

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verlaufsuntersuchung zur Koronarsklerose nach
Herztransplantation mittels EBCT

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Johanna Bernise Stühmer
aus Hamburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F. Knollmann

2. Prof. Dr. med. A. Haverich

3. Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Hetzer

Datum der Disputation: 12.10.2007

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herztransplantation	1
1.1.1	Geschichte und Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Anatomie des Herzens	3
1.2	Koronarsklerose	4
1.2.1	Pathophysiologie	4
1.2.2	Transplantatvaskulopathie	4
1.2.3	Immunologische Faktoren	5
1.2.4	Nicht-immunologische Faktoren	5
1.3	Hyperlipidämie	6
1.3.1	Definition	6
1.3.2	Hyperlipidämie nach Herztransplantation	6
1.3.3	Immunsuppressiva und Hyperlipidämie	7
1.3.4	Statine	7
1.4	Diagnostik der Transplantatvaskulopathie	8
1.4.1	Koronarangiographie	8
1.4.2	Intrakoronarer Ultraschall	9
1.4.3	Elektronenstrahltomographie	9
2	Herleitung einer Aufgabenstellung	10
3	Material und Methoden	11
3.1	Patienten	11
3.2	Prinzip der Elektronenstrahltomographie	11
3.2.1	EBCT-Untersuchungsprotokoll	12
3.2.2	EBCT-Bilder	14
3.2.3	Agatston-Methode	15
3.2.4	Einschätzung des Calcium-Scores	15
3.2.5	Relative Progression	17
3.2.6	Statistische Auswertung	17
3.2.7	Software	18

4	Ergebnisbeschreibung	19
4.1	Gesamtzahl, Alters- und Geschlechterverteilung	19
4.2	Koronare Ereignisse und Todesfälle	19
4.3	Verteilung der Gruppen	20
4.4	Progression	20
4.4.1	EBCT-Bilder ohne und mit Statineinnahme	20
4.4.2	Agatston-Ausgangswerte	24
4.4.3	Relative Progression aller Patienten	24
4.4.4	Relative Progression und Agatston-Ausgangswert	25
4.4.5	Relative Progression und Alter des Empfängers	26
4.4.6	Einfluss der Zeit nach der Transplantation auf die Progression	28
4.4.7	Relative Progression und Spenderalter	28
4.4.8	Relative Progression der Geschlechter und der Gruppenzugehörigkeit	31
4.5	Hypercholesterinämie	34
4.6	Statineinnahme	35
4.6.1	Allgemeines	35
4.6.2	Cholesterinwert und Statineinnahme	36
4.6.3	Relative Progression unter Statineinnahme	36
4.6.4	Relative Progression unter den Geschlechtern	40
4.6.5	Relative Progression und Statindosis	41
5	Diskussion	42
5.1	Der Einfluss einer Statineinnahme auf die Progression des Koronarkalks	42
5.2	EBCT-Diagnostik der TVP	48
5.3	Der Einfluss des Geschlechts und des Alters	51
6	Zusammenfassung	54

Abbildungsverzeichnis

1.1	Einflüsse auf die Endothelzelldysfunktion, die in die Entwicklung der TVP münden	6
3.1	Darstellung eines Elektronenstrahl-Computertomographen	12
3.2	Aufeinanderfolgende Sequenzen einer EBCT-Untersuchung	14
4.1	Kombination der Geschlechter zwischen Empfängern und Spendern	21
4.2	EBCT-Untersuchung einer 61jährigen Patientin mit Kalziumablagerungen in der LAD	22
4.3	EBCT-Untersuchung eines 59jährigen Mannes mit einem TCS von Null . .	23
4.4	Häufigkeitsverteilung der Progression pro 100 Tage	25
4.5	Zusammenhang zwischen dem Agatston-Ausgangswert und der Relativen Progression	26
4.6	Relative Progression und Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der ersten EBCT	27
4.7	Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der ersten EBCT und der gemessene Ausgangswert	27
4.8	Zeit zwischen Transplantation und erster EBCT	28
4.9	Korrelation zwischen Agatston-Ausgangswert und der Zeit seit der Transplantation	29
4.10	Ausgangswert der ersten EBCT und das Alter des Spenders	29
4.11	Korrelation zwischen der Relativen Progression und dem Alter des Spenders	30
4.12	Relative Progression bei den Empfängergeschlechtern	32
4.13	Relative Progression bei den Spendergeschlechtern	33
4.14	Relative Progression innerhalb der verschiedenen Gruppen	33
4.15	Anzahl der Empfänger mit Hypercholesterinämie.	34
4.16	Relative Progression und Gesamt-Cholesterin	35
4.17	Häufigkeitsverteilung der Statineinnahme	36
4.18	Mittlerer Cholesterinwert und Statineinnahme	37
4.19	Relative Progression und Statineinnahme	39
4.20	Relative Progression bei Statineinnahme abhängig vom Geschlecht	40

4.21 Relative Progression unter allen Statineinnehmern bezogen auf die Dosierung 41

Tabellenverzeichnis

1.1	Wartezeit auf ein geeignetes Spenderherz	2
1.2	Altersbereiche der Spender und Empfänger.	2
1.3	Häufigste Todesursachen der Spender in Deutschland	3
1.4	Unterschiede zwischen KHK und TVP	5
3.1	Auswahl der am häufigsten verordneten Statine mit empfohlener Dosierung	11
3.2	Untersuchungsprotokoll einer EBCT-Untersuchung	12
3.3	Empfohlene EBCT-Kalk-Score-Richtlinien	16
4.1	Todesursachen der verstorbenen Patienten.	20
4.2	Verteilung der Agatston-Ausgangswerte.	24
4.3	Relative Progression mit oder ohne Statinbehandlung, unterteilt in Geschlech- ter.	38

1 Einleitung

1.1 Herztransplantation

1.1.1 Geschichte und Definition

Die Herztransplantation bezeichnet den operativen Eingriff, bei dem ein Spenderorgan auf ein Empfängerindividuum zu therapeutischen Zwecken übertragen wird. Man unterscheidet dabei nach der Übereinstimmung von Spender- und Empfängerspezies in autogene, syngene, allogene und xenogene Transplantation, sowie nach der Übereinstimmung von Explantations- und Transplantationsort in isotope, orthotope und heterotope Transplantation [93].

Die ersten tierexperimentellen Versuche einer Transplantation des Herzens starteten CARREL und GUTHRIE bereits 1905 bei Hunden, indem sie ihnen das Herz in den Hals verpflanzten. Die ersten Versuche einer orthotopen Transplantation im Tierexperiment vollzog DEMIKHOV 1951; doch erst 1955 gelang es ihm, eine gute kardiale Funktion bei zwei Hunden über einen Zeitraum von jeweils 11 und 15 Stunden zu erreichen [21].

Den nächsten größeren Erfolg verbuchten 1960 SHUMWAY und Kollegen, deren Hunde eine normale kardiale Funktion ein Jahr nach der allogenen und fünf Jahre nach der autogenen Transplantation aufwiesen [21], nachdem auch CASS und BRAK ein Jahr zuvor schon gute Ergebnisse erzielt hatten [18]. Eine neue Ära begann, als Christiaan BARNARD 1967 in Kapstadt die erste orthotope Herztransplantation von Mensch zu Mensch gelang [7]. Nach weiteren Modifikationen wurde 1991 erstmals eine Technik für die totale orthotope Herztransplantation präsentiert [30].

1.1.2 Epidemiologie

Die Herztransplantation gilt als „Goldstandard“ in der Therapie der Herzinsuffizienz im Endstadium [33, 20]. Weltweit werden jährlich derzeit ca. 3100 Herztransplantationen vorgenommen. Die Liste der Wartenden umfasst jedoch 50000 Patienten [33]. In Deutschland wurden in den Jahren von 1990 bis 2001 jährlich durchschnittlich 496 Herztrans-

plantationen vollzogen, während die Neuanmeldungen weit darüber lagen. Im Dezember 2004 befanden sich 597 deutsche Patienten auf der Warteliste. Bis zu 25% werden erfahrungsgemäss versterben, während sie auf der Warteliste stehen, weil kein geeignetes Organ zur Verfügung stehen wird [90].

Die zentrale Rolle in der Vermittlung von Organen zwischen Spender und Empfänger spielt in Europa die Organisation EUROTRANSPLANT. Diese hat die nötigen Daten der Wartenden gespeichert. Die Auswahlkriterien variieren von Organ zu Organ. Bei Herztransplantationen beinhalten sie die Blutgruppe, die Größe und das Gewicht des Spenders neben der Dringlichkeit und der Wartezeit [90].

Im Jahr 2004 warteten über die Hälfte aller Patienten in Deutschland weniger als fünf Monate auf ein geeignetes Spenderherz, etwa 40% zwischen sechs und 23 Monate (Tab 1.1). 86% der Spenderherzen im Jahr 2003 stammen aus der Altersgruppe 16 bis 55 Jahre (Tab 1.2). Die Haupttodesursache war neben dem natürlichen Tod der Unfalltod (Tab 1.3).

Wartezeit in Monaten (seit der Registrierung)	Anzahl
0 bis 5	226
6 bis 11	75
12 bis 23	54
24 bis 59	15
über 60	2

Tabelle 1.1: Wartezeit auf ein geeignetes Spenderherz in Monaten im Jahr 2004 (BRD).

Alter in Jahren	Spender	Empfänger
0 bis 15	26	35
16 bis 55	294	186
56 bis 64	21	120
65 und älter	0	30

Tabelle 1.2: Altersbereiche der Spender (nur BRD) und Empfänger (Eurotransplantregion) im Jahr 2003.

Ungefähr zwei Drittel aller Empfänger sind männlich, jedoch unterscheiden sich die Spenderherzen kaum im Hinblick auf das Geschlecht (32). Laut der Gesundheitsberichterstattung der Bundesrepublik Deutschland ist mit 57% die Kardiomyopathie die häufigste Diagnose, die eine Indikation zu einer Herztransplantation stellt und damit zur Aufnahme

Todesursache	Anzahl
Unfall	125
Natürlicher Tod	193
Suizid	13
Andere	10

Tabelle 1.3: Häufigste Todesursachen der Spender (BRD) im Jahr 2003.

in die Warteliste führt. Bei den Kardiomyopathien unterscheidet man die dilatative von der ischämischen, wobei erstere den weitaus größeren Teil einnimmt [20]. Es folgt mit 27% die Diagnose Koronare Herzkrankheit. Kongenitale Erkrankungen und Klappenfehler machen jeweils 4% bzw. 2% aus [20].

Berichten der INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION (ISHLT) zufolge lag die Ein-Jahres-Überlebensrate der Transplantierten zwischen 1980 und 1986 bei 74% [26], während sie in den Jahren zwischen 1996 und 1999 schon auf 85% angestiegen war [33, 26]. Bis zu 60% aller Transplantatempfänger überleben mittlerweile über 10 Jahre [90, 34] und 22% überleben mindestens 17 Jahre [10].

1.1.3 Anatomie des Herzens

Das menschliche Herz ist ein Muskel in der Form eines Kegels, der, von Blut befreit, zwischen 250 und 350 Gramm wiegt. Es besteht aus zwei Vorhöfen und zwei Kammern, die auf der rechten Seite durch die Trikuspidalklappe und auf der linken durch die Mitralklappe voneinander getrennt werden. Das Schlagvolumen beträgt beim gesunden Menschen etwa 70 ml, die normale Auswurffraktion liegt bei 60-75%. Das Gesamtvolumen beträgt 500 bis 600 ml.

Die äußere Ansicht bilden die Basis cordis, der Apex cordis und die Facies sternocostalis, diaphragmatica und pulmonalis. Der Herzmuskel besteht von innen nach außen aus drei Hauptschichten: dem Endokard, das sich in das Endothel und das Stratum subendotheliale gliedert, dem Myokard und dem Epikard, bestehend aus Mesothelium und der Tela subepicardiaca. Die nervale Versorgung des Herzens erfolgt über das autonome Nervensystem, nämlich über die Nn. Cardiaci aus den Hals- und oberen Brustganglien des Sympathikus und über die Rr. Cardiaci des parasymphatischen Nervus vagus.

Der Herzmuskel wird von zwei grossen Arterien versorgt. Zum einen von der Arteria coronaria dextra, die aus dem Sinus aortae entspringt und unterhalb des rechten Herzhohrs im Sulcus coronarius auf die Hinterwand zuläuft. Nachdem sie den Ramus marginalis

dexter abgegeben hat, endet sie in dem Ramus interventricularis posterior. Die rechte Koronararterie versorgt rechts ein Drittel der Vorderwand, die zwei rechten Drittel der Hinterwand und den hinteren Teil des Septums.

Die zweite grosse Arterie ist die Arteria coronaria sinistra, die sich nach ihrem Ursprung aus dem Sinus aortae zwischen Truncus pulmonalis und linkem Herzohr nach nur etwa 1,5 cm in ihre beiden Endäste aufteilt, den Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD) und den Ramus circumflexus. Das Versorgungsgebiet der A. coronaria sinistra erstreckt sich über die linken zwei Drittel der Vorderwand, das linke eine Drittel der Hinterwand und den vorderen Teil des Septum interventriculare [56, 61, 71].

1.2 Koronarsklerose

1.2.1 Pathophysiologie

Die Koronarsklerose bezeichnet eine Verengung oder einen Verschluss eines oder mehrerer Äste der Koronararterien durch Arteriosklerose. Dabei kommt es zu der Entstehung von sogenannten Plaques durch Endothelschädigung, Wandveränderungen und Lipideinlagerungen. Die Koronarsklerose ist die Ursache der Koronaren Herzkrankheit (KHK), welche die häufigste Todesursache in der westlichen Welt darstellt. Die Läsionen der arteriosklerotischen Plaques werden nach der AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) nach histologischen Kriterien in sechs Schweregrade eingeteilt. Dabei umfassen die sogenannten „fatty streaks“ das Initialstadium, während das Atherom die fortgeschrittene Läsion bezeichnet.

Der Prozess der Atherogenese umfasst die Lipid-Akkumulation, Zellproliferation und die Synthese extrazellulärer Matrix. Im wesentlichen kommt es zu einer Verdickung der Intima. An diesem Prozess sind besonders Makrophagen, Lymphozyten und glatte Muskelzellen beteiligt [82]. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des akuten koronaren Herzsyndroms spielt die Transformation einer stabilen Plaque in eine vulnerable Plaque und später deren Destabilisation durch multifaktorielle Ätiologie [28]. Kalziumablagerungen sind in nahezu allen arteriosklerotischen Plaques zu finden und gelten daher als Indikator für das Ausmass der Koronaren Herzkrankheit [58].

1.2.2 Transplantatvaskulopathie

Eine besondere Form der Arteriosklerose zeigt sich nach der Herztransplantation und wird als Transplantatvaskulopathie bezeichnet. Während Infektionen, Abstossungsreaktionen und Organversagen in den ersten Monaten nach der Operation die häufigsten

Todesursachen ausmachen, stellt die Transplantatvaskulopathie den wesentlichen limitierenden Faktor in der Langzeit-Überlebensrate dar. Diese bildet sich innerhalb des ersten Jahres bei etwa 10% der Empfänger aus, nach fünf Jahren ist ungefähr die Hälfte betroffen [4, 43]. Es gibt einige wesentliche Unterschiede zwischen der Koronaren Herzkrankheit und der Transplantatvaskulopathie, die in der folgenden Tabelle 1.3 dargestellt sind:

KHK	TVP
Exzentrische Läsionen	Konzentrische Läsionen
Fokale Veränderungen	Diffuse Veränderungen
Proximale Läsionen der großen Arterien	Distale Läsionen der kleinen Arterien
Viel Calcium-Einlagerungen	Wenig Calcium-Einlagerungen
Zerstörung der Lamina elastica interna	Intakte Lamina elastica interna
Fehlende Vaskulitis	Gelegentlich Low-Grade-Vaskulitis
Entwicklung über viele Jahre	Sehr schnelle Entwicklung

Tabelle 1.4: Unterschiede zwischen der Koronaren Herzkrankheit (KHK) und der Transplantatvaskulopathie (TVP) [4, 43].

1.2.3 Immunologische Faktoren

Die Transplantatvaskulopathie zeichnet sich im Gegensatz zu der normalen Arteriosklerose, deren Entstehung sich über Jahre hinweg langsam entwickelt, durch enorm schnelles Wachstum aus und ist in erster Linie immunologisch vermittelt. Erhöhte Werte von zytotoxischen B-Zell-Antikörpern und von HLA-Antikörpern sowie eine Erhöhung von Interleukin-2-Rezeptoren sind unter anderem dafür verantwortlich, dass die Endothelzelle geschädigt wird [25]. Daraus resultiert die Intima-Hyperplasie durch die Proliferation glatter Muskelzellen [43]. Weiterhin spielen die Anzahl und die Schwere eventueller Abstoßungsreaktionen bei diesem Prozess eine grosse Rolle (Abb 1.1).

1.2.4 Nicht-immunologische Faktoren

Neben den konventionellen Risikofaktoren wie Geschlecht, Adipositas, Arterielle Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus, spielen auch weitere andere nicht-immunologische Risikofaktoren für die Entstehung der TVP eine grosse Rolle. Diese sind akute Abstoßungsreaktionen, das Alter des Spenders, die Reperfusion und die Zeit der Ischämie während der Operation. Weiterhin fördert die Einnahme von Cyclosporin und Kortikosteroiden an sich die Entwicklung der TVP, ebenso wie die Hyperlipidämie, die als wichtigster

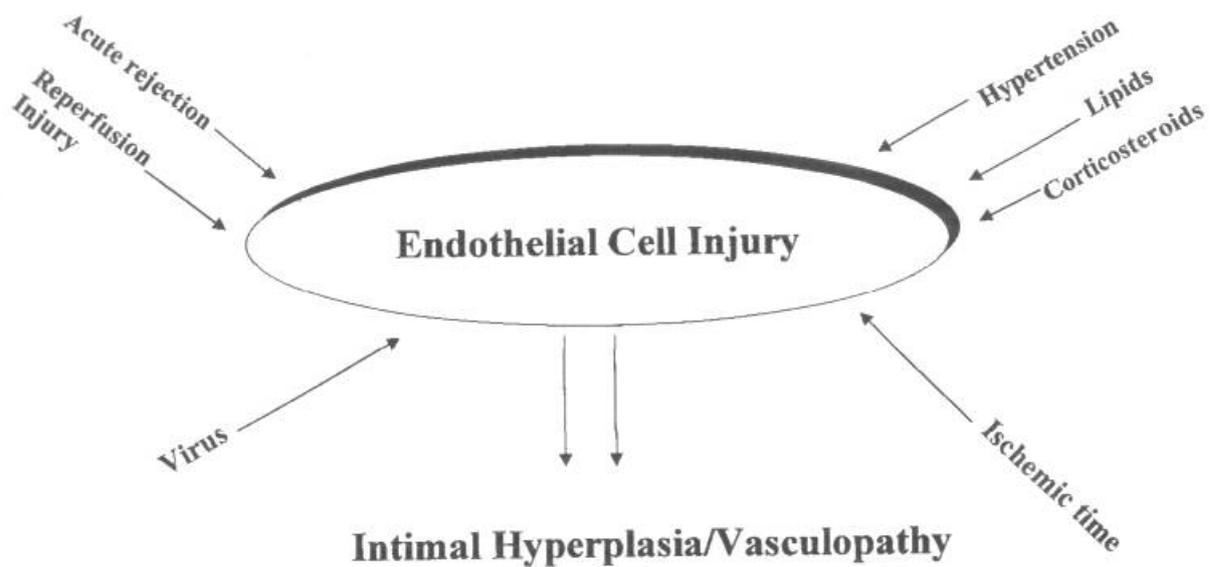


Abbildung 1.1: Verschiedene Einflüsse auf die Endothelzelldysfunktion, die in die Entwicklung der TVP münden [nach KOBASHIGAWA][43].

nicht-immunologischer Risikofaktor angesehen wird (Abb 1.1) [4, 43].

1.3 Hyperlipidämie

1.3.1 Definition

Eine Hyperlipidämie besteht nach den Empfehlungen des NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAMS (NCEP) ab einem Gesamt-Cholesterin-Wert von über 200 mg/dl, dabei sollte das LDL-Cholesterol 130 mg/dl nicht überschreiten und der HDL-Cholesterol-Wert sollte über 60 mg/dl liegen [60]. Diese Angaben beziehen sich sowohl auf nicht-transplantierte als auch auf transplantierte Patienten, da keine gesonderten Empfehlungen für letztere vorliegen.

1.3.2 Hyperlipidämie nach Herztransplantation

Die Hyperlipidämie zählt zu den wichtigsten nicht-immunologischen Faktoren in der Entstehung der TVP und tritt bei bis zu 80% der transplantierten Patienten auf [81]. Sie entwickelt sich meist drei bis 18 Monate nach einer Herztransplantation und ist damit ein sehr ernst zu nehmendes Problem.

GRADY et al. zeigten, dass es bei den meisten Patienten eine deutliche Zunahme der

Cholesterinwerte von prä-operativ bis ein Jahr nach der Transplantation gibt [37]. Eine Hyperlipidämie im frühen post-operativen Verlauf impliziert ein hohes Risiko für die eventuelle Manifestation eines frühen Transplantatversagens, hervorgerufen durch die beschleunigte Form der KHK [32].

Die Hyperlipidämie korreliert stark mit der Entwicklung der Transplantatvaskulopathie, indem sie u.a. die Prävalenz von frühen Intima-Läsionen erhöht und so schnell zu einer endothelialen Dysfunktion führen kann. Unabhängig von einer Hyperlipidämie induziert aber auch die Transplantation allein die Akkumulation von Cholesterin [64].

1.3.3 Immunsuppressiva und Hyperlipidämie

Den immunsuppressiven Medikamenten wird eine grosse Rolle in der Entwicklung der postoperativen Hyperlipidämie zugeschrieben [48]. Prednison erhöht möglicherweise die Produktion von Apolipoprotein B in der Leber [13] und auch das Ausschleichen der Kortikosteroide könnte einen positiven Einfluss auf die Abnahme des Cholesterinwertes haben [70].

Es wird aber auch diskutiert, dass durch Cyclosporin die Wirkung der Steroide verstärkt wird, indem dieses die Clearance des Prednisons vermindert, sowohl durch eine hepatotoxische Komponente als auch über eine Interaktion an dem gemeinsamen Cytochrom P-450-Enzym [53].

