

## 2. Material und Methoden

Die Grundlage für die vorliegende Studie bilden die Daten von 150 Patienten, die in dem Zeitraum vom 14.07.1998 bis zum 31.12.2000 konsekutiv im Deutschen Herzzentrum Berlin orthotop herztransplantiert wurden sowie die Daten der jeweils zugehörigen Herzspender. Das gesamte Datenmaterial wurde retrospektiv aus zum Teil auch in Computerprogrammen archivierten Patientenunterlagen entnommen und zunächst mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Excel 2000 tabellarisch zusammengestellt.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 13 für Windows durchgeführt. Für die verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 (5%) vorgegeben.

Die einzelnen Einflußfaktoren wurden auf Zusammenhänge bezüglich der Zielgröße Transplantatversagen (ja/ nein) untersucht. Da die Einflußfaktoren als kategoriale Merkmale vorliegen, wurde zur Prüfung der Zusammenhänge der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest verwendet. Für kategoriale Merkmale, deren einzelne Kategorien eine Ordnung aufweisen, wurde mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests überprüft, ob bezüglich der Zielgröße ein linearer Zusammenhang besteht.

Ist das für einen Test berechnete Signifikanzniveau ( $p$ -Wert) kleiner oder gleich dem vorgegebenen Signifikanzniveau (5%), dann ist zwischen der jeweiligen Einflußgröße und der Zielgröße ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Anderenfalls ist ein Zusammenhang mit dem hier vorliegenden Patientenkollektiv nicht nachweisbar.

Um die Wirkung metrischer Einflußfaktoren auf das Transplantatversagen zu testen, wurde mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests geprüft, ob zwischen den beiden Gruppen "Transplantatversagen = ja" und "Transplantatversagen = nein" signifikante Unterschiede bezüglich des jeweiligen Einflußfaktors nachweisbar sind. Der Grund für die Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests ist die Tatsache, daß in den beiden Grundgesamtheiten die für den t-Test notwendige Voraussetzung der Normalität der Grundgesamtheiten nicht erfüllt ist.

Mit Hilfe der bivariaten Zusammenhänge werden in einem ersten Schritt aus der Vielzahl der vorliegenden möglichen Einflußgrößen die für das Transplantatversagen entscheidenden Risikofaktoren herausgefunden.

Neben der bivariaten Zusammenhänge einer einzelnen Einflußgröße mit der Zielgröße wurde zusätzlich mit Hilfe der logistischen Regression die Wirkung aller wichtigen Risikofaktoren gemeinsam auf die Zielgröße Transplantatversagen untersucht. Da auch zwischen den einzelnen Risikofaktoren Zusammenhänge vorliegen, wurde das Modell der multivariaten logistischen Regression mit Hilfe der schrittweisen Variablenauswahl aufgebaut. Eine weitere Einflußgröße wurde nur dann zu den bereits im Modell vorhandenen Einflußgrößen aufgenommen, wenn sie noch einen signifikanten zusätzlichen Beitrag zur Streuungsaufklärung leistet.

Für die in das Modell aufgenommenen signifikanten Einflußgrößen wurden Odds-Ratios und 95%- Konfidenzintervalle berechnet.

## 2.1 Herzspenderdaten

Es wurden insgesamt 16 Parameter pro Herzspender dokumentiert, mit deren Hilfe der Organspender kurz charakterisiert wird und die auf ihren Einfluß auf das postoperative Ergebnis der Herztransplantation untersucht wurden.

