

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der Methodik**

Vom 14.07.1998 bis zum 31.12.2000 wurden insgesamt 150 Patienten im Deutschen Herzzentrum Berlin orthotop herztransplantiert. Alle diese Patienten wurden ausnahmslos in die vorliegende Studie aufgenommen, so auch insgesamt 14 Kinder, 2 von ihnen Säuglinge im Alter von 4 und 6 Monaten. Unter den 150 Patienten befanden sich außerdem 5 Patienten, die sich einer Re-Herztransplantation unterziehen mußten sowie 32 Patienten, die präoperativ an ein mechanisches ventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem VAD angeschlossen waren. Entsprechend führte dies zu einer gewissen Heterogenität im Patientengut mit recht unterschiedlichen präoperativen Voraussetzungen, wobei genau diese Unterschiede auch Gegenstand der Untersuchungen waren.

Die 5-Jahresüberlebensrate bei Kindern liegt bei über 65% [48] und entspricht somit der der Erwachsenen, allerdings ist die Häufigkeit eines akuten Transplantatversagens höher als bei Erwachsenen, die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen dies nicht, allerdings ist der Aussagewert aufgrund der geringen Fallzahl kritisch zu betrachten. Von den 14 Kindern in dem untersuchten Patientenkollektiv von 150 Patienten haben 12 Kinder den dokumentierten Zeitraum von 1 Jahr postoperativ überlebt. Ein Mädchen im Alter von 16 Jahren ist am 13. postoperativen Tag an einer Sepsis bei Mediastinitis und Pneumonie mit gleichzeitigem Transplantatversagen verstorben und ein Junge im Alter von 2 Jahren ist am 32. postoperativen Tag an einer akuten massiven Abstoßung und gleichzeitiger Hirnmassenblutung bei Hypertensiver Krise verstorben.

Im Vergleich zu Erwachsenen ist das unreife kindliche Myokard neben den Unterschieden bezüglich des wachsenden Organismus gekennzeichnet durch kleinere Myozyten, eine geringere Dichte von kontraktilen Einheiten, geringer organisierte Fibrillen, weniger Mitochondrien und mehr rudimentäres sarcoplasmatisches Retikulum. Daraus folgt eine geringere Compliance und eine verringerte Fähigkeit systolische Wandspannung aufzu-

bauen. Durch das unterentwickelte sarcoplasmatische Retikulum kann das unreife Myokard nur eine geringere Menge Calcium sequestrieren, daher spielen optimale extracelluläre Calcium-Konzentrationen eine wesentlich größere Rolle für eine ideale Inotropie als beim Erwachsenen. Außerdem bevorzugt das unreife Myokard die anaerobe Glykolyse und es hat die Fähigkeit, den Metabolismus von Adenosintriphosphat-Produkten zu reduzieren, es kann ATP schneller regenerieren.

Ein signifikantes Problem stellt die geringe Zahl von Säuglings- und Kinderspenderherzen dar. Das weltweit größte Kinderherztransplantationsprogramm in Loma Linda konnte in den letzten Jahren jedoch zeigen, daß auch Spenderherzen, die früher wegen langer Ischämiezeit, einem hohem Katecholaminbedarf oder vorausgegangener Reanimation abgelehnt wurden, erfolgreich transplantiert werden können [89].

Die Daten dieser Arbeit wurden retrospektiv aus zum Teil in Computerprogrammen archivierten Patientenunterlagen entnommen. Bis auf zwei Merkmale, die "intraoperative Reperusionszeit bis zum Eintritt eines Sinusrhythmus", bei der knapp ein Drittel der Daten fehlten, und die "präoperative antiarrhythmische Medikation des Empfängers", hier fehlten 8% der Daten, waren alle anderen in die Studie aufgenommenen Parameter nahezu vollständig dokumentiert.

Als Zielgröße dieser Arbeit für die Güte des Spenderherzens diente das Transplantatversagen innerhalb eines definierten Zeitraumes von einem Jahr postoperativ. Die vorliegende Arbeit zeigt, daß alle Todesfälle des untersuchten Patientenkollektivs, die auf ein Transplantatversagen zurückzuführen sind, innerhalb einer Zeitspanne von 62 Tagen postoperativ aufgetreten sind, wobei der größte Anteil mit 65% schon innerhalb der ersten 8 postoperativen Tage lag. In 6 Fällen war als Todesursache ein Transplantatversagen bei gleichzeitiger Sepsis mit begleitendem Multiorganversagen dokumentiert, die Patienten dieser Kategorie wurden bei der Auswertung nicht weiter getrennt betrachtet sondern in der Kategorie "Transplantatversagen" zusammengefaßt.