1.3.4 Statine

Um die Hyperlipidämie wirksam zu behandeln, hat sich in den letzten Jahren zunehmend eine Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, den sogenannten Statinen, etabliert. Zu ihnen zählen u.a. die Wirkstoffe Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin. Diese 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Inhibitoren hemmen zum ersten das Schlüsselenzym in der endogenen Cholesterinbiosynthese, so dass der Cholesterinspiegel wirksam gesenkt wird. Ausserdem sollen sie von der Senkung des Cholesterinwertes unabhängige Wirkungen auf das Immunsystem haben, die bisher noch unklar sind, sich aber protektiv auf die Koronararterien des transplantierten Herzens auswirken sollen [86, 88].

Diskutiert werden eine DNA regulierende Wirkung auf sogenannte „cycling cells“ [29], die Hemmung der Chemotaxis der Monozyten [52], eine Regulation der Zytotoxizität der Natürlichen Killer-Zellen [22, 23, 51] und die Hemmung der Antikörper-vermittelten zellu-

lären Zytotoxizität [22].

Desweiteren wird beobachtet, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Statins und der Regression des koronaren Kalziums gibt [2, 49].

Dass die Therapie mit Statinen effektiv ist und die Überlebensrate bei Patienten mit bekannter Angina pectoris oder stattgehabtem Myokardinfarkt verlängert, wurde erstmals 1994 in der 4S-Studie für Simvastatin belegt [1]. Auch in der REGRESS-Studie wurde beobachtet, dass Pravastatin bei Männern mit normalen bis erhöhten Cholesterinspiegeln eine hemmende Wirkung auf die Progression der Arteriosklerose hat und dass weniger neue kardiovaskuläre Ereignisse nach der Einnahme auftraten [44]. Bei herztransplantierten Patienten wurden unter Statinbehandlung zusätzlich zu den beschriebenen Effekten sowohl eine hemmende Wirkung für das Entstehen der TVP [88] als auch eine Hemmung der entzündlichen Aktivität des Allografts und eine Abschwächung der koronaren Dysfunktion beobachtet [86].

1.4 Diagnostik der Transplantatvaskulopathie

Da es sich bei einem transplantierten Herzen um ein denerviertes Organ handelt und die Patienten keine üblichen Symptome einer drohenden Ischämie wie z. B. Angina-pectoris-Beschwerden oder anhaltende Dyspnoe verspüren, ist es unbedingt notwendig, dass die Patienten regelmäßig auf mögliche atherosklerotische Veränderungen untersucht werden. Als Untersuchungsmethoden kommen hierfür heutzutage die Koronarangiographie, der Intrakoronare Ultraschall (IKUS) und die Elektronenstrahltomographie (EBCT) zur Anwendung.

1.4.1 Koronarangiographie

Die Transplantatvaskulopathie lässt sich mit konventionellen Methoden wie der Koronarangiographie eher nur bedingt darstellen, was daraus resultiert, dass die Herzkatheteruntersuchung das Gefäßlumen abbildet, während die histologische Intima-Proliferation eine Erkrankung der Gefäßwand ist [80]. Ein Angiogramm kann einen Wandumbau nicht sicher darstellen.

Daraus liesse sich schließen, dass die Koronarangiographie sogar das Ausmaß der atherogenetischen Prozesse unter Umständen unterschätze, die sich in den einzelnen Schichten der Gefäßwand abspielen [36]. Als eine Ursache für eine solche veränderte

Einschätzung gilt das sogenannte Gefäßremodelling, bei dem sich die Wand nach außen vorwölbt und damit das Gefäßlumen nicht oder nur in unproportionalem Maße verengt wird; dieses zeigt sich auch bei der Transplantatvaskulopathie [65]. Ebenso werden Verkalkungen mit dieser Methode erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium erkannt.

Gleichwohl zählt die Koronarangiographie als Goldstandard zur Diagnose krankhafter Veränderungen der Koronargefäße.

1.4.2 Intrakoronarer Ultraschall

In der Diagnostik der Transplantatvaskulopathie hat sich der Intrakoronare Ultraschall nunmehr etabliert. Mithilfe dieses Verfahrens ist der Untersucher in der Lage, die Wandveränderungen genau zu beurteilen. Nachteile dieser Methode bestehen nicht nur darin, dass das Verfahren sehr teuer und technisch aufwendig ist, sondern dass zudem auch nur die proximalen zwei Drittel des Gefäßbaumes darstellbar sind [55].

Ausserdem handelt es sich hierbei, wie bei der Koronarangiographie, um ein invasives Verfahren, was die üblichen Komplikationen eines operativen Eingriffs beinhaltet. Hierzu zählen neben möglichen lebensbedrohlichen Komplikationen, Blutungen und Hämatombildungen an der Zugangsstelle auch längere stationäre Aufenthalte und folglich erheblich höhere Kosten.

1.4.3 Elektronenstrahltomographie

Als äußerst aussagekräftige nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Plaquebildungen nach Herztransplantation hat sich die Elektronenstrahltomographie (EBCT) bewährt [50]. Durch Quantifizierung der Kalklast in den Koronarien kann auf den Stenosegrad geschlossen werden [58]. Entgegen der Äußerung, dass bei der Transplantatvaskulopathie ein deutlich geringeres Ausmaß an Verkalkungen im Gegensatz zu der nicht-Transplantat-assoziierten KHK bestünde [4, 43], haben BARBIR et al. in einer früheren Untersuchung gezeigt, dass auch bei transplantierten Patienten eine enge Korrelation zwischen dem mit der EBCT gemessenen Koronarkalk und dem Auftreten von Koronarstenosen besteht [6]. Übereinstimmende Ergebnisse lieferten auch KNOLLMANN et al.[50].

2 Herleitung einer Aufgabenstellung

Die Aufgabe dieser Arbeit soll in erster Linie sein, den Verlauf der Koronarsklerose nach einer Herztransplantation zu erfassen. Dabei soll untersucht werden, inwieweit die Progression der Koronarkalklast im Verlauf der Zeit nach einer Herztransplantation fortschreitet. Erfasst wird diese Progression mit dem Verfahren der Elektronenstrahltomographie, bei der zur Quantifizierung des Koronarkalks ein Kalk-Gesamtscore nach AGATSTON ermittelt wird.

Hierzu wurden 185 Patienten nach einer Herztransplantation in jährlichen Abständen mit dem Elektronenstrahlcomputertomographen EVOLUTION XP, der Firma SIEMENS, Erlangen, Deutschland, untersucht und die jeweiligen Veränderungen des Kalkscores im Verlauf des Beobachtungszeitraumes miteinander verglichen.

Desweiteren soll geprüft werden, ob die regelmäßige Einnahme eines Statins einen verlangsamenden oder sogar hemmenden Einfluss auf das Fortschreiten der Koronarsklerose hat. Als Maß für derartige Veränderungen wurden die EBCT-Kalkscores nach AGATSTON verwendet.

Die Hypothese lautet, dass Patienten mit Statineinnahme eine geringere Progression oder möglicherweise sogar eine Regression der Koronarsklerose zeigen gegenüber Patienten ohne eine Statinbehandlung. Dazu wurden die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe (n= 78) wurde während mindestens drei Viertel (75%) der Beobachtungszeitdauer mit einem Statin behandelt, die andere Gruppe (n= 107) nicht.

Als weiteres soll dargelegt werden, inwieweit die Geschlechterverteilung eine Auswirkung auf die Progression hat, und ob es Unterschiede in der Progression zwischen den einzelnen Gruppen im Hinblick auf die Kombination zwischen Empfänger- und jeweiligem Spendergeschlecht gibt.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 185 Patienten untersucht, bei denen in den Jahren 1985 bis 2000 eine orthotope Herztransplantation im DEUTSCHEN HERZZENTRUM BERLIN erfolgt war.

Diese Patienten wurden nach ihrer Transplantation regelmäßig in etwa Ein-Jahresabständen in den Jahren 1997 bis 2001 einer Elektronenstrahltomographie an der KLINIK FÜR STRAHLENHEILKUNDE DER CHARITÉ, CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM, unterzogen. Der Beobachtungszeitraum zwischen der ersten und der jeweils letzten Untersuchung lag im Mittel bei 566 Tagen (126-1436). Ein besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, ob und in welcher Dosierung während dieser Zeit ein Statin eingenommen wurde. Als Statineinnahme galt, wenn der Patient mindestens 75% der Zeit des Beobachtungszeitraums ein Statin in ausreichender Dosis eingenommen hatte. In unserem Patientenkollektiv zählten zu den Statineinnehmern 78 Patienten, während 107 Patienten kein Statin eingenommen hatten. Da nicht alle Patienten das gleiche Medikament einnahmen, wurde die für jedes Statin empfohlene Dosierung als ausreichend definiert. Einen Überblick über die Dosisempfehlungen der eingenommenen Statine gibt Tabelle 3.1.

Wirkstoff	Handelsname	Empfohlene Dosierung
Pravastatin	Pravasin	10 bis 40mg/die
Atorvastatin	Sortis	10 bis 80mg/die
Simvastatin	Zokor, Denan	10 bis 40mg/die
Lovastatin	Mevinacor	20 bis 80mg/die

Tabelle 3.1: Auswahl der am häufigsten verordneten Statine mit empfohlener Dosierung

3.2 Prinzip der Elektronenstrahltomographie

Die Abbildung 3.1 zeigt den schematischen Aufbau eines Elektronenstrahl-Computertomographen:

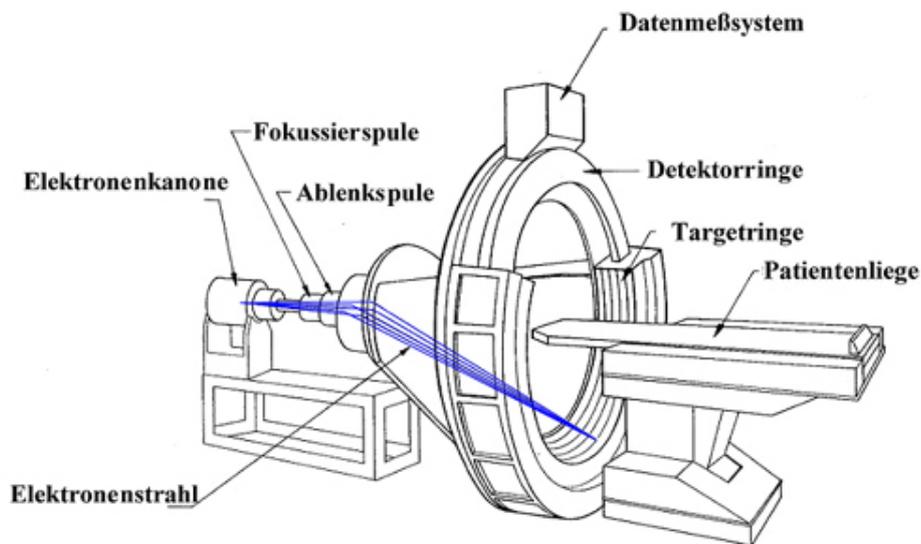


Abbildung 3.1: Darstellung eines Elektronenstrahl-Computertomographen.[87]

Im Gegensatz zu der konventionellen Computertomographie, bei der sich eine Röntgenröhre um den Patienten dreht, rotiert bei der EBCT ein durch elektromagnetische Felder abgelenkter Elektronenstrahl um den Patienten. Analog zur üblichen CT-Technik wird ein Computertomographiebild erstellt. Bei der Rotation um die Patientenliege trifft der Strahl auf einen Wolframanodenring, wo die Röntgenstrahlung erzeugt wird. Es werden kurze zeitliche Auflösungen von 50 ms je Bild erreicht, weil im Gegensatz zur konventionellen CT-Technik die mechanische Drehung der Röntgenröhre fehlt.

3.2.1 EBCT-Untersuchungsprotokoll

Die Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über das Untersuchungsprotokoll einer EBCT-Untersuchung des EVOLUTION XP, SIEMENS, Erlangen, Deutschland:

Schichtdicke	3 mm
Mode	Single Slice Mode (SSM)
Tischvorschub	3 mm
Untersuchte Strecke	12 cm
Scan-Dauer	25-45 sec
Aufnahmezeit	50 ms/Scan
EKG getriggert bei 80% R-R-Intervall in Inspiration	

Tabelle 3.2: Untersuchungsprotokoll einer EBCT-Untersuchung

Nachdem der Patient über das Verfahren der EBCT von einem Radiologen aufgeklärt wurde, beginnt die Untersuchung nach dem oben angegebenen Untersuchungsprotokoll.

3.2.2 EBCT-Bilder

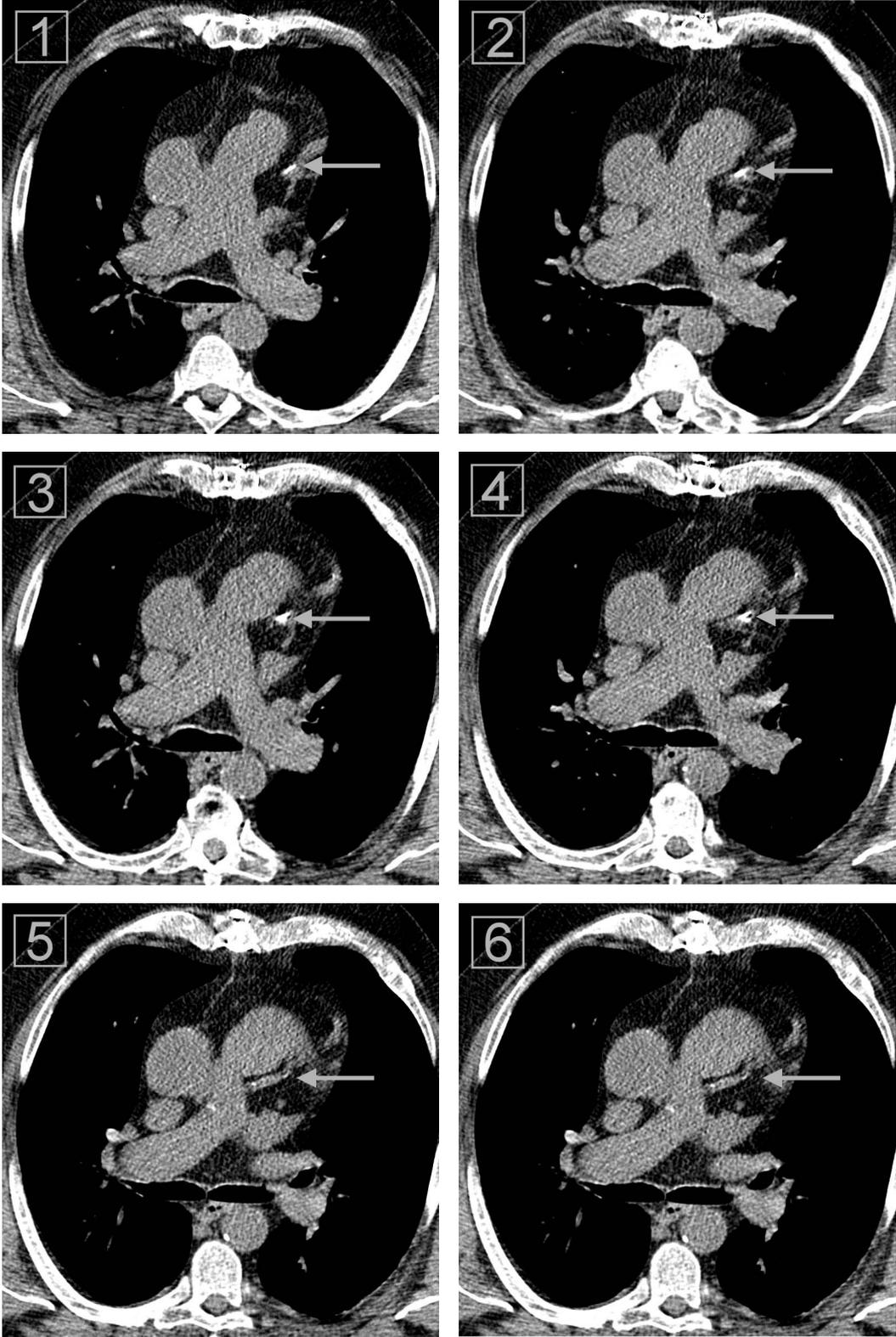


Abbildung 3.2: Aufeinanderfolgende Sequenzen einer EBCT-Untersuchung

Die Bilder 1 bis 6 (in Abb. 3.2) zeigen aufeinanderfolgende Sequenzen und stellen einen Ausschnitt aus einer Untersuchung dar. Es wird der Verlauf des Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie dargestellt. Auf den Bildern 1 bis 4 sind die Verkalkungen als weiße Aufhellungen deutlich zu erkennen (Pfeile im Bild). In den Bildern 5 und 6 sind diese nicht mehr nachweisbar.

3.2.3 Agatston-Methode

Zur Quantifizierung des eventuell vorhandenen Kalks in den Koronarien wurde die Methode nach AGATSTON verwendet [3]. Um die Anwesenheit von Kalzium zu bestimmen werden die 20 bis 40 Bilder einer Untersuchung einzeln ausgewertet. Die CT-Dichte von 130 Hounsfield-Einheiten stellt die Schwelle für die Anwesenheit einer kalzifizierten Läsion dar, bei einer Mindestgrösse von 1 mm². Um jede entdeckte Läsion in den Koronararterien wird manuell ein ROI („region of interest“) gelegt.

Der Computer errechnet mit Hilfe einer Software automatisch sowohl die Fläche der Läsion in mm² als auch einen Plaque-Dichte-Faktor, der sich nach den gemessenen Hounsfield-Einheiten wie folgt darstellt: Bei einer Dichte von 130 bis 199 ergibt sich der Faktor 1, bei einer Dichte von 200 bis 299 der Faktor 2, bei einer Dichte von 300 bis 399 der Faktor 3 und bei einer Dichte von 400 und mehr der Faktor 4.

Anschliessend wird aus diesen Daten ein Einzel-Score für jedes ROI berechnet, indem die Fläche der Läsion mit dem jeweiligen Plaque-Dichte-Faktor multipliziert wird. Der Gesamtkalkscore ergibt sich aus der anschliessenden Addition der Einzel-Scores.

3.2.4 Einschätzung des Calcium-Scores

Die Daten der Tabelle 3.3 geben an, wie der Gesamtscore bei asymptomatischen Patienten bewertet werden sollte. Bei einem Gesamtscore von Null besteht ein sehr niedriges Risiko sowohl für die Anwesenheit einer arteriosklerotischen Plaque als auch für das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses. Bei einem Score ab 11 bis 100 ist eine minimale Koronarstenose möglich und das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis mäßig. Dieses erhöht sich weiterhin ab einem Score von 101 bis 400, wobei es sich in diesem Rahmen meistens um eine nicht-obstruktive KHK handelt. In diesem Stadium kann allerdings auch eine Obstruktion nicht mehr sicher ausgeschlossen werden, sondern ist sogar möglich. Das kardiovaskuläre Risiko sollte hier bereits als mäßig hoch eingeschätzt werden. Ab einem Score von über 400 ist das Vorliegen einer signifikanten Koronarstenose sehr wahrscheinlich (> 90%), und das kardiovaskuläre Risiko damit sehr hoch.

EBCT-Kalk-Score	Plaque-Last	Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Koronarsklerose	Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko
0	keine identifizierbare Plaque-Last	Sehr gering, generell unter 5%	Sehr gering
1 - 10	Minimal identifizierbare Plaque-Last	Sehr unwahrscheinlich	Niedrig
11 - 100	Sichere, mindestens mild ausgeprägte arteriosklerotische Plaque-Last	Minimale Koronarstenose wahrscheinlich	Mässig
101 - 400	Sichere, mindestens moderat ausgeprägte arteriosklerotische Plaque-Last	Nicht-obstruktive CAD hochwahrscheinlich, auch Obstruktion möglich	Mässig hoch
> 400	Ausgedehnte arteriosklerotische Plaque-Last	Sehr hohe Wahrscheinlichkeit (> 90%) von mindestens einer „signifikanten“ Koronarstenose	Hoch

Tabelle 3.3: Empfohlene EBCT-Kalk-Score-Richtlinien [72].

3.2.5 Relative Progression

Als Maß für das Fortschreiten der Koronarsklerose wurde aus den Daten die Relative Progression errechnet. Die Relative Progression bezeichnet die Differenz der totalen Agatston-Scores (TCS) bezogen auf 100 Tage. Mittels einer elektronischen Tabellenkalkulation wurden die Abstände der ersten und letzten EBCT-Untersuchung in Tagen bestimmt und die Differenz der Agatston-Punkte in dem jeweiligen Zeitraum errechnet. Der kürzeste Abstand zwischen den Untersuchungen betrug bei einem Patienten 126 Tage. Wegen der besseren Darstellbarkeit in den Grafiken benutzten wir für die statistische Auswertung die Progression bezogen auf 100 Tage und nannten diesen Wert „Relative Progression“ unter der Vorstellung, dass die Kalklast im Laufe der Zeit normalerweise zunimmt.

3.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS für Windows® 13.0 (LEAD Technologies, Chicago, IL, USA). Aufgrund der schiefen Verteilung der Merkmale kamen nicht-parametrische Tests und Verfahren zum Einsatz. Um die Relative Progression zweier unabhängiger Stichproben miteinander im Hinblick auf einen signifikanten Unterschied zu vergleichen, wurde der MANN-WHITNEY-U-TEST verwendet. Zu diesen zählten die Vergleiche zwischen der Relativen Progression mit den Variablen Empfänger-geschlecht, Spendergeschlecht, Cholesterinwert, Statineinnahme und Statindosis.

Bei mehreren unabhängigen Stichproben, wie bei dem Vergleich der verschiedenen Kombinationen zwischen Spender- und Empfänger-geschlecht mit der Relativen Progression, wurde der KRUSKAL-WALLIS-TEST eingesetzt. Die Berechnung der Lage- und Streuungsmaße zur Charakterisierung und Beschreibung eines Merkmals wurden anschließend anhand von Boxplots grafisch dargestellt. Die Vergleiche sowohl zwischen der Relativen Progression mit dem Agatston-Ausgangswert als auch der Progression mit dem Alter bei der ersten EBCT-Untersuchung und der Progression mit dem mittleren Cholesterinwert wurden mittels einer Korrelationsanalyse nach SPEARMAN vorgenommen. Ebenso wurde mit den Vergleichen zwischen dem Agatston-Ausgangswert mit dem Alter bei der ersten Untersuchung als auch zwischen Agatston-Ausgangswert mit der Zeit zwischen der Operation und der ersten CT verfahren.

