosklerotisch veränderten Frauenherzen, so wie alle (n=7) betroffenen Männerherzen, zeigten niedriggradige Stenosen.

Ergebnisse

In der Altersgruppe der 50 bis 65-jährigen Spenderherzen zeigte sich bei der Kontrolluntersuchung nach der HTX folgendes Bild: Insgesamt hatten 21% der Herzen (n=4) keine und 79% (n=15) eine Arteriosklerose. Davon waren in der weiblichen Gruppe 20% (n=2) sklerosefrei und 80% (n=8) hatten eine Arteriosklerose. Bei den männlichen Herzen hatten 22% (n=2) keine und 78% (n=7) eine Arteriosklerose (Abb. 23).

Die detaillierte Darstellung des Stenosegrades in dieser Altersgruppe zeigte, dass 60% (n=9) der betroffenen Spenderherzen eine niedrig-, 20% (n=3) eine mittel- und weitere 20% (n=3) eine hochgradige Stenose hatten. Die betroffenen weiblichen Spenderherzen wiesen in 75% (n=6) eine niedrig- und die restlichen 25% (n=2) eine hochgradige Stenose auf. Mittelgradige Stenosen waren nicht vorhanden. Bei den arteriosklerotisch veränderten männlichen Spenderherzen lag in 43% (n=3) eine niedrig- und, genau so häufig, eine mittelgradige Stenose vor. Die restlichen 14% (n=1) hatten eine hochgradige Stenose (Abb. 24).

7.5 Vergleich der Arterioskleroseentwicklung

Die Abbildung 25 stellt die Arterioskleroseentwicklung in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen dar. Die Gruppe verzeichnete eine Progredienz der Arteriosklerose um 17% (n=4) von 35% (n=8) auf 52% (n=12). In der Frauenherzengruppe nahm die Häufigkeit von 33% (n=4) auf 41% (n=5) um einen Fall (8%) zu. Bei männlichen Herzen war die Zunahme der Arteriosklerosehäufigkeit mit 28% (n=3) deutlicher. Sie stieg von 36% (n=4) auf 64% (n=7). Eine hochgradige Stenose entwickelte sich nur in einem Fall, in der Frauengruppe. Der Stenosegrad in den männlichen Spenderherzen blieb auf niedrigem Niveau gleich (Abb. 26).

Spenderherzen der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen zeigten ein ausgeprägteres Fortschreiten der Arteriosklerose. Von 42% (n=8) der Spenderherzen, die zum Entnahmezeitpunkt eine Arteriosklerose aufwiesen, stieg die Anzahl zum Kontrollzeitpunkt um 37% (n=7) auf fast das Doppelte 79% (n=15). Jedoch war der Unterschied in der Arteriosklerosehäufigkeit zwischen männlichen und weiblichen 50 bis 65-jährigen Spenderherzen statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test p=0,81).

Die Analyse der Arteriosklerosenentwicklung in dieser Altersgruppe nach Geschlecht zeigte ähnliche Ergebnisse. Die männlichen Spenderherzen verzeichneten einen

Ergebnisse

Anstieg der Anzahl der von Arteriosklerose betroffenen Herzen von 56% (n=5) vor HTX, auf 78% (n=7). Die weiblichen Spenderherzen zeigten eine noch ausgeprägtere Zunahme: von 30% (n=3) vor HTX auf 80% (n=8), also insgesamt 50% (n=5) (Abb. 27). Die Entwicklung des Schweregrades der Stenosen in 50 bis 65-jährigen Spenderherzen zeigt Abbildung 28. Zusammenfassend stiegen bei 50 bis 65-Jährigen die niedriggradigen Stenosen von 50% (n=4) bei der Entnahme auf 60% (n=9) zum Kontrollzeitpunkt an. Prozentual war die Zunahme nicht sehr groß (10%), da die Anzahl der sklerotisch veränderten Herzen insgesamt anstieg. Aber, wenn man sich die Zahl der Fälle vor Augen hält, wird ersichtlich, dass sich diese mehr als verdoppelte. Die Anzahl der Fälle mit mittel- und hochgradigen Stenosen verzeichnete einen Zuwachs mit je einem Fall pro Stenosegrad. Prozentual dargestellt sank aber deren Anteil um je 5% (von initial 25% auf 20%) pro Stenosengrad, da sich die Arteriosklerosegruppe nach HTX vergrößerte. Bei den weiblichen Spenderherzen nahmen die niedriggradigen Stenosen um 42% (n=5) zu: Von n=1 (33%) von allen sklerotisch veränderten Herzen auf 75% (n=6). In dieser Gruppe gab es nach HTX keine mittelgradigen Stenosen mehr. Dagegen nahmen die hochgradigen Stenosen von n=1 (33%) um einen Fall auf zwei zu.

Bei den männlichen Spenderherzen zeigte sich eine gleichbleibende Anzahl niedriggradiger Stenosen mit drei Fällen vor und nach HTX. Prozentual dargestellt war dies eine Reduktion des Anteils niedriggradig arteriosklerotisch veränderter männlicher Spenderherzen von 60% auf 43% aufgrund der Gesamtzunahme der Stenosen nach HTX. Die Anzahl der mittelgradigen Stenosen stieg von n=1 (11%) auf n=3 (33%). Die hochgradigen Stenosen blieben mit einem Fall vor und nach HTX in ihrer Häufigkeit unverändert. Prozentual ausgedrückt sank aber der Anteil der hochgradigen Stenosen um 6% (von 20% auf 14%), aufgrund der Gesamtzunahme der Stenosen nach HTX.

Einen Überblick der Entwicklung der Arteriosklerose in den beiden Altersgruppen vor und nach HTX, ohne die Betrachtung des Geschlechts, gibt die Abbildung 29. Nebeneinander werden die Gruppen der 40 bis 49-jährigen und der 50 bis 65-jährigen Spender dargestellt. Zum Zeitpunkt der Entnahme waren in der Gruppe der 40 bis 49-Jährigen acht Herzen (35%) sowie in der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen ebenfalls acht (42%) arteriosklerotisch verändert. Gesund waren 15 (65%) bzw. elf (58%). Nach HTX fand man zwölf (52%) arteriosklerotisch veränderte

Spenderherzen in der Gruppe der 40 bis 49-Jährigen. Die restlichen elf (48%) waren gesund. In der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen waren nach HTX nur noch vier Herzen gesund (21%). Die restlichen 15 (79%) wiesen eine Arteriosklerose auf. Somit ergab sich ein Unterschied von 27% zu Ungunsten der älteren Spenderherzen mit koronaren Veränderungen nach HTX.

7.6 Darstellung der übertragenen Arteriosklerose aus Empfängersicht

Um die Frage des empfängerbedingten Geschlechtseinflusses auf die Entwicklung der Koronarsklerose im Transplantat zu untersuchen, wurden die Daten aus der Sicht der Empfänger dargestellt (Abb. 30). Dabei wurde das Alter der Empfänger nicht berücksichtigt. In der weiblichen Empfängergruppe (n=10) erhielten sechs Frauen Spenderherzen ohne und vier mit Arteriosklerose. Bei der größeren, männlichen Empfängergruppe (n=32) waren es 20 Empfänger (63%) die Spenderherzen mit unauffälligen Koronargefäße erhielten. Die restlichen zwölf Patienten (37%) erhielten arteriosklerotisch veränderte Spenderherzen. Zum Kontrollzeitpunkt nach HTX war die Koronarsklerose bei weiblichen Empfängern um drei Fälle (auf insgesamt n=7) und bei den männlichen Empfängern um acht Fällen (auf insgesamt n=20) gestiegen. Prozentual dargestellt (Abb. 31) hatte nach der HTX die Häufigkeit der koronaren Veränderungen bei den weiblichen und männlichen Empfängern ähnliche Ausmaße: weibliche Empfänger 70%, männliche 63%.

Die Abbildung 32 zeigt den Grad der koronaren Veränderungen für weibliche Empfänger in den Altersgruppen (40 bis 49 und 50 bis 65-Jährige), unterteilt nach Spendergeschlecht, vor und nach HTX. Es wurden vier Frauenspenderherzen der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen transplantiert. Davon hatten zum Explantationszeitpunkt zwei Spenderherzen eine und zwei keine Arteriosklerose. Diese Konstellation blieb bei der Kontrolluntersuchung nach HTX unverändert. Aus der gleichen Altersgruppe erhielten die weiblichen Empfänger drei Männerspenderherzen. Vor HTX waren davon zwei sklerosefrei und ein Spenderherz wies eine Arteriosklerose auf. Nach HTX wiesen zwei Herzen eine Arteriosklerose auf (Zunahme um einen Fall, 33%). Aus der älteren Spenderherzengruppe (50 bis 65-Jährige) erhielten die weiblichen Empfänger ein weibliches und zwei männliche Herzen. Das weibliche Herz hatte vor HTX unauffällige Koronarien, bei der Kontrolluntersuchung zeigten sich jedoch arteriosklerotische Veränderungen. Bei den

Ergebnisse

zwei Männerherzen zum Zeitpunkt der HTX hatte das eine Herz keine und das andere eine Arteriosklerose. Bei der Kontrolluntersuchung nach HTX hatten beide eine Arteriosklerose (eine Zunahme um 50%).

Die Abbildung 33 gibt eine Übersicht über den Stenosegrad bei den weiblichen Empfängern. Die zwei Frauenherzen aus der jüngeren Spendergruppe (40 bis 49-Jährige), die vor HTX eine Arteriosklerose hatten, wiesen niedriggradige Stenosen auf. Nach HTX zeigte sich ein Herz mit niedrig- und ein weiteres mit hochgradiger Stenose. Das eine männliche Spenderherz aus der gleichen Altersgruppe, das Arteriosklerose vor der Entnahme zeigte, hatte nach HTX eine niedriggradige Stenose.

Die Analyse der 50 bis 60-jährigen Spenderherzen ergab, dass das eine weibliche Spenderherz, das vor HTX unauffällig war, eine niedriggradige Stenose nach HTX aufwies. Von zwei männlichen Herzen, war vor HTX das eine unauffällig und das andere sklerotisch verändert (eine hochgradige Stenose). Nach HTX entwickelten beide Spenderherzen mittelgradige Stenosen. Das Erste verschlechterte, das Zweite verbesserte sich.

Die Entwicklung der Arteriosklerose in männlichen Empfängern lässt sich aus Abbildung 34 ersehen. Sie erhielten aus der Altersgruppe der 40 bis 49-jährigen Spender insgesamt 16 Herzen. Acht davon stammten aus weiblichen und acht aus männlichen Spendern. Bei den weiblichen Herzen hatten zum Entnahmezeitpunkt zwei Fälle (25%) eine Arteriosklerose, die restlichen sechs Spenderherzen (75%) waren sklerosefrei. Bei der Kontrolluntersuchung nach HTX zeigte sich eine Zunahme der Arteriosklerose um einen Fall (12%) von zwei (25%) auf drei (37%) Fälle. Bei den männlichen Herzen waren vor HTX drei Herzen (37%) arteriosklerotisch verändert. Die restlichen fünf (63%) waren unauffällig. Nach HTX hatten fünf Herzen eine und drei keine Gefäßveränderungen. Es gab also eine Zunahme der Koronarsklerosehäufigkeit um zwei Fälle (25%) in der Gruppe der 40 bis 49-jährigen, männlichen Herzen.

Aus der älteren Altersgruppe (50 bis 65-Jährigen) erhielten die männlichen Empfänger ebenfalls insgesamt 16 Spenderherzen, neun von weiblichen und sieben von männlichen Spendern. Die neun Frauenherzen hatten vor der Entnahme in drei Fällen (33%) eine Arteriosklerose, die restlichen sechs (67%) waren unauffällig. Nach HTX hatten zwei Herzen (22%) keine und sieben (78%) eine Arteriosklerose. In vier weiblichen Spenderherzen traten sklerotische Veränderungen neu auf (45%).

Ergebnisse

Drei von den sieben männlichen Spenderherzen waren vor HTX unauffällig (43%). Die anderen vier (67%) hatten eine Arteriosklerose. Bei der Kontrolle nach HTX hatte sich der Anteil der unauffälligen Herzen auf zwei reduziert. Somit war die Anzahl der arteriosklerotischen Fälle um einen auf fünf (71%) angewachsen.

Der Grad der Stenosen bei den männlichen Empfängern ist in Abbildung 34 dargestellt. Die arteriosklerotisch veränderten Spenderherzen aus der jüngeren Altersgruppe wiesen geschlechtsunabhängig, sowohl vor als auch nach HTX, nur niedriggradige Stenosen auf.

Bei den Spenderherzen aus der älteren Altersgruppe (50 bis 65-Jährig) war das Bild nicht so homogen. Die drei vor HTX auffälligen Frauenherzen waren je niedrig-, mittel- und hochgradig verändert. Bei der Kontrolle nach HTX (n=7) hatten fünf Herzen (71%) eine niedrig- und zwei (28%) eine hochgradige Stenose. Bei den männlichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe zeigten die vier zum Entnahmezeitpunkt arteriosklerotisch veränderten Spenderherzen in drei Fällen niedrig- und in einem weiteren Fall eine mittelgradige Stenose. Nach HTX blieb diese Anzahl (niedrig- n=3 und mittelgradig n=1) stabil. In einem Fall entwickelte sich eine hochgradige Stenose.

7.7 Individuelle Entwicklung der Arteriosklerose

Um die Sklerosenentwicklung der einzelnen Fälle besser beurteilen zu können, wurde der individuelle Verlauf für die Spenderherzen aus der Empfängersicht dargestellt (Abb. 36 und Abb. 37). In beiden Abbildungen stellt jedes Kästchen einen einzelnen Fall dar. Die Farben in der ersten Säule stellen den Stenosegrad der Koronarien vor HTX, in der zweiten Säule nach HTX dar. Die Zahl in den Kästchen der zweiten Säule weist auf das jeweilige Empfängeralter hin (Spenderalter ist festgelegt und durch die Altersgruppenaufteilung ersichtlich). Die Pfeile stellen die Entwicklung der Arteriosklerose in den einzelnen Fällen dar: schwarzer Pfeil – keine Veränderung, rot - Verschlechterung und grün – Verbesserung des Sklerosegrades. Die Abbildung 36 stellt die Arterioskleroseentwicklung bei jedem einzelnen weiblichen Empfänger dar.

Der Grad der Arteriosklerose von drei (75%) der vier weiblichen Spenderherzen aus der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen änderte sich während der Beobachtungszeit nicht. Im vierten weiblichen Spenderherzen entwickelte sich aus einer niedriggradigen eine hochgradige Stenose. Dabei war die Empfängerin 49 Jahre alt

Ergebnisse

und aus der gleichen Altersgruppe wie der Spender. Alle drei männlichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe wurden in ältere Empfängerinnen transplantiert. Dabei blieb der Zustand der Koronararterien in zwei Fällen (66%) unverändert. In einem Fall (33%) entwickelte sich aus einem unauffälligen Befund vor HTX eine niedriggradige Stenose nach HTX. Drei Spenderherzen stammten aus der älteren Altersgruppe (50 bis 65-Jährige, ein Frauen- und zwei Männerherzen). Die Koronarien des weiblichen Spenderherzens waren zum Zeitpunkt der Entnahme unauffällig. Während der Beobachtungszeit entwickelte es eine niedriggradige Stenose. In den männlichen Herzen bildete sich nach HTX in einem Fall (33%) aus einem sklerosefreien Zustand vor HTX eine mittelgradige Stenose. Im letzten Fall (33%) bildete sich eine vor HTX vorhandene hochgradige Stenose auf eine mittelgradige Stenose zurück.

Abbildung 37 zeigt die Arterioskleroseentwicklung für jeden einzelnen männlichen Empfänger. Die acht weiblichen Spenderherzen aus der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen wurden zu 75% (n=6) in ältere (57 – 70 J.), in einem Fall (12,5%) in einen gleichaltrigen (49 J.) und in einem weiteren Fall (12,5%) in einen jüngeren (19 J.) Empfänger transplantiert. In fünf Fällen (62,5%) änderte sich der Zustand der Koronarien über die Beobachtungszeit nicht. Der Zustand von zwei Herzen (25%) verschlechterte sich von einem vor HTX unauffälligen Befund auf niedriggradige Stenosen nach HTX (das Empfängeralter war 19 J. und 60 J.). In einem Fall (12,5%) bildete sich die zum Entnahmezeitpunkt bestehende niedriggradige Stenose vollständig zurück.

Bei den acht männlichen Spenderherzen aus der jüngeren Altersgruppe war die Verteilungssituation ähnlich wie bei den weiblichen. Sie wurden zu 63% (n=5) in ältere (55 – 64 J.), in zwei Fällen in gleichaltrige (45 und 49 J.) und in einem Fall in einen jüngeren (17 J.) Empfänger transplantiert. In der Mehrzahl der Spenderherzen (n=6, 75%) änderte sich der Stenosegrad während des Beobachtungszeitraumes nicht. In zwei Fällen (25%) verschlechterte sich der Sklerosegrad von sklerosefrei auf niedriggradige Stenosen. Die Empfänger dieser zwei Spenderherzen waren 45 und 62 Jahre alt.

Die weiblichen Spenderherzen aus der älteren Spendergruppe (50 bis 65 J., n=9) wurden in fünf gleichaltrige (53 bis 65 J., 56%), in zwei ältere (67 und 70 J., 22%) und in zwei jüngere (37 und 48 J., 22%) Empfänger transplantiert. Bei zwei Herzen (22%) änderte sich der Zustand der Koronarien nicht. Im ersten Fall war ein Herz

Ergebnisse

ohne Arteriosklerose in einen 65-jährigen und im zweiten Fall ein Herz mit einer hochgradigen Stenose in einen 58-jährigen Empfänger transplantiert worden. Eine Verschlechterung des Koronarbefundes wurde in insgesamt fünf Fällen (56%) festgestellt. Vier davon (44%) entwickelten im Verlauf aus einem unauffälligen Befund nach HTX eine niedriggradige Stenose. Dabei war das Alter der Empfänger sehr unterschiedlich (37 bis 70 J.). Im fünften Fall (12%) war die Verschlechterung von einem normalen Befund auf eine hochgradige Stenose besonders ausgeprägt. Der Empfänger war 48 Jahre alt. In dieser weiblichen Spenderherzaltersgruppe befanden sich zwei Fälle (22%), deren Stenosegrad sich während der Untersuchungszeit verringerte. Im ersten Fall, in einem 67-jährigen Empfänger, reduzierte sich die ursprünglich mittelgradige Stenose auf eine niedriggradige. Im zweiten Fall, einem 57-jährigen Empfänger, bildete sich eine niedriggradige Stenose auf einen sklerosefreien Befund zurück.

Die sieben männlichen Herzen aus dem Spenderpool der 50 bis 65-Jährigen wurden in fünf gleichaltrige (51 – 63 J., 72%), in einen älteren (66 J., 14%) und in einen jüngeren (44 J., 14%) Empfänger transplantiert. Dabei blieben drei Befunde stabil (43%); ein Herz ohne Arteriosklerose (44 jähriger Empfänger), ein Herz mit niedriggradiger Stenose (63 jähriger Empfänger), ein Herz mit mittelgradiger Stenose (55 jähriger Empfänger). In drei Herzen (43%) verschlechterte sich der Zustand. Zwei davon waren zum Entnahmezeitpunkt unauffällig und entwickelten im Verlauf eine niedriggradige Stenose. Das Empfängeralter betrug 51 und 66 Jahre. Das dritte Herz, das in einen 62-jährigen Empfänger transplantiert wurde, verschlechterte sich von einer niedriggradigen auf eine hochgradige Stenose deutlich. Ein Befund besserte sich (14%). In einem 61-jährigen Empfänger bildete sich eine initial niedriggradige Stenose zu einem unauffälligen Befund zurück.

8 Diskussion

Die Herztransplantation ist heute eine der erfolgreichsten Therapieformen der terminalen Herzinsuffizienz. Patienten, die sonst sterben würden, können nach HTX erwarten, bis zu 30 Jahre mit guter Lebensqualität zu leben.

Die operative Technik der Herztransplantation ist bereits so weit entwickelt, dass Weiterentwicklungen sich selten und nur mit Mühe in die Praxis durchsetzen. Ein immer noch auffällig vernachlässigter Teil des Herztransplantationsprozesses ist jedoch die Evaluation der Spenderherzen. Angesichts der Tatsache, dass der Herzspenderpool immer älter wird [41] stellt sich mit noch größerer Aktualität die Frage nach der Empfängersicherheit. Bedenken über den Sinn, ein krankes Herz durch ein anderes, krankes Herz zu ersetzen, wurden bereits zu Beginn der Herztransplantationsgeschichte 1969 durch DePasquale geäußert [111].

Die Schwierigkeit bei der über das übliche Procedere hinausgehenden Untersuchung von Spenderherzen liegt vor allem in Organisationsbereich. Es ist nicht immer möglich, in den unterschiedlichen Spenderzentren die gleichen Voraussetzungen für eine Verfeinerung der Spenderherzuntersuchung anzubieten. Da nur wenige Zentren eine Herztransplantation durchführen und somit alle Herzempfänger von wenigen Zentren erfasst werden, ist die Untersuchung der Herzempfänger dagegen viel unkomplizierter. Der Erkenntnisbedarf über die Qualität von Spenderherzen wird durch bereits erfolgte, retrospektive Untersuchungen ersichtlich [84-92]. Das trifft umso mehr für die Verwendung älterer Spenderherzen zu, da diese risikoreicher für die Empfänger sind. Der eindeutige Zusammenhang von älterem Herzspenderalter und erhöhter Morbidität und Mortalität der Empfänger wird nicht nur von einzelnen Studien, sondern auch durch die weltweit erfassten ISHLT Daten bestätigt [41, 93, 94, 97, 100]. Das Vorhandensein einer Spenderherzarteriosklerose begünstigt die Plaqueentwicklung, beschleunigt die KHK-Progression [112, 113] und korreliert mit einer erhöhten Herzempfängermortalität. Die Spenderherz-KHK mit signifikanten Stenosen ist für die Empfänger mit einer schlechteren Langzeitprognose verbunden. Diese Aussage wird auch von aktuellen Studien mit neuen Untersuchungsmethoden bestätigt. In der ersten Studie mit dreidimensionalem IVUS hat Yamasaki et al. die Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques nach HTX untersucht. Es wurden die Koronarien von 38 Patienten jeweils acht Wochen und ein Jahr nach HTX untersucht. Auf der Basis der maximalen Intimadicke wurde festgestellt, dass

Diskussion

während des ersten Jahres nach der HTX der Plaque-Volumenindex in Patienten, bei denen eine Arteriosklerose vor HTX vorhanden war, sich deutlich erhöhte. In unauffälligen Koronargefäßen aber blieb die Plaquebildung unverändert [107]. Das macht die spendervermittelte Arteriosklerose zu einem der stärksten Prädiktoren für die Plaque-Progression und damit zu einer wichtigen Determinante der kardialen Gefäßveränderungen nach HTX.

Bereits in jungen Populationen wurde durch pathologisch-anatomische Studien eine hohe Prävalenz an signifikanten Koronarstenosen gefunden [77-79]. Daher beschäftigte sich bereits in den 1970-er Jahren das Stanford-Herztransplantationsteam mit der Frage der Spenderherz-KHK, indem sie Spenderherzen mittels Herzkatheter untersuchten. Aufgrund der schon in jungen Spenderherzen entdeckten höhergradigen Koronarstenosen hatten Shumway et al. das Spenderalter bei männlichen Herzspendern auf ≤ 35 und bei weiblichen Herzspendern auf ≤ 40 Jahre begrenzt [24]. Lange Zeit galt diese Empfehlung als goldene Regel für alle Herztransplantationszentren weltweit. Die dramatische Erhöhung der Anzahl der terminal herzinsuffizienten Patienten auf den Herztransplantationswartelisten führte jedoch zur Erweiterung des Spenderkollektivs durch die Verwendung immer älterer Spenderherzen.

Prospektive Herzkatheteruntersuchungen an der älteren, klinisch symptomfreien Population, die für die Herztransplantation interessant wäre, sind aufgrund der Komplikationsrate der Herzkatheteruntersuchung kontraindiziert. Deswegen wurden die meisten Recherchen an älteren Herzspendern retrospektiv durchgeführt. Da die meisten Herzkatheteruntersuchungen der Spenderherzen erst ein halbes Jahr nach HTX durchgeführt wurden, konnte der ursprüngliche Koronarzustand nicht sicher erfasst werden, da dieser Zeitraum ausreicht, dass der Empfängerorganismus das Spenderherz verändert. Zusätzlich entwickelte sich in vielen Spenderherzen eine Transplantatvaskulopathie (TVP), die besonders bei den Älteren ausgeprägt war [94, 114-116]. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass im Zeitfenster von einigen Monaten, von der HTX zur ersten HK-Kontrolluntersuchung, Veränderungen soweit fortschreiten, dass das Untersuchungsergebnis verfälscht wird. Eine weitere Schwäche dieser Vorgehensweise ist die Betrachtung einer selektierten Spenderherzgruppe, denn es werden nur transplantierte Herzen von überlebenden Empfängern berücksichtigt. Dadurch werden angebotene Spenderherzen, die z.B.

Diskussion

aufgrund einer tastbaren koronaren Verkalkung abgelehnt wurden, oder deren Empfänger nach der HTX, aber vor der HK-Untersuchung gestorben sind, nicht erfasst. Eine Ausnahme stellen hier die Untersuchungen des Einflusses der Spender-KHK auf das Überleben der Herzempfänger durch Grauhan et al. dar [97, 98]. Er untersuchte die Spenderherzen nach Transplantation nicht nur mittels Herzkatheter, sondern auch durch Autopsie, wenn die Empfänger verstorben waren. Die retrospektive Herangehensweise kann keinen eindeutigen, fehlerfreien Verlauf der Arteriosklerosenentwicklung in Spenderherzen nach HTX dokumentieren und kann somit wissenschaftlich nicht zufriedenstellend sein. Um unverfälschte, vollständige und eindeutige Ergebnisse zu ermöglichen, wurde die hier vorgelegte *beobachtende* Studie geplant und durchgeführt. Das bedeutete für die Studie, dass es keine statistische Hypothese gab.

Einige der in der Studie aufgetretenen Probleme konnten nicht zufriedenstellend gelöst werden. So bestand eine zum Teil deutliche Variabilität der Beobachtungszeiträume vom Entnahmezeitpunkt bis zur Kontrolle nach HTX (Abb. 11). Diese großen Unterschiede schränken die Aussagekraft der Untersuchung ein. Es ist jedoch interessant festzustellen, dass die Gruppe mit dem längsten Beobachtungszeitraum (Männer 40 bis 49 J.) relativ wenig Progredienz der Arteriosklerose im Vergleich zu Gruppen mit kürzerem Beobachtungszeitraum (beide Geschlechter aus der Gruppe 50 bis 65-Jährigen) zeigte. Diese Schlussfolgerung ist nur in Verknüpfung von Abbildung 13 und den Abbildungen, die die Arteriosklerose zeigen zu verstehen (Abb. 25 und 27). Die Ausgangserwartung, dass bei längerem Beobachtungszeitraum mehr koronare Veränderungen auftreten, bestätigte sich nicht.

Es stellt sich somit die Frage, ob bei gleichem Beobachtungszeitraum ein eindeutiger Unterschied in der Arteriosklerosenentwicklung zwischen den Geschlechtern und den Altersgruppen nachzuweisen wäre. Diese Frage konnte hier nicht beantwortet werden und bleibt zukünftigen Studien vorbehalten.