*Tabelle 2.1.1 Parameter der Herzspender*

Spenderkriterien	Legende
Alter	in Lebensjahren // 1 = 0-10 Lj., 2 = 11-20 Lj., 3 = 21-30 Lj., 4 = 31-40 Lj., 5 = 41-50 Lj., 6 = 51-60 Lj., 7 = 61-70 Lj.
Geschlecht	1 = weiblich , 2 = männlich
Größe	in cm
Gewicht	in kg
BMI	in kg/m <sup>2</sup>
Todesursache	1 = ICB, 2 = SAB, 3 = SHT, 4 = Hypoxie, 5 = Hirn-TM, 6 = Apoplex
Begleiterkrankungen	1= Thoraxtrauma, 2 = Pneumonie, 3 = art. Hypertonus, 4 = Alkohol; 0 = keine dieser Erkrankungen
stationärer Aufenthalt	Anzahl Tage
Intubation	Anzahl Tage // 1 = 1-2 Tage, 2 = 3-5 Tage, 3 = 6-9 Tage, 4 ≥ 10 Tage
Zeitraum Hirntod – Explantation	in min // 1 = bis 360 min, 2 = 361-540 min, 3 = 541-720 min, 4 = 721-900 min, 5 = 901-1080 min, 6 = 1081-1260 min, 7 = 1261-1440 min, 8 > 1440 min
Hämodynamik	1 = o.p.B., 2 = hypotensive Phasen, 3 = hypertensive Phasen, 4 = Z.n.Reanimation
Katecholaminunterstützung	0 = nein, 1 = ja
Katecholamindosis und Substanz	Einteilung in Kategorie 0-4 (s.Tab.2.1.2)
EKG	0 = n.d., 1 = o.p.B., 2 = SR-Tachykardie, 3 = Vorhofflimmern/ Vorhofflattern, 4 = V.a. KHK

Echokardiographie	0 = n.d., 1 = o.p.B., 2 = Hypertrophie, 3 = Hypokontraktilität/ Dilataion, 4 = sonstiges
Spenderkrankenhaus	Ort/ Staat // 1 = Deutschland, 2 = Österreich, 3 = Belgien, 4 = Polen, 5 = Italien, 6 = Spanien, 7 = Großbritannien, 8 = Niederlande

Der Katecholaminbedarf der Herzspender zur Stabilisierung des Kreislaufs wurde in Abhängigkeit von der applizierten Menge und Substanz in 4 Kategorien eingeteilt:

*Tabelle 2.1.2 Katecholaminunterstützung der Herzspender*

Kategorie	Katecholamindosis und Substanz
1	Dopamin <i>u./o.</i> Dobutamin $\leq 2 \mu\text{g/kgKG/min}$ Adrenlin <i>u./o.</i> Noradrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g/kgKG/min}$
2	Dopamin <i>u./o.</i> Dobutamin $> 2 - 5 \mu\text{g/kgKG/min}$ Adrenlin <i>u./o.</i> Noradrenalin $> 0,1 - 0,2 \mu\text{g/kgKG/min}$
3	Dopamin <i>u./o.</i> Dobutamin $> 5 - <10 \mu\text{g/kgKG/min}$ Adrenlin <i>u./o.</i> Noradrenalin $> 0,2 - 0,4 \mu\text{g/kgKG/min}$
4	Dopamin <i>u./o.</i> Dobutamin $\geq 10 \mu\text{g/kgKG/min}$ Adrenlin <i>u./o.</i> Noradrenalin $> 0,4 \mu\text{g/kgKG/min}$ <i>oder</i> Kombination 3 verschiedener Katecholamine
0	keine Katecholaminapplikation

## 2.2 Präoperative Herzempfängerdaten

Die Tabelle 2.2.1 zeigt die Zusammenstellung der dokumentierten präoperativen Parameter der Herzempfänger.

*Tabelle 2.2.1 Präoperative Parameter der Herzempfänger*

Präoperative Empfängerkriterien	Legende
Geburtsdatum	Tag / Monat / Jahr
Alter	in Lebensjahren // 1 = 0-10, 2 = 11-20, 3 = 21-30, 4 = 31-40, 5 = 41-50, 6 = 51-60, 7 = 61-70
Geschlecht	1= weiblich, 2= männlich
Größe	in cm
Gewicht	in kg
BMI	in kg /m <sup>2</sup>
Cardiale Grunderkrankung	1 = KMP, 2 = KHK, 3 = Z.n. HTx, 4 = sonstiges
NYHA - Klassifikation	III = 3, IV = 4
VAD	1 = LVAD, 2 = BVAD; 0 = kein VAD
Dauer VAD	Anzahl Tage
weitere mechanische Kreislaufunterstützung	0 = nein; 1 = IABP, 2 = ECMO, 3 = IABP + ECMO
präoperativ katecholaminpflichtig	0 = nein, 1 = ja
EKG	1 = nf SR, 2 = t SR, 3 = VHF, 4 = HSM; 999 = nicht dokumentiert
präoperative Antiarrhythmika	1= Amiodaron, 2 = Betablocker, 3 = Digitalis, 4 = Verapamil, 5 = Propafenon, 6 = Magnesium
PVR	in dyn x sec x cm <sup>-5</sup>
PAS	in mmHg
PAD	in mmHg
PAM	in mmHg
Pulmonale Hypertonie	Einteilung in Kategorie 1-6 (s.Tab.2.2.2)
weitere Nebendiagnosen	1 = thorakale Vor-OP, 2 = Z.n. Rea, 3 = DM, 4 = AHT, 5 = chron. NI; 0 = keine dieser Erkrankungen