Neben der Zielgröße Transplantatversagen wurden alle Parameter parallel auch zu den "anderen Todesursachen" betrachtet und somit zum Überleben innerhalb des untersuchten Zeitraumes von einem Jahr ausgewertet.

Alle in dieser Arbeit dokumentierten Parameter wurden auf einen Zusammenhang hinsichtlich eines Transplantatversagens untersucht. Die Parameter, die im Ergebnisteil nicht mehr weiter erwähnt werden, zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zu einem Transplantatversagen. Neben dieser bivariaten Zusammenhänge eines einzelnen Parameters mit der Zielgröße Transplantatversagen wurde als nächstes im Rahmen einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse die Wirkung aller wichtiger Parameter gemeinsam auf die Zielgröße Transplantatversagen untersucht.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Postoperativer Herzrhythmus

Nach Implantation des Spenderherzens kommt es in der Reperfusionphase durch die Wiedererwärmung, durch Elektrolytverschiebungen und das Reperfusionsoedem häufig zu Rhythmusstörungen, insbesondere zu Kammerflimmern, sodaß oft mehrfache interne Defibrillationen notwendig sind, um den Eigenrhythmus des Spenderherzens wiederherzustellen.

Durch die geringe Compliance in der Reperfusionphase wird das Herzzeitvolumen in der frühpostoperativen Phase primär über die Herzfrequenz reguliert und nicht über den Frank-Starling-Mechanismus. Die optimale Herzfrequenz liegt daher bei 100-130/min. Wenn nötig können hierzu ein externer Schrittmacher, Orciprenalin, Theophyllin oder in Einzelfällen auch Adrenalin eingesetzt werden [90]. Bei frühpostoperativ auftretenden bradykarden Herzrhythmusstörungen kann durch die Gabe von Theophyllin oft die Implantation eines permanenten Schrittmachers unnötig werden [9,82]. Bei Verwendung eines Schrittmachers wird vorzugsweise eine AV-sequentielle Stimulation durchgeführt, um durch die Vorhofsynchronisation ein optimales Herzzeitvolumen zu erreichen [69].

Häufige frühpostoperative Rhythmusstörungen sind bradykarde Sinusrhythmen und AV-Knoten-Rhythmen, aber auch supraventrikuläre Tachyarrhythmien. Sie können Folge der Operation mit der Herz-Lungen-Maschine, der kompletten Denervierung des Herzens und unterschiedlicher Medikamentengabe sein; auch ein Zusammenhang zur Ischämiezeit des Spenderherzens konnte hergestellt werden [73]. Durch die biatriale Operationstechnik nach Lower und Shumway, bei der die beiden Vorhöfe von Spender und Empfänger anastomosiert werden, kann es durch eine Alteration der Geometrie und der Größe der Vorhöfe aber auch durch eine chirurgisch verursachte Verletzung des Sinusknotens oder dessen Blutversorgung zu supraventrikulären Rhythmusstörungen kommen [32,87]. Da hier Anteile der Empfängervorhöfe belassen werden, finden sich nach der Transplantation oft zwei unabhängig voneinander arbeitende Sinusknoten, wobei dem Empfänger-Sinusknoten keine Kammeraktion folgt.

Ventrikuläre Arrhythmien sind in der frühpostoperativen Phase selten, supraventrikuläre Arrhythmien relativ häufig. Auch als Komplikation der Endomyokardbiopsie können Bradyarrhythmien oder Tachyarrhythmien auftreten.

Eine weitere wichtige Ursache für das Auftreten postoperativer Herzrhythmusstörungen sind akute Abstoßungsreaktionen, meist supraventrikulären Charakters [23]. Treten im späteren Verlauf nach Herztransplantation Herzrhythmusstörungen auf, muß neben einer akuten Abstoßungsreaktion immer an eine Transplantatvasculopathie (TVP) gedacht werden; hier können je nach fortgeschrittenem Stadium der TVP sämtliche Arten von Herzrhythmusstörungen auftreten [78].

Das Herz unterliegt in Ruhe physiologischerweise einem überwiegend parasymphathischen Einfluß, dem Vagotonus. Durch die komplette Denervierung des transplantierten Herzens vom autonomen Nervensystem fehlt dieser Einfluß, sodaß bei Herztransplantierten eine deutlich höhere Ruhfrequenz resultiert, in der Regel um 90-130/min.

