

2. Übersicht und aktueller Stand der diagnostischen Verfahren zur Überwachung akuter Abstoßungsreaktionen und der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation

2.1. Überwachung der Abstoßungsreaktionen

Da trotz der Basisimmunsuppression jederzeit Abstoßungsreaktionen auftreten können, ist bei herztransplantierten Patienten diesbezüglich eine lebenslange Überwachung zwingend notwendig. Zusatzuntersuchungen für die Überwachung der Abstoßungsreaktionen sind notwendig, da bevor die Abstoßungsreaktion relativ weit fortgeschritten ist, nur selten klinische Zeichen und Symptome vorhanden sind. Falls dennoch vorhanden, sind die klinischen Symptome und Zeichen unspezifisch, so dass das klinische Bild für eine Früherkennung der Abstoßungsreaktionen in keinerlei Weise zuverlässig ist.

Die kardialen Abstoßungsreaktionen werden seit 3 Jahrzehnten nahezu exklusiv durch histologische Untersuchungen an bioptisch entnommenem Endomyokardgewebe diagnostiziert und die therapeutischen Entscheidungen werden primär von dem histologischen Schweregrad der Abstoßung bestimmt.

Über die Notwendigkeit nichtinvasiver Untersuchungen für die Überwachung kardialer Abstoßungsreaktionen besteht in der Fachliteratur eindeutiger Konsensus, jedoch ist die klinische Wertigkeit der in den letzten Jahren verfügbaren Methoden immer noch sehr umstritten [5,6].

2.1.1. Endomyokardbiopsien

Die Endomyokardbiopsie wurde erstmals 1972 für die Diagnostik von Abstoßungsreaktionen vorgeschlagen [7]. Die 1973 in Stanford eingeführte Endomyokardbiopsie über ein durch die rechte Vena jugularis interna eingeführtes Biotom hat eine routinemäßig durchführbare invasive Abstoßungsdiagnostik erstmals möglich gemacht und seit Anfang der 80-er Jahre hat sich diese Methode zum Goldstandard zur Beurteilung von Abstoßungsreaktionen entwickelt [8,9,10,11,12]. Die Routinebiopsien nach vorher festgelegtem Schema sind auch heutzutage Standard, jedoch sind die in verschiedenen Transplantationszentren verwendeten Monitoring-Protokolle unterschiedlich, meist in Abhängigkeit von der jeweiligen Erfahrung mit verschiedenen nichtinvasiven Überwachungsmethoden. Im allgemeinen werden die Routinebiopsien während der ersten vier bis sechs postoperativen Wochen wöchentlich durchgeführt, danach bis Ende des 3. Monats jede zweite Woche, dann alle 4 – 6 Wochen bis Ende des ersten bis

dritten postoperativen Jahres [5,13]. Nach dem 3. postoperativen Jahr werden jährlich noch 2 Routinebiopsien empfohlen [14]. Dieses ergibt im Falle eines dreijährigen Abstoßungsmonitorings, bei absolut unkompliziertem Verlauf, eine Gesamtzahl von bis zu 45 Routinebiopsien. Zu diesen Routinebiopsien kommen jedoch meist auch noch etliche diagnostische Biopsien hinzu, welche bei klinischem Verdacht auf Abstoßung notwendig sind, sowie Kontrollbiopsien während und nach der Behandlung biopsisch nachgewiesener Abstoßungsreaktionen. Diese große Zahl an Biopsien wird von den Patienten als sehr belastend empfunden und die Biopsie selbst ist nicht risikofrei. Seit der Verbesserung der nichtinvasiven Techniken zur Überwachung der Abstoßungsreaktionen haben viele Zentren in den letzten Jahren die Zahl der Routinebiopsien deutlich reduziert. Die Stanford University z.B. verwendet ein Biopsieprotokoll, welches im ersten Jahr nach Transplantation nur noch 13 Endomyokardbiopsien vorsieht, wobei 8 davon in den ersten drei Monaten durchgeführt werden [5]. Im zweiten und dritten postoperativen Jahr werden Routinebiopsien meist noch alle 3 bis 4 Monate empfohlen [13,14,15]. Im Deutschen Herzzentrum Berlin, wo viele Jahre lang mehr als 100 Herzen jährlich transplantiert wurden (z.B. 1991, 118 Herztransplantationen plus 12 Herz-Lungen Transplantationen) gab es schon seit den ersten Herztransplantationen ernsthafte Bemühungen die Überwachung der Abstoßungsreaktionen durch Einführung und Verbesserung nichtinvasiver Untersuchungen zu optimieren und gleichzeitig die Zahl der Biopsien zu reduzieren. Während 1989 in unserem Zentrum noch rund 2400 Endomyokardbiopsien durchgeführt wurden, lag 1996, trotz zunehmender Zahl der betreuten Herzempfänger, die Zahl der Biopsien nur noch bei ca. 300 [6].

Trotz eines international standardisierten Graduierungssystems sind Fehlinterpretationen bei der Beurteilung der Endomyokardbiopsien möglich und die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Ergebnisse bei der Erkennung einer zellulären Abstoßungsreaktion kann schon aufgrund unvermeidlicher „sampling errors“ 10 bis 15% erreichen [16]. Andere mögliche Fehlinterpretationen können in der frühen postoperativen Phase bei der differentialdiagnostischen Beurteilung von abstoßungsbedingten histologischen Veränderungen einerseits, und Reperfusionsschäden, postischämischen Myokardläsionen, sowie katecholamininduzierten Myokardschäden andererseits, auftreten [5,6]. Bei häufig durchgeführten Routinebiopsien können auch noch nicht abgeheilte reaktive Veränderungen an vorherigen Biopsiestellen eine Differentialdiagnose mit akuter Abstoßung erschweren [5]. Andere mögliche Ursachen für histologische Fehlinterpretationen können infektiös bedingte Entzündungsherde in Myokard sein (insbesondere Zytomegalie Virus und Toxoplasma gondii), sowie in manchen Fällen die Schwierigkeit bei

der Unterscheidung zwischen 1A und 3A Abstoßungen, oder zwischen Grad 2 Abstoßungen und den wesentlich weniger harmlosen Quilty B Läsionen [5,12,17,18].

Trotz aller Fortschritte, die mit der Biopsie erreicht wurden, sind die Mortalitätsraten durch bioptisch nicht oder zu spät erkannte Abstoßungen relativ hoch (6-7%) und in den letzten Jahren konstant geblieben [19]. Es gibt auch zunehmend öfter Hinweise darauf, dass das zur Beurteilung des histologischen Schweregrades der Abstoßung entwickelte Graduierungssystem der ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) nicht immer den abstoßungsbedingten Schweregrad der kardialen Dysfunktion widerspiegelt [20,21]. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Tatsache, dass mit den in der Routine üblichen Färbungsmethoden nur zelluläre, nicht aber auch humoral vermittelte Abstoßungsreaktionen darstellbar sind. humorale (vaskuläre) oder gemischt humoral-zelluläre Abstoßungsreaktionen kommen jedoch bei bis zu 40% der Patienten mit akuter Abstoßung vor und kompromittieren die kardiale Funktion deutlicher als rein zellulär vermittelte Abstoßungsreaktionen [16,20,22,23]. Taylor et al. haben gezeigt, dass Patienten mit humoraler (vaskulärer) Abstoßung, auch in Abwesenheit zellulärer Infiltrate, signifikant höhere Raten von Transplantatversagen aufweisen als jene mit typischen zellulären Infiltraten [20]. Michaels et al. haben bei ihren Patienten festgestellt, dass humorale Abstoßungsreaktionen in 47% der Fälle von schweren akuten hämodynamischen Verschlechterungen begleitet werden und in 13% der Fälle die direkte Todesursache waren [23]. Alle diese, in letzter Zeit immer häufiger beschriebenen Diskordanzen zwischen dem Schweregrad der zellulären Abstoßung (ISHLT Graduierungssystem) und dem klinischen Schweregrad der Abstoßung einerseits, sowie dem Schweregrad der zellulären Abstoßung und dem Ausmaß der humoralen (vaskulären) Reaktionen andererseits, weisen darauf hin, dass eine Beurteilung der Biopsien, ohne routinemäßig durchgeführte immunhistochemische Zusatzuntersuchungen, nicht genügend zuverlässig sein kann. Derartige Zusatzuntersuchungen sind jedoch aufwendig und kostspielig, insbesondere wenn es sich um eine große Zahl von Routinebiopsien handelt bei denen letztendlich die überwiegende Mehrheit Normalbefunde ergeben. Dennoch, aufgrund der klinischen Bedeutung der humoralen Abstoßungsreaktionen, werden Immunofluoreszenz-Untersuchungen für eine korrekte diagnostische Auswertung des Biopsiematerials zunehmend häufiger empfohlen [23,24].

In Anbetracht der begrenzten Sensitivität und Spezifität der Endomyokardbiopsie für die Diagnose einer Transplantatabstoßungsreaktion, der möglichen Komplikationen und insbesondere der psychischen Belastung der Patienten durch die häufigen unvermeidlichen invasiven Eingriffe wird die routinemäßige Durchführung dieser Biopsien insbesondere nach dem ersten postoperativen Jahr immer öfter in Frage gestellt [25,26,27,28,30]. Auch wenn die Endomyo-

kardbiopsie insgesamt ein risikoarmes Verfahren ist, so sind doch eine Reihe von Komplikationen beschrieben worden [31,32]. Die vitale Bedrohung der Patienten durch eventuelle Komplikationen während der Biopsie ist bei genügender Erfahrung minimal, Ventrikelperforationen und Tamponade treten in $< 0,5\%$ der Eingriffe auf [5,32]. Andere, meist weniger schwer wiegende Komplikationen während der Biopsie wie Schenkelblock, Arrhythmien, sowie Fistelbildung zwischen Koronararterien und Ventrikel, wurden ebenfalls beschrieben [31]. Schädigungen der Trikuspidalklappe und ihrer subvalvulären Strukturen, bei häufigen Biopsien, sind keine Seltenheit und sind auch die Hauptursache für Trikuspidalklappenrekonstruktion, oder Trikuspidalklappenersatz nach Herztransplantation [13,33,34].

In einer retrospektiven Beurteilung von 13.000 Myokardbiopsien, die im Laufe von 8 Jahren entnommen wurden, fanden Hausen et al. einen sehr hohen Anteil an negative Biopsien (81% in den ersten 3 postoperativen Monaten, 93% am Ende des ersten Jahres und über 99% nach dem 5. postoperativen Jahr) [25]. In Anbetracht dieser geringen diagnostischen Effizienz der Routinebiopsien stellt sich natürlich ernsthaft die Frage, ob eine so große Zahl invasiver Routineuntersuchungen wirklich sinnvoll und den Patienten zumutbar ist, zumal auch bei häufigen Routinebiopsien immer noch Abstoßungen übersehen werden können, wenn diese während der Zeit zwischen zwei Routinebiopsien auftreten. All dieses zeigt, dass die Endomyokardbiopsie allein, keinesfalls eine optimale Abstoßungsüberwachung ermöglicht und auch nicht uneingeschränkt, in der klinischen Praxis, als Goldstandard verwendet werden sollte.