Wartezeit Listung - HTx	Anzahl Tage // 1 ≤ 30 Tage, 2 = 31-90 Tage, 3 = 91-180 Tage, 4 = 181-365 Tage, 5 = 366-545 Tage, 6 = 546-730 Tage, 7 > 730 Tage
-------------------------	--

In der Gruppe der Kardiomyopathien als Hauptgruppe der Cardialen Grunderkrankungen, die letztendlich zur terminalen Herzinsuffizienz und damit zur Herztransplantation führten, finden sich in dem untersuchten Gesamtkollektiv von 150 Patienten die Dilatative Kardiomyopathie (DCMP) mit dem erwartungsgemäß weitaus größten Anteil von 91 % entsprechend 90 Patienten, außerdem die Restriktive Kardiomyopathie (RCMP), die Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) und die Hypertrophe Non-Obstruktive Kardiomyopathie (HNOCM) sowie toxische Kardiomyopathien.

Die Ischämische Kardiomyopathie, der als Ursache die Koronare Herzkrankheit zugrunde liegt, wurde nicht unter den Kardiomyopathien subsummiert sondern bildete wie international üblich eine eigenständige Gruppe.

Unter der 4. Gruppe der Cardialen Grunderkrankungen (sonstiges) finden sich kongenitale myokardiale Fehlbildungen, Klappenvitien und eine Patientin litt an einer terminalen Herzinsuffizienz aufgrund einer Häm siderose bei  $\beta$ -Thallassämia major.

Da der pulmonale Gefäßwiderstand PVR in den vorliegenden Patientenunterlagen nur unvollständig dokumentiert ist, wurde der pulmonal-arterielle Mitteldruck PAM der Patienten zur Bewertung des Schweregrades eines eventuell vorhandenen Pulmonalen Hypertonus mit einbezogen.

Die folgende Tabelle 2.2.2 zeigt die Einteilung in die Kategorien 1-6.

*Tabelle 2.2.2 Pulmonale Hypertonie*

<b>Kategorie</b>	<b>PVR / PAM</b>
1	PVR $\leq$ 160 dyn x sec x cm <sup>-5</sup> <i>oder</i> PAM $\leq$ 20 mmHg
2	PVR = 161- 240 dyn x sec x cm <sup>-5</sup> <i>oder</i> PAM = 21-30 mmHg
3	PVR = 241-320 dyn x sec x cm <sup>-5</sup> <i>oder</i> PAM = 31-40 mmHg
4	PVR = 321-400 dyn x sec x cm <sup>-5</sup> <i>oder</i> PAM = 41-50 mmHg
5	PVR = 401-480 dyn x sec x cm <sup>-5</sup> <i>oder</i> PAM = 51-60 mmHg
6	PVR $>$ 480 dyn x sec x cm <sup>-5</sup> <i>oder</i> PAM $>$ 60 mmHg

## 2.3 Intraoperative Daten

In der folgenden Tabelle 2.3.1 finden sich die intraoperativ erhobenen Parameter mit den zugehörigen Verschlüsselungen.

*Tabelle 2.3.1 Intraoperative Parameter*

Intraoperative Daten	Legende
Datum der Herztransplantation	Tag / Monat / Jahr
Explant.-Operateur	Name
Implant.-Operateur	Name
Geschlechtsvergleich Empfänger E / Spender S	1 = E weiblich + S weiblich 2 = E männlich + S männlich 3 = E weiblich + S männlich 4 = E männlich + S weiblich
Größenvergleich Empfänger E / Spender S	0 = S + E gleich groß 1 = S 1-10 cm größer als E 2 = S 11-20 cm größer als E 3 = S > 20 cm größer als E 4 = S 1-10 cm kleiner als E 5 = S 11-20 cm kleiner als E 10 = S > 20 cm kleiner als E
Vergleich des BMI Empfänger E / Spender S	0 = BMI gleich groß 1 = S 1-4 kg/m <sup>2</sup> größer als E 2 = S 5-8 kg/m <sup>2</sup> größer als E 3 = S >8 kg/m <sup>2</sup> größer als E 4 = S 1-4 kg/m <sup>2</sup> kleiner als E 5 = S 5-8 kg/m <sup>2</sup> kleiner als E 6 = S >8 kg/m <sup>2</sup> kleiner als E
Perfusionslösung	1 = HTK-Bretschneider, 2 = UW
Perfusionsdauer	in min
Perfusionsmenge	in ml
OP -Zeit	in min // 1 = 240-360 min, 2 = 361-480 min, 3 = 481-600 min, 4 = 601-720 min, 5 = > 720 min
HLM - Zeit	in min // 1 = 116-180 min, 2 = 181-240 min, 3 = 241-300 min, 4 = 301-360 min, 5 = 361- 420 min, 6 > 420 min
Aortenklemmzeit	in min // 1 = 30-40 min, 2 = 41-50 min, 3 = 51-60 min, 4 = 61-70 min, 5 = 71-80 min, 6 > 80 min