Die Darstellung der Verteilung von Spender- und Empfängergeschlecht (Abb. 14) macht die bekannte Überrepräsentation von weiblichen Spenderherzen und männlichen Empfängern sichtbar. Damit wird bestätigt, dass diese Studie eine repräsentative Abbildung der Herztransplantationsrealität ist [41]. Mögliche Erklärungen für die Unterrepräsentanz von Frauen unter den Empfängern ist

Diskussion

einerseits das fortgeschrittene Alter, in dem Frauen eine Herzinsuffizienz entwickeln [117, 118], andererseits die niedrige Mortalitätsrate bei Frauen mit Herzinsuffizienz [119, 120]. Auch die verringerte Bereitschaft von Frauen ein Spenderorgan anzunehmen, könnte ein Faktor in dieser Unterrepräsentanz sein [121]. Es wurden zu wenig Herzen in weibliche Empfänger transplantiert, um diese Frage beantworten zu können.

Die Geschlechtsverteilung in beiden Spender-Altersgruppen war hingegen gleich (Abb. 15).

Nur 10% (n=4) der Empfänger waren jünger als die Spenderherzen die sie erhielten (Abb. 16). Die restlichen 90% (n=38) waren gleichalt oder älter als ihre Spenderherzen. Da die Prävalenz der KHK im Alter zunimmt [122], könnte der Einfluss des Empfängeralters auf die Skleroseentwicklung nicht unbedeutend sein.

Bei der Beurteilung der koronaren Veränderungen konnten, da nur HK-Untersuchungen als Methode ausgewertet wurden, nur makroangiopathische Gefäßveränderungen beurteilt werden.

Es wurde der Zustand der Spenderherzen zum Zeitpunkt der Entnahme untersucht. Der Zustand der Spenderherzen aus der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zeigte mehr sklerosefreie als arteriosklerotisch veränderte Koronarbefunde (Abb. 17) (χ^2 -Test p=0,21). Dabei unterschieden sich die weiblichen von den männlichen Spenderherzen nicht (χ^2 -Test p=0,88). Interessant war auch, dass bei allen arteriosklerotischen Herzen aus dieser Altersgruppe ausschließlich niedriggradige Stenosen gefunden wurden (Abb. 18). Die Erwartung, dass in jüngeren Spenderherzen weniger arteriosklerotische Veränderungen zum Entnahmezeitpunkt vorhanden sind, bestätigte sich.

Die Arteriosklerose in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen vor HTX (Abb. 19) zeigte eine ähnliche Tendenz wie die jüngere Spendergruppe. Mehr Spenderherzen (58%) waren sklerosefrei (p=0,65). Hier hatten die männlichen Spender im Vergleich zu den weiblichen häufiger arteriosklerotisch veränderte Herzen (26% häufiger). Es bestand jedoch keine Signifikanz für die bei männlichen Spenderherzen häufiger auftretende Arteriosklerose (p=0,33). In dieser Gruppe waren auch höhergradige Stenosen vorhanden n=2 (Abb. 20), die in beiden Geschlechtern gleich häufig präsent waren. Die Erwartungen, dass männliche Spenderherzen einen schlechteren

Diskussion

Ausgangsbefund haben und dass höhergradige Stenosen eher in älteren Spendern gefunden werden, wurde bestätigt. Der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Spenderherzen war jedoch nicht signifikant (χ^2 -Test $p=0,33$).

Dank der durch Herzkatheteruntersuchung vor der HTX gewonnenen Erkenntnisse ergab sich für die Herztransplanteure auch die Möglichkeit, diese hochgradigen Stenosen mit Stent oder Bypass bei Bedarf während der HTX zu behandeln. Über die Therapieoption, eine HTX mit gleichzeitiger Arterio-Koronarer-Venen-Bypass Operation (ACVB) (die in den zwei Fällen in dieser Studie nicht angewandt wurde) zu behandeln, liegen sowohl Daten aus unserem eigenen Hause [123] als auch von anderen Autoren vor.

Es wurde der Zustand der Spenderherzen zum Kontrollzeitpunkt nach HTX untersucht. Der koronare Zustand der Spenderherzen in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen verschlechterte sich um 17% (Abbildungen 21 und 25). Die Progredienz der Arteriosklerose war bei weiblichen Spenderherzen deutlich geringer (8%) als bei männlichen (28%). Das Ergebnis bestätigte die Erwartung. Interessant war jedoch, dass, wenn es sich um hochgradige Stenosen handelte, diese in Frauenherzen beobachtet wurden (Abbildungen 22 und 26).

Die ältere Spendergruppe zeigte zum Zeitpunkt der HK-Kontrolluntersuchung nach HTX (Abbildungen 23 und 29), eine im Vergleich zur Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen (um 17%), noch deutlichere Verschlechterung der Arteriosklerose (um 37%). Nach HTX zeigten ältere Frauen- (80%) und Männerspenderherzen (78%) das gleiche Ausmaß an koronaren Veränderungen. Das bedeutet aber, dass sich der Befund der weiblichen Spenderherzen stärker verschlechtert hatte (50% Arteriosklerosezunahme) als der der männlichen (22% Arteriosklerosezunahme). Für diese Altersgruppe (50 bis 65-Jährigen) wurde die Erwartung, dass sich eher die männlichen Spenderherzen verschlechtern, widerlegt. Im Vergleich zu den 40 bis 49-jährigen Frauenherzen hatten ältere Frauenherzen das gleiche Ausmaß an arteriosklerotischen Veränderungen zum Entnahmezeitpunkt (33% versus 30%), verschlechterten sich aber über die Beobachtungszeit deutlich stärker (8% versus 50%) (Abb. 25 und 27).

Die Untersuchung des Stenosegrades in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen ergab, dass nach HTX der überwiegende Teil der Stenosen niedrig- und mittelgradig waren (Frauen 75%, Männer 85% aller Stenosen) (Abb. 28). Davon hatte die Hälfte der männlichen Spenderherzen mittelgradige Stenosen, die weiblichen

Diskussion

ausschließlich niedriggradige Stenosen. Hochgradige Stenosen dagegen traten doppelt so häufig in Frauenherzen auf (20% in weiblichen, 11% in männlichen Spenderherzen). Somit wurde beobachtet, dass 50 bis 65-jährige Frauenherzen im Vergleich zu den 50 bis 65-jährigen männlichen Spenderherzen nicht nur eine ausgeprägtere Zunahme der Arteriosklerosehäufigkeit, sondern auch des Stenosegrades zeigten. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass ältere weibliche Spenderherzen ein höheres Risiko für die Empfänger darstellen als die Vergleichsgruppen. Die Erwartung, dass die 50 bis 65-jährigen männlichen Spenderherzen die stärkste Arterioskleroseentwicklung zeigen würden, wurde widerlegt.

Aus der Abbildung 29 wird ersichtlich, dass die beiden Altersgruppen zum Entnahmezeitpunkt eine ähnliche Anzahl an gesunden bzw. arteriosklerotisch veränderten Herzen aufwiesen. In der älteren (50 bis 65-Jährigen) Spendergruppe zeigte sich aber nach der HTX eine drastischere Zunahme, fast eine Verdoppelung der Arteriosklerosehäufigkeit im Vergleich zu den jüngeren (40 bis 49-Jährigen). Somit wurde die Erwartung, dass sich ältere Spenderherzen nach HTX stärker als jüngere arteriosklerotisch verändern, bestätigt.

Um die Frage nach dem Einfluss des Empfängergeschlechts und des Empfängeralters auf die Arteriosklerosenentwicklung klären zu können, wurden die Ergebnisse ebenfalls aus Sicht der Empfänger untersucht. Vor HTX waren sowohl bei Frauen (60%) als auch bei Männern (63%) mehr Spenderherzen ohne Arteriosklerose (Abb. 30). Nach HTX war die Situation deutlich verändert (Abb. 31). Nun waren beide Geschlechter gleichermassen von arteriosklerotischen Veränderungen betroffen (weibliche Empfänger 70%, männliche 63%). Die Erwartung, dass sich Spenderherzen in männlichen Empfängern eher verschlechtern als in weiblichen, wurde nicht bestätigt.

Über die Arterioskleroseentwicklung in *weiblichen Empfängern* lässt sich jedoch aufgrund der geringeren Empfängeranzahl (n=10) nicht sicher eine Schlussfolgerung ziehen. Nach Aufteilung der weiblichen Empfängergruppe nach Alter und Geschlecht ist sie so klein, dass eine statistische Auswertung nicht möglich ist (Abb. 32). Deutlich sichtbar war, dass sich die Arteriosklerose in keiner der Untergruppen verbesserte. In der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen wurden nur drei Spenderherzen (ein weibliches und zwei männliche Herzen) in weibliche Empfänger transplantiert.

Diskussion

Bei der HK-Kontrolluntersuchung nach HTX hatten alle drei Herzen eine Arteriosklerose.

Wenn 40 bis 49-jährige weibliche Spenderherzen transplantiert wurden, nahm die Anzahl der von Arteriosklerose betroffenen Spenderherzen nicht zu. Anders war die Situation, wenn 40 bis 49-jährige männlichen Spenderherzen oder 50 bis 65-jährige Spenderherzen, gleich welchen Geschlechts, transplantiert wurden. Hier nahm die Anzahl der Fälle mit Arteriosklerose zu. Interessant war, dass 40 bis 49-jährige Frauenherzen zum Entnahmezeitpunkt 17% mehr Arteriosklerose als gleichaltrige Männerspenderherzen hatten. Es ergab sich bei genauer Betrachtung folgendes Bild: Die Untersuchung der Entwicklung des Stenosegrades bei 40 bis 49-jährigen Frauenspenderherzen (Abb. 33) zeigte, dass sich nicht die Anzahl der betroffenen Fälle, aber der Grad der Arteriosklerose veränderte. Er verschlechterte sich in einem Fall (25%) von einer niedrig- zu einer hochgradigen Stenose. In 40 bis 49-jährigen Männerspenderherzen nahm der Grad der Stenosen nicht zu, aber die Anzahl der betroffenen Herzen verdoppelte sich (von 33% vor, auf 67% nach HTX). Bei den 50 bis 65-jährigen Frauenspenderherzen nahm die Arteriosklerose zu, aber die Aussage ist, da nur ein Fall beobachtet wurde, rein deskriptiv. Bei den 50 bis 65 jährigen Männerherzen (n=2) ist die Aussagekraft ebenfalls nur deskriptiv. Ein Fall verschlechterte sich (um 50%), ein Fall verbesserte sich (um 25%). In beiden Fällen bestanden nach HTX mittelgradige Stenosen.

Der Zustand der Spenderherzen in den *männlichen Empfängern* verschlechterte sich in allen Alters- und Geschlechtsgruppen (Abb. 34). Die geringsten Veränderungen traten bei 40 bis 49-jährigen Frauenspenderherzen und 50 bis 65-jährigen Männerspenderherzen auf. In je nur einem Fall nahm die Arteriosklerose zu (um 12% bei jüngeren Frauen- und um 14% bei älteren Männerspenderherzen). Dann folgten 40 bis 49-jährige Männerspenderherzen mit einer Zunahme der Arteriosklerose in zwei Fällen (um 26%). Am deutlichsten verschlechterte sich der Koronarzustand der 50 bis 65-jährigen Frauenspenderherzen. Hier fand eine Progression der Arteriosklerose in vier Fällen statt (um 45%) (Abb. 34). Es wurde also beobachtet, dass männliche Empfänger das schlechteste Milieu für ältere weibliche Spenderherzen bieten. Erwartet wurde, dass ältere männliche Spenderherzen in männlichen Empfängern die stärkste Arterioskleroseprogredienz haben würden. Diese Erwartung wurde nicht bestätigt.

Diskussion

Wichtig ist es festzustellen, dass die Arteriosklerose in allen Gruppen zunahm. Dabei war zu differenzieren, in welcher Form dies stattfand. So nahm in den 40 bis 49-jährigen weiblichen und männlichen Spenderherzen die Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen zu, der Stenosegrad blieb jedoch gleich. Es entstanden keine höhergradigen, interventionspflichtigen Stenosen.

In 50 bis 65-jährigen weiblichen Spenderherzen nahm sowohl die Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen, als auch der Stenosegrad zu (Abb. 35). Hier verdoppelte sich die Anzahl der interventionspflichtigen Stenosen von 11% auf 22%. Bei den 50 bis 65-jährigen männlichen Spenderherzen zeigte sich eine ähnliche Entwicklung. Hier nahm sowohl die Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen als auch der Stenosegrad zu. Bei den männlichen Spenderherzen war die Zunahme beider Veränderungen nicht so ausgeprägt wie bei weiblichen Spenderherzen der gleichen Altersgruppe (Zunahme der Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen bei den weiblichen Spenderherzen um 23% bei den männlichen um 14%). Es wurde beobachtet, dass ältere weibliche Spenderherzen in männlichen Empfängern im Vergleich zu den anderen Gruppen die stärkste Arterioskleroseprogression hatten. Erwartet wurde, dass ältere männliche Spenderherzen in männlichen Empfängern die stärkste Arterioskleroseprogredienz haben würden. Die Erwartung wurde nicht bestätigt.

Um eine noch genauere Aussage über die Entwicklung der Arteriosklerose nach HTX treffen zu können, wurde jeder einzelne Fall individuell aus Sicht der Empfänger dargestellt (Abb. 36 und 37). Dabei wurde gezeigt, dass das Alter der Empfänger bei der Progression der Arteriosklerose keine Rolle spielte. Es waren nicht die jüngeren Empfänger, deren Koronarzustand sich nach HTX verbesserte und nicht die älteren Empfänger, deren Koronarzustand sich nach HTX verschlechterte. Erwartet wurde gar keine Verbesserung, sondern eine Verschlechterung und diese eher in den älteren Empfängern. Das wurde nicht bestätigt.

Eine weitere Erwartung dieser Arbeit war, dass weibliche Empfänger ein besonders günstiges Milieu für Spenderherzen bieten. So gab es auch bei den weiblichen Empfängern einen Fall, dessen Koronarzustand sich verbesserte, und das war ein männliches Spenderherz aus der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen (von einer hoch- zu einer mittelgradigen Stenose). Dieses Herz wurde in eine gleichaltrige Empfängerin

Diskussion

transplantiert. Aber der Erwartung widersprechend gab es vier Fälle, die sich verschlechterten (zwei Frauen- und zwei Mänerspenderherzen aus beiden Altersgruppen) (Abb. 36). So gab es, wenn 40 bis 49-jährige Spenderherzen transplantiert wurden, keine Verbesserungen, aber zwei Verschlechterungen, eine davon gravierend (von einer niedrig- zu einer hochgradigen Stenose). Dabei wurde dieses Herz in eine gleichgeschlechtliche und gleichaltrige Empfängerin transplantiert. Das beobachtete Verhältnis von Verschlechterungen zu Verbesserungen betrug 4:1. Somit hatte sich die Erwartung nicht bestätigt. Weibliche Empfänger scheinen kein günstigeres Milieu für Spenderherzen zu bieten.

Bei den männlichen Empfängern wurde erwartet, dass sie das ungünstigere Milieu bieten würden, insbesondere für die weiblichen Spenderherzen. So verschlechterte sich in zwölf Fällen der Koronarbefund (um 37,5%) (Abb. 37). In zwei Fällen gab es eine drastische Verschlechterung (jeweils ein männliches von einer niedrig- zu einer hochgradigen Stenose, ein weibliches Spenderherz von gesundem Befund zu einer hochgradigen Stenose, beide Spenderherzen 50 bis 65-jährig). Von diesen zwölf stammten sieben (58%) von weiblichen und fünf (42%) von männlichen Spendern, vier (33%) aus der Altersgruppe 40 bis 49-Jährigen und acht (67%) aus der Altersgruppe 50 bis 65-Jährigen. Es verschlechterten sich also eher weibliche (58%) als männliche (42%) und eher ältere (50%) als jüngere (25%) Spenderherzen. Zusammenfassend waren es die weiblichen, älteren Spenderherzen die sich in den männlichen Empfängern verschlechterten. Aber es gab ebenfalls vier Fälle, in denen sich der Grad der Stenose verbesserte. Damit betrug das Verhältnis sich verschlechternder zu verbessernder Herzen 3:1. Dabei schien das jüngere Spenderalter keinen Vorteil bei der Arteriosklosereduktion zu haben. Somit bestätigte sich die Erwartung nicht, dass männliche Empfänger das ungünstigere Milieu bieten.

Die vier sich verbessernden Spenderherzen stammten in einem Fall aus der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen und in drei Fällen aus der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen. Bei der Betrachtung des Spendergeschlechtes zeigte sich, dass eine Arteriosklosereduktion in drei Frauenspenderherzen und nur in einem Mänerspenderherz stattfand. Andererseits waren es jedoch mehr weibliche Spenderherzen, die sich in männlichen Empfängern verbesserten als männliche Spenderherzen in männlichen Empfängern. Welche Konstellation von Spender- zu

Diskussion

Empfängergeschlecht die günstigste ist, um eine Arteriosklerosereduktion zu erreichen, ließ sich bei der kleinen Fallzahl nicht sicher sagen.

Die koronare Angiographie als Untersuchungsmethode für die Plaqueentwicklung ist durch den Fortschritt in anderen bildgebenden Verfahren in Diskussion geraten.

König et al. verglich bei 18 Patienten kurz nach HTX (1,7 Monate) die Ergebnisse von Koronarangiographie und IVUS mit der Schlussfolgerung, dass die Koronarangiographie für das Ermitteln der von Spendern übertragenen koronaren Arteriosklerose weniger aussagekräftig ist und dass IVUS detailliertere Informationen über die Plaque-Verteilung und die Plaque-Zusammensetzung liefert [124]. Einen ähnlichen Nachteil für die Koronarangiographie im Vergleich zu IVUS als Untersuchungsmethode der koronaren Veränderungen nach HTX zeigte auch Störk et al. [125].

Die von uns gewählte Untersuchungsmethode – die Koronarangiographie - gibt im Vergleich zum dreidimensionalen IVUS weniger Details bei der Darstellung von Plaques wieder und man kann den Einfluss bestimmter Artefakte nicht ausschließen. Allerdings ist die koronare Angiographie weiterhin der Goldstandard bei der Untersuchung der Koronarmorphologie. Auf dieser Tatsache beruhend wurde in der hier vorgestellten Studie die Entwicklung der Gefäßveränderungen nach HTX mittels Koronarangiographie untersucht. Zudem war es logistisch und zeitlich unmöglich eine IVUS Untersuchung vor HTX durchzuführen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind die einer beobachtenden Studie mit den entsprechenden Limitierungen. Um tiefer und genauer zu analysieren, können diese Ergebnisse jedoch für die Planung einer prospektiven Studie, mit standardisierten Untersuchungszeiten, definierten statistischen Hypothesen, einer größeren Fallzahl und kalkulierten Stichproben dienen. Zusätzlich könnten IVUS Untersuchungen, TVP Risikofaktoren und histologische Ergebnisse berücksichtigt werden.

9 Grenzen der Studie

Die hier vorgestellte Studie wurde durch einige Faktoren limitiert und in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Das Sammeln einer größeren Anzahl an Daten über Spenderherzen vor und nach HTX in der von uns definierten Altersgruppe war eine organisations- und zeitaufwendige Aufgabe, deren Durchführung nur durch die Beteiligung mehrerer HTX-Zentren deutschlandweit möglich war. Da die HK-Untersuchung kein Standardverfahren in allen DSO Regionen ist, war es möglich nur Spenderherzen aus DSO NO auszuwerten. Das verringerte den untersuchten Spenderpool zusätzlich. Zusätzlich beteiligten sich an der Studie nicht alle Empfängerzentren, die die voruntersuchten Spenderherzen akzeptiert hatten. So entstand in einem neunjährigen Zeitraum eine Gruppe von 42 Spenderherzen die vor und nach HTX untersucht wurde. Diese übersichtliche Zahl wurde dann in zwei Altersgruppen geteilt, die ihrerseits nochmals nach Geschlecht aufgeteilt wurden. Durch diese Differenzierung schrumpfte die Gruppenszahl so, dass eine statistische Auswertung häufig nicht sinnvoll war.

Durch die Tatsache, dass die Kontrolluntersuchungen in verschiedenen HTX-Zentren durchgeführt wurden, war der Abstand zwischen HTX und Kontrolluntersuchung zum Teil sehr unterschiedlich. Die Variabilität der Beobachtungszeiträume schränkte die Vergleichbarkeit der einzelnen Fälle ein.

Eine weitere Limitierung war, dass von den HTX-Zentren in manchen Fällen nur der schriftliche Befund der HK-Untersuchung zur Verfügung gestellt wurde. In diesen Fällen musste der Befund übernommen werden, ohne ihn durch eine Auswertung des HK-Filmes verifizieren zu können. Aufgrund des fehlenden Direktzuganges zu den Empfängerunterlagen (außer denen des DHZBs) bestand keine Möglichkeit HK-Filme nachzufordern, oder um andere Empfängerinformationen zu ergänzen.

Diese Studie beschränkte sich nach HTX auf die Beobachtung der makroangiopathischen Arteriosklerosenentwicklung, genannt TVP. Die Risikofaktoren für die Entstehung der TVP konnten nicht berücksichtigt, denn es lagen keine Daten zum HLA-Mismatch, zur Häufigkeit des Auftretens von Abstoßungsreaktionen und deren Behandlung vor. Es war nicht geplant histologische Ergebnisse zur TVP-Charakterisierung zu berücksichtigen.

Obwohl andere Untersuchungsmethoden eine bessere Darstellung der Plaquestruktur als die Koronarangiographie ermöglichen, konzentrierte sich diese

Grenzen der Studie

Studie aus Gründen des Standards sowie aus technischen, logistischen und zeitlichen Gründen auf die Durchführung und Auswertung von Koronarographien.

10 Zusammenfassung

Zu Zeiten der ersten Herztransplantationen lag die obere Altersgrenze für Herzspender bei 35 Jahren und der typische Spender war ein durch Unfall zu Tode gekommener, gesunder Mensch. Aufgrund des zunehmenden Mangels an geeigneten Organspendern sind die Akzeptanzkriterien für Spenderherzen in den letzten 20 Jahren erheblich erweitert worden. Dies betraf insbesondere das Alter des Spenders. Mittlerweile ist europaweit fast jedes vierte Spenderherz über 50 Jahre alt und der Spender typischerweise ein an einer spontanen intrakraniellen Blutung verstorbener Mensch. Obwohl durch Verbesserungen der Operationstechnik und der immunsuppressiven Therapie die HTX-Ergebnisse zufriedenstellend stabil bleiben, steigt mit dem Spenderalter das Risikoprofil für das Vorhandensein einer Spender-KHK erheblich an. Die Arbeiten von Grauhan et al. deckten auf, dass die unbeabsichtigte Übertragung von Koronarsklerose auf den Empfänger, welche ein hohes perioperatives Risiko bedeutet, ca. 7% beträgt. Über die Entwicklung der Gefäßveränderungen in den Spenderherzen nach HTX ist wenig bekannt. Besonders groß ist der Klärungsbedarf für Spenderherzen aus der älteren Population, in der bekannterweise die Arterioskleroseprävalenz viel höher ist. Nach aktuellem Wissensstand ist das die erste Arbeit, die den Koronarzustand der Spenderherzen zum Entnahmezeitpunkt und nach einer HTX anhand Herzkatheteruntersuchung verfolgt. Es wurden jeweils 42 Koronarangiographien an Spenderherzen zum Zeitpunkt der Organentnahme und zu einem von den jeweiligen HTX-Zentren individuell ausgewählten Kontrollzeitpunkt nach HTX durchgeführt. Alle Spender stammten aus der DSO NO Region und wurden in den jeweiligen Entnahmekliniken untersucht. Die Empfänger wurden in einem der neun sich beteiligenden HTX-Zentren betreut und untersucht. Diese prospektive Herangehensweise versprach, verglichen mit den retrospektiven Studien, eine realistischere Darstellung des Ausgangszustandes und dadurch ein besseres Verständnis für die Arteriosklerosenentwicklung in den Spenderherzen. Die Studie war als beobachtende Studie geplant.

Schlussfolgerung:

Obwohl der Beobachtungszeitraum für die verschiedenen Fälle unterschiedlich lang war, wurde die Erwartung, dass am längsten beobachtete Spenderherzen eher eine

Zusammenfassung

Verschlechterung und die kürzer beobachteten eher keine Veränderung aufweisen würden, widerlegt. Der Beobachtungszeitraum schien nicht maßgeblich für die Entwicklung oder Progression der Gefäßveränderungen zu sein.

Die Erwartung, dass jüngere Spenderherzen (40 bis 49 J.) eher arteriosklerosefrei sind als ältere (50 bis 65 J.) und dass der Stenosegrad bei den jüngeren niedriger ist, wurde bestätigt.

Auch die Erwartung, dass es geschlechtliche Unterschiede in der Prävalenz der Arteriosklerose zum Entnahmezeitpunkt zugunsten der weiblichen Spenderherzen gibt wurde bestätigt.

Die Erwartung, dass die älteren Spenderherzen (50 bis 65-J.) sich stärker als die jüngeren Spenderherzen (40 bis 49-J.) nach HTX arteriosklerotisch verändern, wurde bestätigt.

Eine sehr interessante und nicht erwartete Beobachtung war, dass 50 bis 65-jährige Frauenherzen, im Vergleich zu den männlichen Spenderherzen, nicht nur eine ausgeprägtere Zunahme der Häufigkeit koronarer Veränderungen, sondern auch des Stenosegrades zeigten. Diese Beobachtung widerlegt die Erwartung, dass ältere, männliche Spenderherzen die stärkste Befundprogression aufweisen und lässt vermuten, dass ältere weibliche Spenderherzen ein höheres Risiko für die Empfänger darstellen als die Vergleichsgruppen.

Aus Sicht der Empfänger wurde erwartet, dass die Befundprogression eher in männlichen, als in weiblichen Empfängern stattfinden würde. Erwartet wurde also, dass ältere männliche Spenderherzen in männlichen Empfängern die stärkste Veränderungen entwickeln würden. Es wurde jedoch beobachtet, dass männliche Empfänger das schlechteste Milieu für ältere weibliche Spenderherzen bieten. Somit wurde die Erwartung nicht bestätigt.

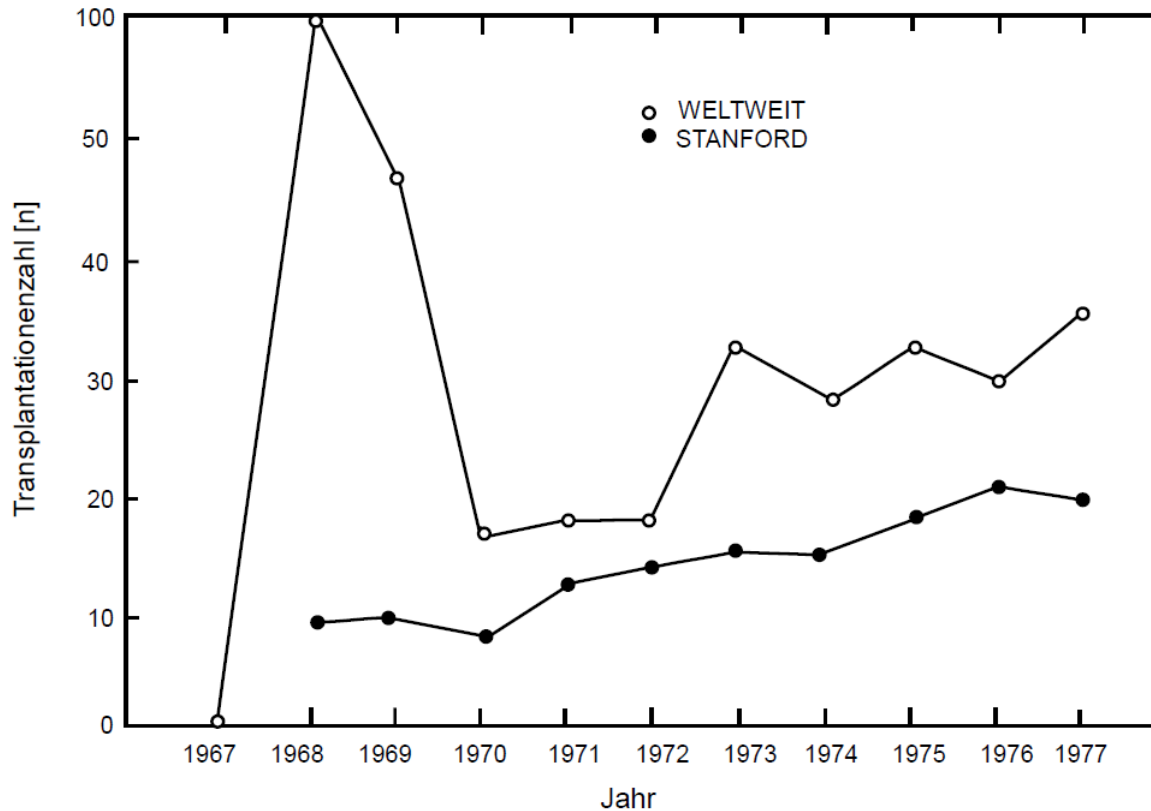
Da die Fallzahl dieser Studie klein war, die Abstände der HK-Untersuchung nach HTX sehr unterschiedlich waren und weder vom Spender noch vom Empfänger Daten über die Risikofaktoren wie z.B. Fettstoffwechsel, Blutdruck, HLA-Mismatch, CMV Infektion vorlagen, konnte nicht gesagt werden, welche die Voraussetzungen für eine Verbesserung des Gefäßbefundes sind.