Ein besonderes Problem ist das Abstoßungsmonitoring bei Kindern. Wegen der hohen psychischen Belastung die routinemäßige Endomyokardbiopsien bei diesen Patienten nach sich ziehen würde, werden bei Kindern Routinebiopsien nur während der meist jährlich durchgeführten Herzkatheterkontrolluntersuchungen entnommen. Eine engmaschige Überwachung der Abstoßungsreaktionen ist jedoch bei dieser Patientengruppe besonders wichtig, da laut ISHLT Daten, zwischen dem 1. und 12. postoperativen Monat, nicht die Infektion, sondern die akute Abstoßung eindeutig die Haupttodesursache darstellt [34]. Es konnte gezeigt werden, dass auch nach dem 3. postoperativen Jahr, in den während der Herzkatheterkontrolluntersuchungen entnommen Routinebiopsien, in 8% der Fälle relevante zelluläre Abstoßungen (Grad 3A) nachweisbar sein können, auch wenn die Patienten beschwerdefrei sind [36,37]. Dieser relativ hohe Prozentsatz späterer Abstoßungen bei Kindern, könnte zumindest teilweise auch durch unregelmäßige Medikamenteneinnahme erklärbar sein da in einer der Studien, der durchschnittliche Cyclosporinspiegel bei den Kindern mit mäßigen Abstoßungsreaktionen signifikant niedriger war als bei denen ohne histologische Hinweise auf Abstoßung [37]. Die größeren Schwierigkeiten in der Betreuung

und Überwachung von Kindern nach Herztransplantation ergeben sich demnach, im Vergleich zu den Erwachsenen, nicht nur aus der beschränkten Möglichkeit einer engmaschigen invasiven Überwachung, sondern auch aus der weitaus häufigeren „non-compliance“ Probleme bei der regelmäßigen Medikamenteneinnahme. Ein engmaschigeres, nichtinvasives Abstoßungsmonitoring wäre bei Kindern somit um so notwendiger, jedoch ist die Zuverlässigkeit der nichtinvasiven Überwachungsmethoden in der Fachliteratur weiterhin umstritten [38].

2.1.2. Nichtinvasives Abstoßungsmonitoring

Seit Beginn der Transplantationsära wurde nach nichtinvasiven Methoden zur Überwachung der Abstoßungsreaktionen gesucht. Bis 1992 waren schon nahezu 40 nichtinvasive Verfahren mit potentieller diagnostischer Bedeutung für die Erkennung akuter Abstoßungsreaktionen überprüft worden. In der Tabelle 2.1 sind einige der wichtigsten Ergebnisse bisherigen Untersuchungen im Zusammenhang mit der Sensitivität und Spezifität verschiedener nichtinvasiver Methoden zusammengefasst, die für die Abstoßungsüberwachung bisher in Erwägung gezogen wurden. Da die echokardiographische Gewebedopplerwandbewegungsanalyse in einem separaten Kapitel behandelt wird, sind die bisherigen Ergebnisse ihrer Anwendung bei der Abstoßungsüberwachung in dieser Tabelle nicht enthalten.

Als relativ zuverlässig und klinisch anwendbar haben sich bisher nur die intramyokardialen Elektrogrammaufzeichnungen (IMEG-Aufzeichnungen) und die Echokardiographie erwiesen.

2.1.2.1. Konventionelle Elektrokardiographie

Seit den frühesten Anfängen der Herztransplantation war bekannt, dass die Abstoßung von Veränderungen des QRS-Komplexes begleitet werden kann. Die anfangs zur Abstoßungserkennung verwendeten Oberflächen-EKG-Aufzeichnungen haben im Laufe der Jahre, insbesondere nach routinemäßiger Anwendung der Echokardiographie, an Bedeutung verloren. Nach Einführung der Cyclosporintherapie zeigten die Veränderungen im Oberflächen-EKG eine nur noch sehr geringe Sensitivität von unter 40% [39,102]. Die Sensitivität zeigte sich auch abhängig von der medikamentösen Therapie und scheint auch großen diurnen Schwankungen zu unterliegen [102]. Deutlich überlegen für ein Abstoßungsmonitoring zeigte sich die Frequenzanalyse des Oberflächen-EKG („fast-Fourier transformation“ = FFT), jedoch auch diese Methode konnte sich in der Praxis nicht durchsetzen [76,102].

Tab. 2.1 Sensitivität und Spezifität verschiedener nichtinvasiver Methoden* für den Nachweis akuter kardialer Transplantatabstoßungsreaktionen

Methoden [Literatur]	Sensitivität	Spezifität
Oberflächen-EKG und intramyokardiales Elektrogramm		
Oberflächen-EKG [39,103]	37 – 82 % ♦	81%
Intramyokardiales Elektrogramm (IMEG) [6,26,27,40,41]	74 – 98 % ♦	96 – 77 % ♦
Konventionelle Echokardiographie [42,43,44,45,46,47,48,49,50,51, 52,53,54, 56,57]		
- einzelne Parameter, leichte bis mäßige Abstoßung	0 – 61 % ♦	98 – 95 % ♦
- einzelne Parameter, mäßige bis schwere Abstoßung	10 – 88 % ♦	98 – 77 % ♦
• Wanddickezunahme	40 – 61 % ♦	91 – 92 % ♦
• Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion	5 – 27 % ♦	93 – 92 % ♦
• Echogenitätsänderung (qualitativ)	40 – 58 % ♦	> 99 – 98 % ♦
• Perikarderguß	27 – 34 % ♦	> 99 – 98 % ♦
• Abnahme der E-Wellen-Dezelerationszeit (DT, PHT)	10 – 88 % ♦	91 – 81 % ♦
• Abnahme der isovolumetrischen Relaxationszeit	28 – 87 % ♦	90 – 79 % ♦
- multiparametrische Evaluierung, mäßig-schwere Abstoßung	52 – 100 % ♦	100 – 69 % ♦
- multiparametrische Evaluierung, leichte Abstoßung	19 – 69 % ♦	96 – 90 % ♦
Echokardiographische Texturanalyse [57,58,59,60]	58 – 86 % ♦	98 – 85 % ♦
Immunologische Methoden		
- Zytoimmunologisches Monitoring [61,62,63]	80 – 94 % ♦	80 – 68 % ♦
- Interleukin-2-Rezeptor Konzentration [64,65]	52 – 79 % ♦	97 – 63 % ♦
Nuclear Magnetic Resonance Imaging (MRI) [66]	63 – 89 % ♦	78 – 70 % ♦
Serologische Marker für Myokardschädigung		
Kardiales Troponin T, mäßig bis schwerer Abstoßung [67,68,69]	53 – 89 % ♦	95 – 36 % ♦
Kreatinkinase – Isoformen MB1 und MB2 [70]		
- leichte bis mäßige Abstoßung	47 %	58 %
- mäßig bis schwerer Abstoßung	60 %	71 %
Radionuclide Imaging, mäßig bis schwerer Abstoßung		
- Gallium ⁶⁷ [71,72]	69%	0
- Indium ¹¹¹ - markierte Leukozyten [73]	58%	36%
- Indium ¹¹¹ - markierte Antimyosin-Antikörper [21, 74,75,109]	80 – 94 % ♦	98 – 20 % ♦
- Technetium ^{99m} [72]	92%	33%
- Thallium ²⁰¹ [72]	76	0

* Ergebnisse der echokardiographischen Gewebedoppler-Wandbewegungsanalyse sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt worden

♦ aus mehreren Publikationen entnommene niedrigste und höchste Werte, die für die jeweilige Methode und ggf. unterschiedliche Schwellenwerte angegeben wurden.

2.1.2.2. Intramyokardiales Elektrogramm (IMEG)

Das intramyokardiale Elektrogramm hat sich im Laufe der Jahre, aufgrund seiner extrem hohen Sensitivität, trotz zunehmender Verbesserung der echokardiographischen Methoden, weiterhin behaupten können. Es gibt zahlreiche experimentelle Arbeiten, welche die Veränderung der QRS-Amplitude des intramyokardial gemessenen Elektrogramms bei Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation nachgewiesen haben [77,78,79,80,81]. Untersuchungen am Deutschen Herzzentrum Berlin konnten an Abstoßenden Myozyten auch auf Zellmembranebene bestätigen, dass das Aktionspotential jeder einzelnen Zelle durch Abstoßungsreaktionen beeinflusst wird [82]. Die routinemäßige Anwendung der IMEG-Diagnostik zur Überwachung der Abstoßungsreaktionen wird zwar in einigen Transplantationszentren durchgeführt, hat sich jedoch hauptsächlich aus Kostengründen nicht allgemein durchsetzen können. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde diese Methode schon 1988 eingeführt und seit 1990 routinemäßig bei allen Patienten nach Herz- und Herz-Lungen-Transplantation eingesetzt. Die IMEG-Überwachung erfolgt kontinuierlich über einen Zeitraum von 2 Jahren. Dazu werden täglich die QRS-Komplexamplituden des intramyokardialen Elektrogramms über einen Schrittmacher mit Telemetriefunktion gemessen [27]. Alle Daten werden in den Nachtstunden registriert und in dem Patientengerät gespeichert und analysiert. Am folgenden Morgen werden von einem Klinikcomputer die Daten aller Patienten abgefragt und ausgedruckt. Als Kriterium für den Verdacht einer Abstoßung, und damit auch Indikation für eine Endomyokardbiopsie wird der Abfall der QRS-Komplexamplitude von mehr als 8% gewertet. Wie wir in einer größeren retrospektiven Studie an 558 Patienten, bei denen dieses IMEG-System implantiert wurde, beweisen konnten, ermöglicht diese Überwachung, in Kombination mit echokardiographischen Untersuchungen (konventionelle Echokardiographie) ein zuverlässiges Abstoßungsmonitoring mit deutlich geringerer Mortalität durch akute Abstoßungsreaktionen im Vergleich zu den Angaben der internationalen Statistik [27]. Die Methode erreichte eine Sensitivität von 97,8 % und eine Spezifität von 96,3 %. Mit einem negativ prädiktiven Wert von 98,5% und einem positiv prädiktiven Wert von 94,6% der Methode lassen sich unnötige Routinebiopsien ohne Risiko vermeiden [27].

Viel versprechend, und dem IMEG überlegen was die Qualität der diagnostischen Aussagen betrifft, ist die in den letzten Jahren im Deutschen Herzzentrum Berlin entwickelte und als „MUSE“ bezeichnete Methode, die mittels eines implantierbaren Multisensors mit Telemetriefunktion, zusätzlich zum IMEG (uni- und bipolar) auch eine Messung der Impedanz des Myokards und Dickenveränderungen der Ventrikelwand möglich macht [6,83]. Die in unserem Haus bei über 25 Patienten implantierten MUSE-Systeme haben sich bisher durchaus be-

währt [83]. Nachteile der Methode sind höhere Kosten und insbesondere die kürzere Anwendbarkeit nach Implantation, aufgrund der kürzeren Funktionsdauer der Batterien bei einem weitaus größeren Stromverbrauch als im Falle der üblichen IMEG Aufzeichnungen.

2.1.2.3. Konventionelle Echokardiographie

Die konventionelle Echokardiographie, die erstmals schon Ende der 60-er Jahre zur Überwachung kardialer Abstoßungsreaktionen an der Stanford University (USA) eingeführt wurde, ist nach wie vor die am häufigsten angewendete nichtinvasive Methode zur Abstoßungsüberwachung [56,76,84]. Wie aus der Tabelle 2.1 zu entnehmen ist, sind die Angaben über Sensitivität und Spezifität der Methode sehr unterschiedlich. Diese relativ großen Unterschiede sind hauptsächlich auf die Vielzahl der Parameter die von verschiedenen Autorengruppen untersucht wurden, sowie auf die unterschiedlichen Schwellenwerte ab denen Veränderungen als relevant angesehen wurden, zurückzuführen.