Reperfusionzeit	in min // 1 < 120 min, 2 = 120- 180 min, 3 = 181-240 min, 4 = 241-300 min, 5 = 301-360 min, 6 > 360 min
Ischämiezeit	in min // 1 = 55-120 min, 2 = 121-180 min, 3 = 181-240 min, 4 = 241-300 min, 5 = 301- 360 min
minimale Körpertemperatur	in °C
EK	Anzahl n
FFP	Anzahl n
TK	Anzahl n
spontaner SR nach Implantation	0 = nein, 1 = ja
spontaner Herzrhythmus nach Implantation	1 = SR, 2 = Flimmern, 3 = AV-Block III° mit Kammerersatzrhythmus, 4 = Asystolie
Defibrillation	Anzahl n
Reperfusion bis SR	in min ; 888 = nicht dokumentiert; 999 = kein SR bis HLM-Abgang // 1 = bis 5 min, 2 = 6-10 min, 3 = 11-30 min, 4 = 31-60 min, 5 = über 60 min; 0 = kein SR
SR vor HLM – Abgang	0 = nein, 1 = ja
SR nach HLM – Abgang	0 = nein, 1 = ja; 999 = verstorben
Herzrhythmus vor HLM - Abgang	1 = SR, 2 = bradykarder SR, 3 = instabiler SR, 4 = Tachykardie, 5 = Kammerersatzrhythmus, 6 = VHF, 7 = keine ausreichende Eigenaktion oder Asystolie
Herzrhythmus nach HLM - Abgang	1 = SR, 2 = bradykarder SR, 3 = instabiler SR, 4 = Tachykardie, 5 = Kammerersatzrhythmus, 6 = VHF, 7 = keine ausreichende Eigenaktion od. Asystolie, 8 = massive ventr. HRST; 999 = verstorben
Spenderherzbefund	0 = kein Befund dokumentiert; 1 = Hypertrophie, 2 = relativ zu großes Spenderherz, 3 = KHK

## 2.4 Postoperative Daten

Die nachstehend aufgeführte Tabelle 2.4.1 enthält die Parameter mit ihren Verschlüsselungen, die postoperativ erhoben wurden.

*Tabelle 2.4.1 Postoperative Parameter der Herzempfänger*

Postoperative Empfängerkriterien	Legende
Herzrhythmus, Befunde erhoben an: OP-Tag, 1.POD, 2.POD, 3.POD, 1.POW, 2.POW, 3.POW, 1.POM, 6.POM und 1 Jahr postoperativ	1 = SR, 2 = bradykarder SR, 3 = instabiler SR, 4 = supraventr. Tachykardie, 5 = Kammerersatzrhythmus, 6 = VHF, 7 = keine ausreichende Eigenaktion oder Asystolie, 8 = massive ventr. HRST; 999 = verstorben
Implantation eines Herzschrittmachers	0 = nein, 1 = ja
Einsetzen SR-Verlust	0 = nein, 1 = innerhalb 14 Tage postop., 2 = später als 14 Tage postop.
Einsetzen stabiler SR	postoperativer Tag ; 999 = nie SR // 1 = 0-2 POD, 2 = 3-7 POD, 3 = 8-14 POD, 4 = 15-30 POD, 5 > 30 POD; 999 = nie SR
Dauer SR-Verlust	0 = kein SR-Verlust, 1 = 1- 4 Tage, 2 = 5-14 Tage, 3 >14 Tage, 4 = bis Exitus letalis
Ursache SR-Verlust	1= unbekannt, 2 = Transplantatinsuffizienz, 3 = Abstoßung, 4 = andere Ursachen; 0 = kein SR-Verlust
vorherrschende postoperative HRST	0 = keine HRST 1 = AV-Block III° 2 = supraventr. HRST 3 = supraventr. HRST + rez. AV-Block III° 4 = keine ausr. Eigenaktion / Asystolie 5 = massive ventr. HRST 999 = intraoperativ verstorben
Antiarrhythmika	0 = keine; 1 = Lidocain, 2 = Amiodaron, 3 = Digoxin, 4 = Verapamil, 5 = Theophyllin, 6 = Sotalol, 7 = Orciprenalin, 8 = Magnesium
elektrische Kardioversion	0 = nein, 1 = ja