Zusammenfassung

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind die einer beobachtenden Studie mit den entsprechenden Limitierungen. Um tiefer und genauer zu analysieren, können diese Ergebnisse für die Planung einer prospektiven, multizentrischen Studie mit standardisierten Untersuchungszeiten, definierten statistischen Hypothesen, einer größeren Fallzahl und kalkulierten Stichproben dienen.

11 Abbildungen

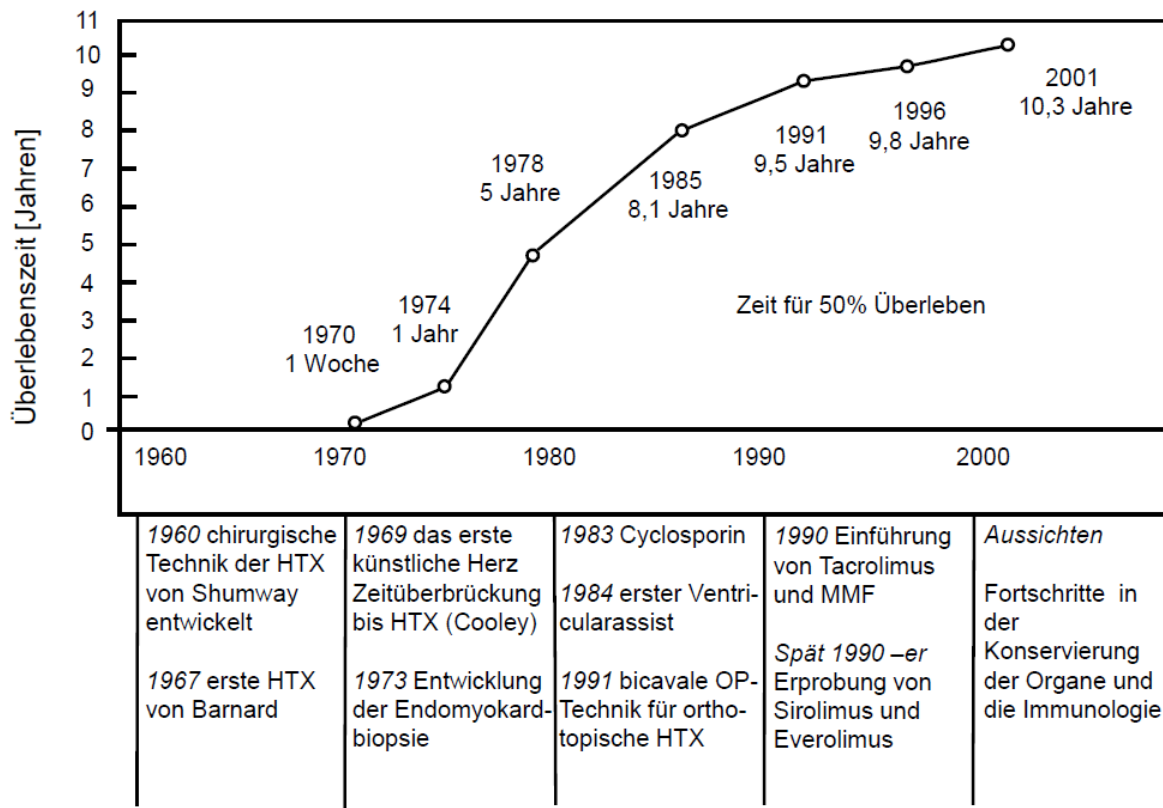
Abbildung 1. Anzahl der weltweiten und in Stanford durchgeführten HTX 1967-77 [24].



Die Abbildung zeigt die initiale Begeisterung für die Herztransplantation in den ersten 10 Jahren nach der ersten HTX 1967. Verglichen wurde die Anzahl der HTX weltweit mit den in Stanford durchgeführten Transplantationen. Weltweit zeigte sich initial ein rasanter Sprung. Dann folgte aber ein rascher Abstieg der Transplantationszahlen als Zeichen der nicht beherrschten Abstoßungsreaktionen. Hingegen blieb die Entwicklung der HTX in Stanford auf einem stabilen Kurs.

Abbildungen

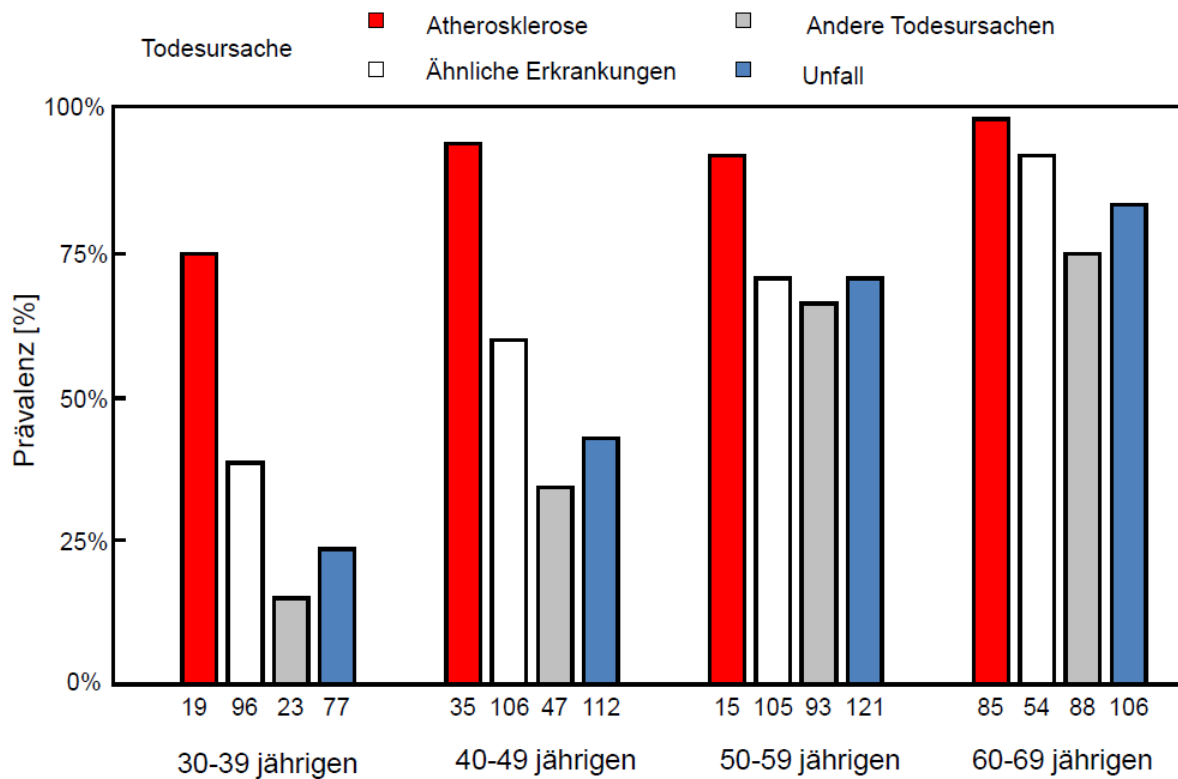
Abbildung 2. Historische Perspektive der Herztransplantation [42].



Die Abbildung stellt die historische Entwicklung der HTX im Zusammenhang mit wichtigen Entdeckungen und Fortschritten, die eine Schlüsselrolle in der Transplantationsmedizin hatten, dar. Daraus wird die Verknüpfung der Erfolgsrate der HTX mit immunologischen Erkenntnissen und Entwicklungen ersichtlich.

Abbildungen

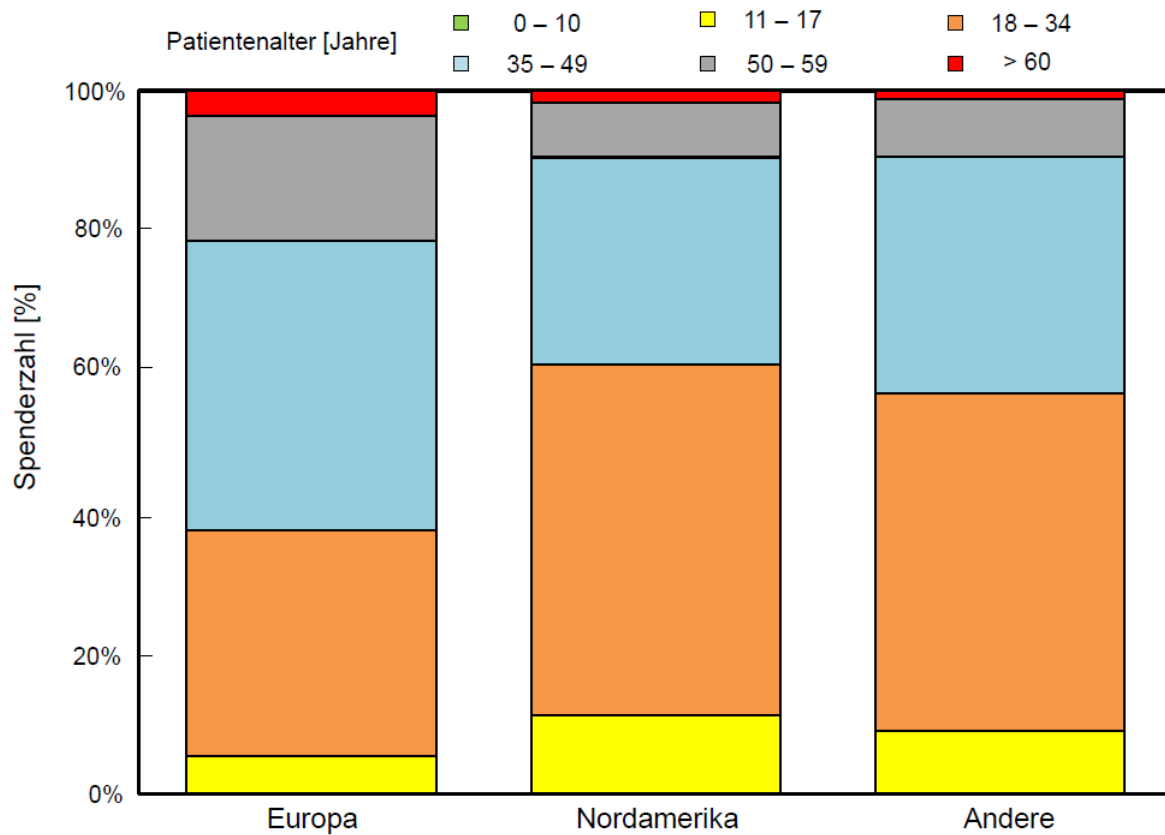
Abbildung 3. Prävalenz verkalkter LAD-Plaques je Altersgruppe [81].



Bereits aus älteren Studien ist bekannt, dass die Prävalenz von verkalkten, koronaren Plaques mit dem Alter deutlich zunimmt. Somit stellt sich die Frage, ob die Verwendung älterer Spenderherzen zu einer ungewollten Übertragung von höhergradigen Stenosen, und somit zu einer erhöhten Mortalität der Herzempfänger führt.

Abbildungen

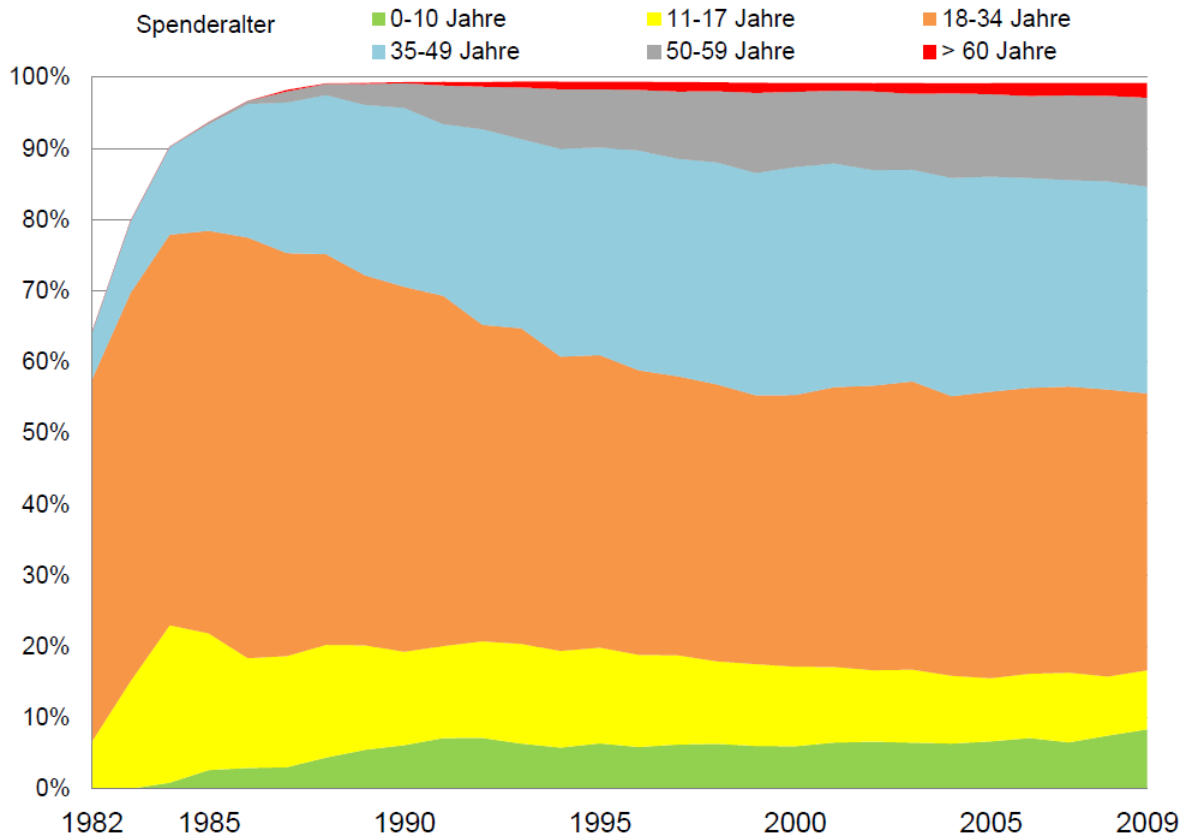
Abbildung 4. Regionale Altersverteilung von Herzspendern 2000 bis Juni 2010 (ISHLT 2011 [86]).



Prozentuale Darstellung der regionalen Unterschiede in der Altersverteilung bei den Herzspendern von Jahr 2000 bis 2010. In Europa ist das mittlere Herzspenderalter signifikant höher als in den nordamerikanischen Zentren. In Letzteren sind 60% der Herzspender jünger als 35 Jahre im Vergleich zu nur 40% in Europa. Spiegelbildlich sind etwa 20% der europäischen Herzspender ≥ 50 Jahre verglichen mit nur 10% in Nordamerika (graue und rote Balken).

Abbildungen

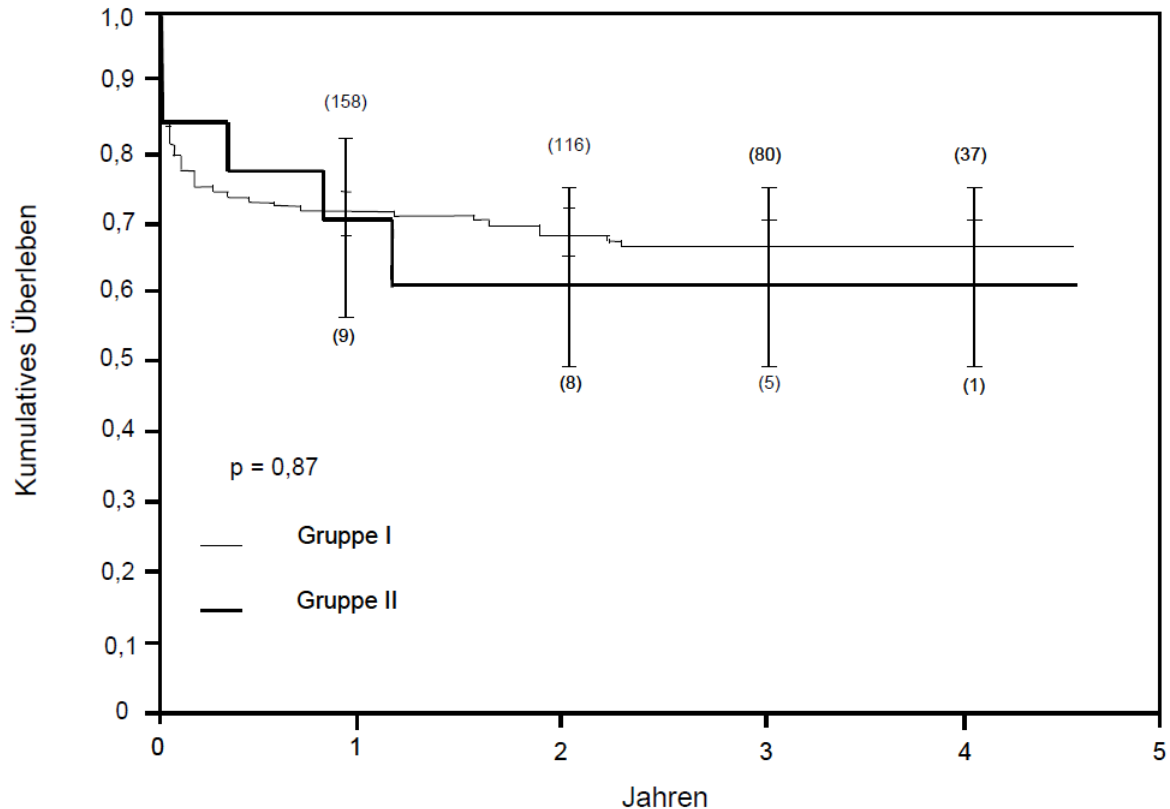
Abbildung 5. Entwicklung des Herzspenderalters 1982 – 2005 (ISHLT 2007 [41]).



Darstellung der weltweiten Zunahme der Verwendung von älteren Spenderherzen von 1982 bis 2005. Die Tendenz zur Verwendung älterer Spenderherzen ist vom über die Zeit steigenden mittleren Alter der Herzspender gekennzeichnet. Der ursprünglich größte Spenderpool der 18 bis 34-Jährigen nimmt stetig ab, der Spenderpool der Älteren vergrößert sich.

Abbildungen

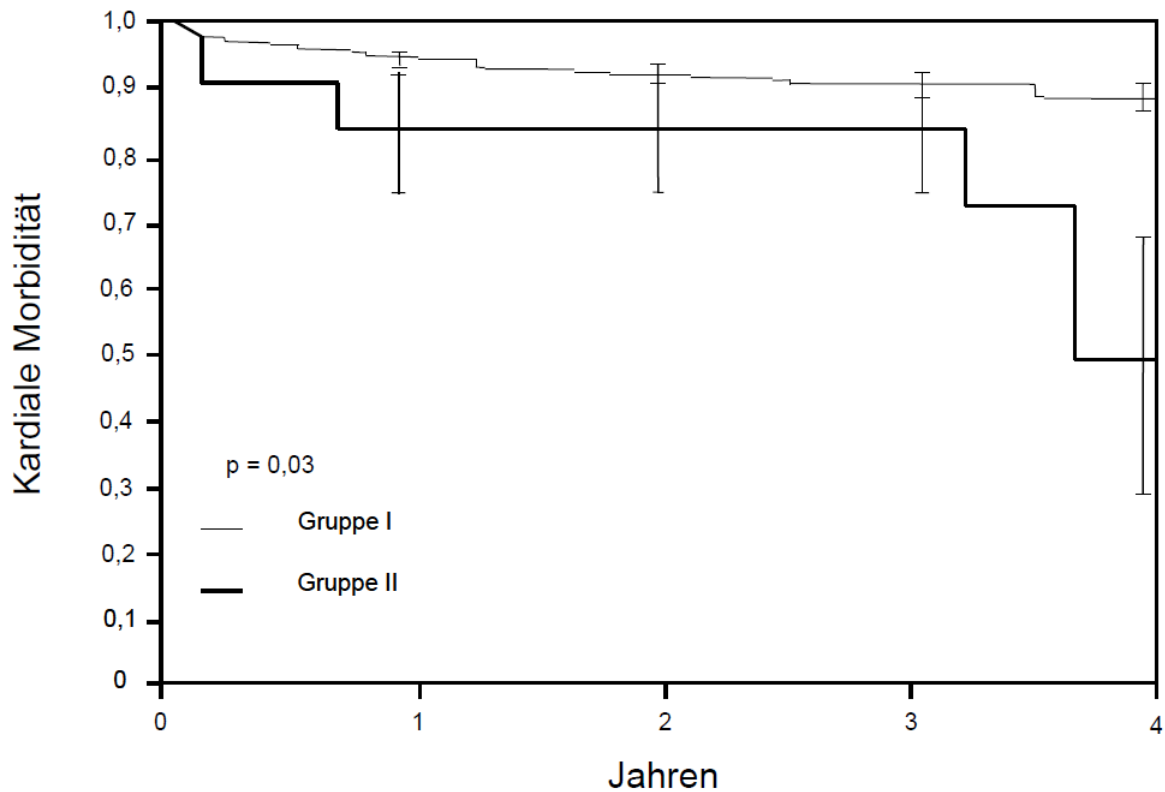
Abbildung 6. Überlebensrate von Herzempfängern mit jüngeren und älteren Spenderherzen (Potapov et al. 1999, [93]).



Es wurde die Überlebensrate von Herzempfängern mit jüngeren (Gruppe I, n = 296, mittleres Spenderherzalter 38,1 +/- 13 Jahre) und mit älter als 63-jährigen Spenderherzen (Gruppe II, n=13, mittleres Spenderherzalter 65,1 +/- 2,1 Jahre) verglichen und als Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Die Empfänger der jüngeren Herzen waren deutlich jünger (mittleres Alter 50,4 +/- 11 Jahre) als die Empfänger der älteren Herzen (mittleres Alter 57,4 +/- 5,6 Jahre). In beiden Gruppen war die frühe postoperative Mortalität (30 Tage nach HTX) ähnlich (p=0,87). Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Verwendung älterer Spenderherzen keinen signifikanten Überlebensnachteil für die Empfänger bedeuten.

Abbildungen

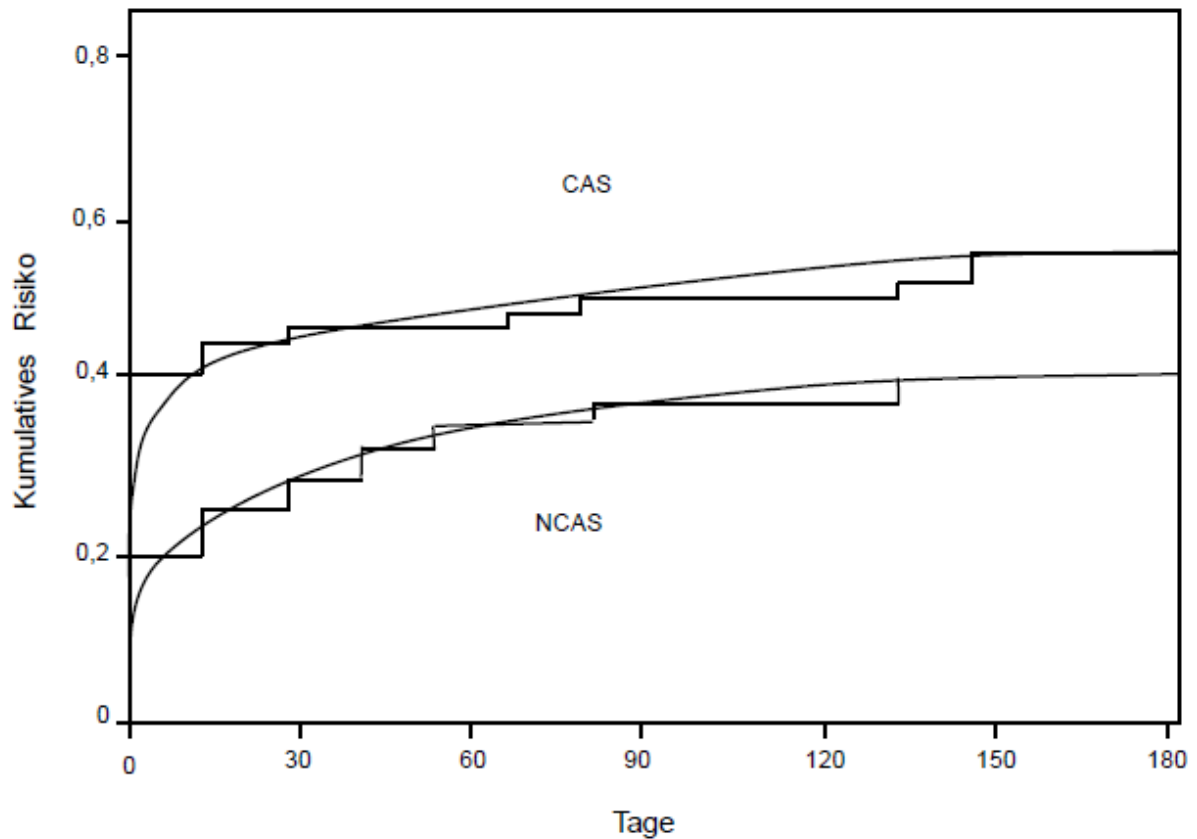
Abbildungung 7. Kardiale Morbidität von Herzempfängern mit jüngeren und älteren Spenderherzen (Potapov et al. 1999, [93]).



Es wurde die langfristige kardiale Mortalität von Herzempfängern mit jüngeren (Gruppe I, n=296, mittleres Spenderherzalter 38,1 +/- 13 Jahre) und mit älter als 63-jährigen Spenderherzen (Gruppe II, n=13, mittleres Spenderherzalter 65,1 +/- 2,1 Jahre) verglichen. Die Empfänger der jüngeren Herzen waren deutlich jünger (mittleres Alter 50,4 +/- 11 Jahre) als die Empfänger der älteren Herzen (mittleres Alter 57,4 +/- 5,6 Jahre). In beiden Gruppen war die frühe postoperative Mortalität (30 Tage nach HTX) ähnlich (p=0,8). Die langfristige kardiale Morbidität war in der Gruppe II signifikant höher (p=0,03). Somit ist die Verwendung älterer Spenderherzen nicht mit einer höheren Mortalität, aber signifikant höheren Morbidität verbunden.