Durch die Denervierung der sympathischen Efferenzen ist die Belastungsanpassung von Herztransplantierten verzögert; das transplantierte Herz ist auf die Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark angewiesen, sodaß die volle Belastbarkeit erst Minuten später erreicht wird. Entsprechend benötigen Herztransplantierte nach einer Belastung auch einige Minuten länger, bis sich ihre Herzfrequenz und ihr Blutdruck wieder normalisiert haben.

Bei der Therapie von eventuell auftretenden Rhythmusstörungen bei einem Herztransplantierten muß die kardiale Denervierung bedacht werden. Aufgrund der fehlenden parasymphathischen und sympathischen Efferenzen sind diesbezügliche Medikamente wirkungslos, wie z.B. Atropin. So bleibt auch die Wirkung von Digitalis auf die Überleitungsgeschwindigkeit des AV-Knotens aus, ebenso wie die Reflertachykardie bei Nifedipin. Der Sympathikus-Denervierung des Spenderherzens folgt eine Up-Regulation der Rezeptoren und damit kommt es zu einer Denervierungshypersensitivität, d.h. es besteht eine Überempfindlichkeit gegenüber Katecholaminen und gegenüber dem sympathikusblockierenden Effekt von  $\beta$ -Blockern.

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß sich bei Langzeitüberlebenden eine partielle Reinnervation entwickeln kann [7,56,103,110].

#### 4.2.2 Prädiktiver Aussagewert des intra- und postoperativen Herzrhythmus auf ein Transplantatversagen

Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der Frage, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Herzrhythmus in der intraoperativen Reperfusionphase oder in der frühen postoperativen Phase und der Güte des transplantierten Herzens besteht.

Wie im letzten Kapitel beschrieben, haben sehr viele Faktoren Einfluß auf den intra- und postoperativen Herzrhythmus. So kommt es in der Reperfusionphase sehr häufig zu Rhythmusstörungen, vor allem zu Kammerflimmern, und häufige frühpostoperative Rhythmusstörungen sind AV-Knotenrhythmen, bradykarde Sinusrhythmen und supraventrikuläre Tachyarrhythmien.

Trotz dieser Tatsache zeigt diese Arbeit, daß ein sich schnell wieder einstellender stabiler Sinusrhythmus ein prognostischer Marker für eine erfolgreiche Herztransplantation ist.

Schon im Rahmen von statistischen Tests bezüglich bivariater Zusammenhänge fanden sich signifikante Zusammenhänge zwischen einem stabilen Sinusrhythmus während bestimmter intra- oder postoperativer Zeitpunkte und einem postoperativen Transplantatversagen; im Rahmen einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse zeigte sich dann, daß von allen Parametern dieser Studie, die einen signifikantem Zusammenhang zu einem Transplantatversagen aufweisen, der wichtigste Parameter "der Sinusrhythmus direkt postoperativ" ist.

Der erste Parameter bezüglich des Herzrhythmus in der zeitlichen Abfolge nach Implantation des Spenderherzens stellt das Auftreten eines spontanen Sinusrhythmus intraoperativ dar. Bei nur 18 Fällen, die dieses Merkmal zeigten, war ein signifikanter Zusammenhang zu einem postoperativen Transplantatversagen nicht nachweisbar, allerdings ließ sich schon hier ein Trend sehen; nur 2 dieser 18 Patienten sind später an einem Transplantatversagen verstorben.

Der nächste Parameter ist die Dauer der Reperfusion bis zum Eintreten eines stabilen Sinusrhythmus. Dieser Parameter war in den archivierten Patientenunterlagen nur unvollständig dokumentiert, in 48 Fällen fehlte diese Angabe. Hier zeigte sich der erste signifikante Zusammenhang der dokumentierten Fälle zu einem postoperativen Transplantatversagen mit einem p-Wert von 0,004. 25 Patienten bekamen innerhalb der ersten 10 Minu-

ten während der Reperfusion einen stabilen Sinusrhythmus, 48 Patienten benötigten mehr als 10 Minuten bis zum Eintritt eines stabilen Sinusrhythmus mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Transplantatversagens. Bei 29 Patienten kam es während der gesamten Reperusionszeit zu keinem stabilen Sinusrhythmus, die Wahrscheinlichkeit eines Transplantatversagens ist in dieser Gruppe am höchsten.