Echokardiographie : Befunde erhoben am OP-Tag, 1.POW, 1.POM, 6.POM und 1 Jahr postoperativ	1 = unauffällig, 2 = mäßige Hypokinesie, 3 = ausgeprägte Hypokinesie, 4 = Relaxationsstörung, 5 = Dilatation, 6 = Hypertrophie, 7 = PE, 8 = TI, 9 = stiff heart; 0 = fehlender Befund; 999 = verstorben
Echokardiographie II: Befunde erhoben am OP-Tag, 1.POW, 1.POM, 6.POM und 1 Jahr postoperativ (Einteilung in Kategorien)	0 = fehlender Befund, 1 = unauffällig 2 = diskrete Veränderungen (leichte Dilata- tion, mäßige Hypokinesie, geringe Relaxa- tionsstörung, kl. PE, leichte TI ), 3 = ausgeprägte Veränderungen ( Perikard- tamponade, schwere Relaxationsstörung, ausgeprägte Hypokinesie, stiff heart ), 999 = verstorben
IABP	Anzahl Tage
ECMO	Anzahl Tage
Assist device (LVAD / RVAD / BVAD)	Anzahl Tage
Katecholamine	Anzahl Tage
maximale Katecholamindosierung	Einteilung in Kategorie 0-4 (s.Tab.2.4.2)
Katecholamindosis: Gabe am OP-Tag, 1.,2.,3. POD, 1.,2.,3. POW und 1. POM	Einteilung in Kategorie 0-4 (s.Tab.2.4.2) 999 = verstorben 9 = fehlende Dokumentation
Katecholamin - Substanz	1 = Dopamin, 2 = Adrenalin, 3 = Noradrenalin, 4 = Dobutamin, 5 = Orciprenalin; 0 = keine Katecholamine 999 = verstorben
Phosphodiesterasehemmer	Anzahl Tage
NO p.i.	Anzahl Tage
i.v.-Diuretika	Anzahl Tage
Dosis i.v.-Diuretika : Gabe am OP-Tag, 1.,2.,3. POD, 1.,2.,3. POW und 1. POM	Einteilung in Kategorie 0-3 (s.Tab.2.4.3) 999 = verstorben 9 = fehlende Dokumentation
Diurese : Befunde erhoben am OP-Tag, 1.,2.,3. POD, 1.,2.,3. POW und 1. POM	0 = Anurie, 1 <100 ml/h, 2 = 100-200 ml/h, 3 >200 ml/h; 9 = nicht dokumentiert; 999 = verstorben
Hämofiltration / Dialyse	Anzahl Tage bis POD
Immunsuppression	1 = Cyclosporin A (c), Prednisolon (p) + Azathioprin; 2 = c + p + Mycophenolat Mofetil MMF; 3 = RAD-Studie: c + p + Rapamycin oder Azathioprin (doppelblind), 4 = c+p+a+ Basiliximab, 5 = a+p+ FK 506
Begleitmedikation	Substanzen