Abbildungen

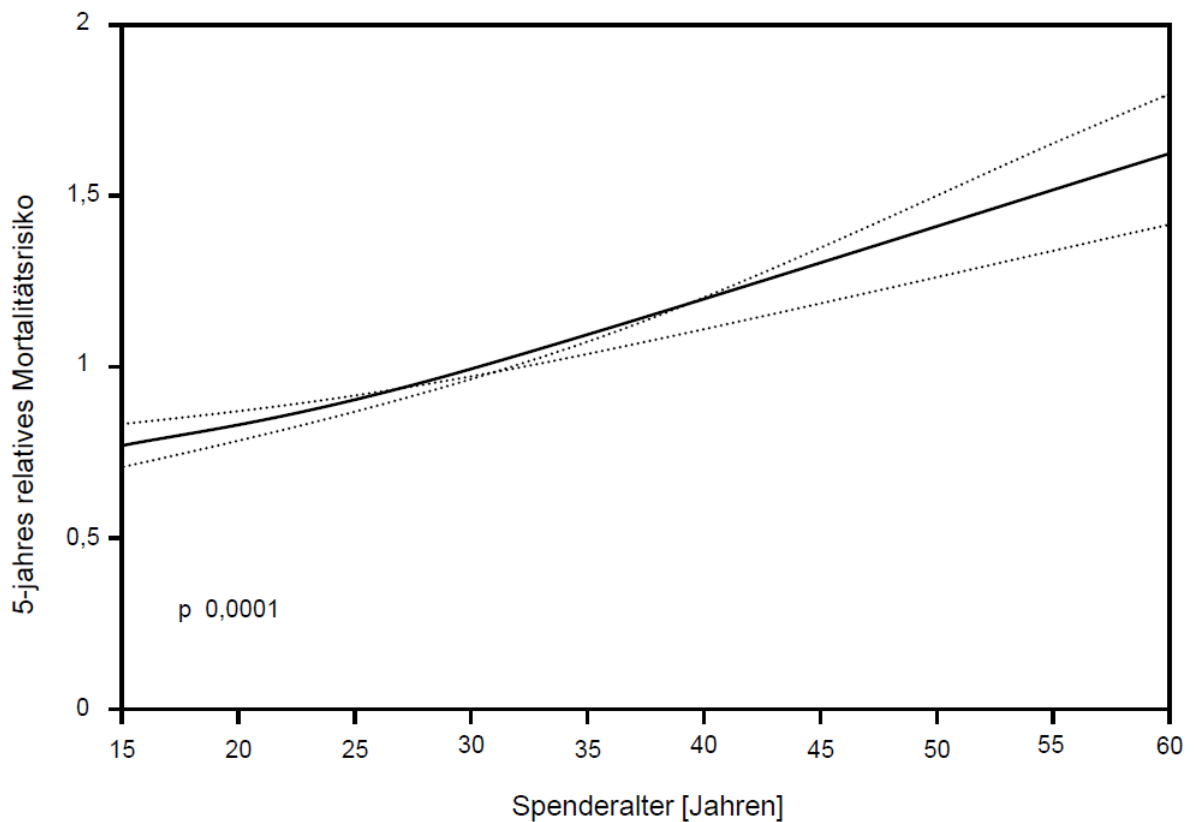
Abbildung 8. Kumulatives Risiko für Patienten mit KHK (CAS) früh nach Herztransplantation zu versterben (Grauhan et al. 2004, [98]).



Die Gruppe der Transplantierten mit Spender-KHK (CAS), in der bei der Herztransplantation eine KHK (signifikante ($\geq 50\%$) koronare Stenosen) unbeabsichtigt auf den Empfänger übertragen wurde, betrug 7%. Den Empfänger aus der anderen Gruppe (NCAS) wurden Spenderherzen ohne KHK transplantiert. In der CAS Gruppe verstarben 31,7% (26/82) und in der NCAS Gruppe 8,1% (88/1086) innerhalb der ersten 14 Tage nach Herztransplantation ($P < 0,001$)! Die Hazard-Kurven für die CAS- und NCAS-Gruppen glichen sich nach drei Monaten an. Das heißt, dass die Übertragung einer Spender-KHK mit Stenosen $\geq 50\%$ das frühe postoperative Ergebnis signifikant verschlechtert.

Abbildungen

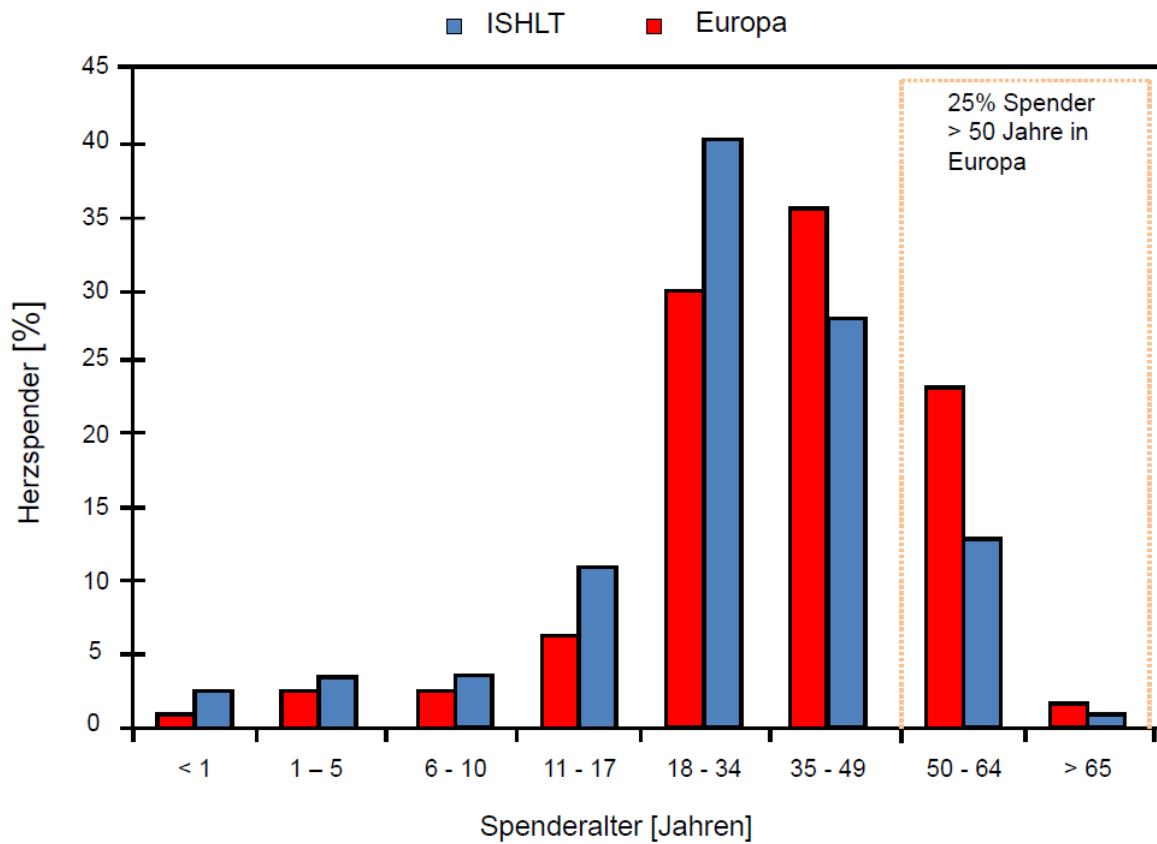
Abbildung 9. Abhängigkeit von Herzspenderalter und 5-Jahresmortalität (ISHLT 2007 [41]).



Die international gesammelten ISHLT-Daten stellen den Zusammenhang zwischen Empfängermortalität und Spenderalter dar. Die Mortalität der Empfänger steigt signifikant mit zunehmendem Herzspenderalter an. Bei der Verwendung eines 60-jährigen Spenderherzens verdoppelt sich das Risiko zu versterben im Vergleich zur Verwendung eines 20-jährigen Spenderherzens.

Abbildungen

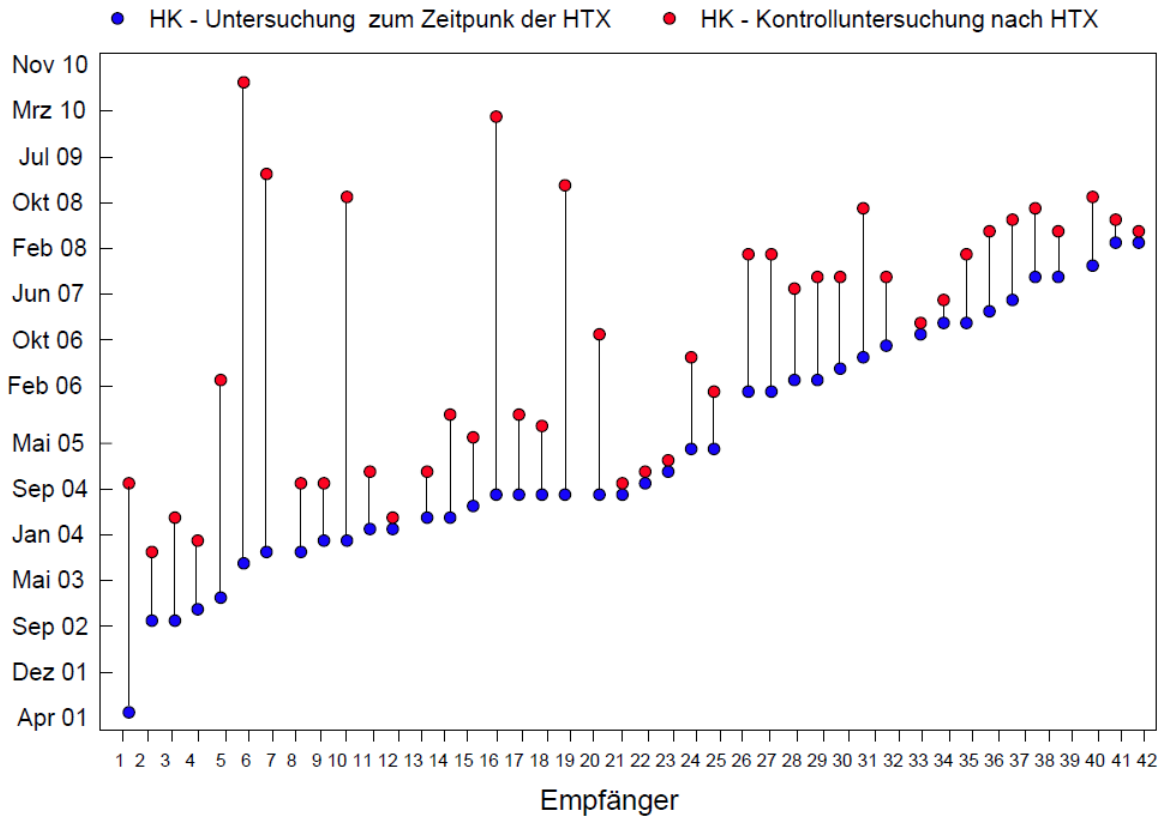
Abbildung 10. Altersverteilung von Herzspendern 2004 (Jeder vierte Herzspender in Europa ist älter als 50 Jahre (Taylor et al. 2004, [101])).



Der Vergleich der Herzspender in Europa zur restlichen Welt im Jahr 2004 macht die Altersunterschiede deutlich. In Europa waren 55% der Herzspender älter als 35 Jahre und jeder Vierte älter als 50 Jahre.

Abbildungen

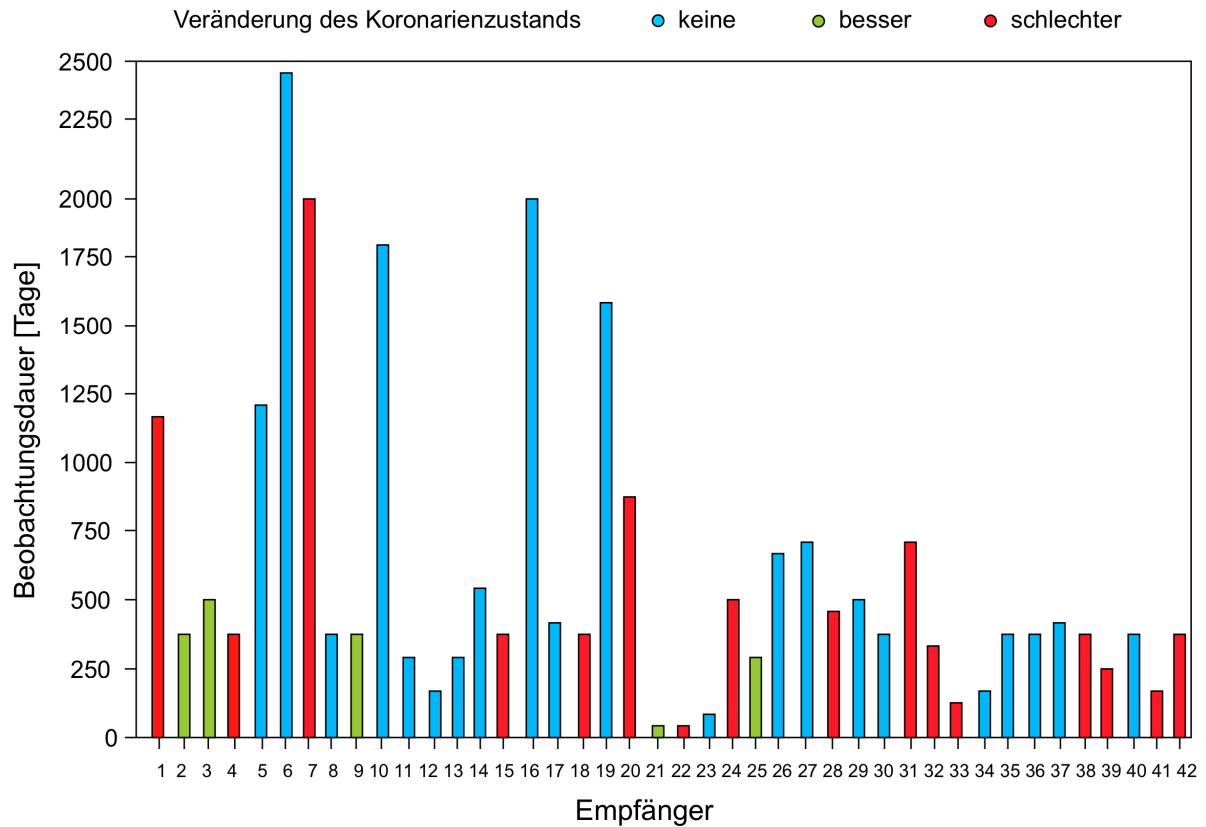
Abbildung 11. Zeitspanne zwischen Spendererevaluation (blau) und letzter HK Untersuchung nach HTX (rot).



Dargestellt ist der zeitliche Abstand zwischen der HK-Untersuchung vor Spenderherzentnahme und der letzten HK Untersuchung nach HTX. Mit einer Durchschnittsdauer von 599 Tagen betrug der mittlere Beobachtungszeitraum fast zwei Jahre. Die kürzeste Beobachtungsdauer betrug jedoch nur 32 Tage, die längste 2444 Tage. Somit bestehen deutliche Unterschiede im Beobachtungszeitraum. Auf den HK Kontrollzeitpunkt hatten die Untersucher jedoch keinen Einfluss.

Abbildungen

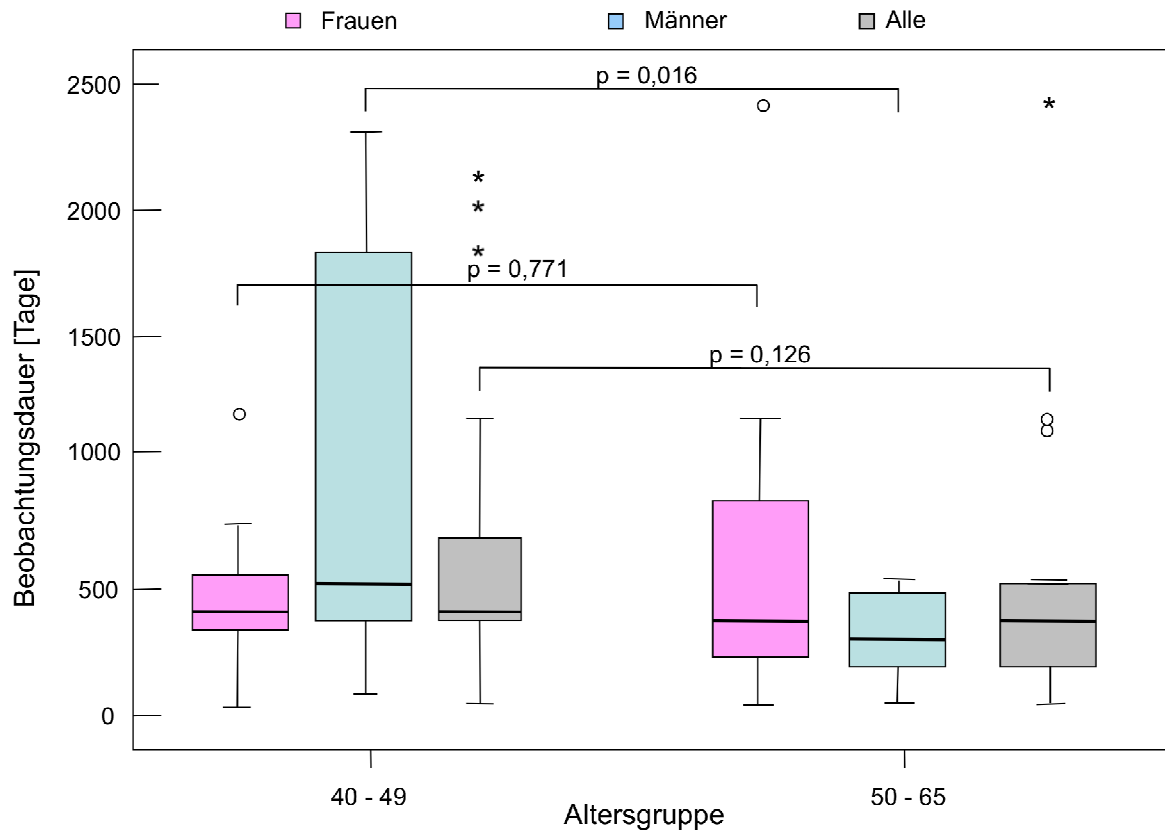
Abbildung 12. Beobachtungsdauer in Tagen für jeden einzelnen Fall mit gleichzeitiger Darstellung der Veränderung der Koronarien.



Über die Beobachtungszeit verbesserte sich der Zustand der grünen Fälle (n=5). Der Zustand der Roten (n=16) verschlechterte sich. Der Zustand der blauen Fälle (n=21) wies keine Veränderungen auf. Sichtbar ist, dass die Beobachtungsdauer nicht das entscheidende Kriterium für die Regression oder Progression der Arteriosklerose war. Die gefundenen Veränderungen traten eher in kurzen Zeiträumen auf.

Abbildungen

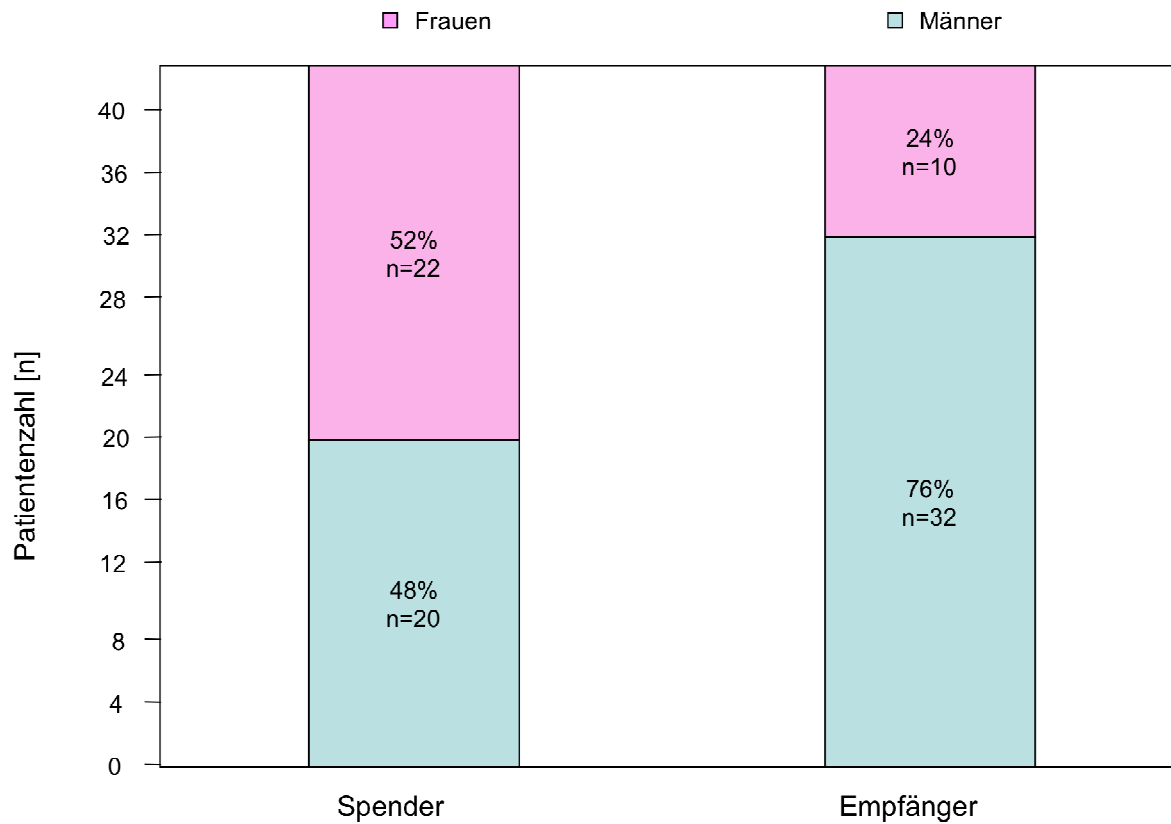
Abbildung 13. Beobachtungszeiträume aufgeteilt nach Alter und Geschlecht.



Zeigt den Median, die 75%-ige Perzentile, die Maxima, Minima und die Ausreißer der Beobachtungsdauer in Tagen, aufgeteilt nach Geschlecht und für beide Altersgruppen: 40 bis 49-Jährige und 50 bis 65-Jährige. Die Medianwerte der Beobachtungszeitpunkte aller Gruppen lagen dicht beieinander. Der kürzeste mediane Beobachtungszeitraum (274 Tage) war der der 50 bis 65-jährigen männlichen Spenderherzen, der längste der der 40 bis 49-jährigen Männerspenderherzen (536 Tage). Die mediane Beobachtungszeit für die weiblichen Spenderherzen aus beiden Altersgruppen war fast identisch (369 Tage für die 40 bis 49-Jährigen und 372 Tage für die 50 bis 60-Jährigen). Signifikant unterschiedlich war der Beobachtungszeitraum für die männlichen Spenderherzen ($p=0,02$), nicht für die weiblichen ($p=0,77$) und nicht für alle ($p=0,13$). Eine fehlerhafte Interpretation der Ergebnisse ergibt sich über den unterschiedlichen Beobachtungszeitraum, also am ehesten für die männlichen Spenderherzen.

Abbildungen

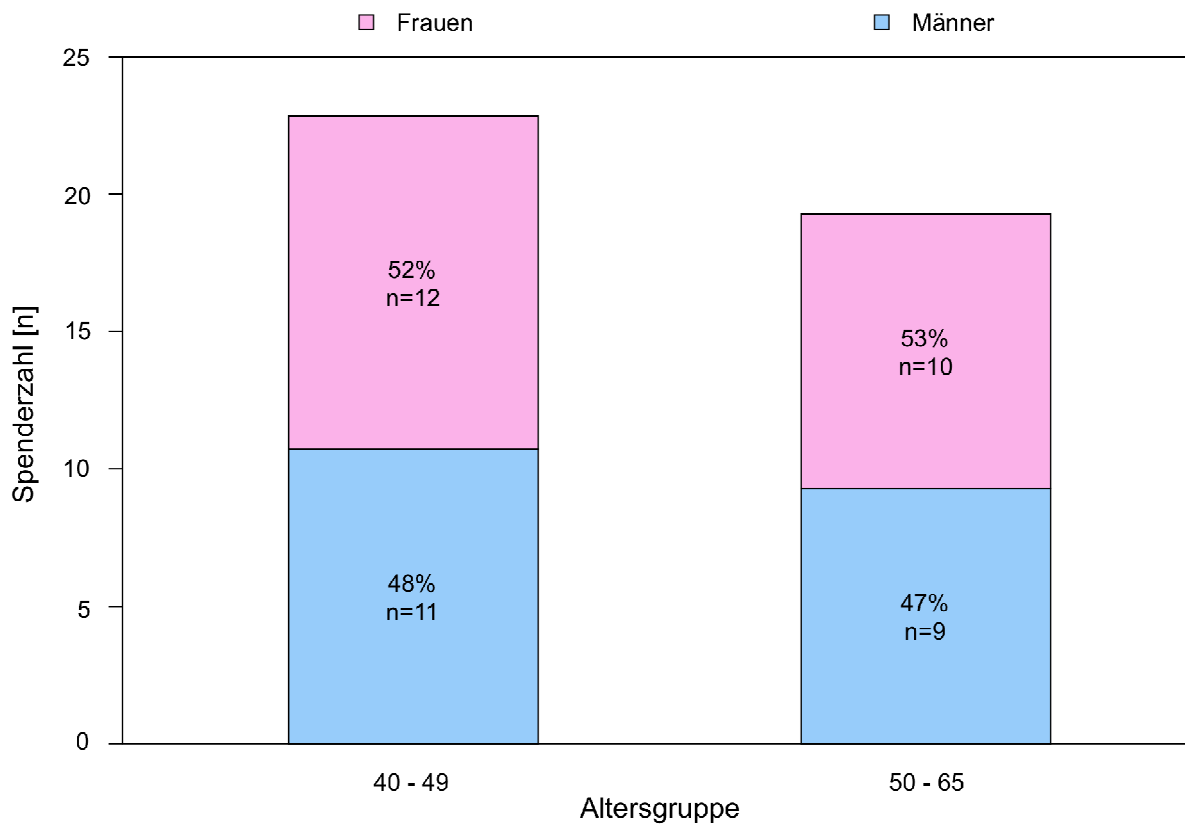
Abbildung 14. Geschlechtsverteilung von Spendergeschlecht und Empfänger-geschlecht.



Der Vergleich von Spender- und Empfänger-geschlecht zeigt deutliche Unterschiede in beiden Gruppen. Die Spendergruppe bestand aus 52% weiblichen Spendern (n=22) und 48% männlichen Spendern (n=20). Verglichen mit der Geschlechterverteilung im Spenderpool, wies der Empfängerpool mehr männliche Empfänger n=32 (76%) als weibliche Empfänger n=10 (24%) auf. Das entspricht der aktuellen HTX Situation [41]. Im Binominaltest für einen Geschlechtsanteil von jeweils 50% ergab sich für die Spenderseite ein $p=0,88$, also kein Unterschied, auf der Empfängerseite von $p=0,001$ mit Übergewicht der männlichen Empfänger.