Für alle angewandten Tests gelten die Unterschiede als signifikant, wenn die Fehlerwahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ist.

3.2.7 Software

Die Dissertationsschrift wurde mit dem Programm TeXnic Center 1 Beta 6.21 erstellt, welches MikTeX 2.5 benutzt. Die Formatvorlage zur digitalen Dissertation bildet die Grundlage dieses Dokumentes. Sämtliche Abbildungen wurden mit dem Programm The Gimp für Windows 2.2 bearbeitet.

4 Ergebnisbeschreibung

4.1 Gesamtzahl, Alters- und Geschlechterverteilung

In den Jahren 1997 bis 2001 wurden 185 Patienten, bei denen zuvor eine Herztransplantation vorgenommen wurde, mindestens zwei Mal einer EBCT-Untersuchung an der KLINIK FÜR STRAHLENHEILKUNDE, CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM, unterzogen. Bei 115 Patienten (62,16%) erfolgte diese Untersuchung zweimal, bei 57 Patienten (30,81%) dreimal und 13 Patienten (7,02%) wurden viermal untersucht. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei 566 Tagen (126-1436 Tage).

Die Herztransplantation war zuvor in den Jahren 1985 bis 2000 im DEUTSCHEN HERZZENTRUM BERLIN durchgeführt worden. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 45,54 Jahren (SD 14,038). Bei ihrer ersten EBCT-Untersuchung waren die Patienten durchschnittlich 50,29 Jahre alt (SD 13,636). Von den 185 Untersuchten waren 143 männlich und 42 weiblich. 118 Spenderherzen hatten männliches Geschlecht, 51 waren weiblich und bei 16 Herzen war das Spendergeschlecht nicht bekannt.

Der jüngste Empfänger war zum Zeitpunkt der Transplantation acht Jahre alt, der älteste 67 Jahre alt. Zum Zeitpunkt der ersten EBCT-Untersuchung war der jüngste Patient 15 Jahre und der älteste 73 Jahre alt. Das jüngste Spenderherz war mit neun Jahren männlichen Geschlechts, das älteste war weiblich und 66 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Spenderorgane betrug 32,91 Jahre, allerdings war bei 17 Organen das Alter unbekannt.

4.2 Koronare Ereignisse und Todesfälle

Bei 16 der 185 untersuchten Patienten trat während des Beobachtungszeitraumes ein sogenanntes koronares Ereignis auf. Dazu zählen Bypass-Operationen (2 Patienten), die Perkutane transluminale coronare Angioplastie (12 Patienten) und Myokardinfarkte (2 Patienten). Bis auf vier dieser Patienten boten alle einen ersten Agatston-Score von > 20, acht Patienten sogar über 50. Es gab drei Patienten, deren Ausgangsscore zwischen 292

und 1081 lag. Von diesen 16 Patienten nahmen vier ein Statin ein.

24 Patienten (12,97%) verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Die Todesursachen sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Todesursache	Anzahl
Lymphom / Malignom	5
Infektion / Sepsis	3
Multiorganversagen	2
Myokardinfarkt	2
Kardiale Dekompensation	2
Nierenversagen	2
Lungenversagen / ARDS	2
Apoplex	1
Graftsklerose	1
Pneumonie	1
Mesenterialinfarkt	1
Unbekannt	2

Tabelle 4.1: Todesursachen der verstorbenen Patienten.

4.3 Verteilung der Gruppen

Die Verteilung der Gruppen nach Geschlecht sah folgendermaßen aus (Abb. 4.1): Die Kombination eines männlichen Empfängers mit einem männlichen Spenderherzen zeigte sich 103 mal (56%), männlicher Empfänger mit einem weiblichen Spenderherzen 24 mal (13,5%). Bei den Frauen gab es die Kombination mit einem weiblichen Spenderherz 26 mal (14,1%) und mit einem männlichen Herzen 14 mal (7,6%). 16 Kombinationen (8,6%) waren nicht bekannt.

4.4 Progression

4.4.1 EBCT-Bilder ohne und mit Statineinnahme

Im Folgenden wird anhand der EBCT-Bilder zweier Patienten gezeigt, wie sich die Progression der Kalk-Plaques in den Koronarien darstellt. Da die Untersuchungen im Abstand von mehreren Monaten bis Jahren stattfanden und dadurch die Aufnahmeverhältnisse durch veränderte Lageposition und Herzfrequenz variieren können, ist es schwierig,

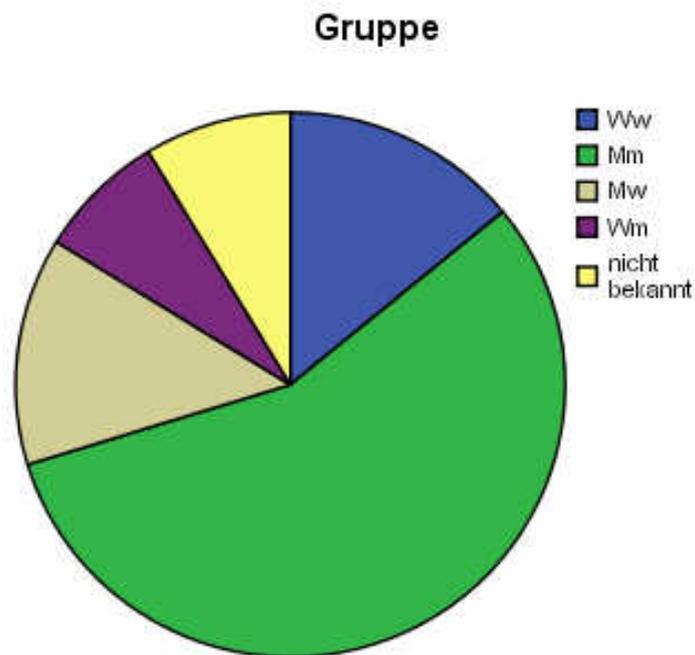


Abbildung 4.1: Kombination von Empfänger- und Spendergeschlecht. Von den insgesamt 185 Paaren gab es am häufigsten die Kombination männlicher Empfänger mit männlichem Spenderherz (103 Patienten).

genau die korrespondierende Schicht der Voruntersuchung zu treffen. Daher werden hier annähernd gleiche Schichten dargestellt. Die Abweichung befindet sich im Millimeterbereich.

Die Abbildung 4.2 zeigt Aufnahmen einer zum Zeitpunkt der Transplantation 57jährigen Patientin. Zum Zeitpunkt der ersten EBCT-Untersuchung war sie 61 Jahre alt. Das Spenderorgan erhielt sie von einer 35jährigen Frau. Bei der ersten EB-Computertomographie betrug der Agatston-Score 35, während bei der folgenden Untersuchung 12 Monate später der Score bei 99 Punkten lag. Diese deutliche Zunahme an Koronarkalk in der linken Koronararterie im Bereich der LAD ist in der Abbildung mit einem Pfeil markiert. Die Patientin nahm kein Statin ein.

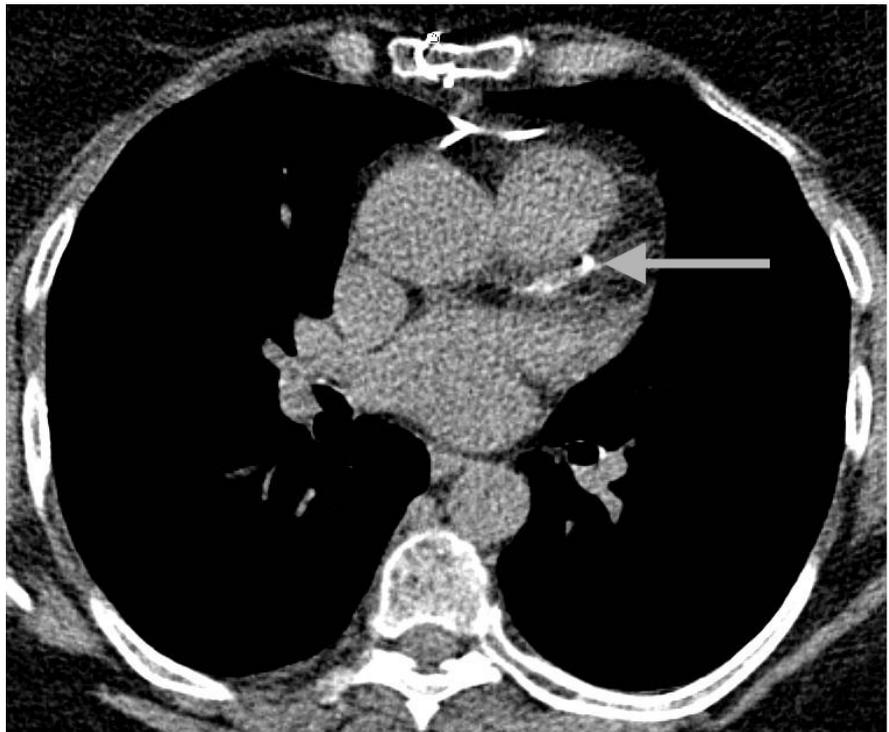
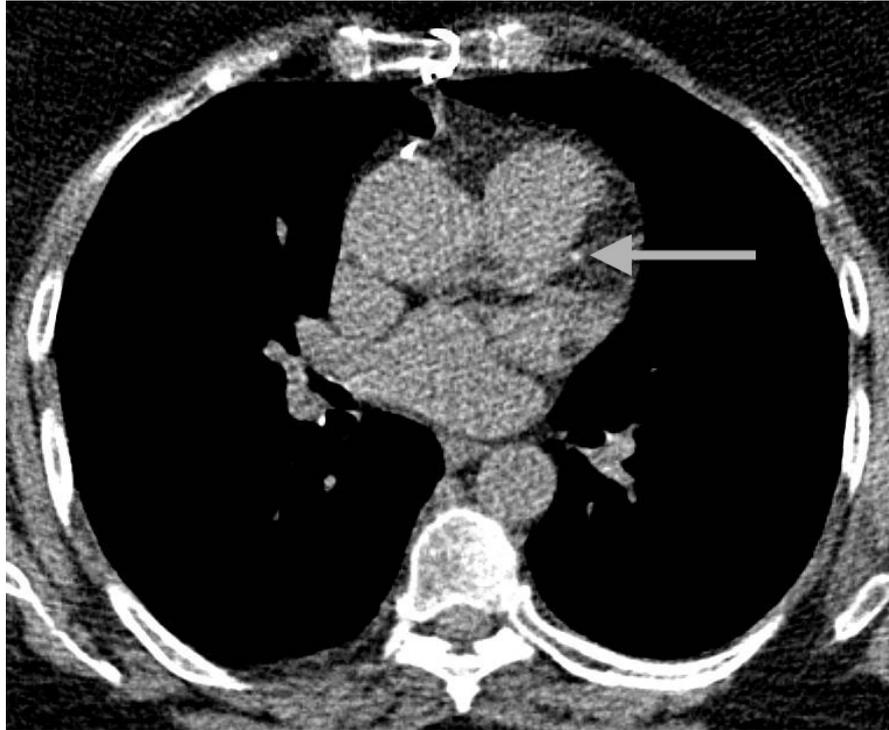


Abbildung 4.2: EBCT-Untersuchung einer 61jährigen Patientin mit Kalziumablagerungen in der LAD. Der Gesamtscore nach AGATSTON beträgt 35 (oben). EBCT-Aufnahme derselben Patientin 12 Monate später mit Zunahme des Kalziums auf einen TCS von 99 (unten).

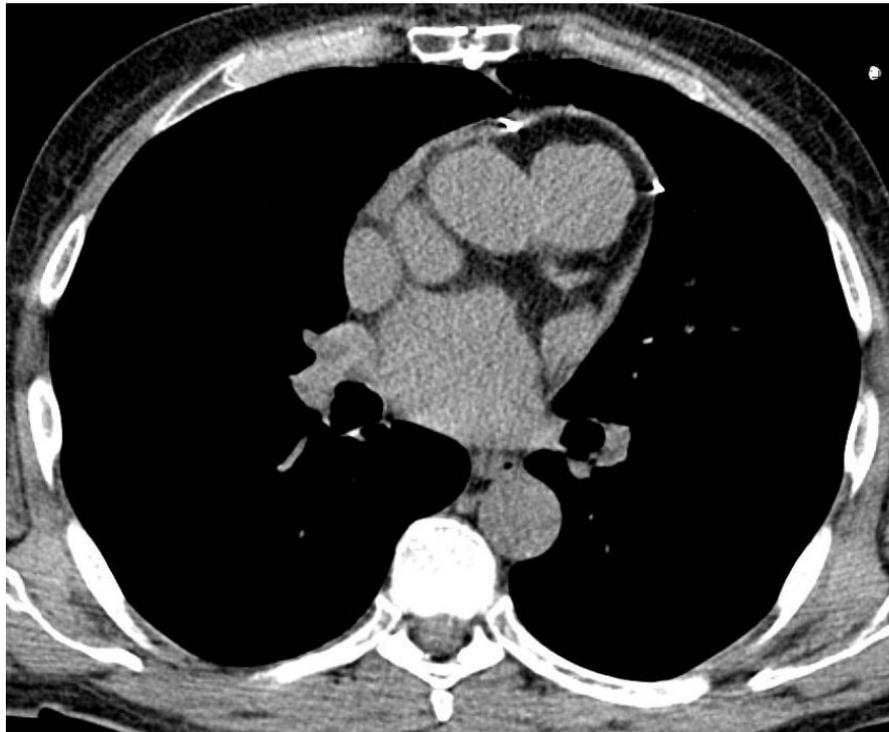


Abbildung 4.3: EBCT-Untersuchung eines 59jährigen Mannes mit einem TCS von Null (oben). Die Untersuchung 24 Monate später zeigte wiederum einen TCS von Null (unten).

Als konträres Beispiel sind in Abbildung 4.3 die Bilder eines bei der Transplantation 57jährigen Mannes dargestellt. Er erhielt das Spenderherz eines 37jährigen Mannes. Die erste EBCT-Untersuchung erfolgte zwei Jahre später und ergab einen totalen Agatston-Score von Null. Die folgende Untersuchung 24 Monate später zeigte ebenfalls einen Befund von null Agatston-Punkten. Dieser Patient hatte während des gesamten Untersuchungszeitraums ein höherdosiertes Statin eingenommen.

4.4.2 Agatston-Ausgangswerte

Bei der ersten EBCT-Messung zeigte sich, dass von den 185 Patienten insgesamt 104 (56,2%) einen Agatston-Score von Null bis 10 hatten. Von diesen wiederum hatten 45 Patienten (43,3%) einen Score von Null. 54 Patienten (29,2%) hatten einen Ausgangswert von 11-50 Agatston-Punkten, elf Transplantierte (5,94%) waren in dem Bereich von 51 bis 100 und 16 (8,64%) zeigten einen ersten Wert von über 100 Punkten (Tab 4.2).

Ausgangswert	Männlich	Weiblich	Gesamtzahl
0-10	77	27	104
11 - 50	43	11	54
51 - 100	9	2	11
> 100	14	2	16

Tabelle 4.2: Verteilung der Agatston-Ausgangswerte.

4.4.3 Relative Progression aller Patienten

Die Relative Progression unter allen Patienten war insgesamt äußerst niedrig. Auf ein Jahr hochgerechnet, gab es nur 21 Patienten, die einen durchschnittlichen jährlichen Zuwachs von über 20 Agatston-Punkten boten. Von ihnen hatten sieben ein Statin eingenommen, vierzehn Patienten nicht. Die Abbildung 4.4 zeigt den Zuwachs an Agatston-Punkten pro 100 Tage unter allen Empfängern. Die mittlere Relative Progression liegt bei 2,42 Agatston-Punkten (SD 13,768).

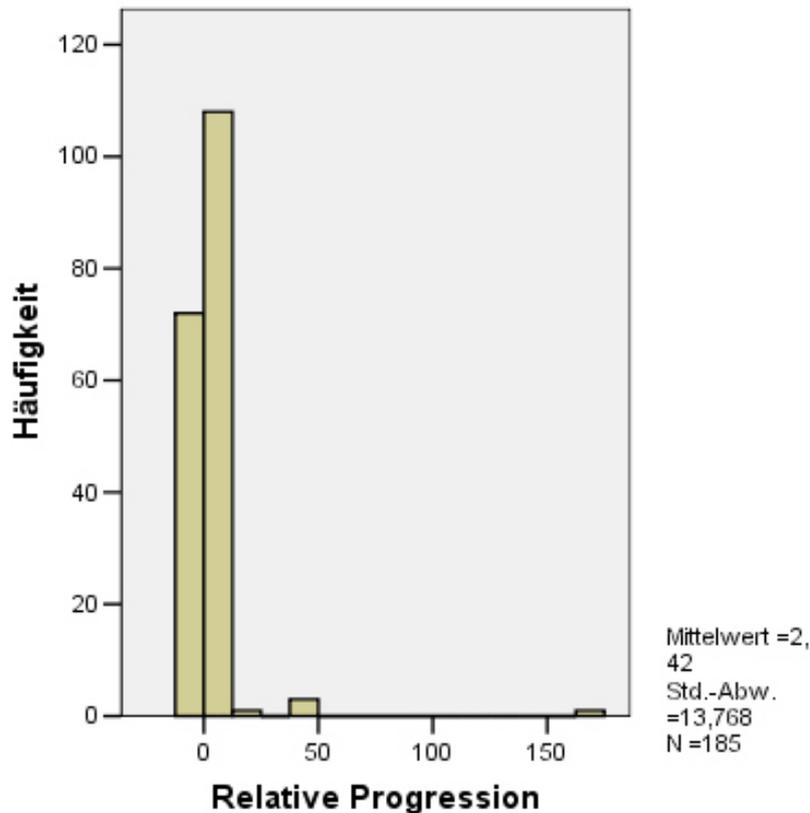


Abbildung 4.4: Häufigkeitsverteilung der Progression pro 100 Tage. Die mittlere Progression pro 100 Tage betrug 2,42 Agatston-Punkten (Standardabweichung 13,768).

4.4.4 Relative Progression und Agatston-Ausgangswert

Im Folgenden soll dargelegt werden, ob es eine Beziehung zwischen dem Agatston-Score der ersten EBCT-Untersuchung und der Relativen Progression gibt. In der Abbildung 4.5 sind die Relative Progression und der Agatston-Ausgangswert in einem Streudiagramm aufgetragen. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Patienten mit höherem Ausgangswert eine stärkere Relative Progression boten. Der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN beträgt $r = 0,1$. Damit besteht eine äußerst geringe Korrelation zwischen den metrischen Variablen Relative Progression und Agatston-Ausgangswert. Erst ab einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,2$ bis $0,5$ ist eine geringe Korrelation bestätigt. Desweiteren wäre zwischen $r = 0,5$ und $0,7$ die Korrelation als mittelgradig, zwischen $r = 0,7$ und $0,9$ als hoch und zwischen $r = 0,9$ und 1 als sehr hoch einzustufen.

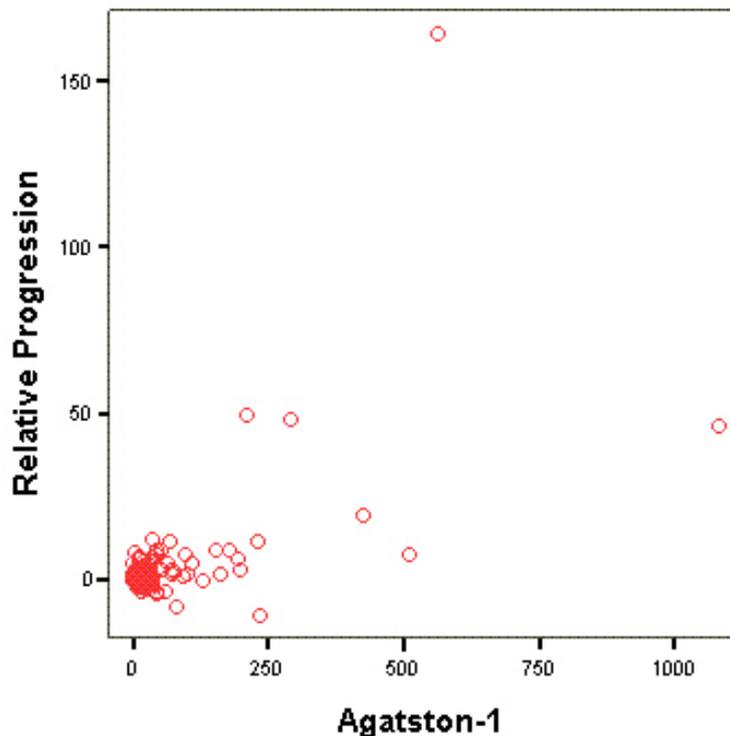


Abbildung 4.5: Zusammenhang zwischen dem Agatston-Ausgangswert und der Relativen Progression. Mit $r = 0,1$ besteht hierfür keine Korrelation.

4.4.5 Relative Progression und Alter des Empfängers

In der folgenden Abbildung 4.6 wird gezeigt, wie sich die Relative Progression in bezug auf das Alter des Empfängers verhielt. In einem Streudiagramm sind das Alter aller jeweiligen Patienten zum Zeitpunkt der ersten Computertomographie gegen die Relative Progression aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN beträgt $r = 0,047$. Damit besteht zwischen diesen beiden Komponenten keine Korrelation.

Ebenso gibt es zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der ersten CT und dem dabei gemessenen Agatston-Score, wie in Abbildung 4.7 dargestellt, keinen deutlichen Zusammenhang. Der SPEARMAN'sche Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,051$. Es gibt also keinen Anhalt dafür, dass Patienten höheren Alters auch einen höheren Ausgangswert hatten. Ebenso korrelierte ein jüngeres Alter nicht mit einem niedrigen Ausgangswert.