Mobilisation	0= keine, 1= gut, 2= verzögert, 3= schlecht
Intubation	Anzahl Tage
Intensivstation	Anzahl Tage
Verlegung	postoperativer Tag; 999 = verstorben
1.Abstoßungsreaktion	postoperativer Tag; 0 = keine Abstoßung
Abstoßungsreaktionen innerhalb des 1.postoperativen Jahres	Anzahl
Zeitpunkt der Abstoßungsreaktionen	1 ≤ 14 POD, 2 = 15-30 POD, 3 = 31-90 POD, 4 > 90 POD; 0 = keine Abstoßung
ISHLT – Klassifikation der Abstoßungsreaktionen	1 = IA, 2 = IB, 3 = II, 4 = IIIA, 5 = IIIB, 6 = IV; 0 = keine Abstoßung; 9 = keine Biopsie durchgeführt
Überleben bis 1 Jahr postoperativ	Anzahl Tage
Verstorben innerhalb 1 Jahr postoperativ	0 = nein, 1 = 0-30 Tage, 2 = 31-90 Tage, 3 = 91-365 Tage
Todesursache	1 = Transplantatversagen, 2 = Sepsis / Multiorganversagen, 3 = Abstoßung, 4 = sonstige Ursachen; 0 = innerhalb des 1. postoperativen Jahres nicht verstorben
postoperative Infektion	1= Sepsis, 2 = Mediastinitis, 3 = Pneumonie, 4 = sonstige Infektionen; 0 = keine Infektion
weitere postoperative Komplikationen	1 = Re-Thorakotomie, 2 = ANV, 3 = critical-illness-PN, 4 = cerebrale Komplikationen, 5 = sonstiges; 0 = keine Komplikationen

Sofern die erste Abstoßungsreaktion erst Monate nach der Herztransplantation aufgetreten ist und in den Unterlagen nur der Monat, nicht jedoch der genaue Tag dokumentiert ist, wurde die Mitte des jeweiligen Monats angegeben.

Der postoperative Katecholamin- und Diuretika- Bedarf der einzelnen Patienten schwankte im Tagesverlauf zum Teil erheblich, sodaß bei der Datenerhebung jeweils gemittelte Dosierungsangaben pro Patient und Zeitpunkt angegeben werden. Die Daten beziehen sich ausschließlich auf die intravenöse Verabreichung.

Die folgenden Tabellen zeigen die Einteilung der postoperativen Katecholaminunterstützung und der Diuretikagabe in Abhängigkeit von Substanz und Dosis.

*Tabelle 2.4.2 postoperative Katecholaminunterstützung*

Kategorie	Katecholaminsubstanz und Dosierung
1	Dopamin $\leq 2$ ml/h <i>u./o.</i> Adrenalin $< 2$ ml/h
2	Dopamin $> 2 - 5$ ml/h <i>u./o.</i> Adrenalin 2-5 ml/h
3	Dopamin $> 5 - <10$ ml/h <i>u./o.</i> Adrenalin $> 5 - <10$ ml/h <i>oder</i> 3fach- Medikation: Dopamin + Adrenalin + Noradrenalin <i>oder</i> Dopamin + Adrenalin + Orciprenalin <i>oder</i> Dopamin + Adrenalin + Dobutamin
4	Katecholamin $\geq 10$ ml/h
0	keine Katecholaminapplikation

*Tabelle 2.4.3 postoperative Diuretikagabe*

Kategorie	Diuretikadosis und Substanz
1	Furosemid $< 2$ ml/h + Urodilatin $\leq 3$ ml/h <i>oder</i> Urodilatin $\leq 5$ ml/h
2	Furosemid 2 - 4 ml/h + Urodilatin $> 3$ ml/h <i>oder</i> Urodilatin $> 5$ ml/h
3	Furosemid $> 4$ ml/h + Urodilatin
0	keine Diuretikagabe

Die Applikation der Katecholamine und der Diuretika erfolgte mittels Perfusor. Die folgende Tabelle zeigt die Auflösung der einzelnen Substanzen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten.

*Tabelle 2.4.4 Altersabhängige Verdünnung der Katecholamine und der Diuretika*

Erwachsene / Jugendliche	Dopamin 250 mg / 50ml NaCl Dobutamin 250 mg / 50 ml NaCl Adrenalin 10 mg / 50 ml NaCl Noradrenalin 10 mg / 50 ml NaCl Furosemid 500 mg / 50 ml NaCl Urodilatin 1mg / 50 ml NaCl
Kinder	Dopamin 50 mg / 50ml NaCl Dobutamin 50 mg / 50 ml NaCl Adrenalin 2,4 mg / 50 ml NaCl Noradrenalin 2,4 mg / 50 ml NaCl Furosemid 500 mg / 50 ml NaCl Urodilatin 1mg / 50 ml NaCl
Säuglinge / Kleinkinder	Dopamin 25 mg / 50ml NaCl Dobutamin 25 mg / 50 ml NaCl Adrenalin 1 mg / 50 ml NaCl Noradrenalin 1 mg / 50 ml NaCl Furosemid 250 mg / 50 ml NaCl Urodilatin 0,5 mg / 50 ml NaCl

## 2.5 Operatives und perioperatives Management

Die Koordination der Spenderorgane erfolgt durch die Eurotransplant - Foundation in Leiden / Niederlande. Hier sind sämtliche potentielle Herzempfänger unter einem bestimmten Code gelistet:

*HU (high urgency)* : Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach einer Herztransplantation ein Transplantatversagen entwickelt haben. Hier ist das Angebot und der Austausch eines Spenderherzens obligat.