Morphologische Hinweise wie Wanddickenzunahme, Anstieg der linksventrikulären (LV) Masse, Änderung der Myokardechogenität und Neuauftritt oder Zunahme eines Perikardergusses sind häufig nachweisbare abstoßungsinduzierte echokardiographisch Veränderungen [55,56,85,86,87]. Die Bestimmung der LV Masse hat sich aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit der Messungen nicht durchgesetzt und dieser Parameter wird heutzutage in der klinischen Routine nicht mehr verwendet [56]. Ein Neuauftritt oder eine unerklärbare Zunahme eines vorbestehenden Perikardergusses ist zwar ein wichtiger Hinweis auf eine eventuelle Transplantatabstoßungsreaktion, doch wie aus der Tabelle 2.1. ersichtlich, ist die Sensitivität dieses Parameters sehr gering. In den Untersuchungen von Ciliberto et al. zeigte z.B. dieser Parameter eine Sensitivität von nur 27% für mäßiggradige Abstoßungsreaktionen, und für alle Abstoßungsgrade insgesamt, eine 34%-ge Sensitivität [43]. Mit einer Sensitivität von meist unter 60%, ist auch die gewöhnlich als typisch für Abstoßungsreaktionen angesehene Wanddickenzunahme kein zuverlässiger Parameter zur Früherkennung eine Abstoßungsreaktion (Tab.2.1). Änderungen der myokardialen Echogenität (Myokardtextur) sind während akuter Abstoßung ebenfalls häufig beschrieben worden, jedoch ist die qualitative Beurteilung der Echogenität für ein zuverlässiges Abstoßungsmonitoring nicht sensitiv genug [56]. Werden diese morphologischen Veränderungen in eine multiparametrische Evaluierung zusammengefasst, verbessert sich zwar die Aussagekraft dieser Parameter, erreicht jedoch auch so nicht eine optimale Sensitivität. Bei Einschluss von insgesamt 6 morphologischen Kriterien, plus Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), kann bei einer multiparametrischen

Evaluierung die Sensitivität für die Diagnose einer mäßiggradigen Abstoßung bis auf 83% angehoben werden, erreicht jedoch nur 55% für leichte Abstoßungsreaktionen [43].

Echokardiographisch nachweisbare Veränderungen der kardialen Funktion, insbesondere der LV Funktion, liefern ebenfalls diagnostische Hinweise auf eventuelle Abstoßungsreaktionen. Erste Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen der Ventrikelfunktion bei Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen wurden schon Mitte der 80-er Jahre veröffentlicht [88]. Die meisten Untersuchungen zeigten, dass eindeutige Veränderungen der systolischen Parameter, wie fraktionelle Verkürzung (FS) und LVEF, meist nur bei höhergradigen zellulären Abstoßungen, insbesondere aber bei schweren humoralen Abstoßungen auftreten, so dass die systolischen Parameter für eine Früherkennung der Abstoßung ungeeignet sind [52,56].

Die Veränderungen der diastolischen Funktion haben sich für eine echokardiographische Überwachung der Abstoßungsreaktionen als nützlicher erwiesen [48,56,89,90].

Die Untersuchung der diastolischen Funktion mit Hilfe des digitalisierten M-mode-Echokardiogramms ist umstritten [88,90]. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde, bis zur Einführung der Gewebedoppler-Methode, ein aus dem digitalisierten M-mode-Echokardiogramm abgeleiteter diastolischer Zeitparameter (T_e), routinemäßig für die Abstoßungsüberwachung verwendet. Als T_e wurde das Zeitintervall von Beginn der Hinterwandrelaxation bis zum Zeitpunkt der maximalen Hinterwand-Relaxationsgeschwindigkeit bezeichnet. Bei einem Normalwert von $79,0 \pm 12,5$ ms für transplantierte Herzen, zeigte eine T_e Verlängerung bis auf ≥ 90 ms eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 90% [90]. Da in der klinischen Routine, aus Zeitgründen dieser Parameter nicht vom digitalisierten, sondern online, rein visuell, vom M-mode-Echokardiogramm abgeleitet wurde, konnten auch von den erfahrensten Untersuchern kaum erwartet werden die Sensitivität von 88% zu erreichen.

Den echokardiographischen Dopplerparametern wird allgemein eine wichtige Rolle in der Erkennung der Abstoßungsreaktionen zugeschrieben [42,54,56,89,91,93,94,95,96]. Die Rolle dieser Doppler Parameter für eine Früherkennung kardialer Abstoßung ist jedoch umstritten, da leichte Abstoßungen auf diese Weise meist nicht erkannt werden, und auch mäßiggradige Abstoßungsreaktionen oft ohne Veränderungen dieser Parameter stattfinden [56,97,98,99]. Da die Normalwerte einzelner Patienten unterschiedlich sind, sind nicht absolute Werte maßgebend, sondern nur die prozentuelle Veränderung bei jedem einzelnen Patienten, gegenüber Voruntersuchungen. Aufgrund der Literaturdaten, scheinen die sog. „pressure half-time“ (PHT) der transmitralen E-Welle und die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) die sensitivsten konventionellen Dopplerparameter für die Erkennung einer Abstoßung zu sein. Ein Abfall der PHT und/oder IVRT von mindestens 15 %, im Vergleich zu den vor Abstoßung gemessenen

Werte, zeigte eine Sensitivität von 82% und Spezifität von 79% für mäßig bis beträchtliche Abstoßungen, sowie einen positiv und negativ prädiktiven Wert für derartige Abstoßungen von 79%, bzw. 81% [54]. Eine beginnende, bzw. leichte Abstoßung kann jedoch auch mit Hilfe dieser Parameter nicht zuverlässig erkannt werden [49,99].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich im Laufe der Jahre gezeigt hat, dass kein einziger echokardiographischer Parameter, allein, zuverlässige Aussagen bezüglich eventueller Abstoßungsreaktionen ermöglicht. Die Sensitivität liegt bei den meisten Parametern unter 60%, und wie in einer neueren Studie von Mankad et al. gezeigt wurde, können mit Ausnahme der IVRT für die anderen routinemäßig untersuchten konventionellen echokardiographischen Parameter nicht einmal signifikanten Unterschiede zwischen Herzempfängern mit und ohne Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden [52].

In letzter Zeit wurde auch die diagnostische Wertigkeit anderer neuer Dopplerechokardiographischer Parameter untersucht, wie z.B. der isovolumetrische Relaxationsfluß und der sog. „Tei-Index“ [47,57,100]. Bei schwerer Abstoßung zeigte das Verschwinden des ansonsten immer nachweisbaren isovolumetrischen Relaxationsflusses, eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 94%, bei mäßiggradiger Abstoßung jedoch, lag die Sensitivität dieser Parameteränderung jedoch nur noch bei 58% [47]. Der in der echokardiographischen Fachwelt umstrittene Tei-Index, zeigte in einer relativ kleinen Studie, bei schwerer Abstoßung, eine gute Sensitivität und Spezifität von jeweils 90% [100]. Dieser Index wird in einigen Transplantationszentren routinemäßig für die echokardiographische Abstoßungsdiagnostik eingesetzt, seine diagnostische Bedeutung muss jedoch noch eindeutiger bestätigt werden.

2.1.2.4. Spezielle echokardiographische Methoden

Zu den speziellen Ultraschallmethoden die in der Abstoßungsdiagnostik anwendbar sind gehören in erster Linie die myokardiale Texturanalyse und die Gewebedopplerwandbewegungsanalyse („Tissue Doppler imaging“). Letztere wird in einem separaten Kapitel beschrieben.

Wie aus der Tabelle 2.1 ersichtlich, liefert die myokardiale Texturanalyse durchaus brauchbare Daten für die Erkennung von Transplantatabstoßungsreaktionen. Masuyama et al. fanden für diese Methode eine Sensitivität von 86% eine Spezifität von 85% [58]. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde diese Methode in den 90-er Jahren eingehend untersucht und es ließen sich ebenfalls diagnostisch verwertbare Daten ausarbeiten, wobei eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von fast 84% nachgewiesen werden konnte [59]. Die Methode ist sehr zeitaufwendig und relativ teuer, da sie spezielle Programme und eine Computergestützte Auswertung voraussetzt. Ein limitierender Faktor ist die große Variabilität in der Norma-

lisierung der akustischen Eigenschaften des Myokards nach Abstoßung [57]. Die Methode hat sich in der klinischen Routine bisher nicht durchsetzen können.

Die mit Hilfe der akustischen Quantifizierungsmethode (Acoustic Quantification; AQ) online messbare linksventrikuläre „peak filling rate“, wurde ebenfalls bei Herzempfängern untersucht, um zu überprüfen ob sie in der Abstoßungsdiagnostik einsetzbar sein könnte [101]. Da einerseits nur eine sehr kleine Anzahl von Patienten untersucht wurden, andererseits aber bekannt ist, dass die Reproduzierbarkeit der Messungen nicht besonders gut ist und sehr viele Faktoren die Beurteilung negativ beeinflussen können, erlauben die bisherigen Untersuchungen keine Bewertung der Methode für einen eventuellen routinemäßigen Einsatz in der kardialen Abstoßungsdiagnostik [102].

2.1.2.5. Immunologisches Monitoring

Im Laufe der Jahre wurde auch nach immunologischen Markern gesucht, die eine Früherkennung der Abstoßungsreaktionen erleichtern sollten [6,64,65,103].

Die lösliche Form des Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2R) wird von aktivierten T-Lymphozyten freigesetzt und kann als Marker der Immunaktivierung im Serum gemessen werden [64, 65, 103]. Entgegen der Ergebnisse vorheriger Untersuchungen von Roodman et al., die eine relativ hohe diagnostische Wertigkeit des sIL-2R bei akuter Abstoßung fanden, konnten Young et al. für diesen Parameter nur eine Sensitivität von 52%, eine Spezifität von 63% und einen positiv prädiktiven Wert von 8 % bei schweren Abstoßungen finden [65]. Auch keiner der anderen immunologischen Parameter die im Blut untersucht wurden (Tumor-Nekrose-Faktor- α , verschiedene Immunglobuline und Komplementfaktoren, C-reaktives Protein), zeigte eine genügend hohe Sensitivität und Spezifität, die es erlauben würde, zuverlässige Aussagen bezüglich einer eventuellen Abstoßung zu treffen [6]. Die Tatsache, dass diese Marker eine systemische Immunantwort und nicht den Zustand des Transplantats widerspiegeln, ist die wesentlichste Einschränkung. Die schwierige Differentialdiagnose zwischen Abstoßung und Infektion ist erwartungsgemäß ein wesentliches Problem bei der Beurteilung dieser Parameter.

Das Zytoimmunologische Monitoring (CIM) im peripheren Blut erwies sich einigermaßen zuverlässiger als die immunologischen Marker im Serum [6,61,62,63]. Bereits seit Anfang der 80er Jahre existiert, insbesondere für die frühoperative Phase, ein Konzept des Zytoimmunologischen Monitorings [61,62,105,106]. Durch einen „fluorescence activated cell sorter“ können verschiedene T Lymphozyten- und Monozyten-Untergruppen (Subpopulationen), definiert durch Oberflächenmoleküle gemäß der CD-Nomenklatur differenziert werden. Ertel et al. verwendeten als Abstoßungskriterium den Nachweis von > 50 aktivierten Lymphozy-

ten/mm³ oder >1 Lymphoblast/mm³ und fanden dabei eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 70% [61]. Fieguth et al., sowie May et al. fanden für das CIM eine Sensitivität von 90%-94%, jedoch wiederum eine relativ niedrige Spezifität von nur 68-80% [62,63].