Der darauf folgende Parameter, der Sinusrhythmus vor Abgang von der Herz-Lungenmaschine, zeigt den nächsten signifikanten Zusammenhang zu einem Transplantatversagen in der zeitlichen Abfolge nach Implantation des Spenderherzens mit einem p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson von 0,004. 115 von 150 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs zeigten zu diesem Zeitpunkt einen Sinusrhythmus, 22 von diesen 115 Patienten sind später an einem Transplantatversagen verstorben.

Direkt postoperativ zeigten noch 91 Patienten einen Sinusrhythmus, 9 von ihnen sind an einem Transplantatversagen verstorben. Dieser Parameter, der Sinusrhythmus direkt postoperativ, zeigte mit einem p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson von  $< 0,000$  einen deutlichen signifikanten Zusammenhang zu einem Transplantatversagen. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit Hilfe der schrittweisen Variablenauswahl wurde die Wirkung von allen wichtigen Einflußfaktoren gemeinsam auf die Zielgröße Transplantatversagen untersucht und wie schon oben erwähnt, stellte sich dieser Parameter, der "Sinusrhythmus direkt postoperativ", als der wichtigste Parameter bezogen auf ein Transplantatversagen dar.

Auch im weiteren Verlauf zeigte das Merkmal postoperativer Sinusrhythmus noch einen signifikanten Zusammenhang zu einem postoperativen Transplantatversagen. Erst ab der 3. postoperativen Woche ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mehr nachweisen.

Betrachtet man die unterschiedlichen postoperativen Herzrhythmusstörungen, so lassen sich auch hier Zusammenhänge zu einem Transplantatversagen feststellen. Signifikante Herzrhythmusstörungen in Bezug zu einem Transplantatversagen sind ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und eine Asystolie, nicht jedoch supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen oder das Auftreten eines AV-Blocks.

Einen signifikanten Einfluß von präoperativ den Herzempfängern verabreichten Antiarrhythmika auf den intra- oder postoperativen Herzrhythmus ließ sich in dem vorlie-

genden Patientenkollektiv nicht nachweisen. In 12 Fällen war die präoperative Medikation der Herzempfänger nicht dokumentiert. Das am häufigsten verabreichte Antiarrhythmikum war Digitalis, gefolgt von einem Beta-Blocker und Amiodaron. Die am meisten verwendeten Betarezeptorenblocker waren Metoprolol, Bisoprolol und Atenolol,  $\beta_1$ -selektive  $\beta$ -Blocker ohne intrinsische Aktivität, Antiarrhythmika der Klasse II. Sie verdrängen die Katecholamine an ihren Rezeptoren und vermindern dadurch die sympathikoadrenerge Stimulation des Herzens mit Abschwächung des positiv chronotropen, dromotropen, bathmotropen und inotropen Einflusses des Sympathikus, außerdem kommt es zur Reduktion des Sauerstoffverbrauchs des Herzens; die Herzfrequenz sinkt, die Kontraktionskraft ist herabgesetzt und die Erregbarkeit vermindert. Die Halbwertszeit dieser drei am häufigsten in unserem Patientenkollektiv präoperativ verabreichten Beta-blocker liegt je nach Substanz zwischen 3 und 12 Tagen.

Die Halbwertszeit von Digoxin liegt bei 32 bis 36 Stunden, die von Digitoxin bei 6 bis 8 Tagen. Die Herzglykoside bewirken durch eine Hemmung der Na/K-ATPase eine Erhöhung des intrazellulären Natriums, das durch Aktivierung des Na/Ca-exchangers konsekutiv das intracelluläre Calcium erhöht. Im therapeutischen Wirkungsbereich wird diese Ionenpumpe nur partiell gehemmt, zu etwa 10-30%; so bleibt der intracelluläre Kalium/Natrium-Quotient konstant. Herzglykoside sind positiv inotrop, positiv bathmotrop, negativ chronotrop und negativ dromotrop.

Die am meisten untersuchte Substanz bezüglich einer postoperativen Auswirkung auf das implantierte Spenderherz ist Amiodaron, ein Klasse III-Antiarrhythmikum. Amiodaron ist eines der potentesten Antiarrhythmika, allerdings auch mit den meisten und gravierendsten Nebenwirkungen. Antiarrhythmika der Klasse III haben eine kaliumkanalblockierende Wirkung; durch die Kaliumkanalblockade kommt es zu einer Verzögerung der Repolarisation und damit zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Amiodaron weist neben der Klasse III-antiarrhythmischen Wirkungen außerdem natriumkanalblockierende,  $\beta$ -Rezeptorblockierende und calciumantagonistische Effekte auf, es hat eine gute Wirksamkeit sowohl bei ventrikulären als auch bei supraventrikulären Tachykardien. Amiodaron wirkt nicht negativ inotrop sondern verbessert sogar geringgradig die systolische linksventrikuläre Pumpfunktion. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind die Auslösung einer Hyperthyreose oder Hypothyreose, Leberfunktionsstörungen, Photosensibilisierung, Hautverfärbungen, Corneaeinlagerungen, ZNS-Wirkungen, periphere Neuro-