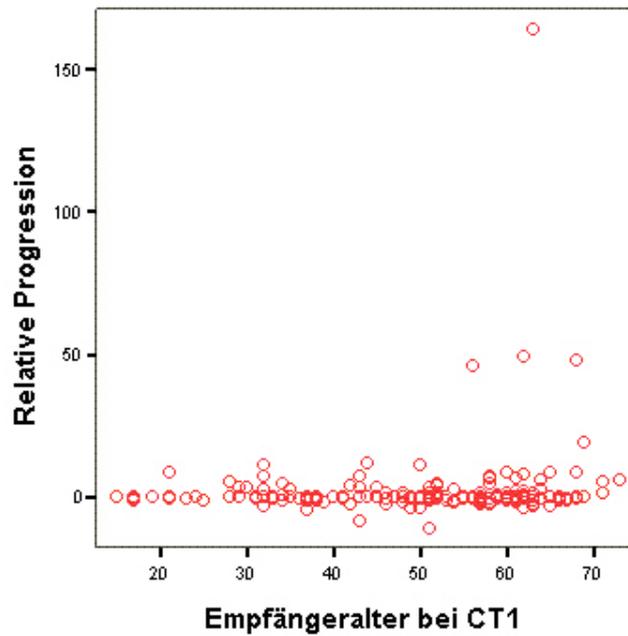


Abbildung 4.6: Relative Progression und Alter des Empfängers in Jahren zum Zeitpunkt der ersten EBCT. Es besteht keine Korrelation ($r= 0,047$).

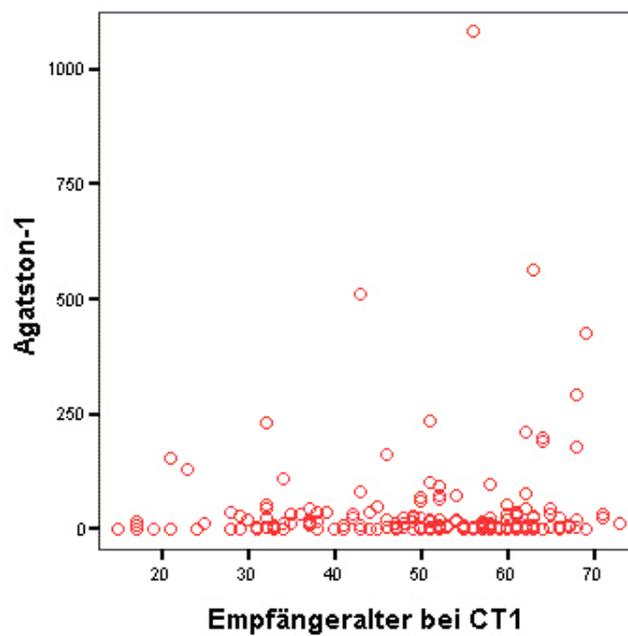


Abbildung 4.7: Alter des Empfängers in Jahren zum Zeitpunkt der ersten EBCT und der gemessene Ausgangswert. Mit $r= 0,051$ besteht hierfür keine Korrelation.

4.4.6 Einfluss der Zeit nach der Transplantation auf die Progression

Die Abbildung 4.8 stellt in einem Histogramm dar, wieviele Monate bei den Patienten zwischen der Transplantation und der ersten EBCT-Untersuchung vergangen waren. Der Mittelwert lag bei 55,99 Monaten (SD 36,028), der Median bei 50 Monaten. Die 25. Perzentile lag bei 23, die 75. Perzentile bei 83,5 Monaten.

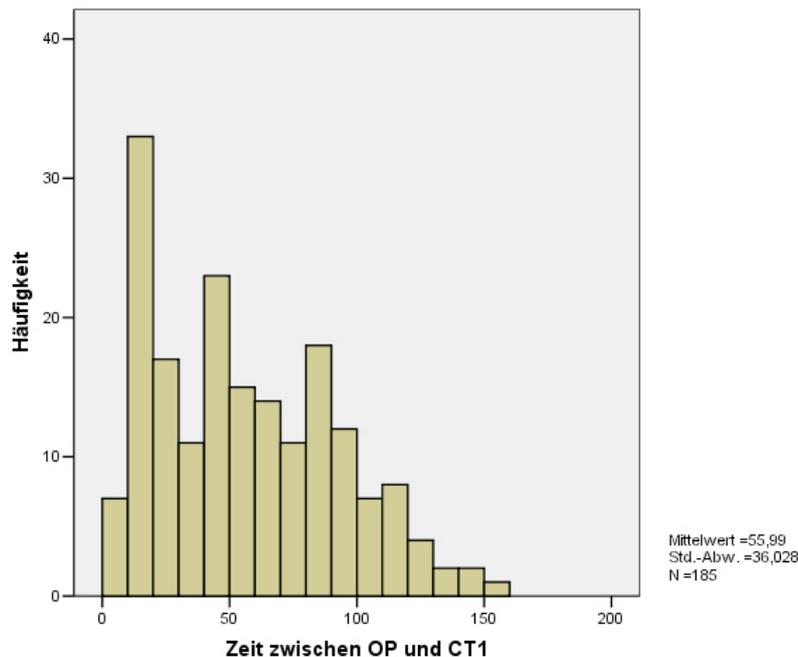


Abbildung 4.8: Zeit zwischen Transplantation und erster EBCT. Der Mittelwert beträgt 55,99, der Median 50 Monate.

Die Abbildung 4.9, die den Ausgangswert in Bezug auf die Monate, die seit der Transplantation vergangen sind, darstellt, zeigt, dass der erste Agatston-Score nicht unbedingt höher lag, wenn die Periode zwischen der Operation und der ersten EBCT-Untersuchung länger war und umgekehrt. Der SPEARMAN´sche Korrelationskoeffizient beträgt hierfür $r = 0,07$. Es ist damit keine Korrelation vorhanden.

4.4.7 Relative Progression und Spenderalter

Die Grafik der Abbildung 4.10 zeigt den Ausgangswert der ersten EBCT-Untersuchung in Agatston-Punkten in Bezug auf das Spenderalter. Empfänger mit einem älteren Spenderherz boten demnach einen höheren Ausgangswert als Patienten, die ein jüngeres Organ erhielten. Der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN beträgt $r = 0,302$, wonach eine geringe Korrelation besteht.

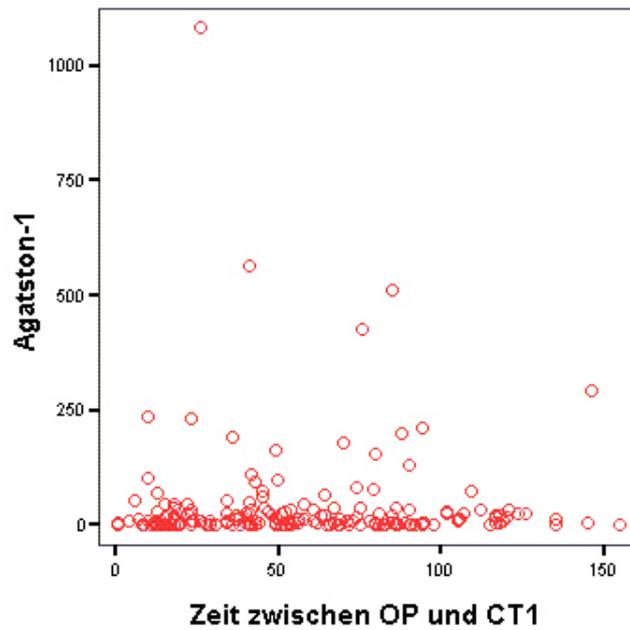


Abbildung 4.9: Keine Korrelation zwischen dem Agatston-Ausgangswert und der Zeit in Monaten seit der Transplantation ($r= 0,07$).

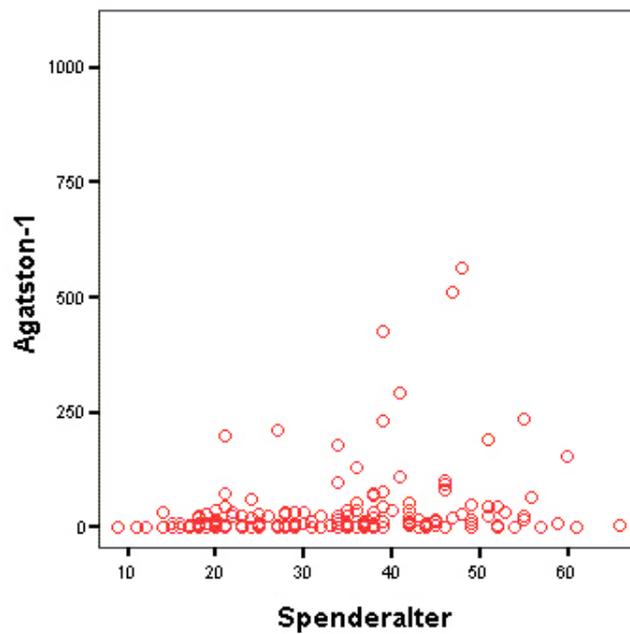


Abbildung 4.10: Geringe Korrelation zwischen dem Ausgangswert der ersten EBCT und dem Alter des Spenders in Jahren ($r= 0,302$).

Der Abbildung 4.11 kann man entnehmen, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Relativen Progression und dem Spenderalter gab. Patienten, die ein Herz höheren Alters empfangen haben, hatten demzufolge keine deutlich höheren Kalziumablagerungen als Patienten mit einem Spenderherzen niedrigeren Alters. Der Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN beträgt $r = 0,199$, wonach nur eine äußerst geringe Korrelation besteht.

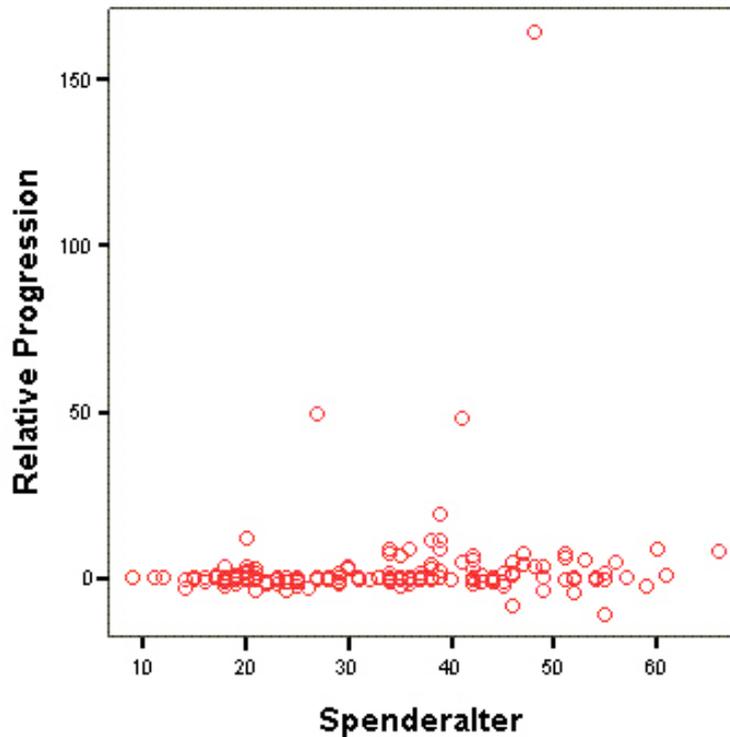


Abbildung 4.11: Äußerst geringe Korrelation zwischen der Relativen Progression und dem Alter des Spenders in Jahren. ($r = 0,199$).

4.4.8 Relative Progression der Geschlechter und der Gruppenzugehörigkeit

Die Darstellung der Relativen Progression erfolgt mit Hilfe von Boxplots, denen neben Median, Minimum und Maximum auch oberes und unteres Quartil zu entnehmen sind. Unterhalb des unteren Quartils liegen 25%, oberhalb 75% aller Werte. Es bezeichnet somit die 25%-Perzentile. Analog bezeichnet das obere Quartil die 75%-Perzentile, denn oberhalb befinden sich 25% und unterhalb 75% aller Werte. Der Median ist das 50%-Perzentil. Die Mediane sind innerhalb der Boxen durch horizontale Balken gekennzeichnet. Die Extensionlinien stellen die Minimal- bzw. Maximalwerte dar. Somit können Zentrum, Streuung und Symmetrie der Datenreihen schnell erfasst werden. Während die Ausreisser-Werte mit einem Kreis gekennzeichnet werden, stellen die Werte, die mit einem Stern gekennzeichnet werden, Extremwerte dar.

Die Abbildung 4.12 zeigt die Relative Progression bezogen auf das Empfängergeschlecht. Es ist kein Unterschied erkennbar, was auch in den Angaben der Perzentilen deutlich wird. Bei den Männern bewegen sich die Werte der 25. bis zur 75. Perzentile zwischen -0,62 und 1,4. Bei den Frauen bewegen sich dieselben Werte zwischen -0,42 und 0,9. Mit dem MANN-WHITNEY-U-TEST für zwei unabhängige Stichproben konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p= 0,486$).

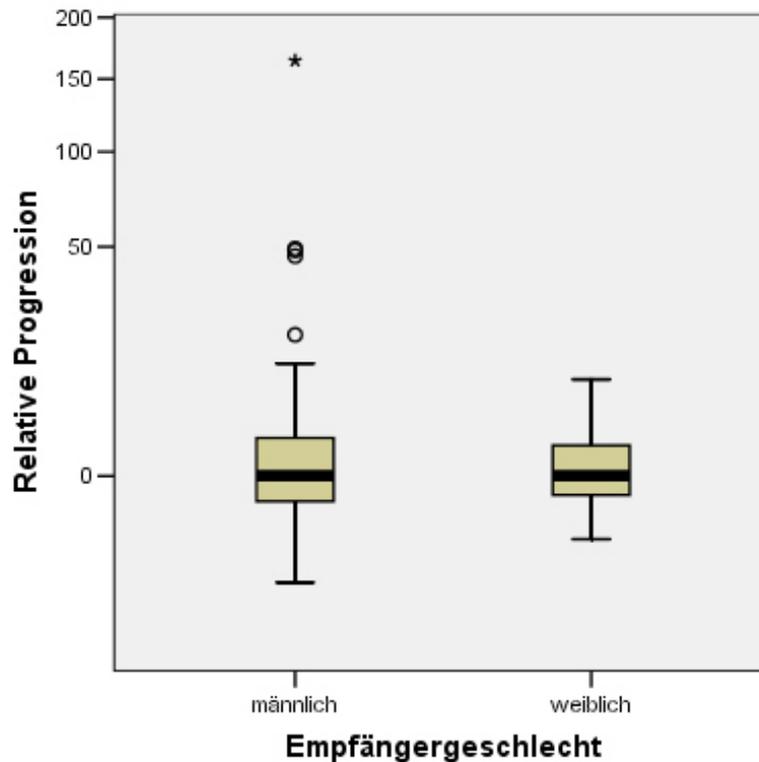


Abbildung 4.12: Relative Progression bei den Empfängergeschlechtern. Die Perzentilen bewegen sich zwischen -0,62 und 1,4 bzw. zwischen 0,42 und 0,9. Der Unterschied ist mit $p= 0,486$ statistisch nicht signifikant.

Auch für die in Abbildung 4.13 dargestellte Relative Progression der Geschlechter der Spenderherzen ist kein Unterschied festzustellen. Die Werte der 25. bis zur 75. Perzentile betragen bei den männlichen Organen ($n= 118$) -0,63 und 1,49 und bei den weiblichen Herzen ($n= 51$) -0,31 und 0,82. Die Werte bei den Organen, deren Geschlecht nicht bekannt war ($n= 16$), lagen bei -1,02 und 1,37. Mit dem KRUSKAL-WALLIS-TEST für mehrere unabhängige Stichproben konnte auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p= 0,741$).

In der Abbildung 4.14 ist die Relative Progression bei den einzelnen Gruppen aufgezeigt. In der Gruppe männlicher Empfänger und männlicher Spender liegen die Werte der 25. und der 75. Perzentile bei -0,62 und 1,44. In der Gruppe weibliche Empfängerin und weibliches Spenderorgan liegen die Werte bei -0,17 und 0,9 und bei den männlichen Empfängern mit einem weiblichen Herzen bei -0,4 und 0,71. In der Gruppe der weiblichen Empfänger mit den männlichen Herzen betragen die Werte -0,72 und 2,19 und in der Gruppe der unbekannt Kombination -1,02 und 1,37. Mit dem KRUSKAL-WALLIS-TEST für mehrere unabhängige Stichproben wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p= 0,835$).

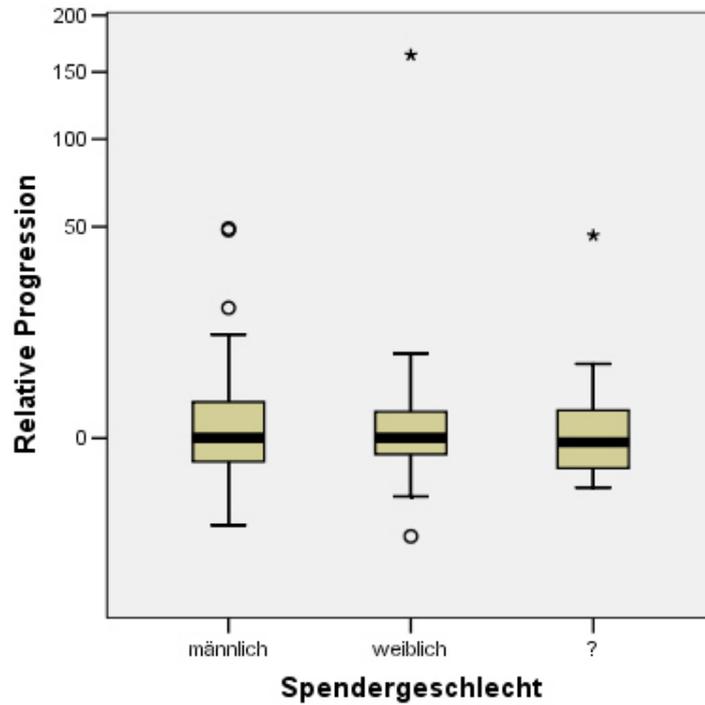


Abbildung 4.13: Relative Progression bei den Spendergeschlechtern. 25. und 75. Perzentile der männlichen Organe liegen bei -0,63 und 1,49, die der weiblichen bei -0,31 und 0,82 ($p = 0,741$).

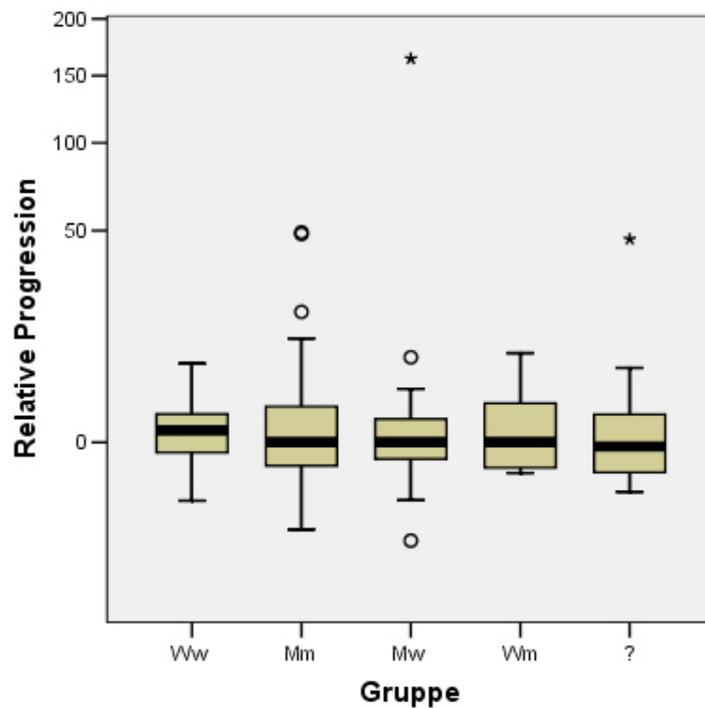


Abbildung 4.14: Relative Progression innerhalb der verschiedenen Gruppen. Mit $p = 0,835$ besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.5 Hypercholesterinämie

Für die Ermittlung des Gesamt-Cholesterinwertes wurde aus den zum Zeitpunkt der jeweiligen EBCT-Untersuchungen gemessenen Werte der Mittelwert gebildet. 133 Patienten boten demnach eine Hyperlipidämie mit einem Gesamt-Cholesterinwert von über 200 mg/dl. Von ihnen waren 99 männlich und 34 weiblich. 44 Männer und acht Frauen hatten einen durchschnittlichen Gesamt-Cholesterinwert von unter 200 mg/dl. Diese Verteilung ist in der Abbildung 4.15 dargestellt.

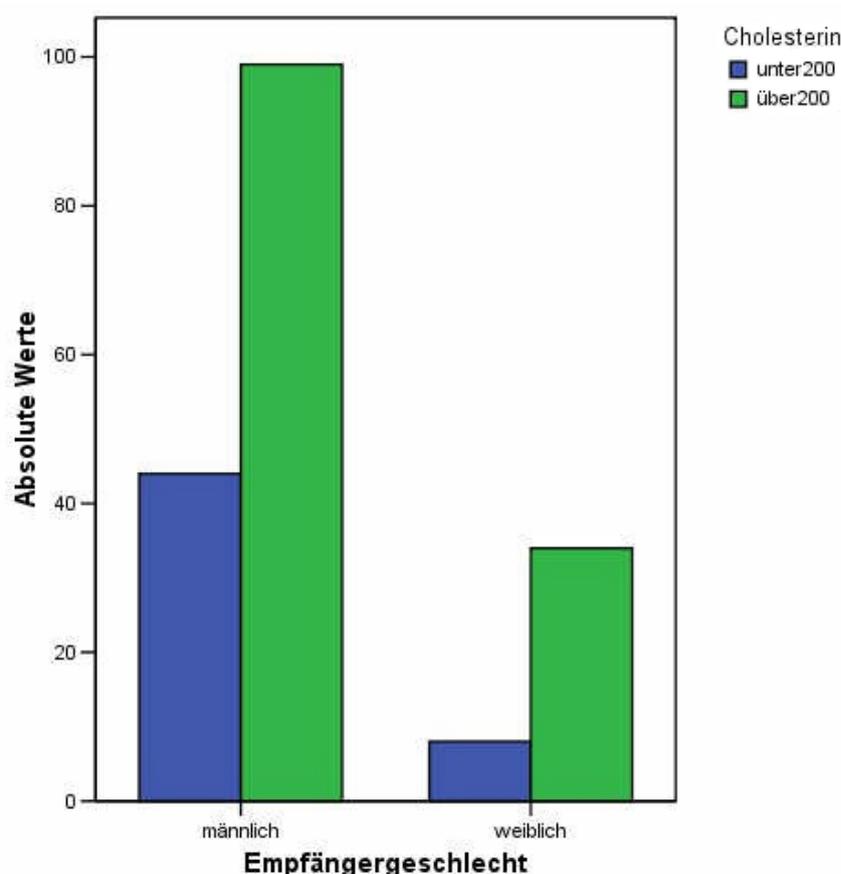


Abbildung 4.15: Anzahl der Empfänger mit Hypercholesterinämie.