Abbildungen

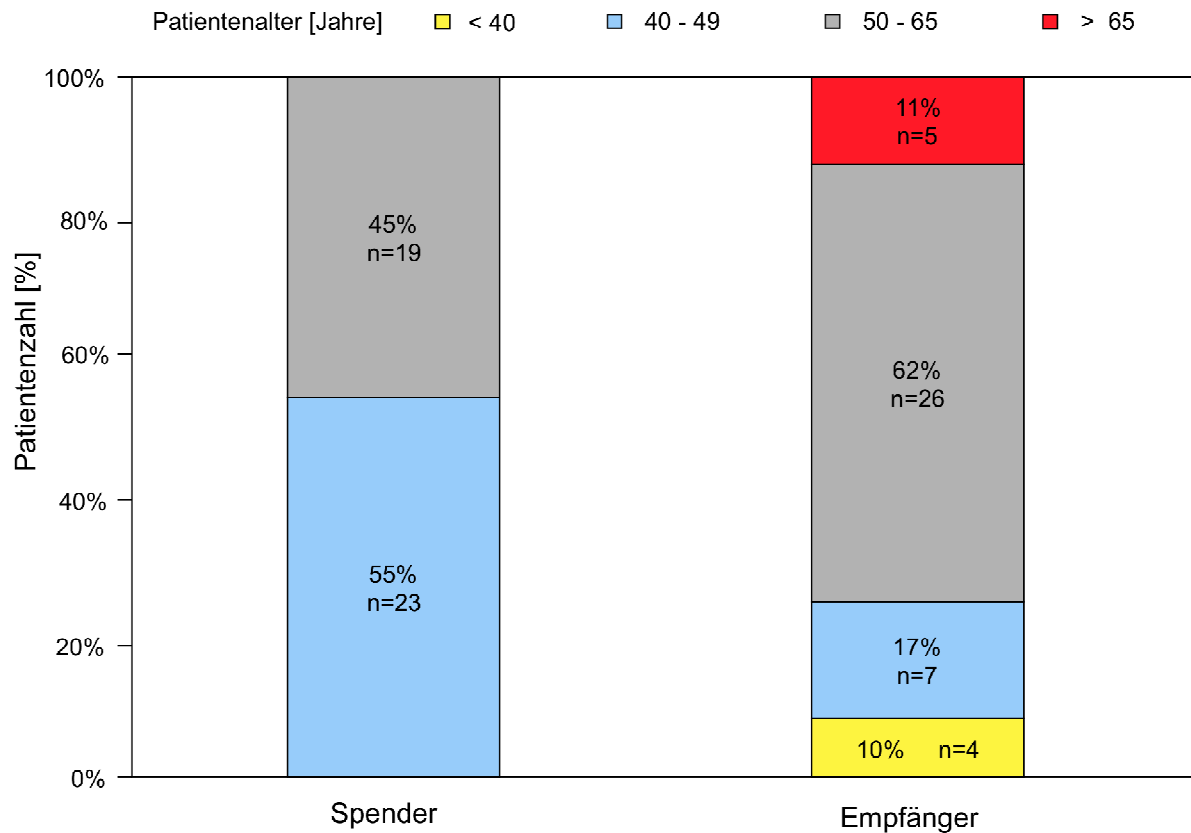
Abbildung 15. Geschlechterverteilung in beiden Spenderaltersgruppen.



Unterteilt in Altersgruppen war die Gruppe der 40 bis 49-jährigen Spender mit $n=23$ die größere (55%) und die Gruppe der 50 bis 65-Jährigen mit $n=19$ (45%) die kleinere Spendergruppe. Davon waren in der Gruppe der 40 bis 49-jährigen Spender 52% ($n=12$) Frauen und 48% ($n=11$) Männer, in der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen 53% ($n=10$) Frauen und 47% ($n=9$) Männer. Prozentual zeigt die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen keine Unterschiede. Im Binominaltest für die 40 bis 49-Jährigen $p=1,0$; für die 50 bis 59-Jährigen $p=1,0$.

Abbildungen

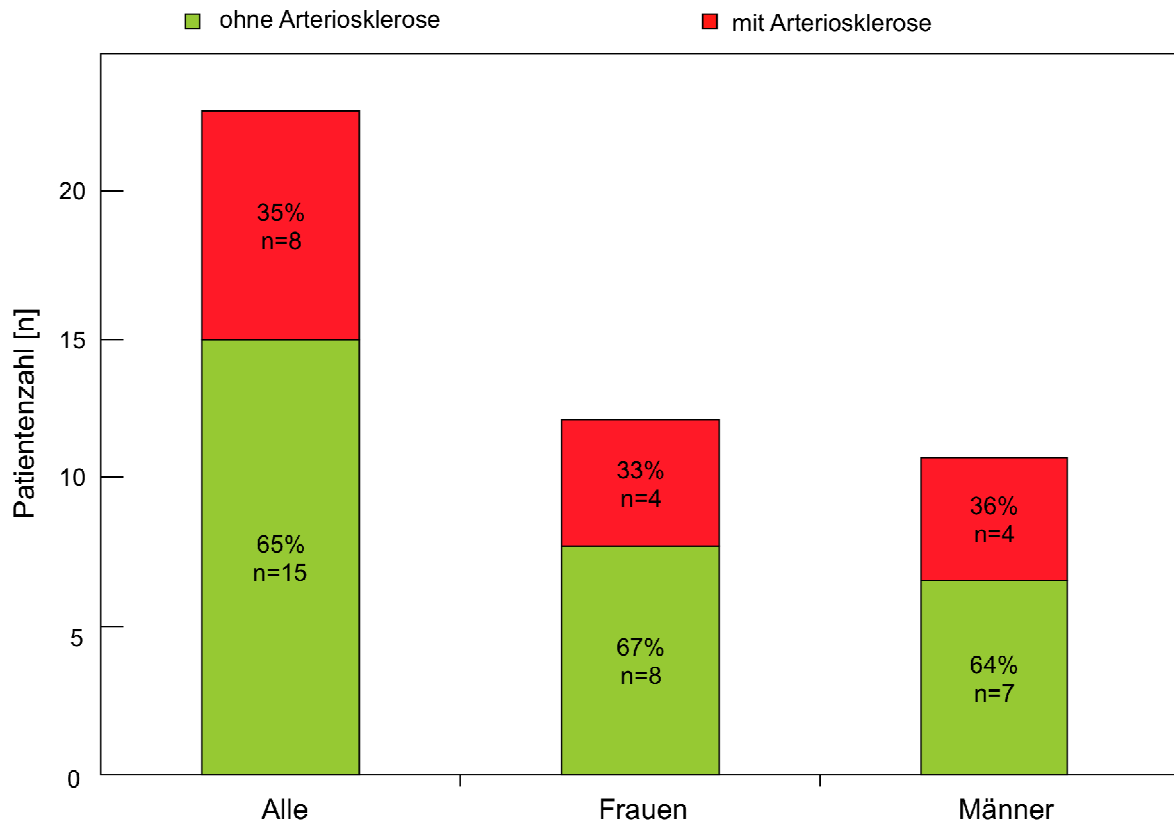
Abbildung 16. Vergleich von Spender- und Empfängeralter.



Das Spenderalter war definiert (40 – 65 Jahre), das Empfängeralter nicht. Nur 10% der Empfänger waren jünger als 40 Jahre. Die meisten (79%) waren im gleichen Alter wie die Spender (wobei die 40 bis 49-jährigen Empfänger weniger als $\frac{1}{4}$ dieser Gruppe ausmachten). Die restlichen 11% der Empfänger waren sogar älter als die Spender. Die Altersstruktur und die Altersverhältnisse bilden das aktuelle Verhältnis von Spender- und Empfängeralter der HTX für die Empfänger in Deutschland gut ab [86].

Abbildungen

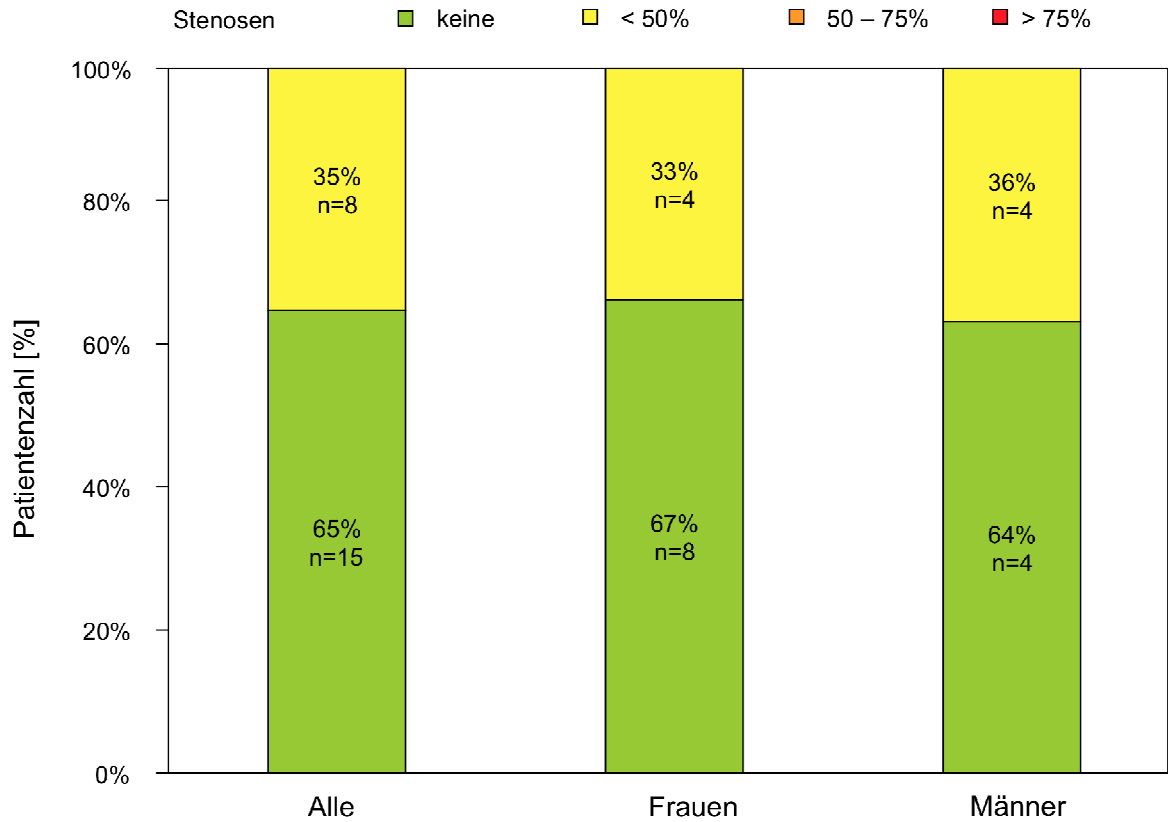
Abbildung 17. Arteriosklerosehäufigkeit in der Altersgruppe 40 bis 49-Jährigen zum Zeitpunkt der HTX.



2/3 der Spenderherzen der gesamten Gruppe zeigten zum Zeitpunkt der Entnahme keine Arteriosklerose, 1/3 waren davon betroffen (χ^2 -Test $p=0,21$). Nach Geschlecht aufgeteilt blieb diese Konstellation für beide Geschlechter gleich. Keine der beiden Gruppen war jedoch die am wenigsten arteriosklerotisch belastete (χ^2 -Test $p=0,88$).

Abbildungen

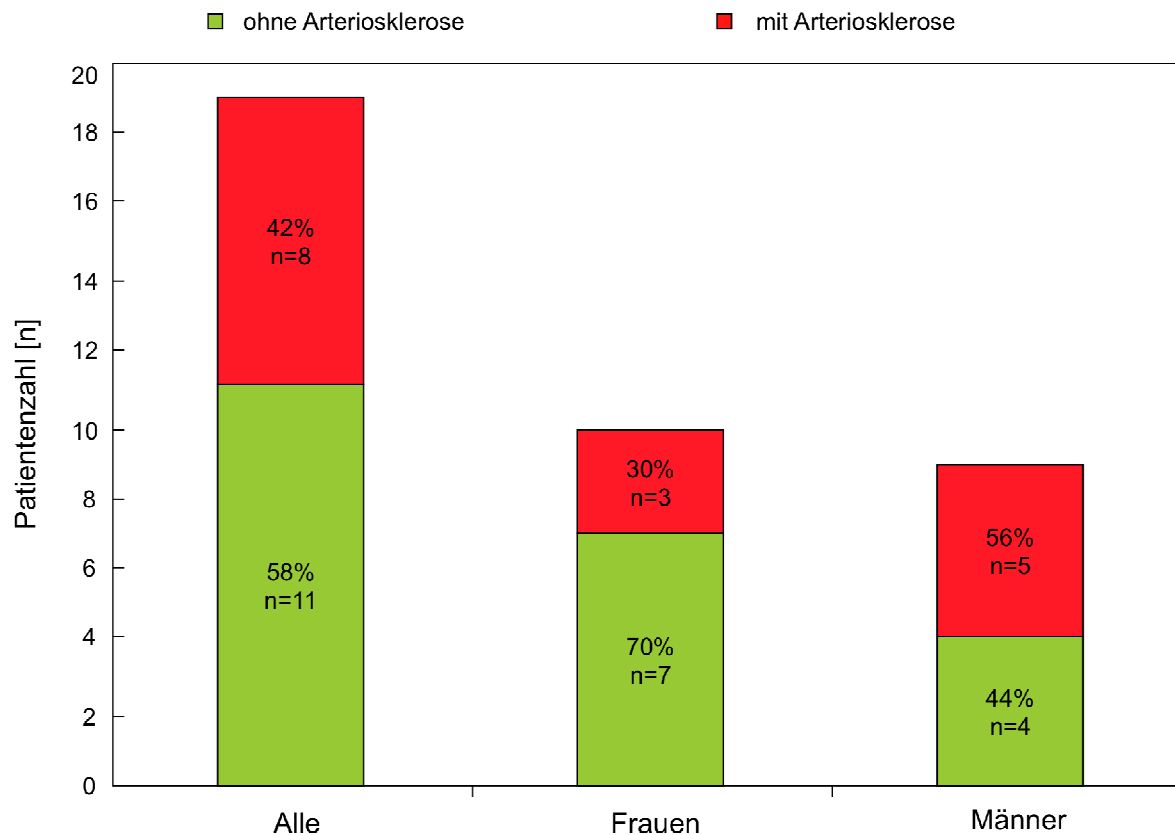
Abbildung 18. Prozentuale Darstellung des Koronarstenosegrades von Spendern in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zum Zeitpunkt der HTX.



In der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen gab es keine mittel oder hochgradigen Stenosen (Orange und Rot). Einen Unterschied zwischen Frauen- und Männerspenderherzen gab es nicht (χ^2 -Test $p=1,0$).

Abbildungen

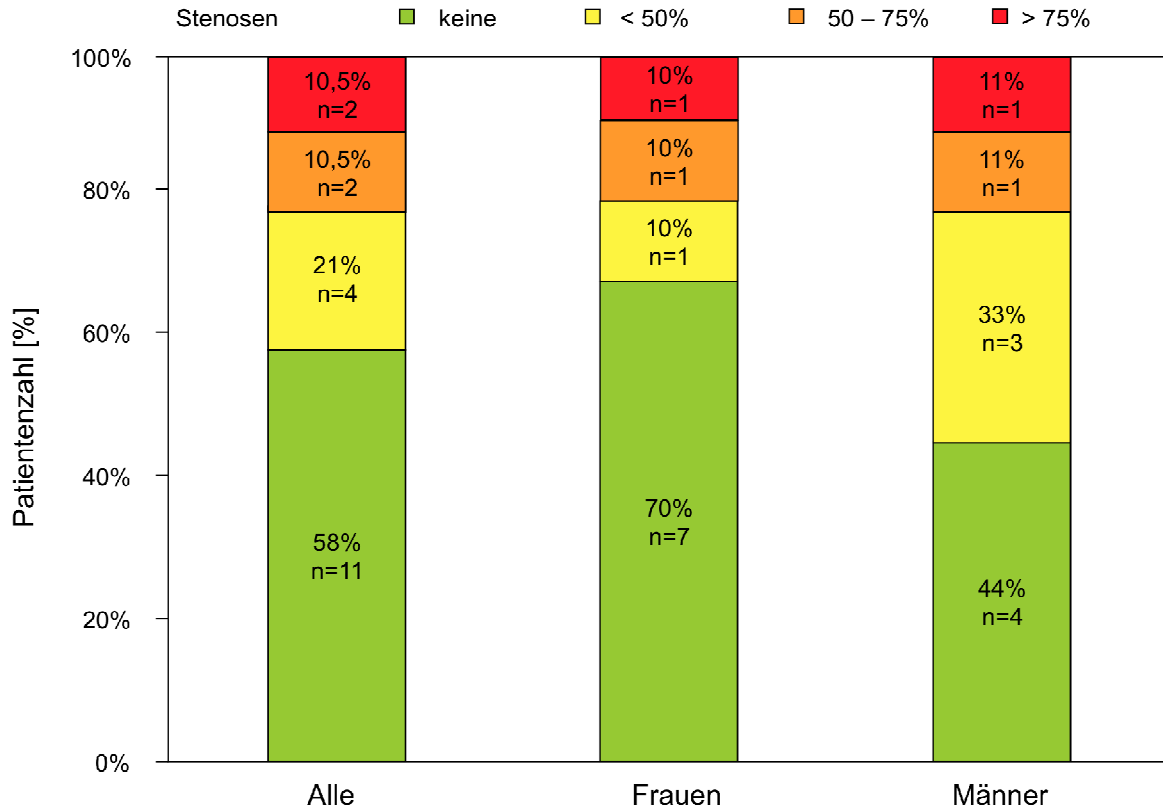
Abbildung 19. Arteriosklerosehäufigkeit in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen zum Zeitpunkt der HTX.



In der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen (n=19) zeigte sich zum Zeitpunkt der Entnahme bei 42% (n=8) eine und bei 58% (n=11) keine Arteriosklerose (p=0,65). Die Frauen in dieser Altersgruppe hatten zu 70% (n=7) unauffällige Koronargefäße, bzw. waren zu 30% (n=3) arteriosklerotisch verändert. Bei den Männern hatten dagegen 44% (n=4) eine und 56% (n=5) keine Arteriosklerose. Somit hatten 50 bis 65-jährige männliche Herzen zum Zeitpunkt der Herzentnahme am häufigsten arteriosklerotische Veränderungen. Weniger als die Hälfte der Herzen dieser Gruppe war arteriosklerosefrei. Männliche 50 bis 65-jährige Spenderherzen bildeten somit die am stärksten arteriosklerotisch belastete Ausgangsgruppe. Die weiblichen 50 bis 65-jährigen Spenderherzen bildeten die Alters- und Geschlechtsgruppe, die am wenigsten arteriosklerotisch belastet war. Der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Spenderherzen war jedoch nicht signifikant (χ^2 -Test p=0,33)

Abbildungen

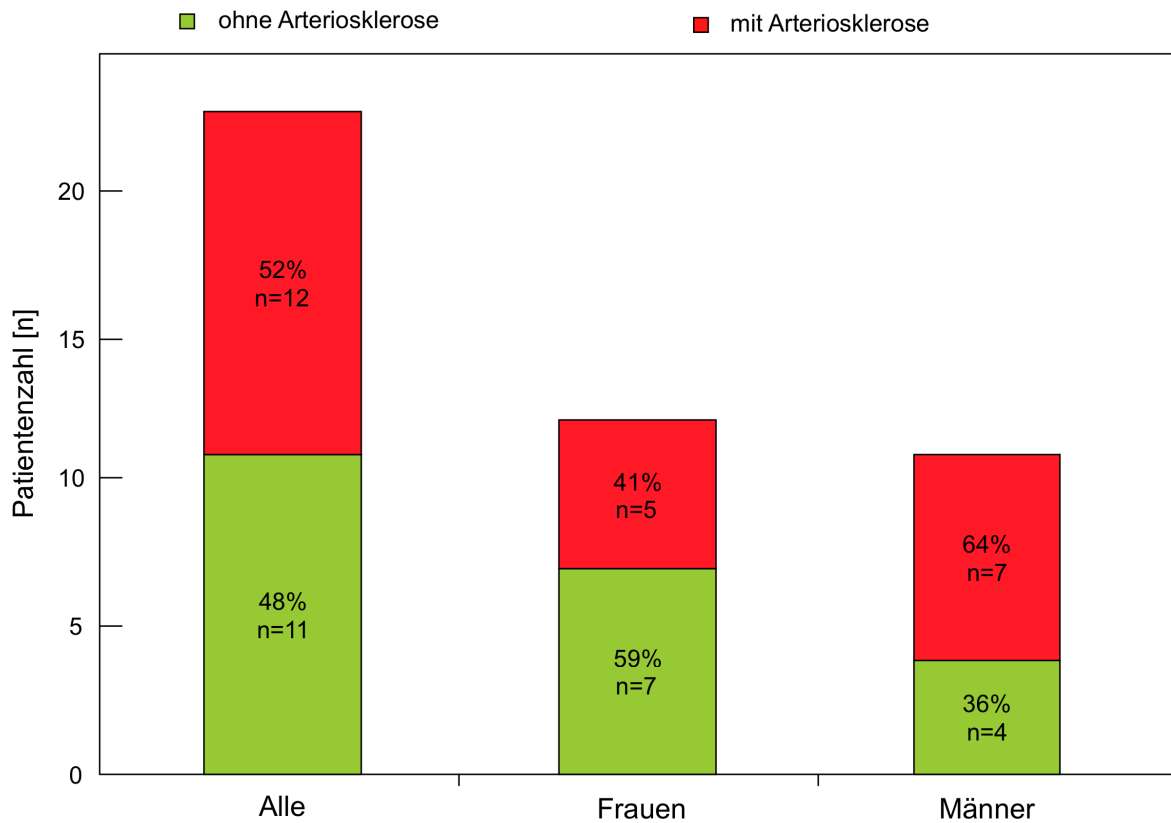
Abbildung 20. Prozentuale Darstellung des Koronarstenosegrades von Spendern in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen zum Zeitpunkt der HTX.



Darstellung des Stenosegrades für beide Geschlechter (Alle, n=19). 42% hatten eine Stenose. Der Anteil der niedriggradigen Stenosen an allen Stenosen betrug 50% (n=4, entspricht „Alle“ gelber Balken, 21%). Der Anteil der mittel- und hochgradigen Stenosen wies je 25% (n=2, oranger und roter Balken) auf. Die arteriosklerotisch veränderten Frauenherzen (n=10) wiesen je 33% (n=1) unter 50%-ige, 50 – 75%-ige und über 75%-ige Stenosen auf. Die männlichen Spenderherzen (n=9) hatten in 60% (n=3) eine niedriggradige, in 20% (n=1) eine mittelgradige und in den restlichen 20% (n=1) eine hochgradige Stenose. Es bestand jedoch keine Signifikanz für die bei männlichen Spenderherzen häufiger auftretende Arteriosklerose (p=0,33).

Abbildungen

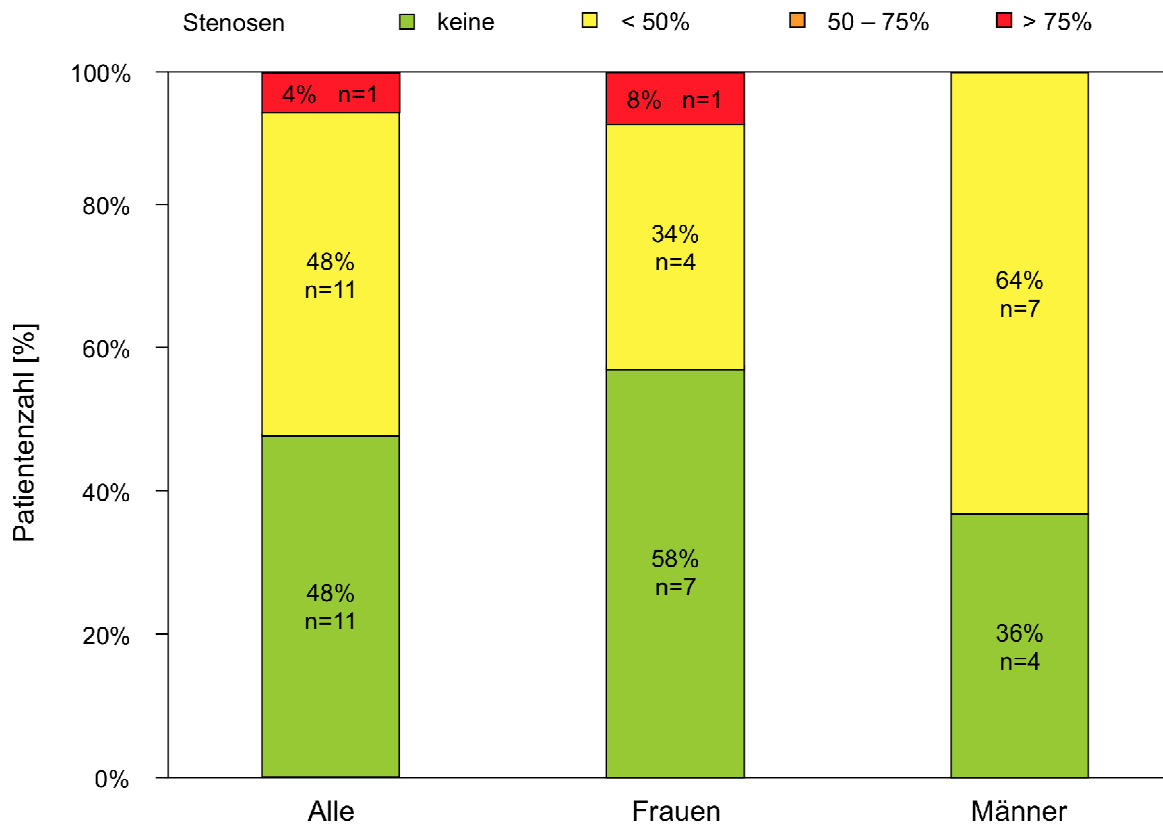
Abbildung 21. Arteriosklerosehäufigkeit in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach HTX.



In der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zeigten bei der Kontrolluntersuchung 48% (n=11) der Herzen keine Auffälligkeiten und 52% (n=12) eine Arteriosklerose. Die weiblichen Spenderherzen waren in 59% (n=7) arteriosklerosefrei, die restlichen 41% (n=5) nicht. Bei den männlichen Spenderherzen waren 37% (n=4) arteriosklerosefrei, 63% (n=7) nicht.

Abbildungen

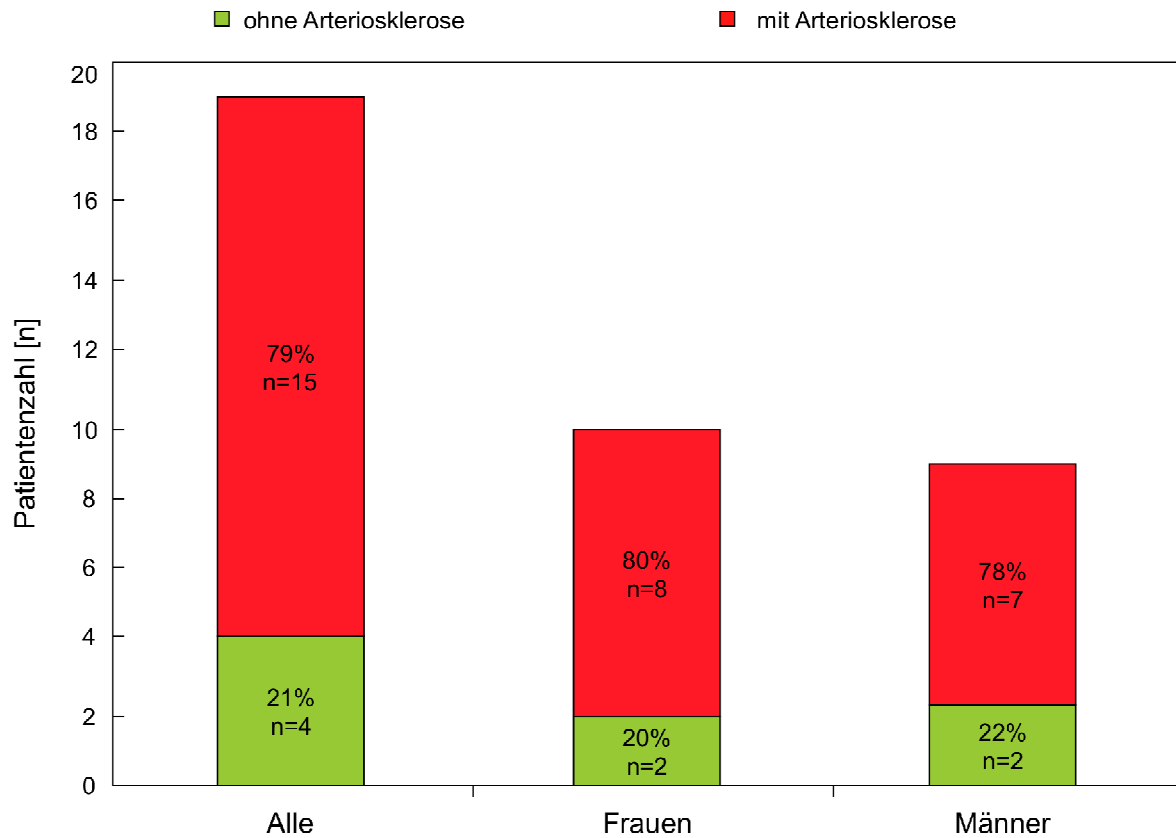
Abbildung 22. Prozentuale Darstellung der Koronarstenosen der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach HTX.