Die Interleukin-2-Rezeptoren wurden auch als Oberflächenmarker für aktivierte T-Lymphozyten in die Abstoßungsdiagnostik einbezogen [103,107]. Ein positiver Test (IL-2R positive T4 Zellen > 20% der Gesamtzahl der T Zellen oder in absoluter Zahl mehr als 120 Zellen/ml) zeigte eine Sensitivität von 78% für akute Abstoßung, zeigte jedoch auch eine gute Korrelation mit bakteriellen und viralen Infektionen [103,107]. Zusätzlich erwies sich die Zahl der IL-2R positiven T-Zellen auch von der Cyclosporintherapie abhängig [103]. Ein Monitoring der Trasferin-Rezeptor positiven zirkulierenden Lymphozyten wurde ebenfalls für die Abstoßungsüberwachung vorgeschlagen, da nachgewiesen werden konnte, dass die akute Abstoßungsreaktion von einem signifikanten Anstieg der Trasferin-Rezeptor positiven Zellen begleitet wird und nach erfolgreicher Therapie die Zahl dieser Zellen in kurzer Zeit Normalwerte erreicht [103,108].

Die klinische Erfahrung der letzten Jahre hat gezeigt, dass sogar ein multiparametrisches Immunmonitoring, auch in Kombination mit kontinuierlichen Verlaufsmessungen von anderen Parametern wie Zytokinen (Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-2 u.a.), meist lediglich eine verstärkte Differenzierungssicherheit zwischen Unter- und Überimmunsuppression, erlaubt jedoch keine zuverlässige Aussage bezüglich einer Abstoßungsreaktion ermöglicht [61].

2.1.2.6. Andere nichtinvasive Verfahren zur Abstoßungsüberwachung

In der nichtinvasiven Abstoßungsüberwachung werden auch andere Verfahren eingesetzt, deren Stellenwert von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich beurteilt wird. Dazu zählen insbesondere nuklearmedizinische Methoden und die Bestimmung serologischer Marker für Myokardschädigung. Die wichtigsten Ergebnisse, die mit Hilfe dieser Methoden in der Abstoßungsüberwachung bisher erreicht wurden sind in der Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Besondere Aufmerksamkeit wurde Antimyosin-Antikörper-Szintigraphie gewidmet [74,75, 103,109,110]. An einer relativ kleinen Patientenzahl, fanden Frist et al. mit dem Indium-111 Anti-myosin Imaging eine Sensitivität und Spezifität von 80% für mäßige Abstoßungen [74]. Kurz darauf fanden Ballester et al. bei Anwendung der gleichen Methode, für mäßige Abstoßungen eine noch höhere Sensitivität (94%), jedoch gleichzeitig eine sehr niedrige Spezifität von nur 28% [110]. In keiner der beiden Studien zeigte sich eine Korrelation mit leichten Abstoßungsreaktionen [74,110]. Die Methode hat eine Reihe von Nachteilen (Ergeb-

nisse erst nach 48 Stunden, falsch negative Ergebnisse unter hochdosierter Kortikoidtherapie, falsch negative Ergebnisse wegen Anti-Murine-Antikörperbildung, Interferenz mit eventuell notwendiger OKT3 Abstoßungstherapie u.a.), die eine routinemäßige Anwendung zur Abstoßungsüberwachung nicht sinnvoll machen.

Die Anwendbarkeit indiummarkierter Leukozyten wurden ebenfalls für die Abstoßungsdiagnostik überprüft, jedoch erwies sich die Methode als wenig sensitiv und spezifisch [73].

Das MRI-imaging und MR-spectroscopy liefert zwar auch interessante Daten mit potentieller Anwendbarkeit für die Abstoßungsüberwachung, hat sich jedoch in der Routinediagnostik auch nicht durchsetzen können [66,103,111,112,113,114]. Die Sensitivität und Spezifität der gemessenen Parameter ist nicht sehr hoch [74]. Nachteile sind u.a. auch die relativ hohen Kosten und die Nichtanwendbarkeit der Methode bei Patienten mit implantierten Schrittmachern.

Serologische Marker für Myokardschädigung wurden ebenfalls bei herztransplantierten Patienten untersucht, und deren Aussagekraft bezüglich eventueller Abstoßungsreaktionen überprüft [67,68,69,70,115,116,117,118]. Für das kardiale Troponin T, konnten die meisten der in letzter Zeit veröffentlichten Untersuchungen, keine genügend hohe diagnostische Aussagekraft für die Erkennung von Transplantatabstoßungsreaktionen $\geq 3A$ nachweisen [68,115,116]. Bei einem Schwellenwert von $0,1 \mu\text{g/l}$ fanden Wahlander et al. bei Kindern eine Sensitivität von 53% und eine Spezifität von 77% [68]. Bei dem Schwellenwert von $0,015 \mu\text{g/l}$ konnte zwar eine Sensitivität von 89% erreicht werden, die Spezifität fiel jedoch auf 36% [68]. Chance et al fanden bei dem Schwellenwert von $0,1 \mu\text{g/l}$ eine höhere Spezifität (95%) für Abstoßungen $\geq 3A$, und der negativ prädiktive Wert erreichte 80%, doch die Sensitivität der Methode zeigte sich ebenfalls als sehr gering [116]. Gleissner et al fanden das kardiale Troponin T genügend sensitiv für die Früherkennung morphologisch relevanter Abstoßungsreaktionen ($\geq 3A$) nur bei bestimmten Untergruppen von Patienten [117]. Aufgrund dieser und anderer vorheriger Daten wird dem Troponin T kein hoher Stellenwert in der nichtinvasiven Abstoßungsüberwachung eingeräumt [6,68,115,116,118]. Eine ähnliche Schlussfolgerung wurde auch im Falle des kardialen Troponin I (cTNI) gezogen [118,119]. Siaplaouras et al. fanden bei Kindern eine sehr hohe Spezifität des cTNI Anstiegs für akute Abstoßungsreaktionen (kein falschpositiver cTNI Anstieg), die Sensitivität erwies sich jedoch als sehr gering (cTNI Anstieg nur bei 20% der Grad 3, und nur bei 75% der Grad 4 Abstoßungen) [119]. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins hat sich, aufgrund geringer Sensitivität, ebenfalls als wenig brauchbar für die nichtinvasive Abstoßungsüberwachung erwiesen [116].

Die Kreatinkinasen MB1 und MB2 zeigen ebenfalls Veränderungen bei Abstoßung [70]. Anderson et al fanden für das Verhältnis MB2/MB1 eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 71% bei Abstoßungen Grad 2 und 3 (positiv prädiktiver Wert 43%, negativ prädiktiver Wert 86%) [70]. Bei Abstoßungen Gr. 1A und 1B lag die Sensitivität bei 47% und die Spezifität bei 58%. Aufgrund dieser Daten ist die diagnostische Wertigkeit der Kreatinkinasen relativ gering und somit, allein, für die Abstoßungsüberwachung relativ wenig geeignet.

Interessante Beobachtungen bezüglich der Beziehung zwischen akuter Abstoßung und der Konzentration des „brain natriuretic“ Peptids (BNP) im Plasma wurde von Masters et al veröffentlicht [120]. Die Autoren fanden eine gute Korrelation zwischen der BNP Plasmakonzentration und Schweregrad der Abstoßung und bei allen Patienten mit histologisch leichter Abstoßung (ohne Myozytennekrose) die anschließend in schwere Abstoßungen übergegangen waren, wurde ein Anstieg des BNP nachgewiesen. Somit könnte die BNP Konzentration ein nützlicher prädiktiver Parameter für den Verlauf histologisch leichter Abstoßungen sein.

Andere biochemische Marker, wie der Nachweis von Neopterin (von aktivierten Lymphozyten freigesetzte Pteridin-Derivate) im Urin oder Prolactin-Konzentration im Serum, haben sich ebenfalls als unspezifisch und nicht genügend zuverlässig für eine nichtinvasive Abstoßungsüberwachung erwiesen [103,121,122].

2.2. Überwachung der Transplantatvaskulopathie (TVP)

Die koronare Transplantatvaskulopathie, eine besonders aggressive Form der koronaren Herzkrankung, ist die Hauptursache für das Transplantatversagen und eine der führenden Todesursachen nach Herztransplantation [5,124]. Koronarangiographisch nachweisbare TVP tritt bei ca. 10-11% der Herzempfänger schon bis Ende des ersten Jahres nach Transplantation auf, nach 2 Jahren liegt die Prävalenz bei 22% und Ende des 5. postoperativen Jahres ist die TVP angiographisch schon bei ca. 50% der Patienten nachweisbar [125,126,127,128]. Der diffuse Charakter der Gefäßerkrankung begünstigt eine koronarangiographische Unterschätzung der Gefäßläsionen und Nekropsiestudien haben gezeigt, dass die Koronarangiographie tatsächlich die Prävalenz der TVP unterbewertet [129,130]. Untersuchungen mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) haben gezeigt, dass die Inzidenz der Erkrankung wesentlich höher ist, als aufgrund der Koronarangiographie vermutet wurde. Eine diffuse Intimaverdickung findet man Ende des 1. Postoperativen Jahres schon bei bis zu 80% der Herzempfänger und nach mehr als 4 Jahren seit Transplantation ist diese Veränderung schon bei bis zu 92% der Patienten nachweisbar [131,132,133]. Die koronare Gefäßerkrankung bei transplantierten Herzen ist eine Kombi-

nation zwischen der eigentlichen TVP, die sich nach Transplantation entwickelt und der nicht seltenen Spender-Atherosklerose [134,135,136,137]. Im Verlauf dominiert, meist zunehmend, die TVP. Eine sichere Differenzierung zwischen der nach Transplantation sich entwickelnden TVP und der Spenderkoronaratherosklerose ist schwer und meist nicht möglich [138, 139].

Patienten mit angiographisch nachweisbarer TVP haben meist eine schlechte Prognose [140]. Keogh et al. fanden für das erste und zweite Jahr nach Feststellung einer 40%-igen Koronarstenose Überlebensraten von nur 67% bzw. 44% [140]. Nach einem kardialen Ischämieereignis fanden dieselben Autoren eine 1-Jahresüberlebensrate von nur 18-20%.

In der Ätiopathogenese der koronaren TVP spielen immunologische Faktoren eine wesentliche Rolle [124,141]. Somit ist eine Frühdiagnose vor Entwicklung angiographisch sichtbarer Gefäßläsionen von großem Nutzen, da dieses eine rechtzeitige Verhinderung der weiteren Progredienz durch Veränderung der Immunsuppression, engmaschigere Abstoßungsüberwachung und aggressivere Behandlung akuter Abstoßungen ermöglichen könnte. Die konservative Vorbeugung ist auch wichtig, weil sowohl die Ergebnisse der koronaren Bypass Operationen (frühpostoperative Überlebensrate ca. 60%), als jene der Retransplantation (1-Jahresüberlebensrate in den optimalsten Fällen nicht über 68%) nur mäßig sind [124,142, 143].