pathien, die Ausbildung einer irreversiblen Lungenfibrose und proarrhythmogene Wirkungen. Amiodaron ist lipophil und verteilt sich in alle Gewebe, die Halbwertszeit liegt bei 50 bis 100 Tagen; die Elimination erfolgt zu 90% hepatisch und zu 10% renal.

Nanas et al veröffentlichten im Jahr 1997 eine Studie [75], in der sie bei präoperativ verabreichtem Amiodaron über einen Zeitraum von 30 bis 48,5 Monaten die Amiodaron-Konzentration im Spenderherzen nach Implantation gemessen haben. Amiodaron blieb bis 3 Monate nach Herztransplantation im Myokard nachweisbar, die höchste myokardiale Konzentration wurde in der zweiten postoperativen Woche gemessen. Die höchste Amiodaron-Konzentration im Verhältnis Myokard/Plasma fand sich zu Ende der sechsten postoperativen Woche.

Die Frage, ob eine präoperative Behandlung mit Amiodaron zu einer erhöhten postoperativen Mortalität nach Herztransplantation führt, wird in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert. Chin et al kommen in einer Studie von 1999 zu dem Ergebnis, daß Patienten, die präoperativ über mindestens 4 Wochen mit Amiodaron therapiert wurden, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit haben, postoperativ zu versterben. Außerdem fand sich bei den präoperativ mit Amiodaron behandelten Patienten in der frühen postoperativen Phase ein signifikant langsamerer Herzrhythmus, allerdings zeigte sich hier kein signifikanter Zusammenhang zur Mortalität [29]. Blomberg et al kamen in einer Publikation von 2004 ebenfalls zu dem Ergebnis, daß präoperativ mit Amiodaron behandelte Patienten ein höheres postoperatives Mortalitätsrisiko aufweisen [16]. Im Gegensatz dazu zeigen Goldstein et al in einer Studie von 2003, daß eine präoperative Amiodarontherapie zwar im Zusammenhang zu einer perioperativen Bradykardie steht, den Erfolg einer Herztransplantation aber nicht beeinflußt [37]. Dieses Ergebnis bestätigen auch Untersuchungen von Macdonald et al [65] und Chelimsky-Fallick et al [28].

In dem vorliegenden Patientenkollektiv dieser Arbeit ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer präoperativen Amiodaron-Therapie und einem postoperativen Transplantatversagen oder einer postoperativen Mortalität nachweisen, auch ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zu postoperativen Herzrhythmusstörungen feststellen. Allerdings ist anzumerken, daß in den vorliegenden Patientenunterlagen zwar die präoperative Medikation der Herzempfänger zum Zeitpunkt der Herztransplantation dokumentiert ist, nicht aber die Dauer der präoperativen Einnahme.

### 4.2.3 Weitere Zusammenhänge und Einflußgrößen auf ein Transplantatversagen

#### Herzspenderparameter

Das Alter der Herzspender stellte von allen Parametern der Herzspender den wichtigsten signifikanten Einfluß auf ein postoperatives Transplantatversagen in dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv dar. Der älteste Organspender war weiblich und 66 Jahre alt, der jüngste war ebenfalls weiblich und 20 Tage alt; der Altersdurchschnitt lag bei 40 Jahren, der Altersmedian bei 44 Jahren. Bei einer Einteilung in 10-Jahresabschnitte errechnete sich im Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test in Bezug auf ein Transplantatversagen ein p-Wert von 0,013; in der anschließend durchgeführten multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellte sich das Alter des Herzspenders mit einer Grenze von 30 Jahren als zweitwichtigste signifikante Einflußgröße auf ein Transplantatversagen dar.

Das Spenderalter wurde in einer Reihe von Arbeiten hinsichtlich des Einflusses auf das postoperative Überleben untersucht. Viele Autoren berichten über einen signifikanten Einfluß sowohl auf ein frühpostoperatives als auch auf ein spätes postoperatives Überleben [27,36,77,106], in einigen Arbeiten konnte aber auch kein Zusammenhang zwischen dem Alter des Herzspenders und der postoperativen Mortalität festgestellt werden [34,93]. Im Report der UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation von 2000 gehört das Spenderalter neben dem Alter des Herzempfängers und der Ischämiezeit zu den drei signifikanten "short-term"- Risikofaktoren nach Herztransplantation, außerdem auch zu den "long-term"- Risikofaktoren [8].