*SU (special urgency)* : Patienten, die sich in einer kritischen Situation befinden, aber nicht in die HU-Kategorie fallen. Diese Patienten haben Priorität gegenüber den elektiv transplantierbaren Patienten.

*T (transplantable)* : elektiv transplantierbare Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz

*NT (not transplantable)* : Patienten mit temporären Kontraindikationen für eine Herztransplantation

### Spenderoperation

Die Explantation der Spenderherzen erfolgte in dem untersuchten Patientenkollektiv mit Ausnahme eines Falles jeweils durch ein Team aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin. In diesem einen Fall wurde die Herzexplantation in Mannheim durch ein ortsansässiges Team durchgeführt. 126 Spenderherzen (84%) kamen aus Deutschland, 9 aus Belgien, 6 aus Österreich, 3 aus Italien, jeweils 2 aus den Niederlanden und Spanien und ein Spenderherz kam aus Großbritannien bzw. aus Polen. Der älteste Herzspender war 66 Jahre alt, der jüngste 21 Tage. 99 Herzspender (66%) waren männlichen Geschlechts, 51 (34%) weiblichen Geschlechts.

Die Spenderoperation beginnt mit der medianen Längssternotomie und Y-förmigen Eröffnung des Perikards. Nach Inspektion des Herzens und Anschlingen der Aorta, der V.cava superior und inferior folgt die systemische Heparinisierung, danach das Einbringen des Kardioplegiekatheters im Bereich der Aorta ascendens. Nach Ligatur der V.cava superior, Incision der linken unteren Lungenvene und Belassen der Lungenvenen-

kontinuität, Durchtrennung der V.cava inferior und Abklemmen der Aorta ascendens startet die antegrade Koronarperfusion über die Aorta ascendens. Bis auf eine Ausnahme kam in unserem Patientenkollektiv als Kardioplegische Lösung ausschließlich HTK-Bretschneiderlösung zum Einsatz, meist 3000 ml ( bei Kindern und Säuglingen entsprechend weniger) mit einer Temperatur von 4°C über durchschnittlich 10 – 15 min und mit einem Perfusionsdruck von ungefähr 100 mmHg. Die Ausnahme bildete die oben erwähnte Herzexplantation durch das Mannheimer Team, hier wurde 1000 ml University of Wisconsin-Lösung (UW-Lösung) verwandt. Während der gesamten Perfusionszeit wird zusätzlich eine Oberflächenkühlung des Herzens mit sterilem Eiswasser (“slush-Eis“) durchgeführt.

Nach Beendigung der Koronarperfusion wird das Perfusionssystem wieder entfernt. Es folgt die Durchtrennung der Pulmonalvenen, das Absetzen der Pulmonalarterie weit peripher sowie das Absetzen der Aorta. Nach Übernähen der oberen Hohlvene und des rechten Vorhofes wird das Spenderherz entnommen und es folgt die endgültige Beurteilung insbesondere der Herzklappen, der Herzurückseite, der Herzscheidewände und der Koronarien. Bei Akzeptanz wird das Spenderherz mit 200 ml HTK-Lösung in einen 1. Beutel verpackt, dieser gelangt in einen 2. Beutel mit Slush-Eis und kalter physiologischer Spüllösung von 4-5°C und wird nun trocken in einen 3. Beutel verpackt. Dieser Beutelpack wird dann in einer Kühlbox mit Flockeneis (inclusive Blut- und Milzprobe) transportiert.

Die HTK-Bretschneider-Lösung ist in Europa eine der meistverwandten Konservierungslösungen bei der Herztransplantation [83]. Sie ist eine Histidin-gepufferte Natrium-Entzugskardioplegie-Lösung und besitzt wie die UW-Lösung eine an das intracelluläre Milieu angepasste Elektrolytzusammensetzung [84,88]. Bei der UW-Lösung führen Adenosin und Kalium zum Herzstillstand; ihre extreme Hyperkaliämie (140 mmol/l) wird jedoch für eine Endothelzellschädigung mit Störung der endothelzellvermittelten koronaren Vasodilatation verantwortlich gemacht wird [79] und soll letztendlich mit zu einer erhöhten Inzidenz der Transplantatvasculopathie führen.