Es werden die Stenosegrade der 40 bis 49-jährigen Altersgruppe gezeigt. Sichtbar ist, dass die betroffenen Spenderherzen in 48% (n=11) der Fälle niedriggradige und in 4% (n=1) eine hochgradige Stenose hatten. Mittelgradige Stenosen gab es in dieser Altersgruppe nicht. Nach Geschlechtern getrennt zeigte sich, dass die hochgradige Stenose in einem weiblichen Spenderherz vorhanden war und 20% der sklerotisch veränderten Herzen ausmachte. Die restlichen 80% (n=4) der sklerotisch veränderten Frauenherzen, so wie alle betroffenen Männerherzen (n=7), zeigten niedriggradige Stenosen. (Bei n=1 für hochgradige Stenosen wurde keine Statistik berechnet).

Abbildungen

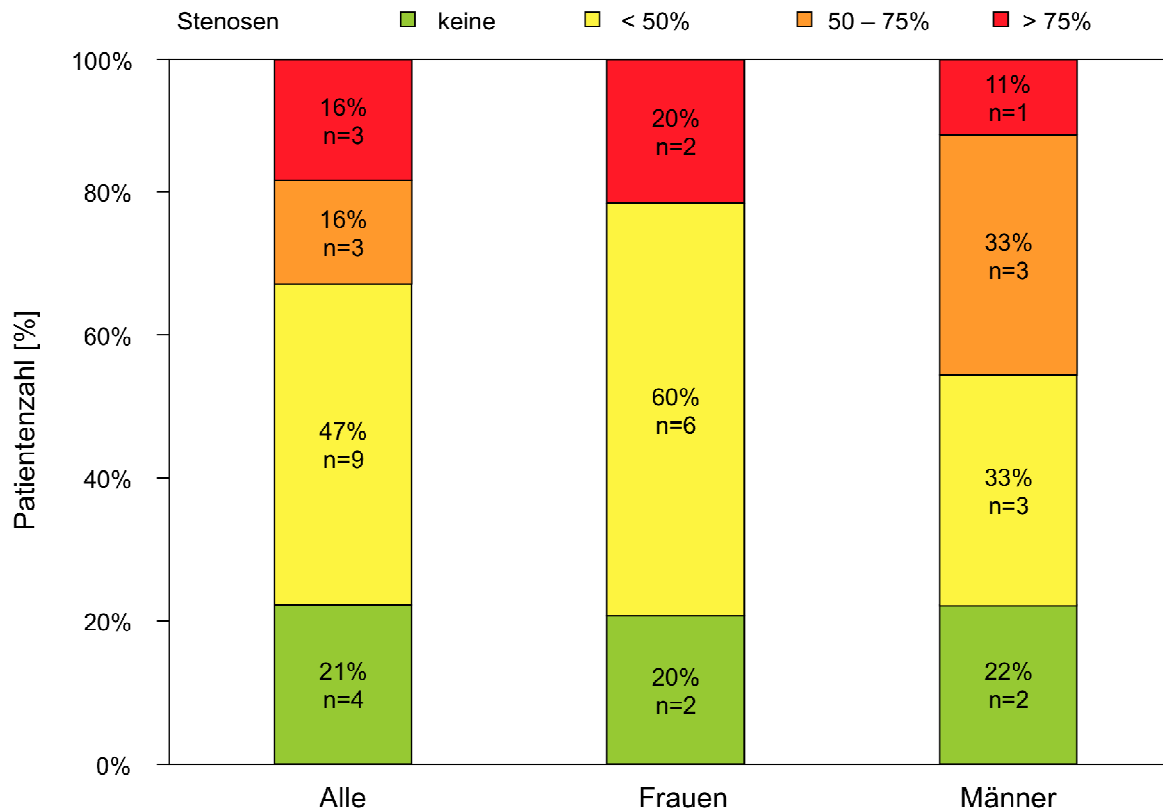
Abbildung 23. Arteriosklerosehäufigkeit in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach HTX.



Es wird die Häufigkeit der Arteriosklerose in der 50 bis 65-jährigen Altersgruppe gezeigt. Deutlich sichtbar ist, dass mehr als zwei Drittel der Herzen arteriosklerotische Veränderungen nach HTX hatten. Insgesamt hatten 21% der Herzen (n=4) keine und 79% (n=15) eine Arteriosklerose. Davon waren in der weiblichen Gruppe 20% (n=2) sklerosefrei und 80% (n=8) nicht. Bei den männlichen Herzen hatten 22% (n=2) keine und 78% (n=7) eine Arteriosklerose. Zwischen männlichen und weiblichen 50 bis 65-jährigen Spenderherzen bestand kein Unterschied in der Arteriosklerosehäufigkeit (χ^2 -Test p=0,82).

Abbildungen

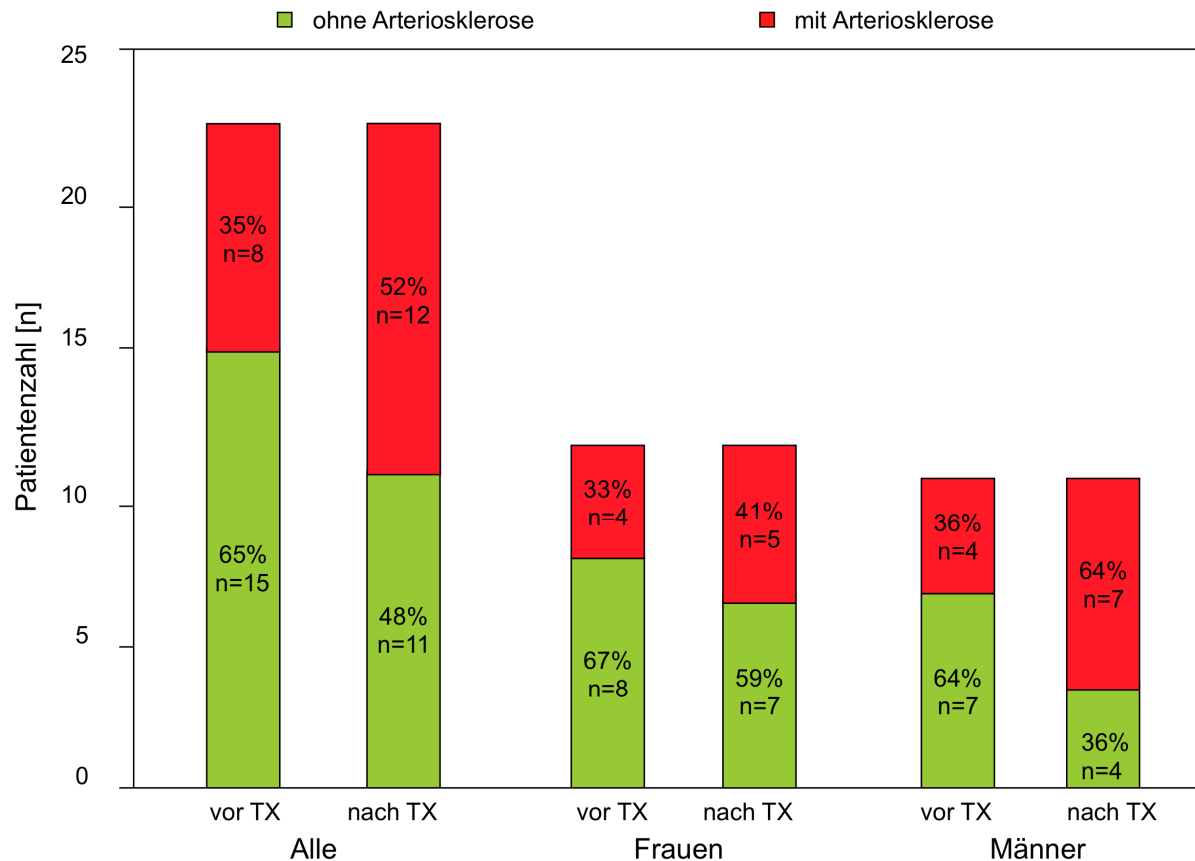
Abbildung 24. Prozentuale Darstellung der Koronarstenosen in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach HTX.



Die detaillierte Darstellung des Stenosegrades in dieser Altersgruppe zeigte, dass 60% (n=9) der arteriosklerotisch betroffenen Spenderherzen (n=15 entspricht 100% Betroffene) eine niedrig-, 20% (n=3) eine mittel- und weitere 20% (n=3) eine hochgradige Stenose hatten. Die betroffenen weiblichen Spenderherzen wiesen in 75% (n=6) eine niedrig- und die restlichen 25% (n=2) eine hochgradige Stenose auf. Mittelgradige Stenosen waren nicht vorhanden. Bei den männlichen Spenderherzen lag in 43% (n=3) eine niedrig- und, genau so häufig, eine mittelgradige Stenose vor. Die restlichen 14% (n=1) hatten eine hochgradige Stenose. (Bei n=1 in einem Feld wurde keine Statistik berechnet).

Abbildungen

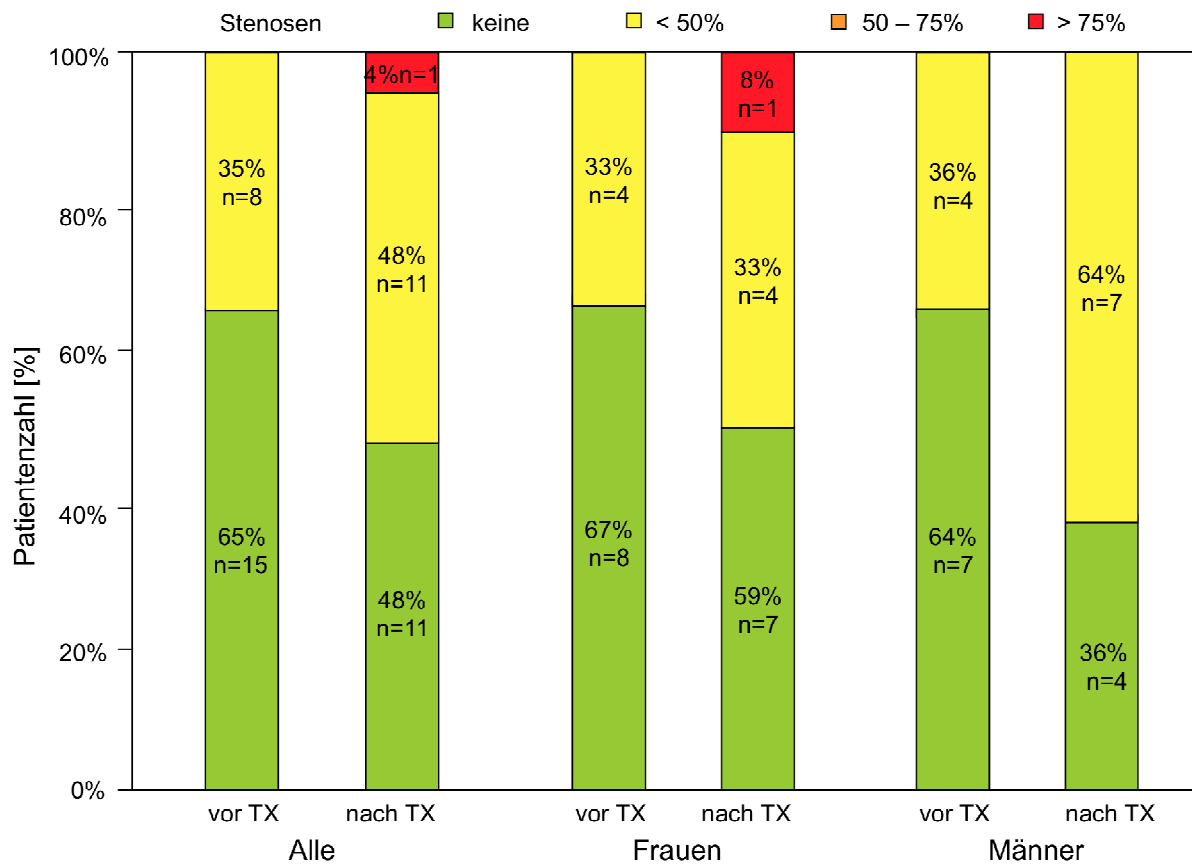
Abbildung 25. Vergleich der Arterioskleroseentwicklung in der Altersgruppe der 40 bis 49 -Jährigen vor und nach HTX.



Sichtbar ist in der Gruppe aller Herzen eine Zunahme der Arteriosklerose um 17% (n=4) von 35% (n=8) auf 52% (n=12). Die Zunahme ist statistisch nicht signifikant (p=0,60). In der weiblichen Gruppe nahm die Häufigkeit von 33% (n=4) auf 41% (n=5) um einen Fall (8%) zu. In der männlichen Gruppe war diese Zunahme mit 32% (n=3) deutlicher. Sie stieg von 36% (n=4) auf 64% (n=7). Die Progredienz der Arteriosklerose war in den männlichen Spenderherzen ausgeprägter. Das Verhältnis von gesunden zu arteriosklerotisch veränderten Herzen drehte sich nach HTX um.

Abbildungen

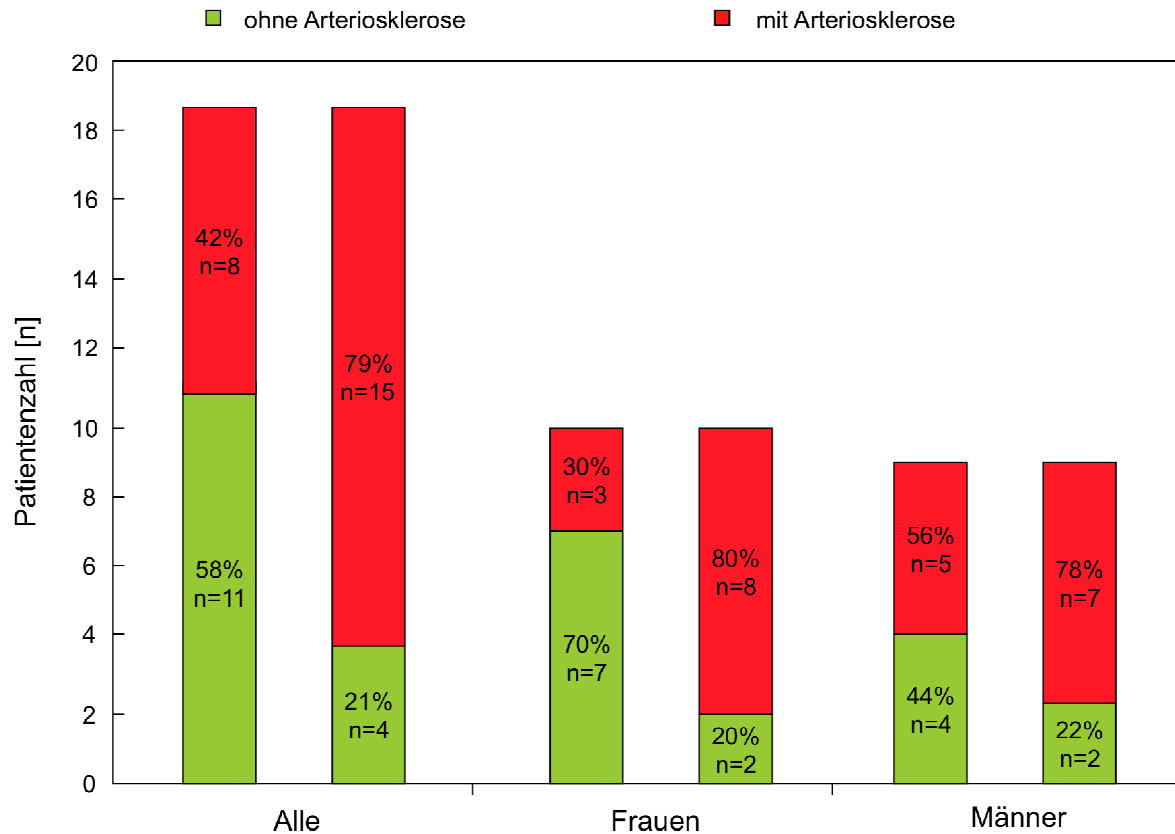
Abbildung 26. Vergleich der Stenosenentwicklung in der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen vor und nach HTX.



Sichtbar ist, dass die Arteriosklerosehäufigkeit zunahm, so in der Frauengruppe um 9%. Der Schweregrad der Stenose nahm in dieser Gruppe in einem Fall zu. Das betroffene Herz entwickelte eine hochgradige Stenose. Obwohl die Anzahl der betroffenen männlichen Spenderherzen dreimal mehr als in der Frauengruppe zunahm (28%), blieb der Stenosegrad niedrig. (Bei n=1 in einem Feld wurde keine Statistik berechnet).

Abbildungen

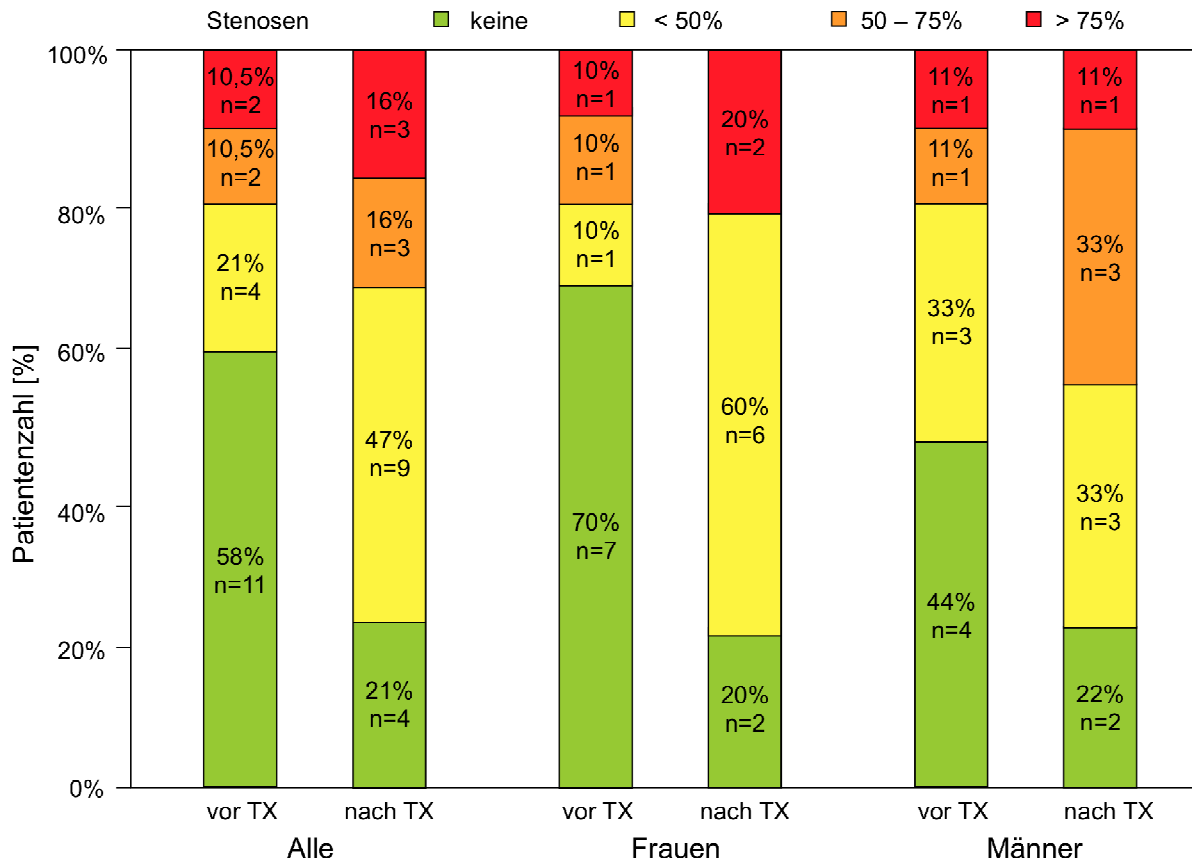
Abbildung 27. Vergleich der Arterioskleroseentwicklung in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen vor und nach HTX.



Spenderherzen der Altersgruppe der 50 bis 65-jährigen zeigten ein ausgeprägteres Fortschreiten der Arteriosklerose als die 40 bis 49-Jährigen. Von 42% (n=8) der Spenderherzen die zum Entnahmezeitpunkt eine Arteriosklerose aufwiesen, stieg die Anzahl zum Kontrollzeitpunkt mit 37% (n=7) auf fast das Doppelte 79% (n=15) an. Die Ausgangssituation war für die weiblichen Herzen mit einer Arteriosklerosehäufigkeit von 30% besser als die der männlichen Herzen (56%). Dabei war die Zunahme der Arteriosklerose in der weiblichen Gruppe mit 50% höher als in der männlichen (22%). Somit erreichten beide Geschlechter zum Kontrollzeitpunkt eine vergleichbare Arteriosklerosehäufigkeit (Frauen 80%, Männer 78%). Der Vorteil der weiblichen Gruppe zum Entnahmezeitpunkt bestand nach HTX nicht mehr.

Abbildungen

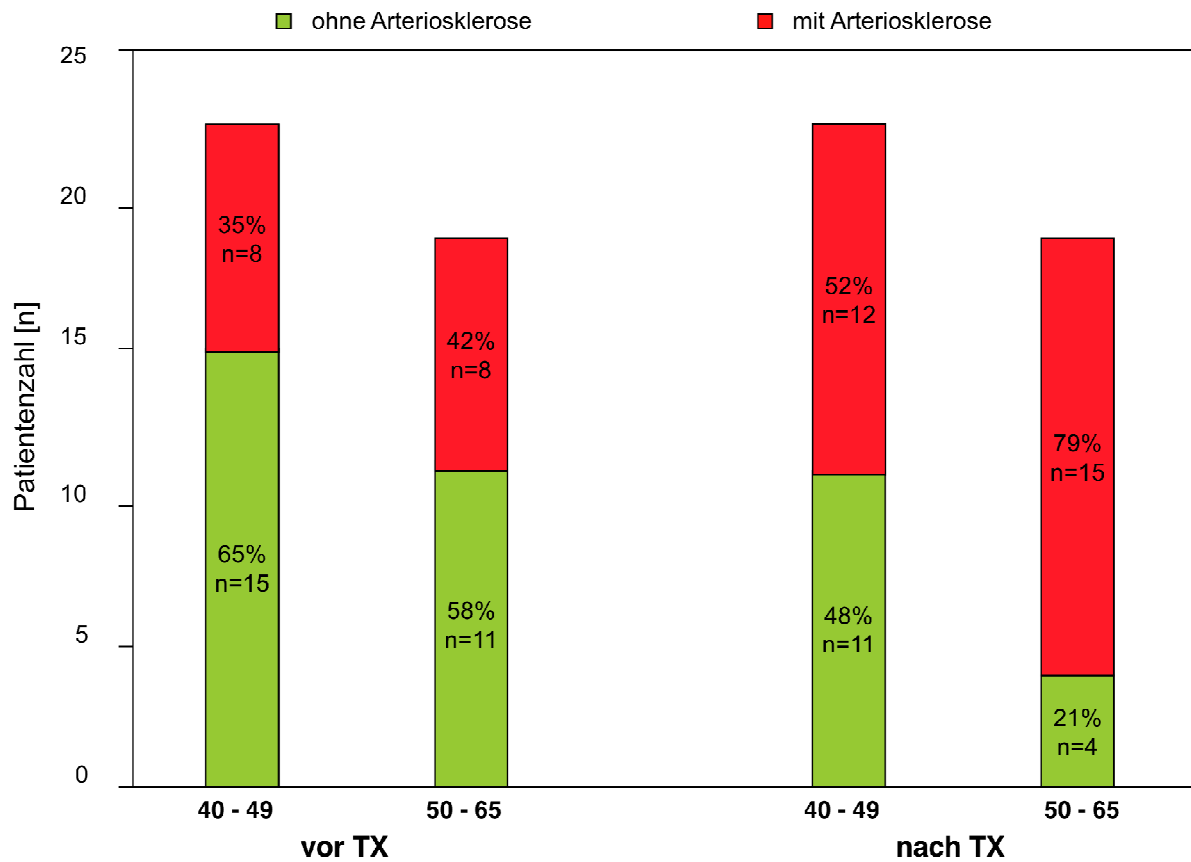
Abbildung 28. Vergleich der Stenoseentwicklung in der Altersgruppe der 50 bis 65-Jährigen vor und nach HTX.



Die Häufigkeit der niedriggradigen Stenosen bei 50 bis 65-Jährigen verdoppelte sich nach HTX. Die Anzahl der Fälle mit mittel- und hochgradigen Stenosen verzeichnete einen Zuwachs von je einem Fall pro Stenosegrad. Nach HTX betrug bei Frauen der Anteil an niedrig- und mittelgradigen Stenosen 75%, bei Männern 85% (von allen Stenosen). Bei den weiblichen Spenderherzen nahmen die niedriggradigen Stenosen um 42% (n=5) zu. In dieser Gruppe gab es nach HTX keine mittelgradigen Stenosen mehr. Die hochgradigen Stenosen nahmen ebenfalls um einen Fall zu. Bei den männlichen Spenderherzen mit niedriggradigen Stenosen zeigte sich eine gleichbleibende Anzahl von drei Fällen vor und nach HTX. Die Anzahl der mittelgradigen Stenosen stiegen um zwei Fälle, von n=1 (11%) auf n=3 (33%). Die hochgradigen Stenosen blieben mit einem Fall vor und nach HTX unverändert.

Abbildungen

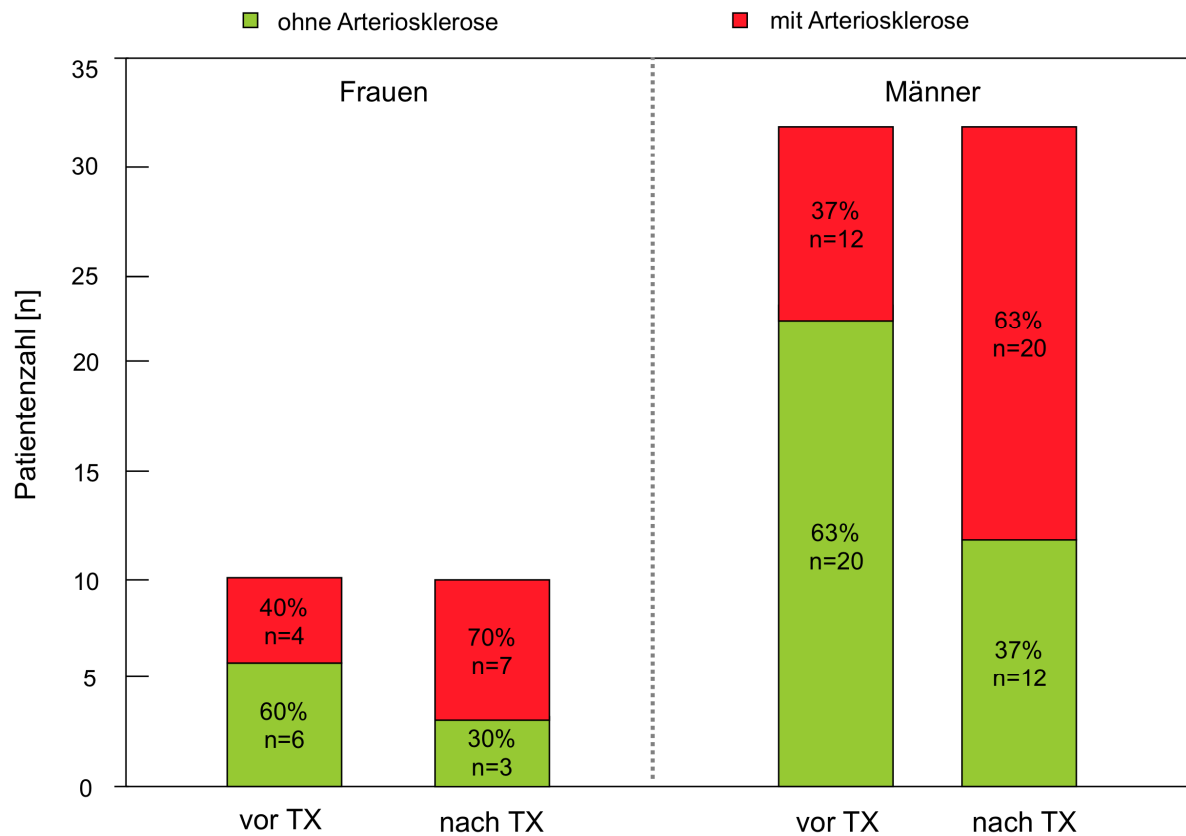
Abbildung 29. Arteriosklerosehäufigkeit in den beiden Altersgruppen vor und nach HTX, ohne die Betrachtung des Geschlechts.