Unter den Empfängern verhielt sich die Relative Progression folgendermaßen (Abb. 4.16): Bei den Patienten, die einen Gesamt-Cholesterinwert von unter 200 mg/dl hatten, betrug der mediane Wert der Relativen Progression Null, der Wert für das untere Quartil lag bei -0,27 Agatston-Punkten und für das obere Quartil bei 3,77.

Bei den Patienten mit einer Hypercholesterinämie verhielt es sich ähnlich: Der Median lag bei Null, die Werte für das untere Quartil bei -0,65 und für das obere Quartil bei 0,91. Der MANN-WHITNEY-U-TEST ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,169$).

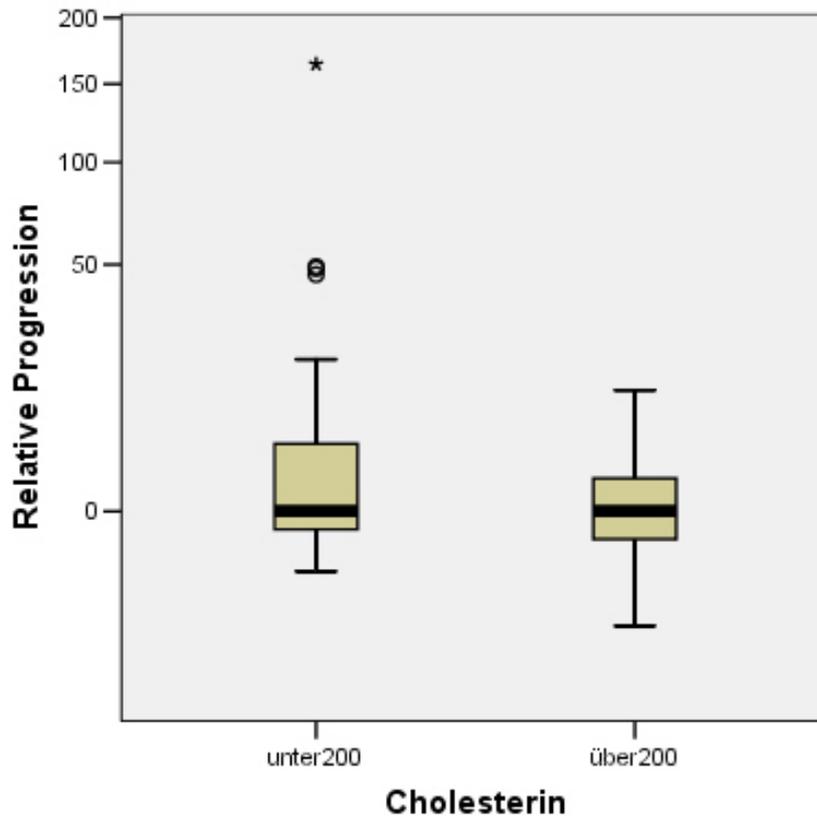


Abbildung 4.16: Kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Hypercholesterinämie bezüglich der Relativen Progression ($p= 0,169$).

4.6 Statineinnahme

4.6.1 Allgemeines

Wie zuvor beschrieben galt die Statineinnahme als positiv, wenn ein Patient über 75% der Zeit des untersuchten Zeitraums die für das jeweilige Statin empfohlene Dosierung eingenommen hatte. Von den 185 beobachteten Patienten, haben 78 Patienten (42,16%) ein Statin eingenommen. Von ihnen waren 59 männlich und 19 weiblich. Von diesen 78 Statineinnehmern haben 51 Patienten die empfohlene Einstiegsdosis von 10 mg über den gesamten Zeitraum erhalten, während nur 27 Patienten mehr als 10 mg erhielten. 107 Patienten (57,83%) haben kein Statin eingenommen. Von denen waren 84 Patienten männlich und 23 weiblich (Abb. 4.17).

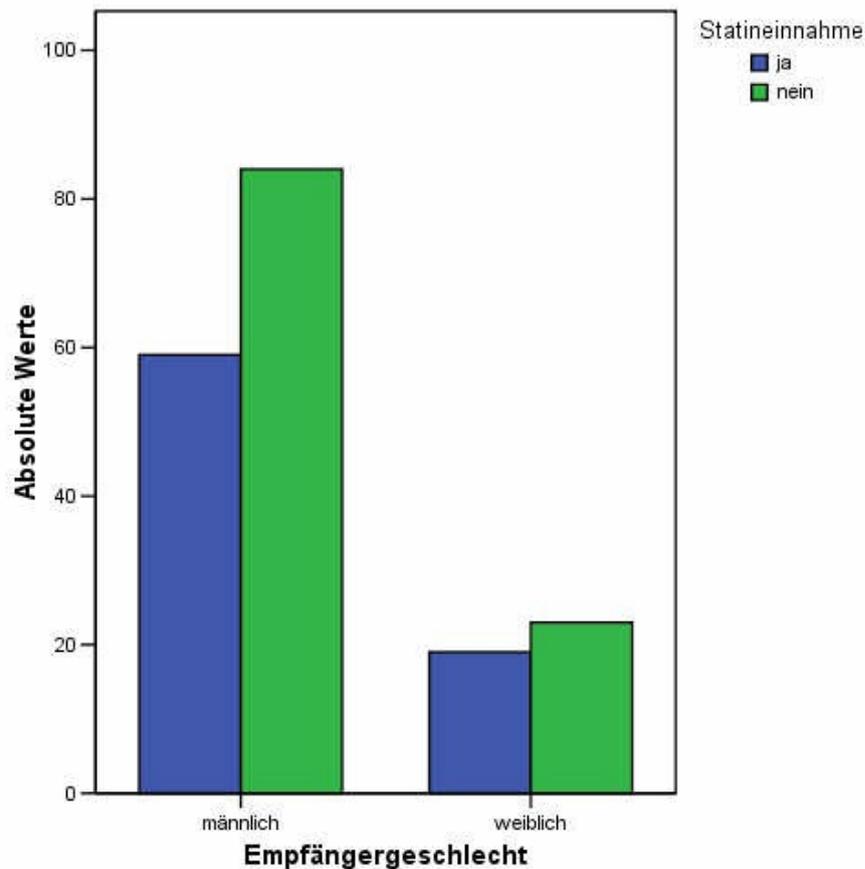


Abbildung 4.17: Häufigkeitsverteilung der Statineinnahme. 107 (57,83%) Patienten haben kein Statin eingenommen. Von ihnen waren 84 männlich und 23 weiblich. 78 (42,16%) nahmen ein Statin ein, davon waren 59 männlich und 19 weiblich.

4.6.2 Cholesterinwert und Statineinnahme

In der Abbildung 4.18 ist der Zusammenhang zwischen einer Statineinnahme und dem mittleren Cholesterinwert dargestellt. Der mediane Wert der Patienten, die ein Statin eingenommen hatten, lag bei 222 mg/dl, die Werte der 25. und 75. Perzentile lagen bei 193,5 mg/dl und 255,25 mg/dl. Bei den Patienten ohne Statineinnahme lagen der mediane Wert bei 220 mg/dl und die 25. und 75. Perzentile bei 196 mg/dl und 263 mg/dl. Mit dem MANN-WHITNEY-U-TEST für zwei unabhängige Stichproben wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p= 0,945$).

4.6.3 Relative Progression unter Statineinnahme

Im Folgenden soll dargelegt werden, welchen Einfluss eine Statineinnahme auf die Relative Progression hat. Dabei wird es Unterscheidungen im Hinblick auf die Geschlechter

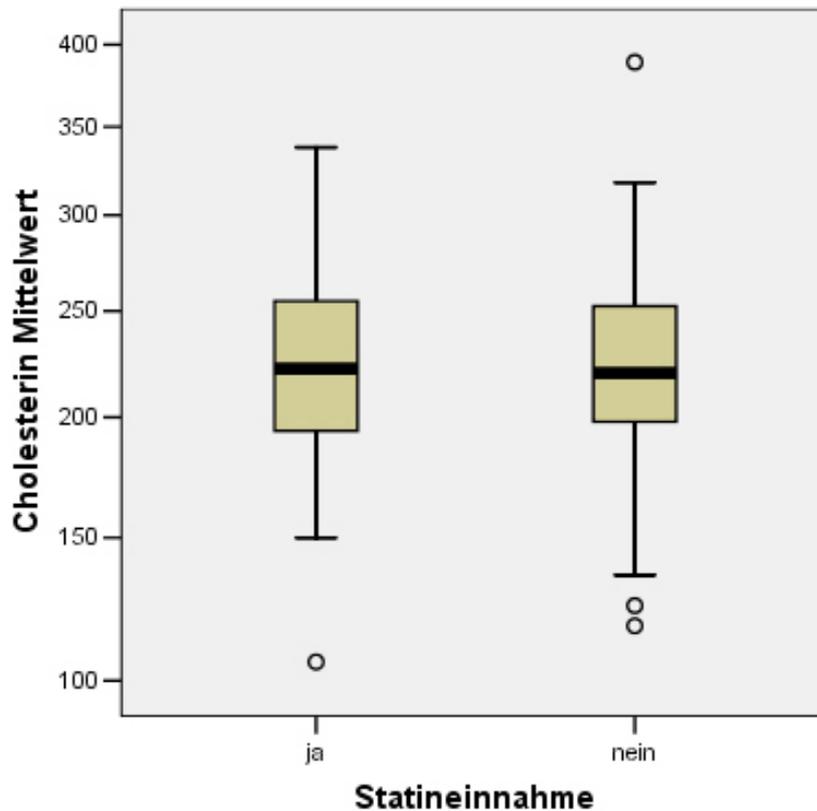


Abbildung 4.18: Mittlerer Cholesterinwert und Statineinnahme. Die medianen Werte betragen bei den Patienten mit Statin 222 mg/dl, ohne Statineinnahme 220 mg/dl.

und die Einnahmedosen geben. Der Tabelle 4.3 kann man die Progression pro 100 Tage (= Relative Progression), ausgedrückt in Agatston-Punkten, bei den 185 Patienten entnehmen. Die Tabelle beinhaltet sowohl eine Unterteilung in Statineinnahme „Ja“ oder „Nein“, als auch in das Geschlecht.

Obwohl es unter allen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,078$) gab, so zeigte sich doch ein Trend dahingehend, dass sich die Relative Progression bei den Patienten unter Statineinnahme etwas günstiger verhielt. Die Anzahl der Patienten, deren Wert der Relativen Progression Null war, ist unter Statineinnahme zwar kleiner als bei der Gruppe ohne Statin (30 zu 53). Jedoch gab es bei 33 Patienten, die kein Statin einnahmen, einen Zuwachs der Relativen Progression (> 0), während dieses nur bei 20 Patienten unter Statineinnahme zu beobachten war. Eine Abnahme der Kalklast wurde in der Gruppe ohne Statineinnahme bei 21 Patienten beobachtet. Im Gegensatz dazu war die Anzahl der Patienten mit Statineinnahme mit 28 höher. Die höchste Relative Progression bot ein Mann mit 164 Agatston-Punkten pro 100 Tage, der kein Statin einnahm.

Relative Progression (Score nach AGATSTON)	Statineinnahme			Statineinnahme		
	JA			NEIN		
	M	W	Gesamt	M	W	Gesamt
-11	-	-	-	1	-	1
-8	1	-	1	-	-	-
-5	-	-	-	1	-	1
-4	1	-	1	-	1	1
-3	-	1	1	3	-	3
-2	9	-	9	3	-	3
-1	11	5	16	9	3	12
0	24	6	30	39	14	53
1	4	1	5	3	2	5
2	1	1	2	5	-	5
3	2	3	5	2	-	2
4	-	-	-	3	1	4
5	-	1	1	3	-	3
6	-	-	-	2	1	3
7	1	1	2	2	-	2
8	-	-	-	2	-	2
9	1	-	1	2	1	3
11	2	-	2	-	-	-
12	-	-	-	1	-	1
19	-	-	-	1	-	1
46	1	-	1	-	-	-
48	-	-	-	1	-	1
49	1	-	1	-	-	-
164	-	-	-	1	-	1
Summe	59	19	78	84	23	107

Tabelle 4.3: Relative Progression mit oder ohne Statinbehandlung, unterteilt in Geschlechter.

In der Abbildung 4.19 ist die Relative Progression unter allen Statineinnehmern im Vergleich zu allen Patienten, die kein Statin eingenommen haben, aufgetragen. Die Werte der 25. und der 75. Perzentile lagen bei den Patienten mit einem Statin bei -0,85 und 0,76, bei den Patienten ohne Statin bei -0,27 und 1,72. Mit dem MANN-WHITNEY-U-TEST für zwei unabhängige Stichproben wurde zwar kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,078$), jedoch ein Trend dahingehend gezeigt, dass die Relative Progression ohne eine Statineinnahme höher ist.

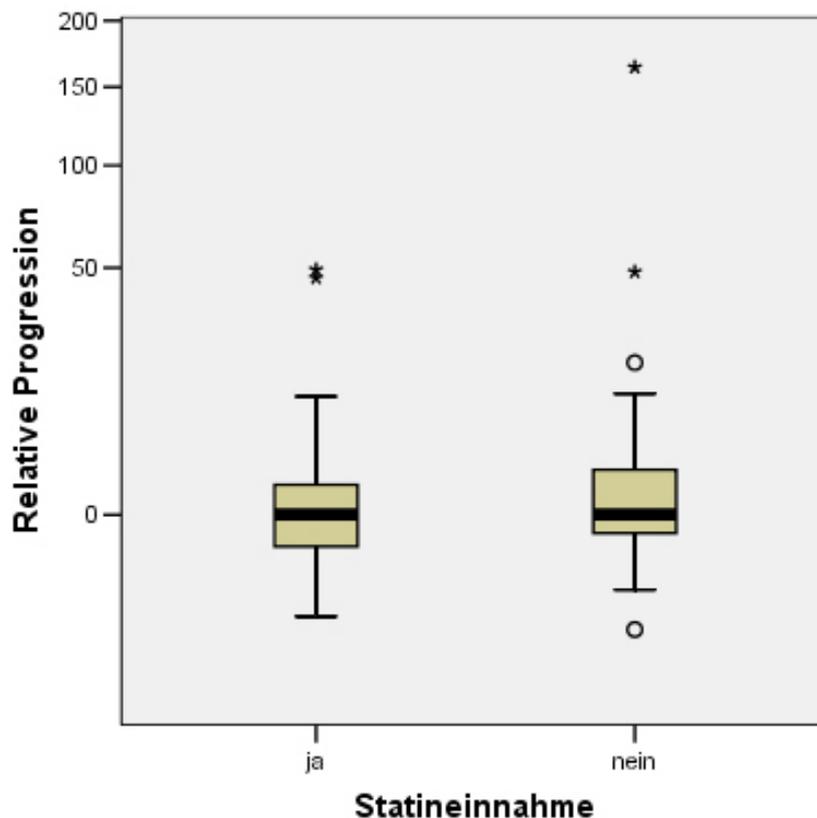


Abbildung 4.19: Relative Progression und Statineinnahme. Mit $p=0,078$ besteht zwar kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch zeigt sich ein Trend zu einer niedrigeren Relativen Progression bei Statineinnahme.

Die Hypothese, dass eine Statineinnahme die Relative Progression des Gesamtscores begrenzt, wurde anhand der Ergebnisse dieser Arbeit nur als Trend gefunden. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

4.6.4 Relative Progression unter den Geschlechtern

In der Abbildung 4.20 ist in einem Boxplot die Relative Progression im Hinblick auf das Geschlecht unter Statineinnahme dargestellt. Bei den männlichen Empfängern lagen die mediane Relative Progression sowohl unter Statineinnahme als auch ohne bei Null. Die Werte für die 25. und 75. Perzentile lagen bei den männlichen Statineinnehmern bei -0,99 und 0,35, bei den Männern ohne Statin bei -0,32 und 2,31. Es zeigte sich ein Unterschied, der aber statistisch nicht signifikant ist ($p = 0,070$).

Bei den Frauen waren die Mediane in beiden Gruppen, Statineinnahme bzw. keine, bei Null. Die Werte der 25. und 75. Perzentile lagen bei den Patientinnen mit einem Statin bei -0,64 und 3,15, während sie bei denen ohne Statinbehandlung bei -0,1 und 0,43 lagen. Bei den weiblichen Patienten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p = 0,849$).

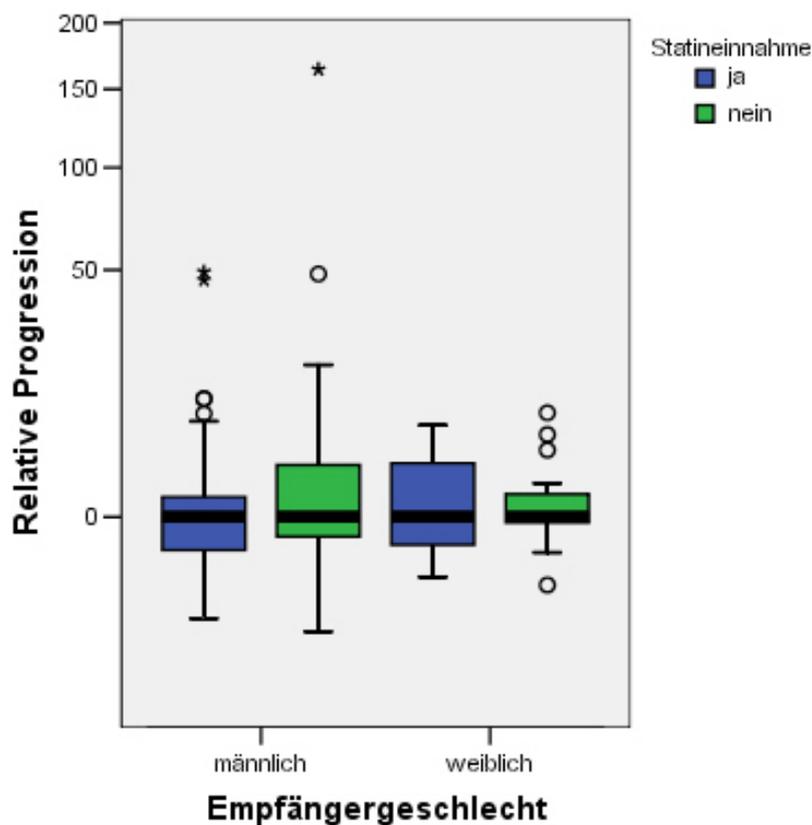


Abbildung 4.20: Relative Progression bei Statineinnahme abhängig vom Geschlecht. Es zeigte sich bei den Männern ein Unterschied, der allerdings statistisch nicht signifikant ist (p (Männer)= 0,07), p (Frauen)= 0,849)

4.6.5 Relative Progression und Statindosis

In dem Boxplot der Abbildung 4.21 ist der Zusammenhang zwischen der Relativen Progression und der Statindosis aufgezeigt. Der Median der Relativen Progression lag sowohl bei den Patienten, die die niedrigste empfohlene Dosis von nur 10 mg pro Tag eingenommen haben (n= 51), als auch bei der Gruppe mit einer höheren Dosierung (n= 27) bei Null. In der Gruppe mit der niedrigen Dosierung befand sich der Wert für das untere Quartil bei -0,82 und für das obere Quartil bei 0,46. Bei den Patienten mit einer Dosis von > 10 mg pro Tag lagen die Werte für das untere und das obere Quartil bei -1,09 und 0,82. Der MANN-WHITNEY-TEST für zwei unabhängige Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied (p= 0,895).

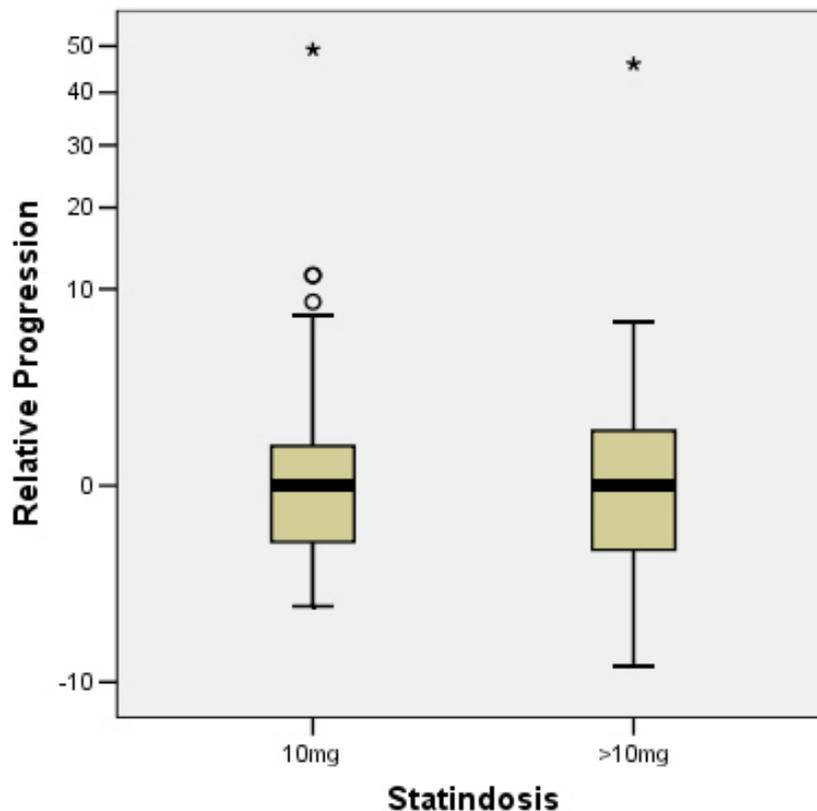


Abbildung 4.21: Relative Progression unter allen Statineinnehmern bezogen auf die Dosierung. Es besteht statistisch kein signifikanter Unterschied (p= 0,895).

5 Diskussion

5.1 Der Einfluss einer Statineinnahme auf die Progression des Koronarkalks

Der wesentliche Aspekt dieser Arbeit war es zu beobachten, wie sich die Relative Progression des Koronarkalks unter einer Statineinnahme verhält. Als Maß hierfür wurden die mit der EBCT ermittelten Kalkscores nach AGATSTON verwendet [3]. Die Hypothese lautete, dass Patienten, die ein Statin einnehmen, eine geringere Relative Progression oder gar eine Regression der Koronarsklerose gegenüber Patienten ohne eine Statinbehandlung aufweisen. Die Annahme war, dass Patienten unter Statineinnahme möglicherweise eine geringere Zunahme der Kalziumscores zeigen als Patienten, die kein Statin einnehmen.