## Empfängeroperation

Die Empfängeroperation beginnt ebenfalls mit der medianen Längssternotomie und der Y-förmigen Eröffnung des Perikards. Nach Vollheparinisierung folgt der Anschluß an die Extrakorporale Zirkulation (EKZ) über Kanülierung der Aorta ascendens und beider Hohlvenen. Unter moderater systemischer Hypothermie folgt nach elektrisch induziertem Kammerflimmern die Einlage eines Ventkatheters über die rechte obere Lunenvene, das Abklemmen der Aorta ascendens, die Okklusion der Hohlvenen und letztendlich die Entfernung des kranken Empfängerherzens unter Belassung von Vorhofmanschetten. Währenddessen wird das Spenderherz präpariert.

Anschließend folgt in Normothermie oder mäßiger Hypothermie die Implantation des Spenderherzens mit der Anastomosierung zunächst des linken Vorhofes, dann des rechten Vorhofes, der A. pulmonalis und der Aorta. Diese biatriale Operationstechnik nach Lower und Shumway, modifiziert von Cooley und Barnard, wurde bei allen in dieser Arbeit untersuchten Patienten angewandt. Somit war das Risiko des Auftretens von durch diese OP-Technik bedingten Herzrhythmusstörungen [19,39,87] bei allen Patienten gleich groß. Nach Beendigung der Implantation schließt sich die Reperfusionphase an, deren Dauer mindestens ein Drittel der Gesamtschämiezeit des Herzens betragen sollte, mindestens jedoch 20-30 Minuten. Der Abgang von der Herz-Lungen-Maschine erfolgt in der Regel mit Unterstützung von Katecholaminen und inhalativ verabreichtem Stickstoffmonoxyd NO zur Rechtsherzentlastung bei häufig bestehenden erhöhten pulmonalarteriellen Drücken, alternativ auch intravenös verabreichtes Nitroglycerin oder Prostacycline. Nach Abgang von der Extrakorporalzirkulation wird die Heparinisierung mit Protamin wieder antagonisiert.

## Immunsuppression

Die Immunsuppression beginnt präoperativ 2 Stunden vor der Herztransplantation mit der Gabe von Cyclosporin A und Azathioprin. Intraoperativ erfolgt dann vor der Reperfusion die Gabe von 500 mg Methylprednisolon. Noch am OP-Tag wird nach Stabilisierung der

hämodynamischen Situation eine Induktionstherapie mit dem polyklonalen Antithymoglytenglobulin (ATG) durchgeführt. Ziel dieser ATG-Gabe ist die Reduktion der im Blut zirkulierenden T-Lymphozyten auf weniger als 5%. Die Therapiedauer mit ATG richtet sich nach der täglichen Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen. Die immunsuppressive Basistherapie besteht aus einer 3-fach-Therapie, in den meisten Fällen mit 72% entsprechend 108 Patienten des Gesamtpatientenkollektivs aus Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon. 21 Patienten (14%) erhielten statt Azathioprin Mycophenolat Mofetil MMF (CellCept<sup>®</sup>), wobei häufig nach zusätzlicher Gabe von MMF bei einer aufgetretenen Abstoßungsreaktion ganz auf MMF gewechselt wurde.

8 Patienten nahmen an der RAD-Studie teil, einer doppelblind randomisierten Studie, bei der der Patient neben Cyclosporin A und Prednisolon entweder Azathioprin oder das Makrolidantibiotikum Rapamycin (Sirolimus<sup>®</sup>) erhielt. 6 Patienten wurden mit Tacrolimus (FK 506) behandelt, das ebenfalls ein Makrolidantibiotikum ist und wie Rapamycin an das FK-Binding-Protein bindet. 6 Patienten erhielten im Verlauf zusätzlich Basiliximab (Simulect<sup>®</sup>), ein chimärer Antikörper gegen die aktivierten T-Zellen, und ein Patient wurde wegen schwerster steroidrefraktärer Abstoßungsreaktion nach Re-Herztransplantation mit Cyclophosphamid (Endoxan<sup>®</sup>) therapiert.