Die beiden Altersgruppen wiesen zum Entnahmezeitpunkt eine ähnliche Anzahl an gesunden bzw. arteriosklerotisch veränderten Herzen auf. In der älteren (50 bis 65-Jährigen) Spendergruppe zeigte sich aber nach der HTX eine drastischere Zunahme, fast Verdoppelung, der Arteriosklerosehäufigkeit im Vergleich zu den jüngeren 40 bis 65-Jährigen. Somit wurde die Erwartung bestätigt.

Abbildungen

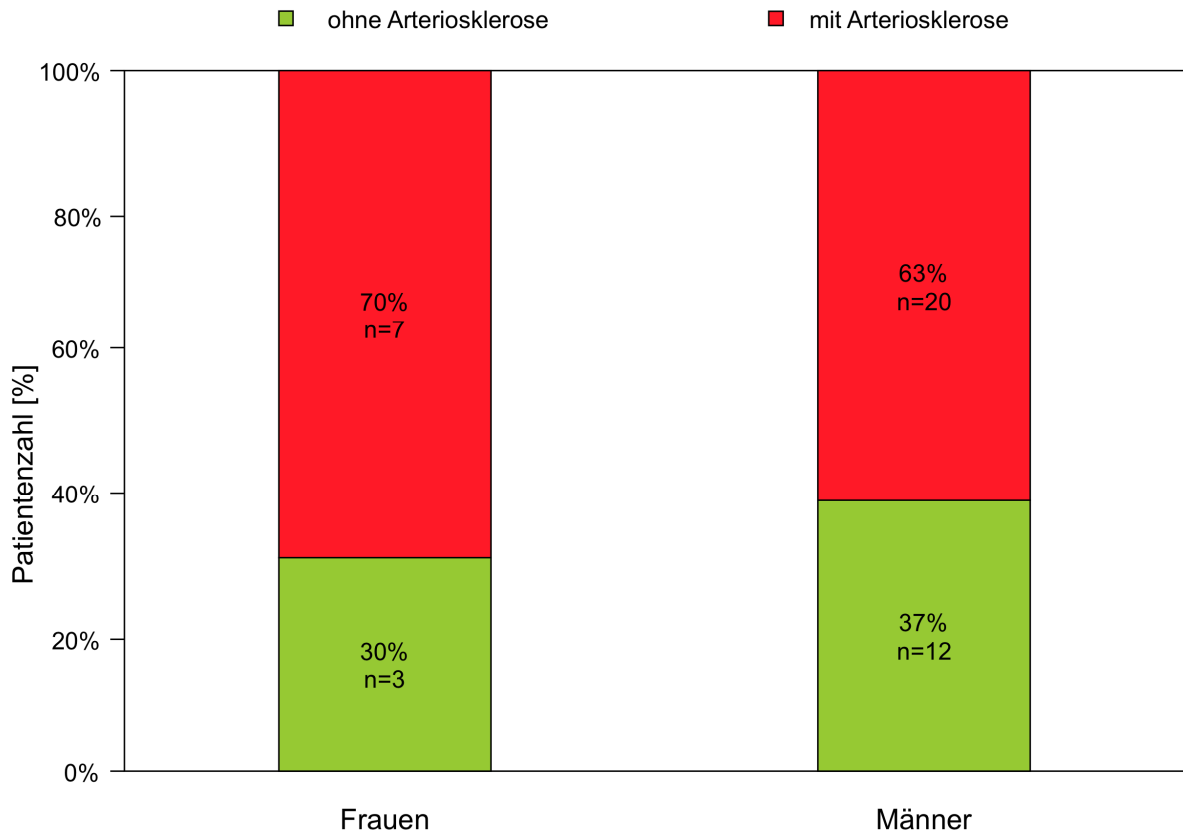
Abbildung 30. Entwicklung der Arteriosklerose der Spenderherzen aus Sicht der Empfänger vor und nach HTX.



Aus der Empfängersicht dargestellte Entwicklung der Arteriosklerose für beide Geschlechter. Aus der weiblichen Empfängergruppe (n=10) erhielten sechs Frauen Spenderherzen ohne und vier mit Arteriosklerose. Bei der größeren männlichen Empfängergruppe (n=32) waren es 20 Empfänger (63%), die Spenderherzen mit unauffälligen Koronargefäßen erhielten. Die restlichen 12 Patienten (37%) erhielten atherosklerotisch veränderte Spenderherzen. Zum Kontrollzeitpunkt nach HTX war die Koronarsklerose bei weiblichen Empfängern um drei Fälle (auf insgesamt n=7, 70%) und bei männlichen Empfängern um acht Fälle (auf insgesamt n=20, 63%) gestiegen. Sichtbar ist für beide Geschlechter, dass sich das vor HTX bestehende Verhältnis von gesunden zu arteriosklerotisch veränderten Herzen nach HTX umgekehrt hatte.

Abbildungen

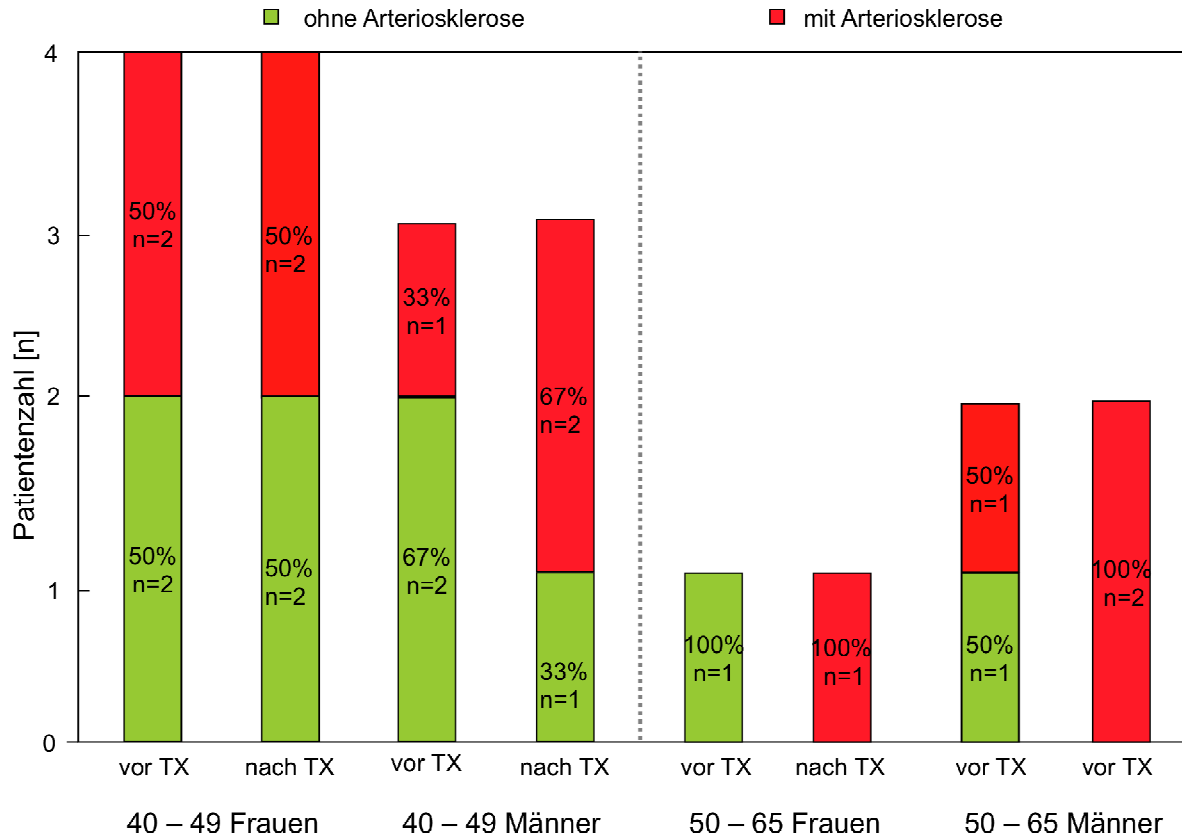
Abbildung 31. Vergleich der Arteriosklerose von Spenderherzen in weiblichen und männlichen Empfängern nach HTX.



Die prozentuale Darstellung der Arteriosklerose nach HTX zeigt, dass sich beide Empfängergeschlechter in ihrer Arteriosklerosehäufigkeit nicht unterscheiden.

Abbildungen

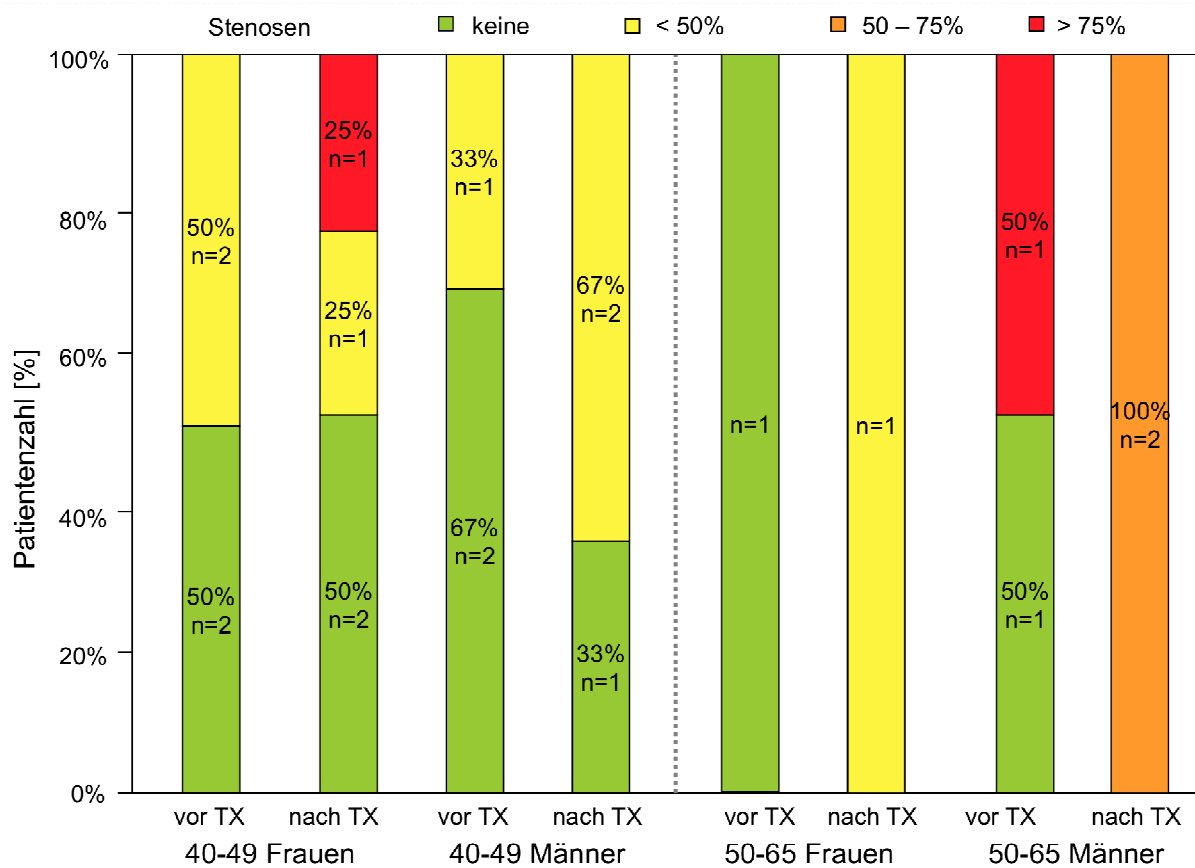
Abbildung 32. Vergleich der Arteriosklerose von Spenderherzen in weiblichen Empfängern in beiden Altersgruppen vor und nach HTX.



Die weibliche Empfängergruppe erhielt vier 40 bis 49-jährige Frauenspenderherzen. Davon hatten zum Explantationszeitpunkt zwei Herzen eine, und zwei keine Arteriosklerose. Diese Konstellation blieb bei der Kontrolluntersuchung nach HTX unverändert. In weiblichen Empfängern verschlechterten sich somit jüngere, weibliche Spenderherzen nicht. Aus der gleichen Altersgruppe erhielten die Empfängerinnen drei Männerherzen. Vor HTX waren davon zwei arteriosklerosefrei, das dritte nicht. Nach HTX nahm die Arteriosklerosehäufigkeit um einen Fall zu. Aus der Gruppe der 50 bis 65-Jährigen erhielten die Empfängerinnen ein weibliches und zwei männliche Herzen. Das weibliche war vor HTX unauffällig, nach HTX nicht. Von den zwei männlichen hatte zum HTX-Zeitpunkt das eine Herz keine und das andere eine Arteriosklerose. Nach HTX waren beide verändert. Das heißt, dass sich in weiblichen Empfängern, bis auf 40 bis 49-jährige weibliche Spenderherzen, die Häufigkeit der Arteriosklerose in den anderen Gruppen zunahm.

Abbildungen

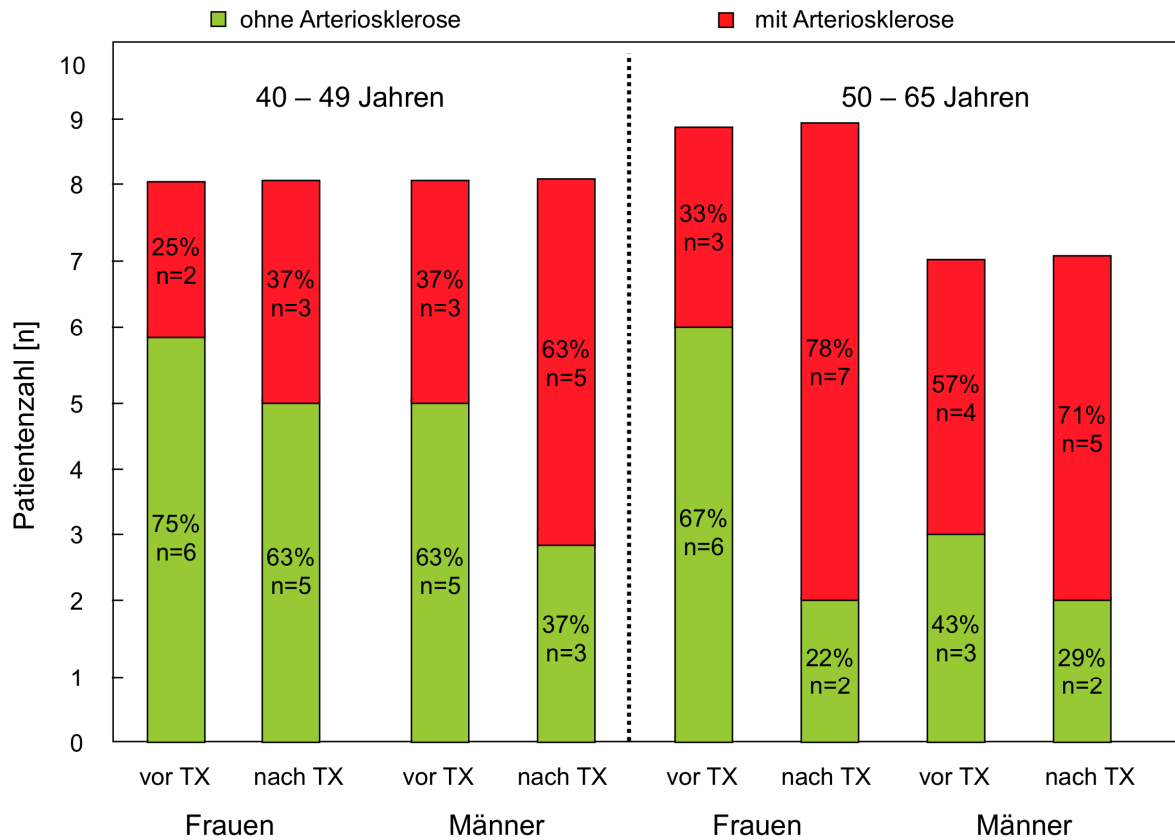
Abbildung 33. Vergleich der Koronarstenosen in weiblichen Empfängern in beiden Altersgruppen vor und nach HTX.



Die zwei Frauenherzen aus der 40 bis 49-jährigen Spendergruppe, die vor HTX eine Arteriosklerose hatten, wiesen niedriggradige Stenosen auf. Nach HTX verschlechterte sich eines der Herzen und entwickelte eine hochgradige Stenose. Obwohl die Häufigkeit der Arteriosklerose bei männlichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe zunahm, blieb der Stenosengrad niedrig. Bei der Analyse der 50 bis 65-jährigen Spenderherzen zeigte sich, dass ein weibliches Spenderherz, das vor der HTX unauffällig war, eine niedriggradige Stenose entwickelte. Bei den zwei männlichen Herzen, von denen vor HTX das eine unauffällig und das andere eine hochgradige Stenose hatte, verschlechterte sich das erste und verbesserte sich das zweite. Beide entwickelten mittelgradige Stenosen. Im Unterschied zu Abbildung 32 ist nun sichtbar, dass in der 40 bis 49-jährigen weiblichen Spendergruppe ebenfalls eine Verschlechterung eintrat. Ein Spenderherz entwickelte eine hochgradige Stenose. Somit verschlechterten sich in weiblichen Empfängern die Spenderherzen aller Gruppen.

Abbildungen

Abbildung 34. Vergleich der Arteriosklerose von Spenderherzen in männlichen Empfängern in beiden Altersgruppen vor und nach HTX.

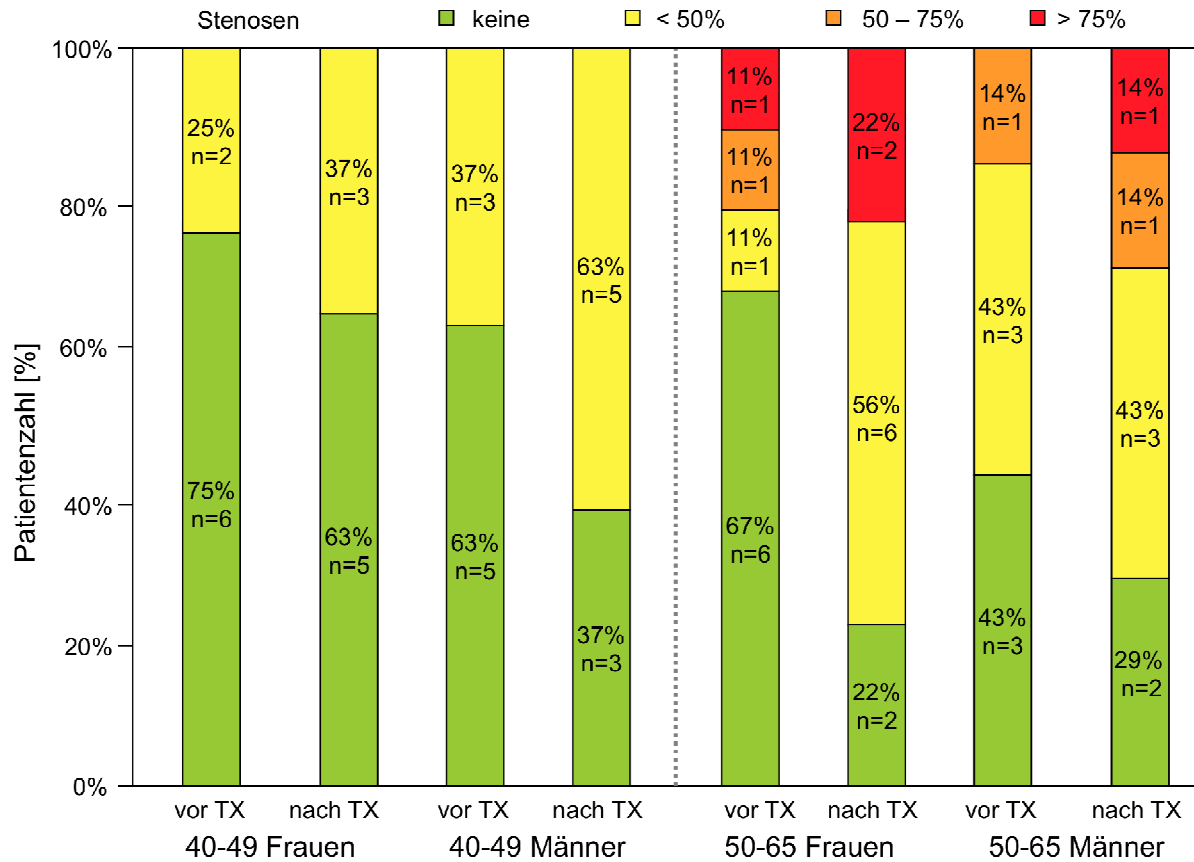


Die männlichen Empfänger erhielten aus der Altersgruppe der 40 bis 49-jährigen Spender insgesamt 16 Herzen. Acht davon stammten von weiblichen und acht aus männlichen Spendern. Bei den weiblichen Herzen hatten zum Entnahmezeitpunkt zwei Fälle (25%) eine Arteriosklerose, die restlichen sechs Spenderherzen (75%) waren sklerosefrei. Bei der Kontrolluntersuchung nach HTX zeigte sich eine Zunahme der Arteriosklerose um einen Fall (12%) von zwei (25%) auf drei (37%) Fälle. Bei den männlichen Herzen waren vor HTX drei Herzen (37%) arteriosklerotisch verändert. Die restlichen fünf (63%) waren unauffällig. Nach HTX waren es fünf Herzen mit und drei ohne Arteriosklerose. Es gab also eine Zunahme der Koronarsklerose um zwei Fälle (25%). Sichtbar ist, dass in allen Gruppen die Arteriosklerosehäufigkeit zunahm.

Die Arteriosklerosehäufigkeit nahm in folgender Reihenfolge zu: 1) 40 bis 49-jährige Frauen, 2) 50 bis 65-jährige Männer (die jedoch mit 57% Arteriosklerosehäufigkeit starteten), 3) 40 bis 49-jährige Männer, 4) 50 bis 65-jährige Frauen.

Abbildungen

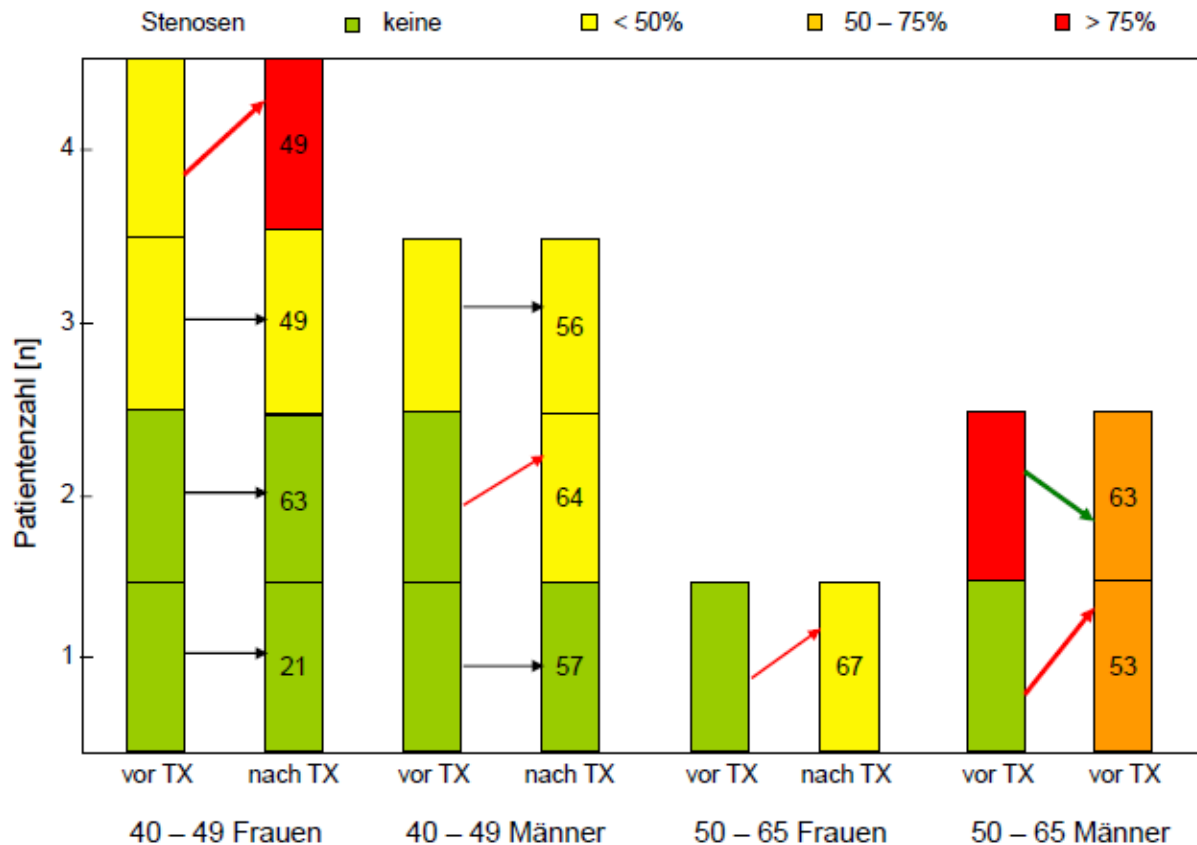
Abbildung 35. Vergleich der Koronarstenosen in männlichen Empfängern in beiden Altersgruppen vor und nach HTX.



Die arteriosklerotisch veränderten Spenderherzen aus der jüngeren Altersgruppe wiesen geschlechtsunabhängig, sowohl vor als auch nach HTX, nur niedriggradige Stenosen auf. Bei den Spenderherzen aus der älteren Altersgruppe war das Bild nicht so homogen. Die drei vor HTX auffälligen Frauenherzen waren je niedrig-, mittel- und hochgradig verändert. Bei der Kontrolle nach HTX (n=7) hatten fünf Herzen (71%) eine niedrig- und zwei (28%) eine hochgradige Stenose. Bei den männlichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe zeigten die vier zum Entnahmezeitpunkt arteriosklerotisch veränderten Spenderherzen in drei Fällen eine niedrig- und in einem weiteren Fall eine mittelgradige Stenose. Nach HTX blieb diese Anzahl (niedrig- n=3 und mittelgradig n=1) stabil. Zusätzlich hatte sich jedoch in einem Fall eine hochgradige Stenose gebildet. Somit nahm in allen vier Spendergruppen die Häufigkeit der Arteriosklerose zu. Bei den 50 bis 65-Jährigen nahm jedoch auch der Grad der Stenose zu.

Abbildungen

Abbildung 36. Darstellung der Arterioskleroseentwicklung aus Sicht der einzelnen weiblichen Empfänger.