Chin et al berichten in einer Publikation 1999 über eine retrospektive Studie, in der die Verwendung älterer Spenderherzen bei pädiatrischen Transplantationen untersucht wurde und sie kommen zu dem Ergebnis, daß diese für Transplantationen bei Kindern kontraindiziert sein sollten [30].

In mehreren Studien wurde ein weibliches Spenderorgan als signifikanter Risikofaktor für die Mortalität nach Herztransplantation beschrieben [101,102], dies bestätigen auch die Daten im "Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation". In dem vorliegenden Patientenkollektiv dieser Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einem weiblichen Spenderorgan und einer postoperativen Mortalität oder einem Transplantatversagen festgestellt werden.

Zwei weitere signifikante Einflußgrößen der Herzspender auf ein postoperatives Transplantatversagen waren die Dauer des stationären Aufenthaltes bis zur Explantation des Spenderherzens mit einem p-Wert im Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test von 0,013 und die Dauer der maschinellen Beatmung des Herzspenders vor Herzexplantation mit einem p-Wert von 0,030. Der Zeitraum des stationären Aufenthaltes des Herzspenders variierte zwischen 1 und 21 Tagen und lag im Mittel bei 4,7 Tagen. Die Intubationsdauer lag durchschnittlich bei 4,3 Tagen mit einem Minimum von 1 Tag und einem Maximum von 20 Tagen.

Kein signifikanter Zusammenhang ließ sich dagegen zwischen der Dauer des Hirntodes bis zur Herzexplantation und einem postoperativen Transplantatversagen nachweisen, der p-Wert im Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test lag hier bei 0,107; somit ließ sich lediglich ein Trend feststellen.

Im Gegensatz zu vielen Publikationen [55,70,106] ließ sich in dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Katecholaminpflichtigkeit des Herzspenders oder auch der Dosis der verabreichten Katecholamine und einem Transplantatversagen oder einer postoperativen Mortalität feststellen. Der p-Wert für die Katecholamingabe beim Herzspender in Bezug zu einem Transplantatversagen lag im Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei 0,759; der p-Wert für die einem Herzspender verabreichte Katecholamindosis lag im hier verwendeten Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test bei 0,179.

### Herzempfängerparameter

Die wichtigste signifikante Einflußgröße der Herzempfängerparameter auf ein postoperatives Transplantatversagen in dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit war die Tatsache, ob sich der Patient vor seiner Herztransplantation schon einmal einer thorakalen Operation hatte unterziehen müssen; der p-Wert lag hier im Chi-Quadrat-Test nach Pearson bei  $< 0,000$ . In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse lag dieser Parameter in seiner Wichtigkeit innerhalb sämtlicher in dieser Studie dokumentierten

Parameter an dritter Stelle. Insgesamt waren von den 150 Patienten ein Drittel entsprechend 50 Patienten thorakal voroperiert, 56% dieser Patienten sind postoperativ verstorben, 46% an einem Transplantatversagen. Unter diesen Patienten befanden sich 32 Patienten, die präoperativ an einen Ventrikulären Assist Device = VAD angeschlossen waren; auch dieser Umstand allein hatte einen signifikanten Einfluß auf ein postoperatives Transplantatversagen mit einem p-Wert von 0,018. Außerdem fielen 5 Patienten in diese Kategorie, die schon herztransplantiert waren und sich nun einer Re-Transplantation unterziehen mußten.

Ein deutlicher Zusammenhang zu einem postoperativen Transplantatversagen ließ sich auch zu einer präoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung mittels einer IABP und/oder einer ECMO feststellen; aufgrund der geringen Fallzahl (7 Patienten) war für diesen Parameter jedoch kein signifikanter Einfluß nachzuweisen.

Im Report der UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation von 2000 ist die Re-Herztransplantation der wichtigste Risikofaktor für eine postoperative Mortalität innerhalb eines Monats, einem Jahr und auch 5 Jahren [8]. Eine gesonderte Studie der UNOS/ISHLT über die Cardiale Retransplantation befaßt sich mit den Risikofaktoren innerhalb dieser Gruppe der Patienten, die sich einer Re-Herztransplantation unterziehen mußten. Unabhängige Risikofaktoren für eine postoperative Mortalität sind eine präoperative mechanische Unterstützung mittels eines Ventrikulären Assist Device, eine präoperative Beatmung oder Intensivpflichtigkeit sowie das Alter des Patienten; außerdem zeigen diese Daten, daß eine Re-Herztransplantation einen um so höheren Risikofaktor darstellt, je kürzer die Zeitspanne zwischen erster und wiederholter Herztransplantation ist [94].