Die Koronarangiographie in Kombination mit dem intravaskulären Ultraschall ist gegenwärtig der diagnostische Standard für TVP. Trotzdem, obwohl fast alle Transplantationszentren routinemäßig, ein Mal jährlich koronarangiographische Screenings durchführen, können auch derartige engmaschigen Überwachungsuntersuchungen, aufgrund der diffusen und oft ungewöhnlich raschen Progredienz dieser Gefäßläsionen, die Koronarerkrankung in vielen Fällen nicht vor dem Auftreten eines klinischen Ereignisses diagnostizieren [144]. Andererseits sind häufige Routine-Koronarangiographien teuer und nicht risikofrei und ihre Indikation sollte, besonders bei transplantierten Patienten, aufgrund der meist schon existierenden cyclosporin-induzierten chronischen Nierenfunktionseinschränkung, in jedem Einzelfall sorgfältig überprüft werden. Die Notwendigkeit eines zuverlässigen nichtinvasiven Timings der Koronarangiographien ist unumstritten, und in den letzten Jahren wurden auch schon positive Ergebnisse, insbesondere für die Stressechokardiographie, Elektronenstrahl-Komputertomographie und Positron-Emissionstomographie veröffentlicht [145,146,147].

2.2.1. Invasive Diagnose der Transplantatvaskulopathie

Da bei denervierten Herzen keine Angina-Symptome auftreten, wird in Anbetracht der hohen Inzidenz der TVP (mehr als 10% jährlich), in den meisten Transplantationszentren routine-

mäßig jährlich eine Koronarangiographie durchgeführt. Bis zur Einführung des intravaskulären Ultraschalls war die Koronarangiographie allein der Goldstandard für die Diagnose der TVP. Gegenwärtig gilt nur noch die kombinierte angiographisch-sonographische Untersuchung der Kranzarterien (Koronarangiographie plus intravaskulärer Ultraschall) als Goldstandard für die TVP Diagnose.

2.2.1.1. Koronarangiographie

Entsprechend der morphologischen Besonderheiten der TVP im Vergleich zu den arteriosklerotischen Veränderungen der Koronararterien nativer Herzen, zeigt auch die Koronarangiographie der Herzempfänger mit TVP einige Besonderheiten im Vergleich zu dem Koronarangiographischen Bild der koronaren Gefäßerkrankung bei nichttransplantierten Herzen. Zum Unterschied zu den nativen (nicht transplantierten) Herzen, bei denen die fokalen Stenosen der großen epikardialen Kranzgefäße das typische angiographische Bild der Koronarsklerose darstellen, zeigen die transplantierten Herzen bei TVP meist diffuse, konzentrische und longitudinale Einengungen der Koronarien, sowohl proximal (große epikardiale Koronarien), als auch insbesondere distal (sekundäre und tertiäre Kranzgefäße), mit distalen Gefäßobliterationen und ohne Bildung von Kollateralgefäßen [124,147,149,150]. Bei der koronarangiographischen Beurteilung der TVP wird meist die von Gao et al. vorgeschlagene Einteilung der Gefäßläsionen in Typ A, B₁, B₂ und C verwendet [148]. Als Typ A Läsionen werden multiple oder einzelne fokale oder tubuläre Stenosen im proximalen, mittleren oder distalen Bereich der Koronarien bezeichnet. Als Typ B Läsionen werden die diffusen, konzentrischen Einengungen bezeichnet, die ab dem mittleren Abschnitt der Koronararterie beginnen (Typ B₁: plötzlicher Beginn der konzentrischen Einengung im distalen Gefäßbereich, im Anschluss an einen proximalen Gefäßabschnitt mit normalem Diameter; Typ B₂: von proximal nach distal langsam zunehmende konzentrische Einengung ohne Abbruch des Gefäßes). Als Typ C Läsionen werden diffuse, unregelmäßige, distale Gefäßeinengungen bezeichnet, die sich nicht verjüngen und kurzstreckig plötzlich enden (Gefäßabbrüche). Bei einem Vergleich zwischen koronarangiographischen Bildern nichttransplanterter und transplanterter Patienten fanden Gao et al. bei nichttransplantierten Patienten mit Koronarstenosen nur Typ A Läsionen, während bei den transplantierten Herzen mit TVP, 76% Typ A und 24% Typ B und C Läsionen waren [148]. Während die Typ A Läsionen bei nichttransplantierten Patienten meist im Bereich der primären epikardialen Gefäße lokalisiert waren, waren bei den transplantierten Herzen mehr als die Hälfte der Typ A Läsionen und 75% der Typ B und C Läsionen im Bereich sekundärer und tertiärer Koronarverzweigungen lokalisiert.

Da bei TVP die Koronarläsionen oft diffus und ohne wesentliche Lumenirregularitäten sind, hat die normale qualitative Angiographie eine geringe Sensitivität und nur mäßige Spezifität für die Diagnose der kardialen TVP [124,150,151,152]. Vergleichstudien zwischen morphopathologischen und koronarangiographischen Befunden haben eindeutig bewiesen, dass die Angiographie, nur für den Nachweis signifikanter fokaler Stenosen geeignet, und ansonsten insensitiv für die Diagnose der TVP ist [153,154]. In einer prospektiven Vergleichsuntersuchung bei Herzempfängern, zwischen Koronarangiographie und intravaskulärem Ultraschall, fanden Brodati et al. eine relativ gute Spezifität der Koronarangiographie für die Erkennung der TVP (89%), die Sensitivität erwies sich jedoch, mit nur 43%, als sehr gering [152]. Sowohl die Prävalenz, als auch der Schweregrad der TVP wird auch durch die computerunterstützte quantitative Angiographie (z.B. mit Hilfe der Cine-Videodensitometrie) wesentlich unterschätzt [150,151,155]. Eine bedeutend höhere diagnostische Aussagekraft für die TVP haben seriell durchgeführte qualitative Koronarangiographien, insbesondere wenn eine in den ersten Monaten nach Transplantation durchgeführte Kontrolluntersuchung als Vergleich vorliegt [142,151,156, 157,158]. Obwohl die Mehrheit der Transplantationszentren, auch bei unauffälligem klinischem Verlauf, routinemäßig jährlich eine Koronarangiographie durchführen, gibt es auch Zentren die das Routineprogramm der Kontrollangiographien weniger eng gestalten [159,160]. Dixon et al. empfehlen nach den Routinekontrollen in 1. und 2. Jahr, bei unauffälligem Befund, die 3. Kontrolle erst im 5. Jahr nach Transplantation [159]. Bemerkenswert ist jedoch, dass bei diesen Autoren die Prävalenz der angiographisch nachweisbaren TVP nach 5 Jahren bei 61% lag und somit höher war als in anderen Zentren wie z.B. Stanford University, die jährliche Kontrollen routinemäßig durchführen [148]. Balk et al. konnten bei 110 Herzempfängern mit normalem Koronarangiogramm am Ende des 1. postoperativen Jahres, keine signifikante TVP während einer weiteren Beobachtungsperiode von durchschnittlich 43 Monaten feststellen und schlagen aufgrund dieser Beobachtung ein unterschiedliches Timing der späteren Routineangiographien, in Abhängigkeit von dem Ergebnis der Koronarangiographie im ersten postoperativen Jahr, vor [160]. Die Zuverlässigkeit der Koronarangiographie ist jedoch nach wie vor umstritten. Uretsky et al. fanden schwere kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, kongestive Herzinsuffizienz) bei 28% der Herzempfänger ohne angiographische Hinweise auf TVP, vermuten jedoch, dass auch bei diesen Patienten die TVP zwar schon vorhanden war, aber angiographisch nicht erkannt wurde [144]. In einer retrospektiven Untersuchung der Effektivität von Routinekoronarangiographien bei 230 Herzempfängern fanden Clague et al., dass 8 von 10 Patienten die während der Überwachungsperiode an Graftversagen verstarben und in der Autopsie signifikante TVP Läsionen zeigten, relativ kurz davor unauffällige Koronarangiographien hatten [161]. Die angiogra-

phische Unterschätzung der Koronarstenosen bei TVP beruht größtenteils auf der angiographisch nicht erkennbaren, jedoch häufig existierenden longitudinalen Einengung des gesamten Gefäßes, so dass zusätzliche 25%-ige Einengungen, die als Minimalläsionen im Vergleich zu dem als „normal“ befundenen Gefäßabschnittes interpretiert werden, in Wirklichkeit Einengungen von über 75% im Vergleich zu dem tatsächlich normalen Lumen dieses Gefäßes vor Beginn der TVP sein können. Dressler et al. fanden bei einem Vergleich zwischen angiographisch nachweisbaren und nekroptisch messbaren Einengungen der Koronarien, dass bei diffuser longitudinaler Intimahyperplasie auch Querschnittsflächeneinengungen von 75% die betroffenen Gefäße angiographisch normal erscheinen lassen, und somit eine zusätzliche fokale Einengung von 50% im Vergleich zu dem angiographisch normal erscheinenden Gefäßabschnitt tatsächlich schon eine 95%-ige Querschnitteinengung des Gefäßes an der betreffenden Stelle erzeugt [162]. Eine möglichst frühe postoperative angiographische Beurteilung der Koronarien wird demnach empfohlen, um vor Entwicklung der TVP Ausgangsbefunde zu erhalten, die als Vergleich für spätere serielle Untersuchungen dienen können [157,158]. Dieses würde auch eine zuverlässigere Differentialdiagnostik zwischen vorbestehenden Koronarsklerosen bei dem Spender und einer früh aufgetretenen TVP bei dem Empfänger ermöglichen, zumal bekannt ist, dass die TVP bei manchen Patienten schon nach weniger als 3 Monaten nach Transplantation nachweisbar sein kann [149,162,163]. Häufige routinemäßig durchgeführte Koronarangiographien sind nicht risikofrei. Clague et al. fanden signifikante Komplikationen in Verbindung mit der Koronarangiographie bei über 8% ihrer Patienten [161]. Das Risiko einer irreversiblen Verschlechterung der Nierenfunktion oder gar eines Nierenversagens nach Kontrastmittelgabe ist ebenfalls nicht zu unterschätzen, da die Mehrheit der transplantierten Patienten, insbesondere aufgrund der Cyclosporinbehandlung, an chronischer Niereninsuffizienz leiden [164].