Die Ergebnisse ergaben zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied der Relativen Progression ($p=0,078$) zwischen den Statineinnehmern und den nicht Behandelten; es ließ sich jedoch ein Trend dahingehend beobachten, dass sich eine Statineinnahme durchaus günstig auf die Verzögerung der Progression erweisen könnte: Eine Relative Progression von „0“, also konstante Werte bei den verschiedenen EBCT-Messungen, zeigte sich zwar in der Gruppe ohne Statin 53 mal, was deutlich höher war als bei den 30 Patienten mit Statinbehandlung. Jedoch zeigten die Statineinnehmer insgesamt seltener einen Zuwachs der Relativen Progression von > 0 (20 Patienten). Im Gegensatz hierzu lag die Anzahl der Patienten ohne Statinbehandlung bei 33, die insgesamt eine Relative Progression der Kalziumscores (> 0) zeigten. Patienten, die kein Statin einnahmen, hatten demnach öfter einen Zuwachs ihrer Kalkscores. Bei 28 Patienten unter Statineinnahme wurde sogar eine Abnahme des Agatston-Scores beobachtet (< 0), während sich dieses nur bei 21 Patienten ohne Statin zeigte.

Der Trend, dass sich eine Statineinnahme positiv auswirken könnte, bestätigte sich auch bei den 21 Patienten, die eine durchschnittliche jährliche Progression von über 20 Agatston-Punkten zeigten: 14 von ihnen hatten kein Statin eingenommen. Sieben waren mit einem Statin behandelt worden. Die höchste Relative Progression wies mit 164 Agatston-Punkten ein Mann ohne Statinanwendung auf. Die Aussage, dass Patienten mit

einem höheren Ausgangs-Score auch eine größere Relative Progression zeigen [2, 75], bestätigte sich in unserer Untersuchung nicht. Dieses könnte damit zu erklären sein, dass nur wenige Patienten überhaupt einen hohen Ausgangswert hatten. Nur 27 Patienten (14,59%) hatten bei der ersten EBCT einen Wert von über 50 Agatston-Punkten, von diesen gab es nur 16 Patienten (8,64%), die einen Wert von über 100 Agatston-Punkten zeigten. Demnach könnte die Fallzahl in unseren Beobachtungen für einen solchen Vergleich zu niedrig sein.

Allerdings sollte erwähnt werden, dass die Reproduzierbarkeit der EBCT-Messungen variiert. Mehrere Studien haben sich mit diesem Thema beschäftigt [11, 15, 27, 41, 45, 78, 85], in denen die Patienten zweimal innerhalb einiger Minuten oder eines Tages untersucht wurden. So attestierte eine Studie von DEVRIES und Kollegen den EBCT-Messungen beispielsweise eine schlechte Reproduzierbarkeit [27]. Dem widersprechend schätzten Studien von HERNIGOU et al. und SHIELDS et al. die Reproduzierbarkeit als gut genug ein, um longitudinale Studien durchzuführen [41, 78]. Gründe für diese Variabilität könnten u.a. sein, dass der Patient seine Untersuchungsposition minimal verändert oder dass eine Schwierigkeit darin besteht, die erste Sektion so zu wählen, dass sie automatisch die Öffnung einer Arterie darstellt [41]. Ebenfalls als Gründe werden Bildrauschen, Artefakte, Bewegung, Partialvolumeneffekt sowie die akkurate Einstellung der Tischhöhe und das Atemanhalten während der Scanzeit diskutiert [11, 15, 27, 45, 78, 85]. Alle diese Faktoren können Veränderungen in den Messergebnissen induzieren, auch wenn alle technischen Parameter zwischen den Untersuchungen identisch sind.

BIELAK et al. haben daher in einer Studie die erweiterte Methode von BLAND und ALTMAN, zwei Messungen zu vergleichen, indem die arithmetischen Differenzen gegen den Mittelwert dargestellt werden, für den Vergleich von EBCT-Untersuchungen angewendet. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei Anwendung dieser Methode eine Übereinstimmung in der Quantität der koronaren Kalzifizierung zwischen zwei Messungen innerhalb weniger Minuten festgestellt werden kann. Ebenso konnte gezeigt werden, dass so auch die Änderungen des Ausmasses an Kalzifizierungen über einen Zeitraum in einem Individuum evaluiert werden können [12].

Der positive Zusammenhang zwischen der Einnahme von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern und der Reduzierung des Auftretens von koronaren Ereignissen bei nicht-transplantierten Patienten wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben [40, 1]. Bei den Wirkungen der Statine muß unterschieden werden in Effekte, die auf die cholesterinsenkenden Eigenschaften der Statine zurückzuführen sind, und in cholesterinsenkend unabhängige Mechanismen.

Die Einnahme von Statinen führt offensichtlich dazu, dass sich die Progression der Arteriosklerose verringern lässt [2, 5, 40, 44, 49]. HERD et al. beobachteten in ihren angiographischen Untersuchungen, dass bei Patienten unter Fluvastatineinnahme der minimale Lumendiameter innerhalb einer Plaqueläsion weniger abnahm als der in einer Placebogruppe [40]. Es gab ebenso Unterschiede hinsichtlich der koronaren Ereignisse, Revaskularisierungseingriffen und Versterben der Patienten, die jedoch nicht signifikant waren. JUKEMA et al. zeigten, dass sich eine Pravastatineinnahme, neben der Senkung des Auftretens kardialer Ereignisse, günstig auf den luminalen Durchmesser in einer arteriosklerotischen Plaque auswirkt [44] und ACHENBACH et al. kamen 2002 zu dem Ergebnis, dass die Progression des koronaren Kalziums ohne Behandlung mit Cerivastatin wesentlich grösser war als unter einer Statinbehandlung ($p < 0.0001$) [2].

Das Bestehen einer Arteriosklerose beinhaltet bekanntlich das hohe Risiko, durch die akute Destabilisation einer vulnerablen Plaque ein koronares Ereignis zu erleiden. Die Ätiologie dieses komplexen Mechanismus ist multifaktoriell [28]. Eine wichtige Rolle spielen hierbei u.a. die cholesterinsenkenden unabhängigen Wirkungen der Statine, die z.B. Veränderungen der Plaquezusammensetzung induzieren [9, 49, 89]. In Tierversuchen zeigte sich, dass unter Statinbehandlung weniger Makrophagen die Intima infiltrierten, es weniger Neovaskularisationen der Laminae intima et media gab und die Kalzifikationen geringer wurden [89]. Auch die Dicke der fibrösen Kappe der Plaque veränderte sich [9]. Damit ist die Plaque stabil und neigt weniger zur Rupturierung. Dass die koronare Kalziumprogression durch die Einnahme eines Statins auch beim Menschen verlangsamt oder gar reduziert werden konnte, war zudem die Schlussfolgerung einiger Untersuchungen [2, 16, 49, 75] und spiegelt unsere Tendenz wider, auch wenn sich bei uns keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

Die Beobachtung, dass der erwartete Unterschied im Hinblick auf die Progression in unserer Untersuchung nicht signifikant war, könnte sich durch verschiedene Faktoren erklären lassen:

- Erstens begannen wir mit unserer Untersuchung nicht mehr in dem Zeitraum unmittelbar nach der Operation. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Transplantation und der ersten EBCT-Untersuchung betrug 55,99 Monate, der Median lag bei 50 Monaten. Damit befinden wir uns in der Langzeitphase, und das hat demnach zur Folge, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten an einer TVP leiden, mit jedem Jahr nach der Transplantation um 10% gestiegen ist [43]. Sollte der Kalziumgehalt bei der TVP geringer sein als bei der Arteriosklerose, wie es von einigen Autoren beschrieben wird [4, 43], so

wäre die insgesamt geringe Progression bei unseren Patienten damit zu erklären. Die EBCT ist aber nicht in der Lage zwischen TVP und gewöhnlicher Arteriosklerose zu unterscheiden. Sie erkennt und quantifiziert den Gehalt an Kalzium in den Koronararterien. Bei den gemessenen Agatstonwerten kann lediglich das Ausmaß einer Arteriosklerose abgeschätzt, nicht aber eine TVP bestätigt oder ausgeschlossen werden.

RATLIFF und Kollegen waren daher der Meinung, dass die EBCT eine limitierte Verwendbarkeit in der herztransplantierten Population aufweist [69]. Verglichen wurden hier die Agatston-Scores von 55 Patienten mit einem sogenannten „Koronaren Index“, der auf angiographischen Messungen beruhte. Von den 55 Patienten gab es sechs Patienten, die in der EBCT keine Kalzifikationen zeigten, obwohl der in dieser Studie verwendete „Koronare Index“ abnormal war. Gegensätzlich dazu wurde jedoch auch eingeräumt, dass in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem gemessenen Gesamtkalkscore und dem „Koronaren Index“ bestand.

Mehrere Studien schrieben der EBCT in dieser Population jedoch einen grossen Nutzen zu [50, 57, 77]. KNOLLMANN et al. verglichen die EBCT-Ergebnisse sowohl mit der Angiographie als auch mit dem Intrakoronaren Ultraschall und erlangten eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 79%. Demnach kann mit der EBCT durchaus eine mögliche Koronarsklerose nach H-TX diagnostiziert werden [50], die Transplantatvaskulopathie sollte jedoch von der Koronarsklerose unterschieden werden.

Eine mögliche Schlussfolgerung daraus wäre, mit der EBCT entdecktes Kalzium bei Herztransplantierten strenger zu bewerten als bei Nicht-Transplantierten. Denn auch SANGIORGI et al. zeigten, dass zwar das Vorhandensein von Kalzium die Präsenz einer arteriosklerotischen Plaque vorhersagen könnte, dessen Abwesenheit diese jedoch nicht mit Sicherheit ausschliessen kann [73]. Die eher niedrige durchschnittliche jährliche Progression von 2,42 Agatston-Punkten (SD 13,768) in unseren Beobachtungen könnten demnach durchaus sklerotische Veränderungen bedeuten. Eine genaue Aussage kann hierüber aber nicht gemacht werden, da zeitlich korrespondierende Vergleichsuntersuchungen mit der Angiographie und dem IKUS fehlen.

- Zweitens sollte der Einfluss der Hypercholesterinämie diskutiert werden. WEIS et al. [86] zeigten einen positiven Effekt nach Behandlung mit Simvastatin auf die epikardiale und die mikrovaskuläre Endothelfunktion und die Verdickung der Intima. Die beschriebenen Effekte waren jedoch abhängig von dem Grad der Cholesterinsenkung. Besonders dem LDL werden proinflammatorische Charakteristika zugesprochen, so dass dessen Reduzierung eine Normalisierung der systemischen Inflammation begünstigen könnte.

Die Verdickung der Intima als ein frühes Zeichen der TVP war signifikant höher bei Patienten mit Hypercholesterinämie [86]. Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend hatten in einer anderen Untersuchung Patienten mit niedrigen Cholesterinspiegeln eine signifikant niedrigere Inzidenz der TVP über einen Zeitraum von vier Jahren [88].

Es wäre also demnach nicht nur wichtig, die Cholesterinwerte mittels Statingabe effektiv einzustellen, sondern auch, wie mehrere Studien zeigen, damit möglichst unmittelbar nach der Transplantation zu beginnen [47, 87]. WENKE et al. beschrieben, dass sich schon nach durchschnittlich 24 Monaten kein positiver Effekt mehr auf die TVP-Entwicklung zeigte. Nach vier Jahren entwickelten 16,2% in der Simvastatingruppe (5-20 mg/die) im Gegensatz zu 42,3% der Gruppe mit alleiniger diätetischer Therapie eine TVP. Obwohl daraufhin die diätetische Kontrollgruppe nach dem Vorliegen dieser Ergebnisse auch mit Simvastatin behandelt wurde, war ein Auftreten der TVP nach acht Jahren mit 54% in dieser Gruppe deutlich höher als mit 24% in der Gruppe der Patienten, die von Beginn an mit dem Statin behandelt wurden [87].

In unserer Untersuchung gab es keinen einheitlichen Beginn der Statinbehandlung unmittelbar nach der Transplantation. Das kann die Abweichung unserer Ergebnisse von oben genannten Studien weiterhin erklären.

KOBASHIGAWA et al. untersuchten den Wirkungseffekt von Pravastatin bei sofortiger Einnahme nach Herztransplantation [51]. Nach 12 Monaten Einnahme wurde beobachtet, dass in der Pravastatingruppe das durchschnittliche Gesamtcholesterin signifikant gesenkt wurde (193 +/- 36 vs. 248 +/- 49 mg/dl, $p < 0.001$). Ebenso war das Ein-Jahresüberleben deutlich höher (94% vs. 78%, $p = 0.025$) und die Entstehung der TVP war seltener (3 vs. 10 Patienten, $p = 0.049$). In einer Subgruppe zeigte sich bei IKUS-Untersuchungen eine geringere Zunahme der Intimaschichtdicke unter den mit Pravastatin-Behandelten (0,11 +/- 0,09 vs. 0,23 +/- 0,16 mm, $p = 0.002$) [51].

Dass bei unseren Patienten ohne Statinbehandlung die Relative Progression nicht wesentlich höher war als bei den Patienten mit Therapie, könnte also daran liegen, dass in beiden Gruppen das durchschnittliche Gesamtcholesterin annähernd gleiche Werte annahm und mit 222 mg/dl, bzw. 220 mg/dl nach den Empfehlungen des NCEP immer noch als Hypercholesterinämie definiert werden muss [60]. Eine Hypercholesterinämie korreliert mit dem Auftreten einer TVP [64].

Auch die Transplantation an sich fördert das Auftreten einer Hyperlipidämie, u.a. als Folge der Behandlung mit Immunsuppressiva [64]. Die hohe Prävalenz bei pädiatrischen

Herztransplantierten spricht ebenfalls dafür [76]. Diese Hyperlipidämie ist beteiligt an der schnellen Entstehung einer Koronaren Herzkrankheit, genau wie bei der nicht-transplantierten Population auch. Allerdings besteht bei Transplantierten ein erhöhtes Risiko, aus dieser KHK eine TVP zu entwickeln.

- Drittens stellt sich die Frage, ob die Gesamtcholesterinwerte unserer beobachteten Patienten möglicherweise deutlicher durch eine intensivierete Lipidtherapie durch Erhöhung der Statindosis gesenkt werden hätten müssen, um die genannten Ergebnisse zu unterstützen.

In unserer Untersuchung erhielten von den 78 transplantierten Patienten mit Statinbehandlung 51 Patienten (65,4%) eine eher niedrige Dosierung von weniger oder gleich 10 mg/die und 27 Patienten (34,6%) eine tägliche Dosis von über 10 mg. Es gibt jedoch Ergebnisse an nicht-herztransplantierten Patienten dazu, dass eine prolongierte intensive lipidsenkende Therapie bessere Effekte zeigt als eine moderate Therapie [17, 62, 92]. Eine intensive Therapie bewirkt eine signifikante Senkung des Lipid-Gehaltes in der Plaque, was eine Förderung der Plaquestabilität und damit eine Reduzierung klinischer ischämischer Ereignisse zur Folge hat [92].

CANNON et al. verglichen eine intensive Therapie zur Senkung des LDL-Spiegels auf annähernd 70 mg/dl mit 80 mg Atorvastatin täglich mit einer Therapie mit 40 mg/die Pravastatin zur Senkung des LDLs auf etwa 100 mg/dl. Bei der intensiven Therapie wurde das Auftreten von klinischen Ereignissen allgemein um 20% reduziert, das Risiko von wiederkehrender instabiler Angina pectoris um 29% und der Bedarf an revaskulierenden Eingriffen um 14% gesenkt. Ebenso hatte die intensive Therapie einen günstigen Einfluss auf die Verzögerung des Fortschreitens der Arteriosklerose [17].

In einer Studie von NISSEN et al. zeigte der Vergleich von 80 mg Atorvastatin versus 40 mg Pravastatin pro Tag bei Patienten mit KHK ähnliche Effekte, nämlich dass die intensive Behandlung die Progression der Arteriosklerose sogar reduziert. Jedoch muß erwähnt werden, dass trotz der Erfolge auch viele Patienten in beiden Gruppen eine signifikante Progression der Arteriosklerose zeigten [62]. In einer weiteren Studie von SMILDE et al. wurde gezeigt, dass die intensive Therapie einen günstigen Einfluß auf die Lamina intima der Karotiden hatte. Die Dicke der Intima nahm unter der intensiven Therapie ab [79].

Zu deutlich abweichenden Ergebnissen, und somit unsere Beobachtungen unterstützend, kamen SCHMERMUND et al. in einer randomisierten Multicenter-Studie (EBEAT-Studie) [74]. Hier wurden zwei Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Risikofak-

toren, jedoch ohne Anwesenheit einer hochgradigen Stenose oder jemals Auftreten eines Myokardinfarktes, entweder mit einer niedrigen Standarddosis (10 mg/die) oder mit einer intensivierten Statintherapie (80 mg/die) Atorvastatin behandelt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigte sich in den Ergebnissen zwar eine signifikante Senkung der LDL-Cholesterinwerte zugunsten der intensivierten Therapie. Entscheidend jedoch war, dass sich die prozentuale Änderung der EBCT-Scores nach AGATSTON, die zu Beginn und am Ende der Untersuchung ermittelt wurden, nicht wesentlich voneinander unterschieden.

Es scheint, als könnte man die Ergebnisse dieser Studien, deren Patienten allesamt nicht herztransplantiert waren, auch auf die Population der Herztransplantierten übertragen. Obwohl die Komplikation des Auftretens einer Rhabdomyolyse nach Herztransplantation unter der Einnahme von Statinen gefürchtet ist, zeigten KOBASHIGAWA et al., dass eine Dosis von 40 mg/die Pravastatin gut vertragen wurde und diese Dosierung günstige Einflüsse auf die Cholesterinsenkung, die Inzidenz einer Abstossung, das Ein-Jahres-Überleben und nicht zuletzt auf die Inzidenz der TVP hatte [51]. Ebenso sicher und effizient ist die Behandlung mit Fluvastatin 40 mg/die [63] und mit Simvastatin 20 mg pro Tag [86, 88]. Jedoch scheint sich eine intensivierte Lipidtherapie nicht unbedingt günstig auf die Verlangsamung der Progression der koronaren Kalziumlast auswirken zu müssen [74].

Es kann also gefolgert werden, dass für eine adäquate lipidsenkende Therapie hohe Dosen erforderlich sind. Die Patienten unserer Beobachtung haben insgesamt möglicherweise eine insgesamt zu niedrige Dosierung erhalten. Damit könnte erklärt werden, warum es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab. Weiterhin kann man zusammenfassen, dass eine intensivierte Lipidtherapie unter Umständen zwar vor dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen schützt und sich zudem nach Herztransplantation günstig hinsichtlich des Ein-Jahres-Überleben und der Inzidenz der TVP auswirken kann. Es ist aber nicht eindeutig, ob sie in jedem Fall einen verlangsamenden oder gar hemmenden Einfluß auf die Progression der kardialen Kalziumablagerungen haben kann.

5.2 EBCT-Diagnostik der TVP

Das Verfahren der Elektronenstrahltomographie zur Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit hat sich, wie oben beschrieben, in den letzten Jahren immer stärker etabliert. Sie ist eines der nicht-invasiven Verfahren, das kalzifizierte Plaques mit hoher Genauigkeit

erkennt und sichtbar macht. Bei Vergleichen zwischen diesem Verfahren und der Koronarangiographie erreicht die EBCT hohe Sensitivitäten und Spezifitäten [3, 14, 83]. Kalziumablagerungen sind meistens anwesend bei signifikanten Stenosen und fehlen bei stenosefreien Gefäßen [39]. Auch MAUTNER et al. unterstützen diese Aussage, indem sie belegten, dass der Kalziumgehalt, der mit der EBCT quantifiziert wurde, hochgradig mit den histomorphometrischen Auswertungen korrelierte [58].

Das Ausmaß an koronaren Kalziumablagerungen korreliert demnach auch mit der arteriosklerotischen Plaque-Last, so dass anhand der Kalzifikationen das Ausmaß einer Arteriosklerose und sogar der Grad der Stenose sehr gut abgeschätzt werden können [58, 68]. Durch diese Quantifizierung der Koronarkalklast, die mit dem Gesamt-Score nach AGATSTON angegeben wird, erlaubt die EBCT dem Untersucher, eine Aussage über das mögliche Risiko einer eventuellen Stenose oder eines koronaren Ereignisses zu treffen: Bei einem Gesamtscore von Null ist eine Stenose sehr unwahrscheinlich. So zeigte sich zum Beispiel, dass bei nicht-transplantierten Patienten mit asymptomatischer KHK die Progression der Kalzifikationen bei Patienten mit einem späteren Myokardinfarkt signifikant höher war als die der Kontrollgruppe [68].

Auch eine Vergleichsstudie von CHENG et al., bei der Patienten mit symptomatischer KHK mit einem Patientenkollektiv ohne symptomatische KHK mittels der Koronarkalkquantifizierung durch die EBCT untersucht wurden, kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit KHK höhere Kalkwerte boten als die Patienten ohne KHK [19].

Die EBCT ist eine nicht-invasive Methode, die in Vergleichen mit der Angiographie und dem Intrakoronaren Ultraschall kalzifizierte Plaques mit höchster Sensitivität und Spezifität erkennt [50]. Außerdem ist für den klinischen Gebrauch äußerst wichtig, dass die EBCT einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert hat. Das bedeutet, dass ein negativer Score das Vorliegen einer kalzifizierten Plaque mit höchster Genauigkeit ausschließen kann [8].

Nachdem sich diese Ergebnisse nur auf Untersuchungen an nicht-transplantierten Patienten beziehen, stellt sich die Frage, ob die EBCT auch für die Erkennung der Transplantatvaskulopathie, der besonderen Form der Arteriosklerose, nach einer Herztransplantation geeignet ist. Die TVP entsteht, wie oben ausgeführt, durch die Infiltration von Makrophagen und anderen Entzündungszellen in die Lamina intima und der Proliferation glatter Muskelzellen und kann zu einer Okklusion meist der distalen Gefäße führen. Im Unterschied zu der traditionellen Arteriosklerose ist sie ein immunologischer Prozess, der durch nicht-immunologische Faktoren unterstützt werden kann [4]. Es besteht die Annah-

me, dass bei der TVP weniger Kalziumablagerungen vorhanden sind [4, 43].