Viele Studien bestätigen die erhöhte Mortalität bei Re-Herztransplantationen [31,81, 101, 111]. Bezüglich einer erhöhten postoperativen Mortalität von Patienten, die präoperativ mit einem mechanischen Kreislaufunterstützungssystem therapiert wurden, sind die Ergebnisse einzelner Studien in der Literatur unterschiedlich, ebenso in der Frage, ob eine thorakale Voroperation ein signifikantes Risiko darstellt [49,54,101]. Eine retrospektive Analyse von Vijayanagar et al von 1995 kam zu dem Ergebnis, daß nur eine frühere Sternotomie keine signifikante Erhöhung der Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ zeigt, wohl aber zwei frühere Sternotomien [105].

Die Kardiale Grunderkrankung, die zur Herztransplantation führt, stellt in dem vorliegenden Patientenkollektiv eine weitere signifikante Einflußgröße auf ein Transplantatversagen dar. Die am häufigsten vertretenen kardialen Grunderkrankungen dieser Arbeit waren mit 66% die Kardiomyopathien, gefolgt von der Koronaren Herzkrankheit mit 24 %; die restlichen 10% waren kongenitale Herzfehlbildungen, Klappenvitien und die 5 Patienten, die sich einer Re-Transplantation unterziehen mußten. Dies entspricht in etwa den Daten im Report der UNOS/ISHLT von 2000 [8], die außerhalb den USA erhoben wurden; hier war ebenfalls die führende cardiale Grunderkrankung die Kardiomyopathie mit 43,8%. Innerhalb der USA sind die Kardiomyopathien als Hauptindikation für eine Herztransplantation von der Koronaren Herzerkrankung mit 44,8% abgelöst worden. Die Patienten mit einer KHK als Grunderkrankung hatten in dem untersuchten Patientengut dieser Studie ein signifikant höheres Risiko an einem Transplantatversagen zu versterben als die Patienten mit einer Kardiomyopathie, der p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson lag bei 0,029. Dies entspricht den Ergebnissen vieler internationaler Studien [67,68,77]. Patienten mit nicht mehr revascularisierbarer Koronarer Herzerkrankung leiden an einer generalisierten Erkrankung, die aufgrund der Gefäßsklerose oft mit noch zusätzlichen weiteren Risikofaktoren wie z.B. einem arteriellen Hypertonus oder einer chronischen Niereninsuffizienz vergesellschaftet sind.

Eine weitere signifikante Einflußgröße der Herzempfänger im vorliegenden Patientengut auf ein Transplantatversagen war das Alter des Herzempfängers; es lag zwischen 4 Monaten und 67 Jahren, der Durchschnitt bei 47 Jahren. Bei einer Einteilung der Patienten in drei Gruppen, maximal 40 Jahre alt, älter als 40 Jahre bis maximal 50 Jahre und älter als 50 Jahre, zeigte sich im Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,029. Auch im Report der UNOS/ISHLT von 2000 ist das Alter des Herzempfängers einer der drei signifikanten Risikofaktoren für eine früh-postoperative Mortalität [8]. Zahlreiche Studien zu diesem Thema kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [74,80,101].

Ein weiterer in der Literatur häufig als signifikant beschriebener Risikofaktor für eine postoperative Mortalität ist die beim Herzempfänger schon präoperativ bestehende pulmonale Hypertonie als Folge einer chronisch eingeschränkten Pumpleistung des linken Ventrikels, die bei dem nicht an diese erhöhten Drücke gewohnten Spenderherz zu einer

Rechtsherzinsuffizienz führen kann [27,57,61,101,111]. In dem in dieser Arbeit untersuchten Patientengut ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zu einem Transplantatversagen oder zu einer postoperativen Mortalität in dem untersuchten Zeitraum von einem Jahr postoperativ nachweisen; der p-Wert im Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test in Bezug zu einem Transplantatversagen lag bei 0,382. Der höchste dokumentierte pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) eines Patienten lag bei 1333 dyn x sec x cm<sup>-5</sup>, dieser Patient ist am 9. postoperativen Tag an einem Transplantatversagen aufgrund eines Rechtsherzversagens verstorben; der höchste dokumentierte pulmonal-arterielle Mitteldruck (PAM) lag bei 75 mmHg.