2.2.1.2. Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Der IVUS liefert in vivo wertvolle qualitative und quantitative Informationen, sowohl über die Morphologie der Gefäßwand, als auch über die Dimensionen der Gefäßlumina und ermöglicht zusätzlich eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs (Gefäßremodeling) in all seinen Stadien [57, 163,165]. Der IVUS hat sich für die Diagnose der TVP sensitiver als die koronarangiographie erwiesen [57,151,158,166,167]. St Goar et al. zeigten als erste, dass eine im IVUS darstellbare Intimaverdickung meist vor dem angiographischen Nachweis von Koronarläsionen auftritt [168]. Aufgrund dieser Beobachtung haben die Autoren das Konzept der „angiographically silent“ Intimaverdickung eingeführt und bezeichnen damit eine Gefäßwandveränderung die als mögliche

Vorstufe der angiographischen TVP anzusehen ist, da Patienten mit mäßiger bis schwerer Intimaverdickung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung angiographisch nachweisbarer Läsionen zeigten. Auch spätere Untersuchungen haben bestätigt, dass die Angiographie den Schweregrad der Gefäßerkrankung unterschätzt, während das IVUS-Verfahren eine Früherkennung der TVP ermöglicht [57,169,170,171]. Es konnte nachgewiesen werden, dass ca. 50% der Herzempfänger mit einer pathologischen, mäßig bis schweren Intimaverdickung, keine Auffälligkeiten im Koronarangiogramm zeigen [57]. Es hat sich auch gezeigt, dass am Ende des ersten postoperativen Jahres eine pathologische Intimaverdickung schon bei 64 bis 80% der Herzempfänger nachweisbar ist und nach 4 Jahren schon ca. 92% der transplantierten Herzen im IVUS eine pathologische Intimaverdickung an den Koronarien aufweisen [132,172,173]. Anhand von IVUS Untersuchungen konnte nachgewiesen, dass die höchste Progressionsrate der TVP während der ersten 2 Jahre nach Transplantation stattfindet [174,175]. Diese Information ist von Bedeutung, da sie suggeriert, dass IVUS-Verlaufsuntersuchungen die Wirkung verschiedener therapeutischer Strategien zur Vorbeugung der TVP überprüfen können. Die Frage ob das IVUS-Verfahren der Koronarangiographie auch bezüglich anderer therapeutischer Konsequenzen überlegen ist, kann derzeit noch nicht beantwortet werden.

An der Stanford University wurde, aufgrund der Intimadicke und der Ausdehnung der Gefäßwandbeteiligung, erstmals ein Graduierungssystem für die IVUS-Beurteilung der Gefäßmorphologie bei TVP entwickelt [163]:

- Klasse I (minimaler Grad der TVP-Läsionen) bei Intimahyperplasie von $< 0,3$ mm Dicke, die weniger als 180° der Gefäßlumenzirkumferenz betrifft
- Klasse II (leichtgradige TVP) bei Intimahyperplasie von $< 0,3$ mm Dicke, die mehr als 180° der Gefäßlumenzirkumferenz betrifft
- Klasse III (mäßiggradige TVP) bei Intimahyperplasie von $0,3 - 0,5$ mm Dicke, die weniger als 180° der Gefäßlumenzirkumferenz betrifft
- Klasse IV (schwergradige TVP) bei Intimahyperplasie von $> 0,5$ mm Dicke, die mehr als 180° der Gefäßlumenzirkumferenz betrifft, oder > 1 mm Intimadicke unabhängig von der Ausdehnungsfläche.

Intimaverdickungen von > 3 mm zeigten einen hohen prädiktiven Wert, sowohl für die Entwicklung angiographisch nachweisbarer Koronarläsionen, als auch für das Überleben des Transplantats [57,175,177,178]. Kapadia et al. haben gezeigt, dass die Sensitivität des IVUS-Verfahrens erwartungsgemäß viel höher wenn an Stelle der gewöhnlichen 1-Gefäßuntersuchung („single vessel imaging“), eine 2-, oder 3-Gefäßuntersuchung („multivessel imaging“) durchgeführt wird [178]. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der Messungen und der in einigen Studien nach-

gewiesener prognostischer Bedeutung der Intimaverdickungen, hat sich die IVUS-Methode zu einem wichtigen Instrument für die Überwachung der TVP in der Frühphase entwickelt [57, 163, 177,180]. Die hohe Sensitivität für den Nachweis beginnender, angiographisch nicht sichtbarer Gefäßläsionen, hat die IVUS-Methode zum Goldstandard für die Beurteilung der Effizienz neuer Therapien im Rahmen klinischer Studien zur Vorbeugung der TVP gemacht [57,181,182]. Die klinische Bedeutung der im IVUS nachweisbaren Intimaverdickung ist jedoch umstritten und noch nicht endgültig geklärt, da diese Intimaverdickung nicht bei allen Patienten eine Progression aufweist und bei denen die eine Progression zeigen, die Progredienzrate sehr unterschiedlich ist [169,173,183]. Auch konnte gezeigt werden, dass der Nachweis einer Intimaverdickung bei Patienten mit angiographisch normalen Koronargefäßen, keine signifikanten Auswirkungen auf den koronaren Blutfluss hat [184].

Obwohl die IVUS-Untersuchung ein invasives Verfahren ist, zeigte sich seine Anwendung relativ komplikationsarm [57,185]. Das potentielle Risiko katheter-induzierter Endothelschäden ist relativ gering und eine beschleunigende Wirkung auf die Progression angiographisch quantifizierbarer Koronarstenosen konnte bisher nicht bestätigt werden [57,166,185,186,187]. Die von 12 europäischen Zentren gesammelten Daten über insgesamt 718 IVUS-Untersuchungen ergaben eine Komplikationsrate von nur 1,1% (Gefäßspasmus, Gefäßdissektion, Führungsdrahtblockierungen) [187]. Schratz et al fanden bei Kindern während 62 IVUS Untersuchungen insgesamt 11 Episoden von Koronarspasmen, davon war jedoch nur eine einzige symptomatisch (reversibel nach Nitroglycerin-Gabe) [188].

Trotz der größeren Sensitivität im Vergleich zur Koronarangiographie für die Diagnose der TVP, hat das IVUS-Verfahren auch einige Schwachpunkte, wie unvollständige Evaluierungsmöglichkeiten des Koronargefäßsystems, da nur die proximalen großen Koronararterien leicht untersuchbar sind, relativ lange Untersuchungsdauer (zeitaufwändig) und hohe Materialkosten [150,189]. Insbesondere die hohen Kosten sind ein wichtiger limitierender Faktor für eine jährliche routinemäßige Anwendung bei allen Patienten.

2.2.1.3. Intrakoronare Doppler Flussgeschwindigkeitsmessungen

Die Messung des koronaren Blutflusses ist ein bewährter Funktionsparameter für die Beurteilung der Integrität der Mikrozirkulation. Gewöhnlich dient die Bestimmung der koronaren Flussreserve (Verhältnis zwischen Blutflussgeschwindigkeiten während Hyperämie und in basalen Ruhebedingungen) zur funktionellen Beurteilung der koronaren Mikrozirkulation und die Methode wird zunehmend öfter zur Beurteilung der funktionellen Bedeutung der TVP verwendet [154,

190]. Untersuchungen bei Herzempfängern haben gezeigt, dass während der ersten 2 Jahre nach Transplantation die normale koronare Flussreserve („coronary flow reserve“ = CFR) erhalten bleibt [154,191,192,193,194]. Kern et al fanden bei Herzempfängern ohne angiographische TVP signifikant ($p < 0,05$) höhere CFR Werte als bei nichttransplantierten Patienten mit normalem Koronarangiogramm [195]. Mazur et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den CFR Werten gesunder nichttransplantierte Patienten ($3,0 \pm 0,6$) und herztransplantierte Patienten mit Posttransplantationszeiten von weniger als 3 Jahren ($2,9 \pm 0,2$) [194]. Die CFR Werte der alttransplantierten Patienten (Posttransplantationszeiten > 3 Jahre) waren jedoch signifikant niedriger ($2,2 \pm 0,5$; $p < 0,001$), sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe, als auch im Vergleich zu den Herzempfängern mit Posttransplantationszeiten < 3 Jahre. Patienten mit angiographischer TVP hatten die niedrigsten CFR Werte ($1,9 \pm 0,3$) und erwartungsgemäß waren diese signifikant kleiner ($p < 0,001$) als in der Kontrollgruppe oder bei Patienten ohne TVP. Die Autoren schließen daraus, dass es nach Transplantation zu einer zunehmenden Deteriorierung der CFR kommt, die hauptsächlich auf eine Dysfunktion der koronaren Mikrozirkulation zurückzuführen sei [194]. Die klinische Bedeutung der CFR Bestimmung in der Überwachung der TVP ist nicht eindeutig geklärt [154,167]. Während Mullins et al signifikant verminderte CFR Werte bei Herzempfängern mit geringen Koronarstenosen ($< 30\%$) nachweisen konnten, fanden Mc Ginn et al. normale CFR Werte bei Patienten mit diffuser TVP und nur geringen Stenosen im Bereich der großen epikardialen Koronargefäße (25-35% Einengung) [191,196]. Eine signifikante Korrelation konnte weder zwischen epikardialer und mikrovaskulärer Endothelfunktion, noch zwischen der vasomotorischen Funktion und der epikardialen Intimahyperplasie nachgewiesen werden, und auch zwischen der mikrovaskulären und der epikardialen Form der TVP wurde keine Korrelation gefunden [154,197,198]. Andere myokardiale Veränderungen wie Hypertrophie und akute Abstoßungsreaktionen, sowie das Alter des Spenders haben ebenfalls Auswirkungen auf die CFR [154,167, 191]. Bei Patienten mit relevanter linksventrikulärer Hypertrophie konnte auch in Abwesenheit einer TVP, eine signifikant verminderte CFR festgestellt werden [167,191]. Sowohl bei Transplantaten älterer Spender, als auch bei Myokardhypertrophie sind die verminderten CFR Werte meist auf erhöhte baseline Flussgeschwindigkeiten und weniger auf Änderungen der Hyperämieflußgeschwindigkeiten zurückzuführen [167]. Bei akuten Abstoßungsreaktionen kommt es zu einem meist dramatischen Abfall der CFR, die sich jedoch nach Therapie der Abstoßung immer rasch wieder normalisiert und auch nach wiederholten akuten Abstoßungsreaktionen im Normbereich bleibt, solange sich keine relevante TVP entwickelt [193]. Der prädiktive Wert und die prognostische Bedeutung der CFR ist umstritten [199,200,201,202]. Weis et al. fanden bei

Herzempfängern ohne angiographisch nachweisbare TVP eine signifikante Korrelation zwischen der LVEF und der CFR [199]. In den Untersuchungen von König et al. zeigten jedoch serielle intrakoronare Doppler Flussmessungen keinen prädiktiven Wert für die Beurteilung der morphologischen (IVUS Messungen) und funktionellen (stressechokardiographische Untersuchungen) Progredienz einer angiographisch stummen TVP [200]. Jackson et al fanden keine Korrelation zwischen dem Nachweis regionaler Wandbewegungsstörungen und der CFR [201]. Der CFR wird eine besondere Bedeutung bei therapeutischen Entscheidungen zugeschrieben. Eine normale CFR bei relevanten epikardialen Koronarstenosen gilt als wichtiges Argument für eine erfolgversprechende chirurgische Revaskularisation (Bypass-Operation), während bei stark verminderter CFR eher eine Retransplantation in Erwägung gezogen werden sollte [203]. Die intrakoronaren Doppler-Flußmessung (einschließlich intrakoronare Adenosingabe) hat sich als eine relativ komplikationsarme invasive Untersuchungsmethode erwiesen und die häufigsten Komplikationen sind Bradykardie und Koronarspasmen [204]. Insbesondere bei transplantierten Herzen scheinen die Dopplermessungen in der rechten Koronararterie (RCA) häufiger Komplikationen hervorzurufen. Qian et al. fanden bei Dopplermessungen in der RCA eine Komplikationsinzidenz von 5,87%, während bei Messungen in der LAD und RCx die Inzidenz der Komplikationen bei nur 1,05% und beziehungsweise bei 0,17% lag [204].