Jedes Kästchen stellt einen einzelnen Fall dar. Die Farben der ersten Säulen zeigen den Zustand der Koronarien vor HTX. Die zweite Säule zeigt den Stenosegrad der Koronarien zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach HTX. Die Zahl in den Kästchen der zweiten Säulen ist das Empfängeralter (Spenderalter ist festgelegt und durch die Altersgruppenaufteilung ersichtlich). Die Pfeile stellen die Entwicklung der Stenosen in den einzelnen Fällen dar: schwarzer Pfeil – keine Veränderung, rot – Verschlechterung und grün – Verbesserung des Koronarzustandes.

Der Zustand von drei der vier weiblichen Spenderherzen aus der Altersgruppe der 40 bis 49-Jährigen veränderte sich nicht. In einem Fall entwickelte sich aus einer niedriggradigen eine hochgradige Stenose. Die Empfängerin (49 J.) war aus der gleichen Altersgruppe wie die Spenderin. Alle drei männlichen Spenderherzen aus dieser Altersgruppe wurden in ältere Empfängerinnen transplantiert. Dabei blieb der Zustand der Koronararterien in zwei Fällen unverändert. Ein Fall verschlechterte sich von einem unauffälligen Befund zu einer niedriggradigen Stenose.

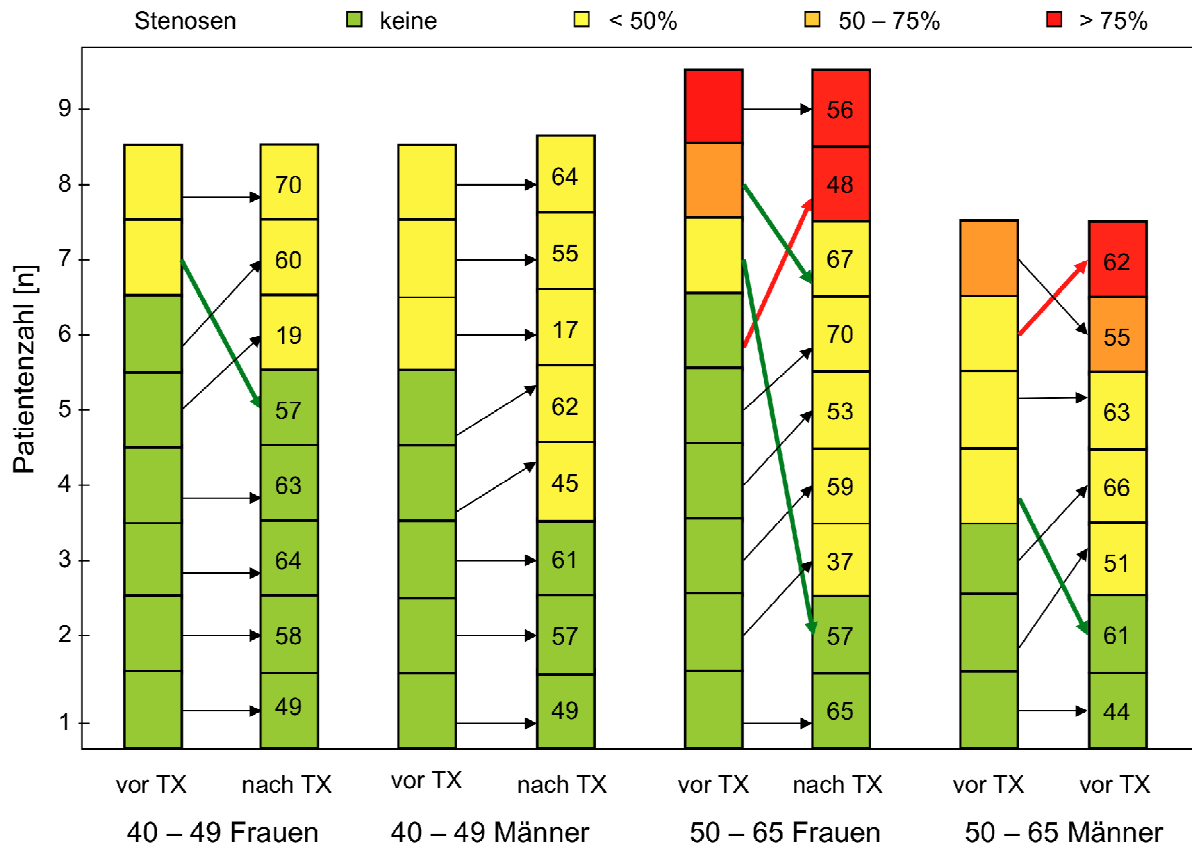
Abbildungen

Drei Spenderherzen stammten aus der älteren Altersgruppe (50 bis 65-Jährigen, ein Frauen- und zwei Männerherzen). Das weibliche Spenderherz entwickelte eine niedriggradige Stenose. Die männlichen Herzen zeigten in einem Fall eine Verbesserung, im Zweiten eine Verschlechterung. Beide entwickelten mittelgradige Stenosen.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass sich in den zehn weiblichen Empfängern fünf Fälle nicht veränderten, vier sich verschlechterten und nur einer sich verbesserte (Verhältnis Verschlechterung zu Verbesserung ist 4:1).

Abbildungen

Abbildung 37. Darstellung der Arterioskleroseentwicklung aus Sicht der einzelnen männlichen Empfänger.



Jedes Kästchen stellt einen einzelnen Fall dar. Die Farben der ersten Säulen zeigen den Zustand der Koronarien vor HTX. Die zweite Säule zeigt den Stenosengrad der Koronarien zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach HTX. Die Zahl in den Kästchen der zweiten Säulen ist das Empfängeralter (Spenderalter ist festgelegt und durch die Altersgruppenaufteilung ersichtlich). Die Pfeile stellen die Entwicklung der Stenosen in den einzelnen Fällen dar: schwarzer Pfeil – keine Veränderung, rot – Verschlechterung und grün – Verbesserung des Koronarzustandes.

In der Gruppe der 40 bis 49-Jährigen befanden sich gleich viele Spender wie in der Gruppe der 50 bis 65-jährigen Spender (n jeweils 16).

Die männlichen und weiblichen Spenderherzen aus der jüngeren Gruppe (40 bis 49-jährigen) zeigten mehrheitlich keine Veränderung des Koronarzustandes (n=11 von insgesamt 16). Vier der Herzen (je zwei pro Geschlecht) verschlechterten sich zu einer niedriggradigen Stenose. Ein Fall aus der Frauenspendergruppe verbesserte sich.

Abbildungen

In der älteren (50 bis 65-jährigen) Empfängergruppe veränderten sich die Koronarbefunde in fünf Fällen nicht (zwei weibliche, drei männliche). In acht Fällen trat eine Verschlechterung ein (fünf weibliche, drei männliche). In drei Fällen traten Verbesserungen ein (ein weiblicher, zwei männliche).

Zusammenfassend wird festgestellt, dass sich in den 32 männlichen Empfängern 16 Fälle nicht veränderten, sich zwölf verschlechterten und sich vier verbesserten (Verhältnis Verschlechterung zu Verbesserung ist 3:1). Von den zwölf Verschlechterungen traten acht in der älteren Gruppe auf. Von den vier Verbesserungen traten drei in der älteren Gruppe auf.

Die meisten Verschlechterungen traten auf, wenn 50 bis 65-jährige weibliche Spenderherzen in männliche Empfänger transplantiert wurden.

12 Literatur

1. Carrel, A. and C.C. Guthrie, *Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. 1906 [classical article]*. Yale J Biol Med, 2001. **74**(4): p. 243-7.
2. Carrel, A. and C.C. Guthrie, *Functions of a Transplanted Kidney*. Science, 1905. **22**(563): p. 473.
3. Hamilton, D.N. and W.A. Reid, Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. Surg Gynecol Obstet, 1984. **159**(3): p. 289-94.
4. Harrison, J.H., J.P. Merrill, and J.E. Murray, *Renal homotransplantation in identical twins*. Surg Forum, 1956. **6**: p. 432-6.
5. Hardy, J.D. and F. Alicant, *Lung transplantation*. Adv Surg, 1966. **2**: p. 235-64.
6. Hardy, J.D., S. Eraslan, and W.R. Webb, *Transplantation of the Lung*. Ann Surg, 1964. **160**: p. 440-8.
7. Kelly, W.D., et al., *Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy*. Surgery, 1967. **61**(6): p. 827-37.
8. Barnard, C.N., *The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town*. S Afr Med J, 1967. **41**(48): p. 1271-4.
9. Böttcher, W., Merckle, F., Weitkemper, H., *Historische Entwicklung der künstlichen Stimulation des Herzens*. Z Herz- Thorax- Gefäßchir, 2003. **17**: p. 24-34.
10. Linhardt, R., *Heparin: An important drug enters its seventh decade*. Chem. Indust., 1991. **2**: p. 45-50.
11. Jorpes, E., *The chemistry of heparin*. Biochem J, 1935. **29**(8): p. 1817-30.
12. Boettcher, W., F. Merkle, and H.H. Weitkemper, *History of extracorporeal circulation: the conceptional and developmental period*. J Extra Corpor Technol, 2003. **35**(3): p. 172-83.
13. Gibbon, J.H., Jr., *The development of the heart-lung apparatus*. Rev Surg, 1970. **27**(4): p. 231-44.
14. Collins, G.M., M. Bravo-Shugarman, and P.I. Terasaki, *Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage*. Lancet, 1969. **2**(7632): p. 1219-22.

Literatur

15. Collins, G.M., et al., *Kidney preservation for transplantation. I. Twelve-hour storage in rabbits*. Transplant Proc, 1969. **1**(3): p. 801-7.
16. Dausset, J., *The challenge of the early days of human histocompatibility*. Immunogenetics, 1980. **10**(1): p. 1-5.
17. Wüthrich, R., *Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung*. 1991, Berlin Heidelberg New York: Springer.
18. Shackman, R., *The story of kidney transplantation*. Br Med J, 1966. **1**(5500): p. 1379-83.
19. Borel, J.F. and Z.L. Kis, *The discovery and development of cyclosporine (Sandimmune)*. Transplant Proc, 1991. **23**(2): p. 1867-74.
20. Mehra, M., West, L.J., ed. *History of International Heart and Lung Transplantation*. ISHLT Monograph Series, ed. J.K. Kirklin. 2010, Elsevier: New York. 324.
21. Carrel, A. and C.C. Guthrie, *The Transplantation of veins and organs*. Am J Med, 1905. **10**: p. 1105.
22. Carrel, A., *The surgery of blood vessels*. John Hopkins Hosp Bull, 1907. **18**: p. 18.
23. Mann, F.C., et al., *Transplantation of the intact mammalian heart*. Arch. Surg., 1933. **26**: p. 219-224.
24. Baumgartner, W.A., et al., *Cardiac homotransplantation*. Curr Probl Surg, 1979. **16**(9): p. 1-61.
25. Konstantinov, I.E., *At the cutting edge of the impossible: a tribute to Vladimir P. Demikhov*. Tex Heart Inst J, 2009. **36**(5): p. 453-8.
26. Shumway, N.E. and R.R. Lower, *Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest*. Surg Forum, 1960. **10**: p. 563-6.
27. Goldberg, M., E. Berman, and L. Akman, *Homologous Transplantation of the Canine Heart*. Journal of The International Collage of Surgeons, 1958: p. 575-586.
28. Lower, R.R. and N.E. Shumway, *Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart*. Surg Forum, 1960. **11**: p. 18-9.
29. Hurley, E.J., et al., *An approach to extracorporeal surgery of the heart*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1962. **44**: p. 776-84.
30. Hurley, E.J., et al., *Isotopic replacement of the totally excised canine heart*. J Surg Res, 1962. **2**: p. 90-4.

Literatur

31. Lower, R.R., R.C. Stofor, and N.E. Shumway, *Homovital transplantation of the heart*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1961. **41**: p. 196-204.
32. Lower, R.R., E. Dong, Jr., and N.E. Shumway, *Long-Term Survival of Cardiac Homografts*. Surgery, 1965. **58**: p. 110-9.
33. Stinson, E.B., et al., *Initial clinical experience with heart transplantation*. Am J Cardiol, 1968. **22**(6): p. 791-803.
34. Stinson, E.B., et al., *Cardiac transplantation in man. I. Early rejection*. Jama, 1969. **207**(12): p. 2233-47.
35. Hardy, J.D., et al., *Heart Transplantation in Man. Developmental Studies and Report of a Case*. Jama, 1964. **188**: p. 1132-40.
36. Hardy, J.D. and C.M. Chavez, *The first heart transplant in man: historical reexamination of the 1964 case in the light of current clinical experience*. Transplant Proc, 1969. **1**(2): p. 717-25.
37. Griep, R.B., et al., *Determinants of operative risk in human heart transplantation*. Am J Surg, 1971. **122**(2): p. 192-7.
38. Caves, P.K., et al., *Transvenous biopsy from canine orthotopic heart allografts*. Am Heart J, 1973. **85**(4): p. 525-30.
39. Bieber, C.P., et al., *Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation. Relationship of serum clearance rates to clinical outcome*. Transplantation, 1976. **22**(5): p. 478-88.
40. Hunt, S.A., *Taking heart--cardiac transplantation past, present, and future*. N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 231-5.
41. Taylor, D.O., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007*. J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(8): p. 769-81.
42. Hunt, S.A. and F. Haddad, *The changing face of heart transplantation*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(8): p. 587-98.
43. Kantha, S.S., *A centennial review; the 1890 tetanus antitoxin paper of von Behring and Kitasato and the related developments*. Keio J Med, 1991. **40**(1): p. 35-9.
44. Leidsteiner, K., *Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe*. Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, 1900. **27**: p. 357-362.

Literatur

45. Decastello, A.S., A., *Ueber die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen*. Münchener medizinische Wochenschrift, 1902. **49**: p. 1090-1095.
46. Medawar, P.B., *The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: A report to the War Wounds Committee of the Medical Research Council*. J Anat, 1944. **78**(Pt 5): p. 176-99.
47. Billingham, R.E., P.L. Krohn, and P.B. Medawar, *Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits*. Br Med J, 1951. **1**(4716): p. 1157-63.
48. Gorer, P.A., *The significance of studies with transplanted tumours*. Br J Cancer, 1948. **2**(2): p. 103-7.
49. Snell, G.D., P. Smith, and F. Gabrielson, *Analysis of the histocompatibility-2 locus in the mouse*. J Natl Cancer Inst, 1953. **14**(3): p. 457-80.
50. Schwartz, R. and W. Dameshek, *Drug-induced immunological tolerance*. Nature, 1959. **183**(4676): p. 1682-3.
51. Calne, R.Y., *The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine*. Lancet, 1960. **1**(7121): p. 417-8.
52. Brown, T.E., et al., *The immunosuppressive mechanism of azathioprine. I. In vitro effect on lymphocyte function in the baboon*. Transplantation, 1976. **21**(1): p. 27-35.
53. Reemtsma, K., et al., *Studies in homologous canine heart transplantation:prolongation of survival with a folic acid antagonist*. Surgery, 1962. **52**: p. 127-33.
54. Reemtsma, K., et al., *Reversal of Early Graft Rejection after Renal Heterotransplantation in Man*. Jama, 1964. **187**: p. 691-6.
55. Winkhardt, M., *Das Herzkatheterlabor*. Vol. VX, 164 p. 2005, Darmstadt: Steinkopff. 164.
56. Forßmann, W., *Über die Sondierung des rechten Herzens*, in *Berliner Klinische Wochenschrift* 1929: Berlin.
57. Bourassa, M.G., *The history of cardiac catheterization*. Can J Cardiol, 2005. **21**(12): p. 1011-4.
58. Cournand, A., et al., *Measurement of Cardiac Output in Man Using the Technique of Catheterization of the Right Auricle or Ventricle*. J Clin Invest, 1945. **24**(1): p. 106-16.
59. Seldinger, S.I., *Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique*. Acta radiol, 1953. **39**(5): p. 368-76.

Literatur

60. Sones, F.M., Jr. and E.K. Shirey, *Cine coronary arteriography*. Mod Concepts Cardiovasc Dis, 1962. **31**: p. 735-8.
61. Judkins, M.P., *Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic*. Radiology, 1967. **89**(5): p. 815-24.
62. Swan, H.J., et al., *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter*. N Engl J Med, 1970. **283**(9): p. 447-51.
63. Gruntzig, A.R., A. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. N Engl J Med, 1979. **301**(2): p. 61-8.
64. van Buuren, F. and D. Horstkotte, *[21st report about the statistics of the heart catheterization laboratory in the German Federal Republic. Results of the joint inquiry of the Commission for Clinical Cardiology and of the Working Groups for Interventional Cardiology and Angiology of the German Society for Cardiology and Circulatory Research in the year 2004]*. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(7): p. 383-7.
65. Sones, F.M., Jr., *The Society for Cardiac Angiography*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1978. **4**(3): p. 233-4.
66. Hanke, H., C. Lenz, and G. Finking, *The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis--a review*. Acta Chir Belg, 2001. **101**(4): p. 162-9.
67. Lobstein, J., *Classe seconde. Maladies des arteres*, in *Traites d'Anatomie Pathologique. Tme second: Conetant l'anatomie pathologiquespeciale*. Levrault Paris 1833.
68. Virchow, R., *Der athromatösen Prozess der Arterien*. Wien. med. Wschr., 1856. **6**: p. 809-25.
69. Marchand, F., *Über Arteriosklerose (Athero-Sklerose)*, in *Verh. dzsch. Congr. inn. Med.* 1904. p. 21:23-29.
70. Anitschkow N, C.S., *Über experomentelle Cholesterinsteatose und Ihrer Beduetung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse*. . Zentrbl. Allg. Pahtol. Pathol. Anat., 1913(24): p. 1-9.
71. Finking, G. and H. Hanke, *Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research*. Atherosclerosis, 1997. **135**(1): p. 1-7.

Literatur

72. Ludden, J.B., Bruger, M., Wright, I.S., *Experimental atherosclerosis; effect of testosterone propionate and estradiol dipropionate on experimental atherosclerosis in rabbits*. Arch. Path., 1942. **33**: p. 58-62.
73. *CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1958. **57**(143): p. 1-20.
74. Gross, R., Gerok, W., Schölmerich, P., *Die Innere Medizin*. Vol. 9 Auflage. 1996, Stuttgart, New York: Schattauer Verlag.
75. Wagner, J., *Praktische Kardiologie für Studium, Klinik und Praxis*. Vol. 2. Auflage. 1992, Berlin, New York: de Gruyter. 242-260.
76. Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina)*. Circulation, 1999. **99**(21): p. 2829-48.
77. Joseph, A., et al., *Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(2): p. 459-67.
78. McNamara, J.J., et al., *Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam*. Jama, 1971. **216**(7): p. 1185-7.
79. Virmani, R., et al., *Coronary artery atherosclerosis revisited in Korean war combat casualties*. Arch Pathol Lab Med, 1987. **111**(10): p. 972-6.
80. Enos, W.F., R.H. Holmes, and J. Beyer, *Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report*. J Am Med Assoc, 1953. **152**(12): p. 1090-3.
81. Eggen, D.A., J.P. Strong, and H.C. McGill, Jr., *Coronary calcification. Relationship to clinically significant coronary lesions and race, sex, and topographic distribution*. Circulation, 1965. **32**(6): p. 948-55.
82. Hosenpud, J.D., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report--1998*. J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(7): p. 656-68.
83. Mulligan, M.S., et al., *Heart and lung transplantation in the United States, 1997-2006*. Am J Transplant, 2008. **8**(4 Pt 2): p. 977-87.
84. Schuler, S., et al., *Extended donor age in cardiac transplantation*. Circulation, 1989. **80**(5 Pt 2): p. III133-9.

Literatur

85. Mulvagh, S.L., et al., *The older cardiac transplant donor. Relation to graft function and recipient survival longer than 6 years.* Circulation, 1989. **80**(5 Pt 2): p. III126-32.
86. Hertz, M.I., et al., *Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2011 annual reports.* J Heart Lung Transplant, 2011. **30**(10): p. 1071-7.
87. Griep, R.B., et al., *The cardiac donor.* Surg Gynecol Obstet, 1971. **133**(5): p. 792-8.
88. Uretsky, B.F., et al., *Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone.* Circulation, 1987. **76**(4): p. 827-34.
89. Schuler, S., et al., *Extended donor criteria for heart transplantation.* J Heart Transplant, 1988. **7**(5): p. 326-30.
90. Luciani, G.B., et al., *Clinical results of heart transplantation in recipients over 55 years of age with donors over 40 years of age.* J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(6): p. 1177-83.
91. Blanche, C., et al., *Heart transplantation with donors fifty years of age and older.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. **123**(4): p. 810-5.
92. Menkis, A.H., et al., *Successful use of the "unacceptable" heart donor.* J Heart Lung Transplant, 1991. **10**(1 Pt 1): p. 28-32.
93. Potapov, E.V., et al., *Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age.* Transplantation, 1999. **68**(12): p. 1834-8.
94. Tuzcu, E.M., et al., *Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation.* J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(9): p. 1538-42.
95. Drinkwater, D.C., et al., *Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts.* J Heart Lung Transplant, 1996. **15**(7): p. 684-91.
96. Young, J.B., et al., *Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group.* J Heart Lung Transplant, 1994. **13**(3): p. 353-64; discussion 364-5.
97. Grauhan, O., et al., *Donor-transmitted coronary atherosclerosis.* J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(5): p. 568-73.

Literatur

98. Grauhan, O. and R. Hetzer, *Impact of donor-transmitted coronary atherosclerosis*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(9 Suppl): p. S260-2.
99. Topkara, V.K., et al., *Effect of donor age on long-term survival following cardiac transplantation*. J Card Surg, 2006. **21**(2): p. 125-9.
100. Grauhan, O., et al., *Coronary atherosclerosis of the donor heart--impact on early graft failure*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007. **32**(4): p. 634-8.
101. Taylor, D.O., et al., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report--2004*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(7): p. 796-803.
102. Weis, M. and W. von Scheidt, *Cardiac allograft vasculopathy: a review*. Circulation, 1997. **96**(6): p. 2069-77.
103. Aranda, J.M., Jr. and J. Hill, *Cardiac transplant vasculopathy*. Chest, 2000. **118**(6): p. 1792-800.
104. Koskinen, P.K., et al., *Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy*. Transpl Infect Dis, 1999. **1**(2): p. 115-26.
105. Hollenberg, S.M., et al., *Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3091-6.
106. Ardehali, A., et al., *Vascular cell adhesion molecule-1 is induced on vascular endothelia and medial smooth muscle cells in experimental cardiac allograft vasculopathy*. Circulation, 1995. **92**(3): p. 450-6.
107. Deutsche Stiftung Organtransplantation, B.D., Fischer-Fröhlich CL., Frühauf NR., Mönch K., Norba D., Kirste G., Smit H., *Leitfaden für die Organspende*. 3 ed, ed. H. A. 2011, Frankfurt/Main: Deutsche Stiftung Organtransplantation.
108. Lehmkuhl, H., Knorsalla Ch., Bettmann M., Hiemann N., Yeter R., *Jahresbericht*. 2011, Deutsches Herzzentrum Berlin: Berlin.
109. W.Grossmann and D.S. Baim, *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. Lippincott Williams & Wilkins 2005. **7th ed**.
110. Detrano, R., et al., *Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography*. J Am Coll Cardiol, 1996. **27**(2): p. 285-90.
111. DePasquale, N.P. and G.E. Burch, *How normal is the donor heart?* Am Heart J, 1969. **77**(6): p. 719-20.

Literatur

112. Yamasaki, M., et al., *Impact of donor-transmitted atherosclerosis on early cardiac allograft vasculopathy: new findings by three-dimensional intravascular ultrasound analysis*. *Transplantation*. **91**(12): p. 1406-11.
113. Nitkin, R., Schroeder JS, *Accelerated coronary artery disease risk in heart transplanted patients*. *J Am Coll Cardiol*, 1985. **5**: p. p. 535.
114. Gao, S.Z., et al., *Progressive coronary luminal narrowing after cardiac transplantation*. *Circulation*, 1990. **82**(5 Suppl): p. IV269-75.
115. Mills, R.M., Jr., et al., *Serial quantitative coronary angiography in the assessment of coronary disease in the transplanted heart*. *J Heart Lung Transplant*, 1992. **11**(3 Pt 2): p. S52-5.
116. St Goar, F.G., et al., *Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening*. *Circulation*, 1992. **85**(3): p. 979-87.
117. Smith, W.M., *Epidemiology of congestive heart failure*. *Am J Cardiol*, 1985. **55**(2): p. 3A-8A.
118. Kannel, W.B. and A.J. Belanger, *Epidemiology of heart failure*. *Am Heart J*, 1991. **121**(3 Pt 1): p. 951-7.
119. Ho, K.K., et al., *Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects*. *Circulation*, 1993. **88**(1): p. 107-15.
120. Schocken, D.D., et al., *Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(2): p. 301-6.
121. Aaronson, K.D., et al., *Sex differences in patient acceptance of cardiac transplant candidacy*. *Circulation*, 1995. **91**(11): p. 2753-61.
122. RKI, *Prävalenz der koronare Herzkrankheit*. 2009.
123. Musci, M., et al., *Orthotopic heart transplantation with concurrent coronary artery bypass grafting or previous stent implantation*. *Z Kardiologie*, 2004. **93**(12): p. 971-4.
124. König, A., et al., *Assessment of early atherosclerosis in de novo heart transplant recipients: analysis with intravascular ultrasound-derived radiofrequency analysis*. *J Heart Lung Transplant*, 2008. **27**(1): p. 26-30.
125. Stork, S., et al., *Assessment of cardiac allograft vasculopathy late after heart transplantation: when is coronary angiography necessary?* *J Heart Lung Transplant*, 2006. **25**(9): p. 1103-8.

13 Danksagung

Herrn Professor Dr. Grauhan danke ich sehr für die Möglichkeit, im Deutschen Herzzentrum Berlin wissenschaftlich tätig gewesen zu sein, sowie für die Vergabe des Themas und die wissenschaftliche Betreuung meiner Dissertation.

Herrn Professor Dr. Dr. hc mult. Hetzer möchte ich für die finanzielle Unterstützung in Form eines einjährigen Forschungsstipendium der Kaiserin-Friedrich-Stiftung, ohne das ein erfolgreicher Abschluss der Dissertation nicht möglich gewesen wäre, danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Gunther Schmidt und Dr. med. Frank Polster, die mich von Anfang dieser Arbeit an begleiteten, mir mit ihrem Fachwissen zur Seite standen, viele ihrer freien Abende für mich opferten und mir nicht zuletzt auch durch private Gespräche zu wertvollen und freundschaftlichen Wegbegleitern wurden.

Von der Deutschen Stiftung Organtransplantation Nord-Ost möchte ich vor allem Herrn Dr. Weslau und den ärztlichen Koordinatoren für die bereitgestellten Spenderdaten danken.

Für die zur Verfügung gestellten HK-Filme und Befunde von Herzempfängern, ohne die diese Datenbank nicht entstanden wäre, danke ich dem TX-Zentrum Bad Oeynhausen der Universität Bochum, dem TX-Zentrum des Universitätsklinikums Essen, dem TX-Zentrum der Albert Ludwigs Universität in Freiburg in Breisgau, dem TX-Zentrum der Universitätsklinikum Göttingen, dem TX-Zentrum der Universität Heidelberg, dem TX-Zentrum der medizinischen Hochschule Hannover, dem TX-Zentrum der Friedrich Schiller Universität Jena und dem TX-Zentrum der Westfälische Wilhelms Universität Münster.

Frau Julia Stein danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Für die Korrekturlesungen danke ich Frau Gudrun Schmidt und Herrn Sebastian Schwager.

Ich danke meiner Frau Petia Haralambieva und meiner Familie, die mir stets zur Seite standen und mich immer unterstützten.

14 Lebenslauf

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

15 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lyubomir Haralambiev, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Beobachtung von Häufigkeit und Progression arteriosklerotischer Veränderungen älterer Spenderherzen vor und nach Transplantation“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM 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.“

Berlin, März 2014

Unterschrift:

Lyubomir Haralambiev