Das Prinzip der EBCT beruht jedoch auf der Erkennung und Quantifizierung des Kalziums, und dennoch scheint es, als ließen sich Patienten nach einer Herztransplantation durchaus erfolgreich mit der EBCT auf mögliche Stenosen untersuchen. In einer Studie von BARBIR et al. zeigte sich, dass fast die Hälfte der untersuchten Patienten Kalzifikationen boten, und diese eng mit dem Auftreten von Koronarstenosen korrelierten [6]. Ebenso kamen LAZEM et al. zu dem Schluß, dass koronares Kalzium im Zusammenhang mit angiographisch entdeckter Lumenverengung ein Risiko für kardiale Ereignisse darstellt [54]. KNOLLMANN et al. erreichten in ihrer Untersuchung eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 79% der EBCT bei herztransplantierten Patienten [50].

Diese Ergebnisse zeigen, dass die EBCT ein zuverlässiges Verfahren ist, um mögliche Stenosen auch bei Herztransplantierten zu erkennen. Denn zum einen können auch herztransplantierte Patienten ein traditionelles Atherom entwickeln und zum anderen ist die Prävalenz einer KHK bei den Organspendern sehr hoch und kann somit mit auf den Empfänger übertragen werden [35]. Der Grund hierfür ist, dass das Alter der Spenderorgane über die letzten Jahre hinweg zugenommen hat, da sich das Missverhältnis zwischen tatsächlich verwendbaren Spenderherzen und benötigter Organe immer stärker ausprägte. Die Verwendung älterer Herzen hat den klinischen Erfolg nicht wesentlich beeinträchtigt [35]. Die spenderübertragene Arteriosklerose stellt einen wesentlichen Risikofaktor für ein frühes Organversagen dar und soll außerdem das Risiko für das Entstehen der TVP erhöhen [35, 38].

Eine genaue Unterscheidung zwischen der Pathogenese eventuell gefundener Läsionen in die Kategorien TVP und Arteriosklerose ist mittels der EBCT jedoch nicht möglich. Damit erscheint es äußerst nützlich, die Patienten möglichst zeitnah nach einer Herztransplantation einer EBCT-Untersuchung zu unterziehen, um mögliches Kalzium früh zu entdecken und damit einen wichtigen Beitrag in der Diagnostik zu leisten. Es gibt Belege dafür, dass geringe Kalzium-Scores auch bei herztransplantierten Patienten relevante Stenosen mit höchster Wahrscheinlichkeit ausschliessen (negativer prädiktiver Wert > 97%) [42]. Folglich limitiert eine möglicherweise geringere Kalzifikation einer TVP nicht den diagnostischen Wert dieser Methode. Die Angiographie ist jedoch nur in der Lage, das Lumen darzustellen, nicht aber die genauen Wandveränderungen der Intima. Dieses ist durch den Intrakoronaren Ultraschall möglich, doch ein Nachteil dieser Untersuchungsmethode besteht darin, nur die oberen zwei Drittel des Gefäßbaumes darstellen zu können. Das Verfahren der EBCT ist nicht in der Lage, die Angiographie oder den Intrakoronaren Ultraschall zu ersetzen, aber die Ergebnisse zeigen, dass die EBCT als

nicht-invasives Verfahren deutlich zu einer Risikoabschätzung beitragen und unterstützend in der Diagnostik der koronaren Gefässveränderungen wirken kann. Zur optimalen Diagnosestellung sind also Kombinationen aus den üblichen Verfahren von grossem Wert [24].

In dieser Arbeit geht es auch darum, den Verlauf der Kalkprogression mittels EBCT zu evaluieren. Unsere Daten zeigten eine generell niedrige Relative Progression bei den 185 untersuchten Patienten nach einer Herztransplantation. Von diesen wiesen nur 21 eine durchschnittliche jährliche Progression von über 20 Agatston-Punkten auf. Die mittlere Progression pro 100 Tage war mit 2,42 Agatston-Punkten (SD 13,768) ebenfalls eher gering. Da nur ein Score von Null eine mögliche Stenose mit höchster Wahrscheinlichkeit ausschließen kann [72], darf man davon ausgehen, dass alle Patienten mit einem Wert von über Null Kalzium in ihren Gefässen beinhalten und damit möglicherweise an einer Koronarsklerose oder Transplantatvaskulopathie leiden könnten. Denn sollte es wirklich der Fall sein, dass bei der TVP im Gegensatz zu der normalen Arteriosklerose weniger Kalzium eingelagert wird, so könnte das mit der EBCT entdeckte Kalzium, auch bei eher niedrigeren Werten, als Indiz für eine bestehende TVP bewertet werden.

Die Meinungen darüber, ob die spenderübertragene Arteriosklerose eine Entstehung der TVP begünstigt oder nicht, differieren [35, 46]. Sicher ist jedoch, dass Patienten nach einer Herztransplantation sowohl an einer normalen Arteriosklerose als auch an einer TVP erkranken können. Diese frühen Veränderungen im Sinne einer TVP können am ehesten mit dem IKUS, nicht aber mit der Angiographie oder der EBCT unterschieden werden [46, 80]. Die EBCT-Ergebnisse sollten daher bei herztransplantierten Patienten kritischer beurteilt werden als bei nicht-transplantierten Patienten, da eine TVP nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

5.3 Der Einfluss des Geschlechts und des Alters

Auf das Langzeitüberleben nach einer Herztransplantation haben verschiedene Faktoren einen Einfluss. Zu ihnen gehören u.a. Diabetes mellitus, Infektionen und Abstossungsreaktionen. Der Einfluss des Alters des Spenders wird kontrovers diskutiert. Laut der INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION steigt die Wahrscheinlichkeit der Ein-Jahres-Mortalität nach einer Herztransplantation über 1,0 für jedes Jahr bei einem Spenderalter von über 35 Jahren [84].

RADOVANCEVIC et al. kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass ein älteres Spenderalter

mild assoziiert ist mit einem kürzeren Überleben nach der Herztransplantation [67]. Allerdings fügten sie hinzu, dass die klinische Bedeutung des Spenderalters relativ gering einzuschätzen sei im Vergleich zu den anderen Faktoren wie Diabetes mellitus, dem Auftreten von Infektionen und Abstossungen.

Unsere Ergebnisse zeigten keine Korrelation zwischen der Relativen Progression und dem Alter des Spenders (SPEARMAN'scher Korrelationskoeffizient $r = 0,199$). DRINKWATER et al. vermuteten ebenfalls keine Beeinflussung des Spenderalters auf die Fünf-Jahres-Überlebensrate nach H-Tx [31]. POTAPOV et al. kamen auch zu dem Ergebnis, dass das Langzeitüberleben nach einer H-Tx nicht durch das Spenderalter beeinflusst wird. Es zeigten sich in der Gruppe der Patienten mit einem Spenderalter über 63 allerdings vermehrt fokale Stenosen [66]. In unserer Untersuchung gab es jedoch nur einen Patienten, der ein Spenderherz von über 63 Jahren (66 Jahre) transplantiert bekam, so dass hierzu keine Aussage erlaubt sein darf.

Hinsichtlich der Relativen Progression zwischen den Geschlechtern und der Kombinationen gab es in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede. Es wird von einigen Autoren beschrieben, dass das Geschlecht des Spenderorgans einen Einfluss sowohl auf das Kurzzeit- als auch das Langzeitüberleben haben könnte: Bei Nierentransplantationen z.B. wurde beobachtet, dass die Überlebensrate niedriger war, wenn der Spender weiblichen Geschlechts war, unabhängig von dem Empfängergeschlecht. Bei Herztransplantierten beobachtete man eine signifikant kürzere Überlebenszeit, wenn ein männlicher Empfänger ein weibliches Herz erhielt. Im Gegensatz dazu gab es keine Unterschiede bei weiblichen Empfängerinnen hinsichtlich des Geschlechts des Spenders [91]. Dass männliche Empfänger mit einem weiblichen Spenderherz ein Jahr nach der Transplantation einen mit dem IKUS erkannten höheren Grad der vaskulären Intima-Hyperplasie zeigten, zeigten MEHRA et al. [59].

In unseren Gruppen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Progression. Die Gründe hierfür könnten sein, dass wir vermuten, dass unsere Gruppen hinsichtlich der Merkmale Alter, Gewicht, Serumlipidanteil, Linksventrikulärer Funktion, Abstossungsreaktionen und Cytomegalievirus-Infektion untereinander nicht ähnlich waren. Diese Faktoren wiederum können aber alle unterschiedliche Einflüsse auf die Progression der Koronarsklerose nach H-Tx nehmen.

Abschliessend ist erklärbar, dass die Gründe für das Abweichen unserer Ergebnisse von denen der meisten anderen Autoren hinsichtlich der Progression im Allgemeinen, der Progression unter Statineinnahme und der Progression innerhalb der Geschlechter-

gruppen, darin zu suchen sind, dass es sich bei dieser Untersuchung um eine nicht-randomisierte retrospektive Beobachtung handelt. Allerdings ist die beobachtete Fallzahl die größte aller publizierten Studien nach Herztransplantation, so dass man abschliessend auch daraus folgern kann, dass etwaige Effekte einer Statinbehandlung nur von beschränktem Ausmass sein können.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf der Entwicklung einer Koronarsklerose bei Patienten mit Zustand nach Herztransplantation zu untersuchen. Dabei sollte der Hypothese, dass eine Statineinnahme einen verlangsamen oder gar hemmenden Einfluß auf die Progression der koronaren Kalklast habe, besonders nachgegangen werden. Als diagnostisches Mittel wurde die EBCT angewendet, bei der als Maß für die Kalklast in den Koronarien der Score nach AGATSTON ermittelt wird. Weiterhin sollte der Frage nachgegangen werden, ob die Geschlechterzugehörigkeit und die Kombination zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht und das Alter eine Auswirkung auf die Progression haben.

Dafür wurden 185 herztransplantierte Patienten retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Als Einschlusskriterium galt lediglich, dass seit der Operation mindestens zwei EBCT-Untersuchungen stattgefunden haben mussten. Diese Einteilung erfolgte unter dem Gesichtspunkt, ob der Patient eine Statinbehandlung erhielt oder nicht. Als Statineinnahme galt, wenn der Patient über mindestens drei Viertel des beobachteten Zeitraumes ein Statin in empfohlener Dosierung eingenommen hatte. Zu der Gruppe der Statineinnehmer gehörten 78 Patienten, während bei 107 Patienten keine Statinbehandlung durchgeführt wurde.

Erstens zeigte sich, dass die Relative Progression unter allen Patienten insgesamt äußerst gering war. Nur bei 21 Patienten (11,3%) gab es einen durchschnittlich jährlichen Anstieg von über 20 Agatston-Punkten. Die mittlere Progression lag bei 2,42 Agatston-Punkten (SD 13,768).

Zweitens ergab sich hinsichtlich der Progression und der Statineinnahme bei allen Patienten zwar kein statistisch signifikanter Unterschied, allerdings zeichnete sich mit $p=0,078$ ein deutlicher Trend dahingehend ab, dass sich die Progression unter einer Statineinnahme günstiger verhielt.

Drittens bestand zwischen der Relativen Progression und dem Spenderalter kein Zusammenhang (SPEARMAN'scher Korrelationskoeffizient $r=0,199$).

Viertens zeigte sich zwischen den Empfängergeschlechtern hinsichtlich der Relativen Progression kein statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0,486$), ebenso wenig wie für das Geschlecht des Spenders ($p= 0,741$). Weiterhin fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0,835$) hinsichtlich der Progression zwischen den einzelnen Gruppen, eingeteilt nach der Kombination zwischen Empfänger- und Spendergeschlecht.

Dass keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden, könnte zum einen daran liegen, dass wir uns mit unseren Beobachtungen in der Langzeitphase nach der Transplantation befinden. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer TVP hat im Laufe der Zeit stetig zugenommen. Wenn sich nun bei der TVP tatsächlich weniger Kalzium einlagert, ist das diagnostische Mittel EBCT in seiner Aussagekraft begrenzt. Es könnte also wichtig sein, eine Kombination aus EBCT, Koronarangiographie und IKUS durchzuführen. Zum anderen scheint es in einigen Studien bewiesen, dass der Beginn der Statineinnahme eine wesentliche Rolle im Hinblick auf den Wirkungsgrad spielt. Es dürfte äußerst wichtig sein, nahezu unmittelbar nach der Operation mit einer Behandlung anzufangen, um gute Therapieergebnisse zu erzielen. Da unsere Untersuchung retrospektiv ist, konnte auf diesen Punkt kein Einfluss genommen werden, was sich limitierend auf den nicht bestehenden Unterschied ausgewirkt haben kann.

Ein ebenso begrenzender Aspekt ist, dass die Statindosis in unserem Patientenkollektiv möglicherweise zu gering gewählt wurde. Die durchschnittlichen Gesamt-Cholesterinwerte lagen trotz Statineinnahme über 200 mg/dl. Eine intensiviertere Lipidtherapie schützt unter Umständen vor dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und scheint sich zudem nach einer Herztransplantation günstig hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Abstossungsreaktionen, des Ein-Jahres-Überleben und der Inzidenz der TVP auszuwirken. Es ist aber nicht eindeutig, ob sie in jedem Fall einen verlangsamenden oder gar hemmenden Einfluß auf die Progression der kardialen Kalziumablagerungen haben kann.

Abschliessend kann gesagt werden, dass die Fallzahl mit 185 Patienten möglicherweise noch zu niedrig war. Da es sich aber um die grösste Fallzahl aller publizierten Studien handelt, sollte man daraus auch schließen, dass etwaige Effekte einer Statinbehandlung nur von beschränktem Ausmaß sein könnten.

Unsere Hypothese, dass sich eine Statineinnahme günstig auf die Progression auswirkt und dieses allein mit der EBCT dargestellt werden kann, konnte in unserer Untersuchung nicht eindeutig nachgewiesen werden. Es ist aber wichtig zu sagen, dass ein Trend in diese Richtung bestätigt wurde.

Daher wäre zu fordern, dass in Zukunft sofort nach der Transplantation bei allen Patienten mit einer Statinbehandlung in ausreichender Dosierung begonnen werden muss.

Literaturverzeichnis

- [1] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). In: *Lancet* 344 (1994), S. 1383–89
- [2] ACHENBACH, S ; ROPERS, D ; POHLE, K ; LEBER, A ; THILO, C ; KNEZ, A ; MENENDEZ, T ; MAEFFERT, R ; KUSUS, M ; REGENFUS, M ; BICKEL, A ; HABERL, R ; STEINBECK, G ; MOSHAGE, W ; DANIEL, W G.: Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. In: *Circulation* 106 (2002), Aug, Nr. 9, S. 1077–1082. – Clinical Trial
- [3] AGATSTON, A S. ; JANOWITZ, W R. ; HILDNER, F J. ; ZUSMER, N R. ; VIAMONTE, M J. ; DETRANO, R: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. In: *J Am Coll Cardiol* 15 (1990), Mar, Nr. 4, S. 827–832
- [4] ARANDA, J M J. ; HILL, J: Cardiac transplant vasculopathy. In: *Chest* 118 (2000), Dec, Nr. 6, S. 1792–1800
- [5] BALK, E M. ; KARAS, R H. ; JORDAN, H S. ; KUPELNICK, B ; CHEW, P ; LAU, J: Effects of statins on vascular structure and function: a systematic review. In: *Am J Med* 117 (2004), Nov, Nr. 10, S. 775–790
- [6] BARBIR, M ; BOWKER, T ; LUDMAN, P F. ; MITCHELL, A G. ; WOOD, D ; YACOUB, M: Ultrafast computed tomographic scanning for detection of coronary disease in cardiac transplant recipients. In: *Am J Cardiol* 74 (1994), Nov, Nr. 9, S. 941–944
- [7] BARNARD, C N.: The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. In: *S Afr Med J* 41 (1967), Dec, Nr. 48, S. 1271–1274
- [8] BAUMGART, D ; SCHMERMUND, A ; GOERGE, G ; HAUDE, M ; GE, J ; ADAMZIK, M ; SEHNERT, C ; ALTMAIER, K ; GROENEMEYER, D ; SEIBEL, R ; ERBEL, R: Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. In: *J Am Coll Cardiol* 30 (1997), Jul, Nr. 1, S. 57–64. – Comparative Study

- [9] BEA, F ; BLESSING, E ; BENNETT, B ; LEVITZ, M ; WALLACE, E P. ; ROSENFELD, M E.: Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in apoE-deficient mice independently of lipid lowering. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (2002), Nov, Nr. 11, S. 1832–1837. – Comparative Study
- [10] BENNETT, L E. ; KECK, B M. ; DAILY, O P. ; NOVICK, R J. ; HOSENPUD, J D.: World-wide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. In: *Clin Transpl* (2000), S. 31–44
- [11] BIELAK, L F. ; KAUFMANN, R B. ; MOLL, P P. ; MCCOLLOUGH, C H. ; SCHWARTZ, R S. ; SHEEDY, P F 2.: Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? In: *Radiology* 192 (1994), Sep, Nr. 3, S. 631–636
- [12] BIELAK, L F. ; SHEEDY, P F 2. ; PEYSER, P A.: Coronary artery calcification measured at electron-beam CT: agreement in dual scan runs and change over time. In: *Radiology* 218 (2001), Jan, Nr. 1, S. 224–229. – Clinical Trial
- [13] BILODEAU, M ; FITCHETT, D H. ; GUERRATY, A ; SNIDERMAN, A D.: Dyslipoproteinemias after heart and heart-lung transplantation: potential relation to accelerated graft arteriosclerosis. In: *J Heart Transplant* 8 (1989), Nov, Nr. 6, S. 454–459
- [14] BREEN, J F. ; SHEEDY, P F 2. ; SCHWARTZ, R S. ; STANSON, A W. ; KAUFMANN, R B. ; MOLL, P P. ; RUMBERGER, J A.: Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. In: *Radiology* 185 (1992), Nov, Nr. 2, S. 435–439
- [15] CALLISTER, T Q. ; COOIL, B ; RAYA, S P. ; LIPPOLIS, N J. ; RUSSO, D J. ; RAGGI, P: Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. In: *Radiology* 208 (1998), Sep, Nr. 3, S. 807–814
- [16] CALLISTER, T Q. ; RAGGI, P ; COOIL, B ; LIPPOLIS, N J. ; RUSSO, D J.: Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. In: *N Engl J Med* 339 (1998), Dec, Nr. 27, S. 1972–1978
- [17] CANNON, C P. ; BRAUNWALD, E ; MCCABE, C H. ; RADER, D J. ; ROULEAU, J L. ; BELDER, R ; JOYAL, S V. ; HILL, K A. ; PFEFFER, M A. ; SKENE, A M.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. In: *N Engl J Med* 350 (2004), Apr, Nr. 15, S. 1495–1504. – Clinical Trial
- [18] CASS, M H. ; BROCK, R: Heart excision and replacement. In: *Guys Hosp Rep* 108 (1959), S. 285–290

- [19] CHENG, Y J. ; CHURCH, T S. ; KIMBALL, T E. ; NICHAMAN, M Z. ; LEVINE, B D. ; MCGUIRE, D K. ; BLAIR, S N.: Comparison of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in patients with to those without symptomatic coronary heart disease. In: *Am J Cardiol* 92 (2003), Sep, Nr. 5, S. 498–503
- [20] CHOO, S J. ; KIM, J J. ; KIM, S P. ; LEE, J W. ; WAN, R S. ; PARK, N H. ; LEE, S K. ; YOO, D G. ; LEE, J W. ; SONG, H ; CHUNG, C H. ; KIM, K S. ; SONG, M G.: Heart transplantation. A retrospective analysis of the long-term results. In: *Yonsei Med J* 45 (2004), Dec, Nr. 6, S. 1173–1180
- [21] COOPER, D K.: Experimental development of cardiac transplantation. In: *Br Med J* 4 (1968), Oct, Nr. 5624, S. 174–181. – Historical Article
- [22] CUTTS, J L. ; BANKHURST, A D.: Reversal of lovastatin-mediated inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin 2. In: *J Cell Physiol* 145 (1990), Nov, Nr. 2, S. 244–252. – In Vitro
- [23] CUTTS, J L. ; SCALLEN, T J. ; WATSON, J ; BANKHURST, A D.: Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity. In: *J Cell Physiol* 139 (1989), Jun, Nr. 3, S. 550–557
- [24] DANDEL, M ; KNOLLMANN, F D. ; WELLNHOFER, E ; HUMMEL, M ; KAPELL, S ; HETZER, R: Noninvasive surveillance strategy for early identification of heart transplant recipients with possible coronary stenoses. In: *Transplant Proc* 35 (2003), Sep, Nr. 6, S. 2113–2116
- [25] DAY, J D. ; RAYBURN, B K. ; GAUDIN, P B. ; BALDWIN, W M 3. ; LOWENSTEIN, C J. ; KASPER, E K. ; BAUGHMAN, K L. ; BAUMGARTNER, W A. ; HUTCHINS, G M. ; HRUBAN, R H.: Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced endothelial cell injury. In: *J Heart Lung Transplant* 14 (1995), Nov, Nr. 6 Pt 2, S. 142–149
- [26] DENG, M C.: Cardiac transplantation. In: *Heart* 87 (2002), Feb, Nr. 2, S. 177–184
- [27] DEVRIES, S ; WOLFKIEL, C ; SHAH, V ; CHOMKA, E ; RICH, S: Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography. In: *Am J Cardiol* 75 (1995), May, Nr. 14, S. 973–975
- [28] DICKSON, B C. ; GOTLIEB, A I.: Towards understanding acute destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. In: *Cardiovasc Pathol* 12 (2003), Sep, Nr. 5, S. 237–248