2.2.2. Nichtinvasive Überwachung der Transplantatvakulopathie

Die z.Z. verfügbaren nichtinvasiven Methoden sind für eine zuverlässige Diagnose unzureichend und erlauben nur eine Verdachtsdiagnose der TVP, die stets invasiv (angiographisch, im Idealfall in Kombination mit IVUS) bestätigt werden muss. Trotzdem hat die nichtinvasive Überwachung eine besondere Bedeutung, da klinische Zeichen einer myokardialen Mangeldurchblutung bei Herzempfängern nur in fortgeschrittenen Stadien auftreten. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Progredienzrate der Erkrankung haben auch jährlich routinemäßig durchgeführte invasive Kontrolluntersuchungen keine optimale diagnostische Effizienz. Aus diesem Grund ist die Notwendigkeit einer nichtinvasiven Überwachung für die Früherkennung einer TVP unumstritten. Umstritten ist jedoch die Frage ob die bisher zur Verfügung stehenden nichtinvasiven Überwachungsmethoden ein zuverlässiges Timing der Koronarangiographien erlauben und somit, rein routinemäßig durchgeführte Koronarangiographien, durch gezielte diagnostische Koronarangiographien (nur bei Verdacht auf TVP oder Progredienz einer schon bekannten TVP), ersetzt werden könnten [149,151,205,206]. Die Mehrheit der Autoren hält die bisher verfügbaren nichtinvasiven Verfahren für die Früherkennung einer TVP weder für sensitiv genug, noch für genügend

spezifisch [151,207,208]. Die Tabelle 2.2 gibt einen Überblick über den diagnostischen Wert der wichtigsten nichtinvasiven Verfahren zur Früherkennung einer TVP. Daten bezüglich des Gewebedoppler-Verfahrens sind in der Tabelle nicht enthalten, da zu dem Zeitpunkt an dem dieses Verfahren im Deutschen Herzzentrum Berlin zur Früherkennung der TVP eingesetzt wurde, keinerlei Daten diesbezüglich in der Fachliteratur zu finden waren [206].

2.2.2.1. Elektrokardiographie

Die Elektrokardiographie (EKG) hat sich als gering sensitiv und wenig spezifisch für die Überwachung der TVP erwiesen [149,151,206,207]. Sogar das Belastungs-EKG wird allgemein als nicht nützlich angesehen, insbesondere aufgrund des relativ häufig (auch bei Patienten ohne TVP) schon im Ruhe-EKG nachweisbarem kompletten oder inkompletten Rechtsschenkelblocks [149,207,208]. Mairesse et al. konnten bei Untersuchungen von insgesamt 37 Herzempfangern ohne angiographisch nachweisbare Koronarstenosen, nur in 59% der Fälle beurteilbare EKG-Aufzeichnungen während körperlicher Belastung erhalten, so dass eine zuverlässige Auswertung der Untersuchungen gar nicht möglich war [207]. In den Belastungs-EKG Untersuchungen von Boissonnat et al. zeigte die Methode lediglich eine Sensitivität von 28% für die Erkennung von Patienten mit Koronarstenosen [208].

2.2.2.2. Konventionelle Echokardiographie und Stressechokardiographie

Während sich die konventionelle Echokardiographische Untersuchung unter Ruhebedingungen als insensitiv für eine Früherkennung der Auswirkungen einer TVP erwiesen hat, zeigten die Ergebnisse der stressechokardiographischen Untersuchungen eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität [57]. Dennoch ist die klinische Bedeutung der Methode für ein routinemäßiges „Screening“ umstritten [57,212,214,215,216]. Es scheint, dass bei transplantierten Herzen, die Dobutamin-Stressechokardiographie (oder auch andere pharmakologisch induzierte kardiale Belastungen) der Stressechokardiographie unter körperlicher Belastung überlegen ist, da die Herzempfänger während maximaler körperlicher Belastung, nur selten die für eine kardiale Belastung notwendigen 85% der theoretisch erreichbaren maximalen Herzfrequenz auch wirklich erreichen können [57,218]. Collings et al. fanden bei keinem ihrer untersuchten Patienten mit angiographisch nachgewiesener mäßiggradiger TVP pathologische echokardiographische Veränderungen während körperlicher Belastung, und insgesamt lag die Sensitivität für die Erkennung einer mäßiggradigen bis schweren TVP bei nur 57% [212]. Demgegenüber fanden Akosah et al. bei Durchführung von Dobutamin-Stressechokardiographien eine sehr hohe Sensitivität (95%) und

einen hohen negativ prädiktiven Wert von 92% [214]. Die Spezifität und der positiv prädiktive Wert erreichten jedoch bei diesen Untersuchungen lediglich 55%, beziehungsweise 69%. In den Untersuchungen von Spes et al zeigte die Dobutamin-Stressechokardiographie eine Sensitivität von 72% für die Erkennung einer TVP insgesamt (nachweisbar angiographisch und/oder im IVUS [218]. Die Dobutamin-Stressechokardiographie scheint auch eine prognostische Bedeutung zu haben, die mit jener der invasiven Methoden (Koronarangiographie und IVUS) vergleichbar ist [57,145,219,221,222,223]. Spes et al. fanden, dass die im Rahmen serienmäßig durchgeführter Dobutamin-Stressechokardiographien nachweisbaren Wandbewegungsstörungen, auch bei unverändertem Koronarangiogramm ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse voraussagen können, während ein normaler Dobutamin-Stressechokardiographiebefund auf einen ereignisfreien Verlauf hindeutet [219]. Die Autoren fanden außerdem, dass bei Patienten mit normalem Dobutamin-Stressechokardiogramm kardiale Ereignisse nur in 1,9% der Fälle auftraten, während bei denen mit normalem Ruhe-Echokardiogramm kardiale Ereignisse in 6,3% der Fälle registriert wurden und folgern daraus, dass die Stressechokardiographie einen bedeutend höheren prognostischen Wert als das Ruhe-Echokardiogramm hat. Patienten mit pathologischem Dobutamin-Stressechokardiogramm zeigten ein 7,3 mal höheres Risiko für kardiale Ereignisse als jene mit normalem Dobutamin-Stressechokardiogramm [219].

Die relativ niedrige Spezifität der Dobutamin-Stressechokardiographie für den Nachweis relevanter Koronarstenosen wurde lange Zeit als ein Hauptdefizit der Methode angesehen [210,211, 215]. Wie jedoch einige Autoren korrekterweise darauf hinweisen, ist der relativ hohe Anteil an falsch positiven Ergebnissen welche die Dobutamin-Stressechokardiographie liefert auch dadurch zu erklären, dass der angiographische Ausschluss einer TVP nicht immer das Vorhandensein einer TVP tatsächlich ausschließt, da ca. 2/3 der Patienten ohne angiographischen Nachweis einer TVP relevante Koronargefäßveränderungen im IVUS zeigen, und eine Belastungsischämie bei sog. „microvessel disease“ auch ohne Läsionen der epikardialen Koronargefäße auftreten kann [57]. Ein größeres Problem scheint die relativ niedrige Sensitivität zu sein. In einer umfangreichen Untersuchung von Spes et al erreichte die Dobutamin-Stressechokardiographie nur eine Sensitivität von 72% für den Nachweis einer TVP, mit oder ohne Stenosen im Bereich der großen epikardialen Gefäße [219]. Für den Nachweis von Stenosen, lag die Sensitivität bei nur 52% [219]. Ebenfalls schlechter Ergebnisse zeigten die seriellen Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen für den Nachweis der Progression einer schon bekannten TVP. Die Sensitivität der Methode für die Vorhersage einer Zunahme angiographisch nachweisbarer Läsionen lag in den Untersuchungen von Spes et al. bei nur 60% (positiv prädiktiver Wert 48%) [219]. Die Sensitivität der Methode für die Vorhersage einer Zunahme bekannter Koronargefäßlä-

sionen insgesamt, unabhängig ob angiographisch und/im IVUS oder nur im IVUS nachweisbar, erwies sich mit 47% als noch geringer [219]. Auch bei Kindern, wo eine nichtinvasive Steuerung der koronarangiographischen Kontrolluntersuchungen besonders notwendig wäre, um die Überwachung der TVP zu optimieren und gleichzeitig unnötige invasive Untersuchungen nach Möglichkeit zu vermeiden, zeigte die Dobutamin-Stressechokardiographie nur eine Sensitivität von 72-75% für die Erkennung einer angiographisch nachweisbaren TVP [226,227].

Die anatomische Einengung im Bereich der großen epikardialen Koronararterien führt nicht zwangsläufig zu einer nachweisbaren Ischämie und umgekehrt, gibt es nicht selten Fälle (sog. „small-vessel disease“), bei denen eindeutige Ischämiezeichen, auch ohne Nachweis angiographisch relevanter Koronarstenosen nachweisbar sind. Aus diesem Grund wird empfohlen, die invasive Diagnostik mittels Angiographie und IVUS, mit einem nichtinvasiven Test zum Ischämienachweis zu kombinieren, und dazu eignet sich einigermaßen die Dobutamin-Stressechokardiographie [57,210]. Die diagnostische Wertigkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie ist jedoch bei transplantierten Herzen, aufgrund des vorwiegend diffusen Charakters der Gefäßläsionen, geringer als bei nativen Herzen [210].

Die Dobutamin-Stressechokardiographie hat sich in den letzten Jahren als eindeutig bevorzugte Form der Belastungsechokardiographie nach Herztransplantation durchgesetzt und andere Untersuchungsvarianten wie die Dipyridamol-Belastungsechokardiographie in der Praxis ersetzt. Die Methode ist zwar relativ aufwendig, jedoch meist komplikationsarm [57,228,229]. Häufigere Komplikationen sind Herzrhythmusstörungen und Blutdruckabfall [229].

Der echokardiographische Direktnachweis von Koronarstenosen ist z.Z.. nur in sehr begrenztem Umfang möglich und auch bei hochgradigen sehr proximal gelegenen Koronarstenosen ist die Sensitivität der Untersuchung von transthorakal unzureichend [230]. Mit Hilfe der transösophagealen Echokardiographie (TEE) gelingt der Nachweis signifikanter Hauptstammstenosen in der überwiegenden Mehrheit der Fälle (Sensitivität und Spezifität über 90%) [231]. Die Sensitivität der TEE-Untersuchung zum Nachweis relevanter Stenosen im proximalen Bereich der 3 Hauptkranzgefäße ist umstritten [231,232,233]. In den Fällen wo die 3 Gefäße gut darstellbar waren, liegt die Sensitivität bei ca. 78-100% für LAD-Stenosen, 50-89% für RCx-Stenosen, und 82-100% für RCA-Stenosen [231]. Werden jedoch alle Patienten miteinbezogen, unabhängig davon ob die Gefäße darstellbar sind oder nicht, ist die Sensitivität der Untersuchung zum Stenosenachweis wesentlich geringer, insbesondere im Bereich der RCA, die nur in etwas mehr als 50% der Patienten zuverlässig darstellbar ist [231,232,233]. Aufgrund der meist distal und diffus lokalisierten Koronarläsionen bei TVP spielt der echokardiographische Direktnachweis eventueller Koronarstenosen praktisch keine Rolle in der nichtinvasiven Überwachung der TVP.

Die echokardiographische Bestimmung der CFR ist ebenfalls möglich und könnte wertvolle Daten für die funktionelle Beurteilung der koronaren Mikrozirkulation liefern [234,235]. Zur Zeit gibt es jedoch ungenügend aussagekräftige Untersuchungsergebnisse bezüglich der klinischen Wertigkeit eine echokardiographischen CFR Bestimmung bei transplantierten Herzen zur Überwachung der TVP [236]. Unger et al. konnten auch mit Hilfe der TEE Untersuchung brauchbare CFR Messungen nur bei 85% der untersuchten Patienten erhalten, was natürlich die Aussagefähigkeit des Verfahrens wesentlich einschränkt [236].