#### Intraoperative Parameter

Neben dem intraoperativen Herzrhythmus (s. Kapitel 4.2.2) stehen noch weitere vier intraoperative Parameter in dem hier untersuchten Patientenkollektiv in signifikantem Zusammenhang zu einem postoperativen Transplantatversagen; ihr p-Wert wurde jeweils mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests errechnet. Diese vier Parameter sind die Operationszeit (p-Wert < 0,000), die Zeit, die der Patient an der Herz-Lungenmaschine angeschlossen war (p-Wert < 0,000), die Aortenklemmzeit (p-Wert 0,001) und die Reperfusionzeit (p-Wert < 0,000). Alle vier intraoperative Zeiten sind zum einen natürlich nicht unabhängig voneinander zu sehen, zum anderen kann man aus zunehmenden Zeiten auch schon Rückschlüsse auf eventuelle Operationsschwierigkeiten ziehen.

Die Ischämiezeit des Spenderherzens gehört ebenfalls zu den Parametern, die in der Literatur als signifikanter intraoperativer Risikofaktor beschrieben sind. Auch im Report der UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation von 2000 [8] ist die Ischämiezeit neben dem Spenderalter und dem Empfängeralter der dritte von den insgesamt drei wichtigen Risikofaktoren für eine früh-postoperative Mortalität. In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv lag die Ischämiezeit zwischen minimal 55 Minuten und maximal 5 Stunden und 23 Minuten, durchschnittlich bei 3 Stunden und 7 Minuten; hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zu einem

Transplantatversagen nachgewiesen werden, lediglich ein Trend mit einem p-Wert von 0,092.

1978 berichteten Thomas und Mitarbeiter erstmals über erfolgreiche Herztransplantationen, deren Transplantate über Entfernungen bis zu 1400 km transportiert wurden und deren Ischämiezeit nahezu 4 Stunden betrug [97]. Ein Jahr später berichteten Watson et al von der Stanford University, daß sich die Ergebnisse von Herztransplantationen lokaler Spenderorgane mit einer durchschnittlichen Ischämiezeit von 52 +/-12 Minuten und auswärtiger Spenderorgane mit einer durchschnittlichen Ischämiezeit von 154 +/-30 Minuten durch verbesserte Organkonservierung nicht unterschieden haben [107]. Unter inzwischen optimaler Konservierung und Kühlung geht man heute von einer maximalen Ischämietoleranz des Herzens von 4-6 Stunden aus. In einer experimentellen Studie von 1999 haben Martin et al an der Universität Freiburg eine erfolgreiche, extrem verlängerte Ischämiezeit von 24 Stunden durch modifizierte Konservierungsmethoden vorgestellt [66]. Mitropoulos et al von der University of California haben im Juli 2005 in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt, daß sich das postoperative Ergebnis bei einer verlängerten Ischämiezeit von über 300 Minuten im Vergleich zu kürzeren Ischämiezeiten nicht signifikant unterscheidet bezüglich einer frühen und intermediären postoperativen Mortalität [72].

Bis heute stellen sich die Untersuchungen der postoperativen Ergebnisse der Herztransplantationen im Zusammenhang zur Ischämiezeit in der Literatur unterschiedlich dar. In etlichen Studien werden Untersuchungen vorgestellt, in denen sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erfolg einer Herztransplantation und der Ischämiezeit zeigte [21,27,100], die meisten Studien haben jedoch einen signifikanten Einfluß nachweisen können [36,42,49,70,106,111].

### Postoperative Parameter

Von allen dokumentierten postoperativen Parametern fanden sich insgesamt 8 Parameter, die einen signifikanten Zusammenhang zu einem postoperativen Transplantatversagen zeigen. In diesen Parametern spiegeln sich die postoperativen Schwierigkeiten wieder, die mit einem Transplantatversagen verbunden sind, die applizierte Katecholamin- und

Diuretikadosis, die Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung, die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation sowie die Intubationsdauer; entsprechend fand auch nur eine schlechte oder keine postoperative Mobilisation statt. Außerdem ließ sich von allen postoperativen Infektionen ein signifikanter Zusammenhang zu einer Sepsis und einer Pneumonie nachweisen; in 6 Fällen ließ sich nicht differenzieren, ob ein Transplantatversagen zu einer Sepsis geführt hat oder umgekehrt, ob die Sepsis letztendlich zum Transplantatversagen geführt hat.