- [29] DOYLE, J W. ; KANDUTSCH, A A.: Requirement for mevalonate in cycling cells: quantitative and temporal aspects. In: *J Cell Physiol* 137 (1988), Oct, Nr. 1, S. 133–140
- [30] DREYFUS, G ; JEBARA, V ; MIHAILEANU, S ; CARPENTIER, A F.: Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. In: *Ann Thorac Surg* 52 (1991), Nov, Nr. 5, S. 1181–1184. – Case Reports
- [31] DRINKWATER, D C. ; LAKS, H ; BLITZ, A ; KOBASHIGAWA, J ; SABAD, A ; MORIGUCHI, J ; HAMILTON, M: Outcomes of patients undergoing transplantation with older donor hearts. In: *J Heart Lung Transplant* 15 (1996), Jul, Nr. 7, S. 684–691. – Comparative Study
- [32] EICH, D ; THOMPSON, J A. ; KO, D J. ; HASTILLO, A ; LOWER, R ; KATZ, S ; KATZ, M ; HESS, M L.: Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. In: *J Heart Lung Transplant* 10 (1991), Jan, Nr. 1 Pt 1, S. 45–49
- [33] ELLMAN, P I. ; RONSON, R S. ; KRON, I L.: Modern concepts in heart transplantation. In: *J Long Term Eff Med Implants* 13 (2003), Nr. 6, S. 465–483
- [34] FRAUND, S ; PETHIG, K ; FRANKE, U ; WAHLERS, T ; HARRINGER, W ; CREMER, J ; FIEGUTH, H G. ; OPPELT, P ; HAVERICH, A: Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? In: *Heart* 82 (1999), Jul, Nr. 1, S. 47–51
- [35] GAO, H Z. ; HUNT, S A. ; ALDERMAN, E L. ; LIANG, D ; YEUNG, A C. ; SCHROEDER, J S.: Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. In: *J Am Coll Cardiol* 29 (1997), Mar, Nr. 3, S. 623–629
- [36] GLAGOV, S ; WEISENBERG, E ; ZARINS, C K. ; STANKUNAVICIUS, R ; KOLETTIS, G J.: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. In: *N Engl J Med* 316 (1987), May, Nr. 22, S. 1371–1375
- [37] GRADY, K L. ; COSTANZO-NORDIN, M R. ; HEROLD, L S. ; SRINIVASAN, S ; PIFARRE, R: Obesity and hyperlipidemia after heart transplantation. In: *J Heart Lung Transplant* 10 (1991), May, Nr. 3, S. 449–454
- [38] GRAUHAN, O ; PATZUREK, J ; HUMMEL, M ; LEHMKUHL, H ; DANDEL, M ; PASIC, M ; WENG, Y ; HETZER, R: Donor-transmitted coronary atherosclerosis. In: *J Heart Lung Transplant* 22 (2003), May, Nr. 5, S. 568–573

- [39] HABERL, R ; BECKER, A ; LEBER, A ; KNEZ, A ; BECKER, C ; LANG, C ; BRUNING, R ; REISER, M ; STEINBECK, G: Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. In: *J Am Coll Cardiol* 37 (2001), Feb, Nr. 2, S. 451–457
- [40] HERD, J A. ; BALLANTYNE, C M. ; FARMER, J A. ; FERGUSON, J J 3. ; JONES, P H. ; WEST, M S. ; GOULD, K L. ; GOTTO, A M J.: Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). In: *Am J Cardiol* 80 (1997), Aug, Nr. 3, S. 278–286. – Clinical Trial
- [41] HERNIGOU, A ; CHALLANDE, P ; BOUDEVILLE, J C. ; SENE, V ; GRATALOUP, C ; PLAINFOSSE, M C.: Reproducibility of coronary calcification detection with electron-beam computed tomography. In: *Eur Radiol* 6 (1996), Nr. 2, S. 210–216
- [42] HUMMEL, M ; DANDEL, M ; KNOLLMANN, F ; MULLER, J ; KNOSALLA, C ; EWERT, R ; GRAUHAN, O ; MEYER, R ; HETZER, R: Long-term surveillance of heart-transplanted patients: noninvasive monitoring of acute rejection episodes and transplant vasculopathy. In: *Transplant Proc* 33 (2001), Nov, Nr. 7-8, S. 3539–3542
- [43] J, Kobashigawa: What is the optimal prophylaxis for treatment of cardiac allograft vasculopathy? In: *Curr Control Trials Cardiovasc med* 1 (2000), Nr. 3, S. 166–171. – JOURNAL ARTICLE
- [44] JUKEMA, J W. ; BRUSCHKE, A V. ; BOVEN, A J. ; REIBER, J H. ; BAL, E T. ; ZWINDERMAN, A H. ; JANSEN, H ; BOERMA, G J. ; RAPPARD, F M. ; LIE, K I.: Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). In: *Circulation* 91 (1995), May, Nr. 10, S. 2528–2540. – Clinical Trial
- [45] KAJINAMI, K ; SEKI, H ; TAKEKOSHI, N ; MABUCHI, H: Quantification of coronary artery calcification using ultrafast computed tomography: reproducibility of measurements. In: *Coron Artery Dis* 4 (1993), Dec, Nr. 12, S. 1103–1108. – Comparative Study
- [46] KAPADIA, S R. ; NISSEN, S E. ; ZIADA, K M. ; GUETTA, V ; CROWE, T D. ; HOBBS, R E. ; STARLING, R C. ; YOUNG, J B. ; TUZCU, E M.: Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging. In: *Circulation* 98 (1998), Dec, Nr. 24, S. 2672–2678. – Clinical Trial

- [47] KATO, T ; TOKORO, T ; NAMII, Y ; KOBAYASHI, T ; HAYASHI, S ; YOKOYAMA, I ; MORIMOTO, S ; CHAN, M ; GIANNETTI, N ; HUNT, S A.: Early introduction of HMG-CoA reductase inhibitors could prevent the incidence of transplant coronary artery disease. In: *Transplant Proc* 32 (2000), Mar, Nr. 2, S. 331–333. – Clinical Trial
- [48] KEOGH, A ; SIMONS, L ; SPRATT, P ; ESMORE, D ; CHANG, V ; HICKIE, J ; BARON, D: Hyperlipidemia after heart transplantation. In: *J Heart Transplant* 7 (1988), May, Nr. 3, S. 171–175
- [49] KIZU, A ; SHIOI, A ; JONO, S ; KOYAMA, H ; OKUNO, Y ; NISHIZAWA, Y: Statins inhibit in vitro calcification of human vascular smooth muscle cells induced by inflammatory mediators. In: *J Cell Biochem* 93 (2004), Nov, Nr. 5, S. 1011–1019
- [50] KNOLLMANN, F D. ; BOCKSCH, W ; SPIEGELSBERGER, S ; HETZER, R ; FELIX, R ; HUMMEL, M: Electron-beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease after heart transplantation. In: *Circulation* 101 (2000), May, Nr. 17, S. 2078–2082. – Clinical Trial
- [51] KOBASHIGAWA, J A. ; KATZNELSON, S ; LAKS, H ; JOHNSON, J A. ; YEATMAN, L ; WANG, X M. ; CHIA, D ; TERASAKI, P I. ; SABAD, A ; COGERT, G A.: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. In: *N Engl J Med* 333 (1995), Sep, Nr. 10, S. 621–627. – Clinical Trial
- [52] KREUZER, J ; BADER, J ; JAHN, L ; HAUTMANN, M ; KUBLER, W ; VON HODENBERG, E: Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products. In: *Atherosclerosis* 90 (1991), Oct, Nr. 2-3, S. 203–209
- [53] L Öst: Effects of cyclosporin on prednison metabolism. In: *Lancet* 1 (1984), S. 451
- [54] LAZEM, F ; BARBIR, M ; BANNER, N ; LUDMAN, P ; MITCHELL, A ; YACOUB, M: Coronary calcification detected by ultrafast computed tomography is a predictor of cardiac events in heart transplant recipients. In: *Transplant Proc* 29 (1997), Feb, Nr. 1-2, S. 572–575. – Comparative Study
- [55] LIN, H ; WILSON, J E. ; KENDALL, T J. ; RADIO, S J. ; CORNHILL, F J. ; HERDERICK, E ; WINTERS, G L. ; COSTANZO, M R. ; PORTER, T ; THIESZEN, S L.: Comparable proximal and distal severity of intimal thickening and size of epicardial coronary arteries in transplant arteriopathy of human cardiac allografts. In: *J Heart Lung Transplant* 13 (1994), Sep, Nr. 5, S. 824–833. – Comparative Study
- [56] LIPPERT, H.: *Lehrbuch Anatomie*. 4. Auflage. Urban & Schwarzenberger, 1996

- [57] LUDMAN, P F. ; LAZEM, F ; BARBIR, M ; YACOUB, M: Incidence and clinical relevance of coronary calcification detected by electron beam computed tomography in heart transplant recipients. In: *Eur Heart J* 20 (1999), Feb, Nr. 4, S. 303–308. – Comparative Study
- [58] MAUTNER, G C. ; MAUTNER, S L. ; FROEHLICH, J ; FEUERSTEIN, I M. ; PROSCHAN, M A. ; ROBERTS, W C. ; DOPPMAN, J L.: Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. In: *Radiology* 192 (1994), Sep, Nr. 3, S. 619–623
- [59] MEHRA, M R. ; STAPLETON, D D. ; VENTURA, H O. ; ESCOBAR, A ; CASSIDY, C A. ; SMART, F W. ; COLLINS, T J. ; RAMEE, S R. ; WHITE, C J.: Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. An intravascular ultrasound study. In: *Circulation* 90 (1994), Nov, Nr. 5 Pt 2, S. 78–82. – Comparative Study
- [60] NCEP: Guidelines des National Cholesterol Education Programs der American Heart Association.
- [61] NETTER, FH: *Farbantlanten der Medizin. Band 1: Herz*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1990
- [62] NISSEN, S E. ; TUZCU, E M. ; SCHOENHAGEN, P ; BROWN, B G. ; GANZ, P ; VOGEL, R A. ; CROWE, T ; HOWARD, G ; COOPER, C J. ; BRODIE, B ; GRINES, C L. ; DEMARIA, A N.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 291 (2004), Mar, Nr. 9, S. 1071–1080. – Clinical Trial
- [63] O'ROURKE, B ; BARBIR, M ; MITCHELL, A G. ; YACOUB, M H. ; BANNER, N R.: Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study. In: *Int J Cardiol* 94 (2004), Apr, Nr. 2-3, S. 235–240. – Clinical Trial
- [64] PERRAULT, L P. ; MAHLBERG, F ; BREUGNOT, C ; BIDOUARD, J P. ; VILLENEUVE, N ; VILAINE, J P. ; VANHOUTTE, P M.: Hypercholesterolemia increases coronary endothelial dysfunction, lipid content, and accelerated atherosclerosis after heart transplantation. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000), Mar, Nr. 3, S. 728–736
- [65] PETHIG, K ; HEUBLEIN, B ; WAHLERS, T: Impact of plaque burden on compensatory enlargement of coronary arteries in cardiac allograft vasculopathy. Working Group on Cardiac Allograft Vasculopathy. In: *Am J Cardiol* 79 (1997), Jan, Nr. 1, S. 89–92

- [66] POTAPOV, E V. ; LOEBE, M ; HUBLER, M ; MUSCI, M ; HUMMEL, M ; WENG, Y ; HETZER, R: Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. In: *Transplantation* 68 (1999), Dec, Nr. 12, S. 1834–1838. – Comparative Study
- [67] RADOVANCEVIC, B ; KONURALP, C ; VRTOVEC, B ; RADOVANCEVIC, R ; THOMAS, C D. ; ZAQQA, M ; VAUGHN, W K. ; FRAZIER, O H.: Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. In: *J Heart Lung Transplant* 24 (2005), Feb, Nr. 2, S. 156–159. – Comparative Study
- [68] RAGGI, P ; COOIL, B ; SHAW, L J. ; ABOULHSON, J ; TAKASU, J ; BUDOFF, M ; CALLISTER, T Q.: Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. In: *Am J Cardiol* 92 (2003), Oct, Nr. 7, S. 827–829. – Comparative Study
- [69] RATLIFF, N B 3. ; JORGENSEN, C R. ; GOBEL, F L. ; HODGES, M ; KNICKELBINE, T ; PRITZKER, M R.: Lack of usefulness of electron beam computed tomography for detecting coronary allograft vasculopathy. In: *Am J Cardiol* 94 (2004), Jul, Nr. 2, S. 202–206. – Evaluation Studies
- [70] RENLUND, D G. ; BRISTOW, M R. ; CRANDALL, B G. ; BURTON, N A. ; DOTY, D B. ; KARWANDE, S V. ; GAY, W A J. ; JONES, K W. ; HEGEWALD, M G. ; HAGAN, M E.: Hypercholesterolemia after heart transplantation: amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. In: *J Heart Transplant* 8 (1989), May, Nr. 3, S. 214–219. – Comparative Study
- [71] RICHTER, W: *Vorlesungsskripte Brustsitus, Anatomie der Charité*. Neubearbeitung. 1999-2000
- [72] RUMBERGER, J A. ; BRUNDAGE, B H. ; RADER, D J. ; KONDOS, G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. In: *Mayo Clin Proc* 74 (1999), Mar, Nr. 3, S. 243–252
- [73] SANGIORGI, G ; RUMBERGER, J A. ; SEVERSON, A ; EDWARDS, W D. ; GREGOIRE, J ; FITZPATRICK, L A. ; SCHWARTZ, R S.: Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. In: *J Am Coll Cardiol* 31 (1998), Jan, Nr. 1, S. 126–133
- [74] SCHMERMUND, A ; ACHENBACH, S ; BUDDE, T ; BUZIASHVILI, Y ; FORSTER, A ; FRIEDRICH, G ; HENEIN, M ; KERKHOFF, G ; KNOLLMANN, F ; KUKHARCHUK, V ;

- LAHIRI, A ; LEISCHIK, R ; MOSHAGE, W ; SCHARTL, M ; SIFFERT, W ; STEINHAGEN-THIESSEN, E ; SINITSYN, V ; VOGT, A ; WIEDEKING, B ; ERBEL, R: Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. In: *Circulation* 113 (2006), Jan, Nr. 3, S. 427–437
- [75] SCHMERMUND, A ; BAUMGART, D ; MOHLENKAMP, S ; KRIENER, P ; PUMP, H ; GRONEMEYER, D ; SEIBEL, R ; ERBEL, R: Natural history and topographic pattern of progression of coronary calcification in symptomatic patients: An electron-beam CT study. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001), Mar, Nr. 3, S. 421–426
- [76] SEIPELT, I M. ; CRAWFORD, S E. ; RODGERS, S ; BACKER, C ; MAVROUDIS, C ; SEIPELT, R G. ; PAHL, E: Hypercholesterolemia is common after pediatric heart transplantation: initial experience with pravastatin. In: *J Heart Lung Transplant* 23 (2004), Mar, Nr. 3, S. 317–322
- [77] SHEMESH, J ; TENENBAUM, A ; STROH, C I. ; APTER, S ; HAR-ZAHAV, Y ; FISMAN, E Z. ; ITZCHAK, Y ; MOTRO, M: Double-helical CT as a new tool for tracking of allograft atherosclerosis in heart transplant recipients. In: *Invest Radiol* 34 (1999), Jul, Nr. 7, S. 485–488. – Comparative Study
- [78] SHIELDS, J P. ; MIELKE, C H J. ; ROCKWOOD, T H. ; SHORT, R A. ; VIREN, F K.: Reliability of electron beam computed tomography to detect coronary artery calcification. In: *Am J Card Imaging* 9 (1995), Apr, Nr. 2, S. 62–66. – Comparative Study
- [79] SMILDE, T J. ; WISSEN, S van ; WOLLERSHEIM, H ; TRIP, M D. ; KASTELEIN, J J. ; STALENHOEF, A F.: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. In: *Lancet* 357 (2001), Feb, Nr. 9256, S. 577–581. – Clinical Trial
- [80] ST GOAR, F G. ; PINTO, F J. ; ALDERMAN, E L. ; VALANTINE, H A. ; SCHROEDER, J S. ; GAO, S Z. ; STINSON, E B. ; POPP, R L.: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of angiographically silent intimal thickening. In: *Circulation* 85 (1992), Mar, Nr. 3, S. 979–987. – Comparative Study
- [81] STAMLER, J S. ; VAUGHAN, D E. ; RUDD, M A. ; MUDGE, G H. ; KIRSHENBAUM, J ; YOUNG, P ; ALEXANDER, R W. ; LOSCALZO, J: Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. In: *Am J Cardiol* 62 (1988), Dec, Nr. 17, S. 1268–1272
- [82] STARY, H C. ; CHANDLER, A B. ; DINSMORE, R E. ; FUSTER, V ; GLAGOV, S ; INSULL, W J. ; ROSENFELD, M E. ; SCHWARTZ, C J. ; WAGNER, W D. ; WISSLER, R W.: A

definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. In: *Circulation* 92 (1995), Sep, Nr. 5, S. 1355–1374

- [83] TANENBAUM, S R. ; KONDOS, G T. ; VESELIK, K E. ; PRENDERGAST, M R. ; BRUNDAGE, B H. ; CHOMKA, E V.: Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. In: *Am J Cardiol* 63 (1989), Apr, Nr. 12, S. 870–872
- [84] TAYLOR, D O. ; EDWARDS, L B. ; MOHACSI, P J. ; BOUCEK, M M. ; TRULOCK, E P. ; KECK, B M. ; HERTZ, M I.: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report–2003. In: *J Heart Lung Transplant* 22 (2003), Jun, Nr. 6, S. 616–624
- [85] WANG, S ; DETRANO, R C. ; SECCI, A ; TANG, W ; DOHERTY, T M. ; PUENTES, G ; WONG, N ; BRUNDAGE, B H.: Detection of coronary calcification with electron-beam computed tomography: evaluation of interexamination reproducibility and comparison of three image-acquisition protocols. In: *Am Heart J* 132 (1996), Sep, Nr. 3, S. 550–558. – Clinical Trial
- [86] WEIS, M ; PEHLIVANLI, S ; MEISER, B M. ; SCHEIDT, W von: Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. In: *J Am Coll Cardiol* 38 (2001), Sep, Nr. 3, S. 814–818
- [87] WENKE, K ; MEISER, B ; THIERY, J ; NAGEL, D ; SCHEIDT, W von ; KROBOT, K ; STEINBECK, G ; SEIDEL, D ; REICHART, B: Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. In: *Circulation* 107 (2003), Jan, Nr. 1, S. 93–97. – Clinical Trial
- [88] WENKE, K ; MEISER, B ; THIERY, J ; NAGEL, D ; SCHEIDT, W von ; STEINBECK, G ; SEIDEL, D ; REICHART, B: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. In: *Circulation* 96 (1997), Sep, Nr. 5, S. 1398–1402. – Clinical Trial
- [89] WILLIAMS, J K. ; SUKHOVA, G K. ; HERRINGTON, D M. ; LIBBY, P: Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. In: *J Am Coll Cardiol* 31 (1998), Mar, Nr. 3, S. 684–691
- [90] WWW.EUROTRANSPLANT.NL, Eurotransplant:

- [91] ZEIER, M ; DOHLER, B ; OPELZ, G ; RITZ, E: The effect of donor gender on graft survival. In: *J Am Soc Nephrol* 13 (2002), Oct, Nr. 10, S. 2570–2576
- [92] ZHAO, X Q. ; YUAN, C ; HATSUKAMI, T S. ; FRECHETTE, E H. ; KANG, X J. ; MARAVILLA, K R. ; BROWN, B G.: Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001), Oct, Nr. 10, S. 1623–1629. – Clinical Trial
- [93] ZINK, C (Hrsg.) ; AL. et (Hrsg.): *Psychrembel Klinisches Wörterbuch*. Bd. 260. Berlin, New York : de Gruyter, 2004

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung Erklärung

AHA	engl. <u>A</u> merican <u>H</u> eart <u>A</u> ssociation
CT	<u>C</u> omput <u>e</u> rtomographie
CVK	<u>C</u> ampus <u>V</u> irchow <u>K</u> linikum
DNA	engl. <u>D</u> esoxyribo <u>n</u> ucleid <u>A</u> cid
EBCT	engl. <u>E</u> lectron <u>B</u> eam <u>C</u> omputed <u>T</u> omography
HLA	engl. <u>H</u> uman <u>L</u> eucocyte <u>A</u> ntigen
HDL	engl. <u>H</u> igh <u>d</u> ensity lipoprotein
HMG-CoA	3- <u>H</u> ydroxy-3- <u>M</u> ethylglytaryl- <u>C</u> oenzym <u>A</u>
H-Tx	Herztransplantation
IKUS	<u>I</u> ntra <u>k</u> oronarer <u>U</u> ltraschall
ISHLT	engl. <u>I</u> nternational <u>S</u> ociety for <u>H</u> eart and <u>L</u> ung <u>T</u> ransplantation
KHK	<u>K</u> oronare <u>H</u> erz <u>k</u> rankheit
LAD	engl. <u>L</u> eft <u>a</u> nterior <u>d</u> escendend (Ast der A.coronaria sinistra)
LDL	engl. <u>L</u> ow <u>d</u> ensity lipoprotein
NCEP	engl. <u>N</u> ational <u>C</u> holesterol <u>E</u> ducation <u>P</u> rogram
RIVA	<u>R</u> amus <u>i</u> nterventricularis <u>a</u> nterior
ROI	engl. <u>R</u> egion <u>o</u> f <u>I</u> nterest
SD	engl. <u>S</u> tandard <u>D</u> eviation (Dt.: Standardabweichung)
TCS	engl. <u>T</u> otal <u>C</u> alcium <u>S</u> core (nach Agatston)
TVP	<u>T</u> ransplantat <u>v</u> askulopathie

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. R. Felix für die Möglichkeit, in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, wissenschaftlich arbeiten zu können.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. F. Knollmann, früher Berlin, jetzt Pittsburgh, USA, für die Überlassung des Themas, die ausserordentlich gute Betreuung dieser Arbeit sowie für seine stetige Bereitschaft zur Diskussion und die Durchsicht des Manuskriptes.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. R. Hetzer und Herrn Oberarzt Dr. H. B. Lehmkuhl, Deutsches Herzzentrum Berlin, für die Nutzung der Daten aus ihrer Abteilung bedanken.

Ein Dankeschön geht an Frau H. Kriegler aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin für die Einweisung in die Datenerfassung sowie für ihre ständige freundliche Hilfsbereitschaft bei telefonischen Nachfragen.

Danken möchte ich weiterhin Frau Guja, Klinik für Strahlenheilkunde, CVK, für die freundliche Unterstützung bei der Beurteilung der EBCT-Bilder.

Mein Dank geht ebenso an Frau Dipl.-Stat. T. Schink, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Campus Charité Mitte, Leitung Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus, für die tatkräftige Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich bedanke mich auch bei meinen Mitdoktoranden und den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Strahlenheilkunde, CVK, die regelmässig an unseren Mittwochskolloquien teilnahmen und so mit ihrem Interesse und ihren Vorschlägen zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders möchte ich meinem Freund Jan Niels Ganzer für seine liebevolle Unterstützung danken.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

„Ich, Franziska Johanna Bernise Stühmer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Verlaufsuntersuchung zur Koronarsklerose nach Herztransplantation mittels EBCT“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 14.02.2007

Unterschrift