2.2.2.3. Elektronenstrahl Computertomographie (EBCT)

Das 1983 eingeführte EBCT-Verfahren hat sich für den Kalknachweis im Koronarbereich als sehr geeignet erwiesen, und gilt als klinisch nützliche nichtinvasive Methode zur Früherkennung der Koronarsklerosen [237]. Bei nichttransplantierten Herzen zeigte die EBCT einen höheren diagnostischen Wert (positiv prädiktiver Wert 92%) für das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankung als andere nichtinvasive Verfahren wie Stressechokardiographie (positiv prädiktiver Wert 63%) oder Thallium-201-Myokardszintigraphie (positiv prädiktiver Wert 70%) [237]. Budoff et al. fanden bei Nativ-Herzen eine 95%-ge Sensitivität des im EBCT nachweisbaren Koronarkalks für die Vorhersage einer relevanten Koronarobstruktion [238]. Die Spezifität des Verfahrens erwies sich jedoch in den gleichen Untersuchungen als sehr gering (44%). Auch bei Herzempfängern zeigte sich die Suche nach Koronarkalk im CT als klinisch nützlich für die Überwachung der TVP [239,240,241,242]. Eine vom Deutschen Herzzentrum Berlin gemeinsam mit der Berliner Strahlenklinik durchgeführte Studie ergab für das EBCT Verfahren eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 79% bei der Erkennung von angiographisch relevanten Koronarstenosen nach Herztransplantation [242]. Ein Gesamtkalziumscore von < 50 zeigte einen negativ prädiktiven Wert von 99% für die Existenz relevanter Koronarstenosen, während ein Gesamtkalziumscore von > 50 einen positiv prädiktiven Wert von nur 43% aufwies [242]. Ludman et al fanden bei einem Kalziumscore von Null einen negativ prädiktiven Wert für angiographisch nachweisbare TVP von 87,5% [241]. Aufgrund dieser Daten eignet sich das EBCT für den Ausschluss relevanter Koronarstenosen bei Herzempfängern. Die Abwesenheit von Stenosen bei den meisten Patienten ohne, oder mit nur sehr geringem Koronarkalknachweis ist um so erstaunlicher, da im Gegensatz zu der Nativ-Koronarsklerose bei der die Kalzifizierung der Koronarien nahezu eine Regel ist, die TVP wesentlich seltener von ausgeprägten Kalkablagerungen in den Gefäßwänden begleitet wird [174,243]. Die EBCT Untersuchungen zeigen jedoch, dass rele-

vante epikardiale Koronarstenosen praktisch immer eine Kalzifizierung aufweisen, auch wenn diese meist weniger ausgeprägt sind als bei den Nativ-Koronarstenosen.

2.2.2.4. Nuklearmedizinische Untersuchung der Myokarddurchblutung

Nuklearmedizinische Untersuchungen erfolgen nach intravenöser Applikation von gammastrahlenden oder Positronen emittierenden Radiopharmaka. Abhängig vom verwendeten Radionuklid erfolgt die Messung der Radioaktivitätsverteilung mittels Gamma-Kameras oder Positronen-Emissionstomographen.

2.2.2.4.1. Myokardiale Perfusionsszintigraphie

Ähnlich wie bei nichttransplantierten Herzen, hat sich die myokardiale Perfusionsszintigraphie auch bei transplantierten Herzen als nützliches Verfahren für den Ischämienachweis bei koronarer Herzerkrankung erwiesen. Mit Hilfe gamma-strahlender Radiopharmaka, die im lebenden Myokard gespeichert werden, kann differenziert werden, ob Myokardbezirke normal durchblutet, ischämisch, oder irreversibel geschädigt sind. Allgemein dienen diese Methoden nur als Ergänzung zur Koronarangiographie [244]. Die zu diesem Zweck am häufigsten verwendeten Radiopharmaka sind Thallium (^{201}TI) und Technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Meist werden die Daten in Form von CT-ähnlichen Bildern mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie („single photon emission computed tomography“ = SPECT) verarbeitet.

Die von Puskas et al. durchgeführten myokardialen SPECT Untersuchungen mit ^{201}TI bei Herzempfängern zeigten häufig pathologische Veränderungen unter Belastung, auch wenn koronarangiographisch keine Hinweise auf eine TVP bestanden und auch keine Korrelation zwischen Myokardperfusion und IVUS Daten bezüglich der Intimadicke nachgewiesen werden konnte [245]. Die Autoren schließen daraus, dass bei vielen Herzempfängern mit TVP, die kleinen Gefäße vorwiegend betroffen sein können und die Myokarddurchblutung beeinträchtigen, ohne dass angiographisch oder im IVUS relevante Strukturveränderungen an den großen Koronargefäßen nachweisbar sein müssen. Auch die Untersuchungen anderer Untersuchungen konnten keine Korrelation zwischen IVUS- und ^{201}TI -Myokardszintigraphie-Daten finden [246]. Verschiedene Autorengruppen fanden für die ^{201}TI -Myokardszintigraphie eine sehr unterschiedliche Sensitivität (21-78% und Spezifität (33-100%) bei der Erkennung von Patienten mit angiographisch sichtbarer TVP [247,249,250,251]. Die sehr unterschiedlichen Angaben bezüglich der Spezifität der Methode für die Erkennung angiographisch sichtbarer Koronarläsionen könnten dadurch erklärbar sein, dass die einen Autoren von positivem Angiogramm nur bei Nachweis relevanter Stenosen (Typ A Läsionen) sprechen, während andere unter positivem Angiogramm den Nachweis

jed-welcher angiographisch nachweisbaren Läsion (Typ A, Typ B und ggf. auch Typ C) verstehen.

Dobutamin-Stress-^{99m}Tc-Myokardszintigraphie Untersuchungen bei Herzempfängern zeigten eine deutlich höhere Sensitivität für die Erkennung relevanter Koronarstenosen (80-90%), die Spezifität erwies sich jedoch auch bei diesen Untersuchungen als unterschiedlich (55%-92%), obwohl die Kriterien für die Beurteilung des Angiogramms identisch waren [252,253]. In den Untersuchungen von Elhendy et al. war der positiv und negativ prädiktive Wert für relevante Stenosen (> 50%-ge Einengung) eher mäßig (75%, beziehungsweise 79%), in denen von Carlsen et al. war der negativ prädiktive Wert sehr hoch (98%), der positiv prädiktive Wert jedoch extrem niedrig (44%) [252,253]. Verhoeven et al. fanden, dass ein normales Thallium-Stress-Myokardszintigramm 1 Jahr nach Transplantation einen signifikanten prädiktiven Wert für das weitere Überleben nach Transplantation hat [254]. Die Untersuchungen von Ciliberto et al. und Elhendy et al. konnten auch für die Technetium-Stress-Myokardszintigraphie eine signifikante prognostische Bedeutung nachweisen [255,256]. Letztere konnte in den Untersuchungen von Carlson et al. jedoch nicht eindeutig bestätigt werden [253]. Insgesamt ist die klinische Bedeutung der Myokardszintigraphie als Screening-Methode nach Herztransplantation sehr umstritten [13,210,211,249, 252,257,258].

2.2.2.4.2. Positronen Emissionstomographie (PET)

Bei nichttransplantierten Herzen hat sich die Methode als sensitiv (87 - 97%) und spezifisch (78-100%) erwiesen [259]. Zao et al fanden das PET Verfahren sensitiver als die Koronarangiographie für die Früherkennung einer TVP [260]. In einer Vergleichsstudie zwischen Koronarangiographie, IVUS und ¹³N-ammonia PET. fanden Kofoed et al., dass die TVP sowohl die myokardiale Durchblutung in Ruhe, als auch die koronare Flussreserve vermindert und somit kann der PET-Nachweis pathologischer myokardialer Durchblutungs- und Vasomotrizitätsstörungen hilfreich für eine nicht-invasive Identifizierung von Herzempfängern mit TVP sein [261]. Auch andere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestimmung der koronaren Flussreserve mit Hilfe des ¹³N-Ammoniak-PET-Verfahrens zur Früherkennung und Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen einer TVP dienen kann [147,262]. Preumont et al. konnten zeigen, dass in der Frühphase nach Herztransplantation, die mit dem ¹³N-Ammoniak PET-Verfahren bestimmte myokardiale Durchblutung vermindert ist, sich jedoch im Laufe des 1. postoperativen Jahres meist normalisiert, so dass ein verminderter koronarer Blutfluss während des 1. Jahres nach Transplantation nicht zwangsläufig auf eine beginnende TVP hinweist [263]. Zwischen dem 1. und 2. postoperativen Jahr konnte jedoch, in einigen Untersuchungen, eine Korrelation zwischen koronarer Flussreserve und Progredienz der im IVUS sichtbaren morphologischen Veränderungen nachgewiesen werden [147].

Ähnlich wie im Fall der mittels intrakoronarer Dopplerverfahren invasiv gemessenen CFR, ist auch die nichtinvasive Bestimmung der koronaren Flussreserve letztendlich nur eine Zusatzuntersuchung zur Früherkennung der TVP und Beurteilung ihrer hämodynamischen Relevanz, die eine Koronarangiographie nicht ersetzen, jedoch wesentlich zu deren Timing beitragen kann, und wahrscheinlich auch eine bessere prognostische Beurteilung einer TVP ermöglicht. Ein Nachteil des PET sind die hohen Kosten des Verfahrens.

Tab. 2.2 Sensitivität und Spezifität verschiedener nichtinvasiver Methoden* für die Früherkennung der kardialer Transplantatvaskulopathie

Methode [Literatur]	Sensitivität	Spezifität
Elektrographie [149,151,207,208,209]		
Ruhe-EKG	15%*	unspezifisch
Belastungs-EKG	28%*	unspezifisch
Konventionelle 2D-Echokardiographie in Ruhe [208,210,216,218]	57% [♦] 27 – 76%*	88% [♦] 85%*
Stressechokardiographie unter körperlicher Belastung [212,213]	57%* 15% [#]	86%* (90% [♦]) 85% [#]
Dipyridamyl-Stressechokardiographie [216]	32% [♦] 87%*	100% [♦] 85%*
Dobutamin-Stressechokardiographie [210,212,217,219,224,225,226,227] (Früherkennung einer TVP – Erstdiagnose)	52 – 95%* 72 – 77% [♦] 75% [#]	55 – 100%* 87 – 88% [♦] 79% [#]
Serielle Dobutamin-Stressechokardiographie [219,217] (Nachweis einer Progredienz der TVP)	60 – 92%* 47% [♦]	71 – 73%* 72% [♦]
Elektronenstrahl-Komputertomographie (EBCT) [242]	94%*	79%*
Myokardiale Perfusionsszintigraphie		
²⁰¹ Tl- Belastungsmyokardszintigraphie [247,248,249,250,251]	21 – 78%*	33 – 100%*
Dobutamin-Stress- ^{99m} Tc-Myokardszintigraphie [252,253]	80 – 90%*	55 – 92%*

* nur TVP mit angiographisch nachweisbaren Stenosen

♦TVP allgemein (mit und ohne fokale Stenosen)

nur im IVUS nachweisbare TVP (ohne angiographisch nachweisbare Veränderungen)