

## 5. Untersuchungen zum Stellenwert der Wandbewegungsanalyse mittels gepulster Gewebedopplerechokardiographie in der Überwachung kardialer Abstoßungsreaktionen und der Transplantatvaskulopathie

### 5.1. Problemstellung und Ziel

Da die akute Abstoßung (AR) nach der Infektion an zweiter Stelle in der Statistik der Todesursachen im ersten postoperativen Jahr steht und im späteren Verlauf die Transplantatvaskulopathie (TVP) und AR, neben den Tumoren, zu den hauptsächlichen Todesursachen gehören, kommen in der Betreuung herztransplantierte Patienten sowohl der Überwachung der AR, als auch der Frühdiagnose der TVP eine besondere Bedeutung zu.

In Anbetracht der für einen Therapieerfolg notwendigen Frühdiagnose, sowohl bei AR, als auch bei TVP, ist bei der unvorhersehbaren und raschen Entwicklung dieser Komplikationen eine besonders engmaschige Überwachung auch bei klinisch asymptomatischen Patienten notwendig, was auch eine hohe Zahl an Routineuntersuchungen voraussetzt. Trotz aller Bemühungen konnte bisher weder in der Abstoßungsüberwachung, noch in der Überwachung der TVP ein nichtinvasives Verfahren entwickelt werden, welches die invasive Diagnostik ersetzen könnte. In Anbetracht der sehr hohen Zahl an Untersuchungen, die für ein zuverlässiges Routine-Screening nach Herztransplantation (HTx) notwendig sind, ist eine rein invasive Monitoring für herztransplantierte Patienten sehr belastend und somit wäre eine zuverlässige nichtinvasive Präselektion der Patienten für die invasive Diagnostik ein großer Erfolg. Dadurch könnten viele routinemäßig durchgeführte Endomyokardbiopsien (EMB) und Koronarangiographien vermieden werden und gleichzeitig würde sich auch die diagnostische Effizienz dieser invasiven Verfahren erhöhen. Da die invasiven Verfahren zur Patientenüberwachung nach HTx (insbesondere die EMB), allein, meist keine komplette diagnostische und funktionelle Beurteilung ermöglichen, könnten nichtinvasiv erhobene Daten auch wertvolle Zusatzinformationen von diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Bedeutung liefern [6]. Die Entwicklung nichtinvasiver Verfahren zur Früherkennung der AR und der TVP gehört somit nach wie vor zu den Hauptzielen zur Verbesserung der Betreuung nach HTx.

Die konventionelle Echokardiographie ist nach wie vor die am häufigsten angewendete nichtinvasive Methode zur Abstoßungsüberwachung [56,76,84]. Im Laufe der Jahre hat sich jedoch gezeigt, dass kein einziger echokardiographischer Parameter, allein, zuverlässige Aussagen bezüglich einer eventuellen AR ermöglicht. Die Sensitivität der meisten routinemäßig untersuchten konventionellen echokardiographischen Parameter liegt unter 60% und wie in einer

neueren Studie von Mankad et al. gezeigt wurde, zeigen, mit Ausnahme der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT), die konventionellen echokardiographischen Parameter nicht einmal signifikanten Unterschiede zwischen Herzempfängern mit und ohne AR [52].

Während sich die konventionelle Echokardiographie unter Ruhebedingungen als insensitive für eine Früherkennung der Auswirkungen einer TVP erwiesen hat, zeigten die Ergebnisse der stress echokardiographischen Untersuchungen eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität [57]. Dennoch ist die klinische Bedeutung der Methode für ein routinemäßiges Screening, aufgrund immer noch ungenügender Sensitivität und Spezifität, meist umstritten [57,212,214,215,216]. 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 der Methode für die Erkennung einer mäßiggradigen bis schweren TVP bei nur 57% [212]. Bei der Dobutamin-Stressechokardiographie liegt die Sensitivität für eine TVP Diagnose (egal ob mit oder ohne fokale Stenosen), je nach Autorengruppe, zwischen 72% und 77% (Tab. 3.2) und in den Untersuchungen von Akosah et al. [214] erreichte diese Methode eine Spezifität und einen positiv prädiktiven Wert für eine TVP Diagnose von lediglich 55%, bzw. 69%. Für den Nachweis von Koronarstenosen, liegt die Sensitivität der Dobutamin-Stressechokardiographie bei nur 52% [219]. Serielle Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen zeigten ebenfalls enttäuschende Ergebnisse, auch für den Nachweis der Progression einer schon bekannten TVP. Die Sensitivität der Methode für die Vorhersage einer Zunahme angiographisch nachweisbarer Läsionen liegt bei nur 60% und der positiv prädiktiver Wert bei nur 48% [219]. Die Sensitivität für die Vorhersage einer Zunahme bekannter Koronargefäßläsionen 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 Transplantatvaskulopathie [226,227].

Im Vergleich zur konventionellen Echokardiographie ermöglicht das Gewebedopplerverfahren („Tissue Doppler imaging“ = TDI) eine frühzeitigere Erkennung von Myokarddysfunktionen [270].

Für die Funktionsüberwachung transplantiertter Herzen ist, in Anbetracht der zwingenden Notwendigkeit einer möglichst frühen Verdachtsdiagnose, insbesondere bei AR, diese Fähigkeit des TDI von extrem hoher Bedeutung.

Die ersten Untersuchungen bezüglich der potentiellen Anwendbarkeit des TDI für die Abstoßungsüberwachung nach HTx wurden 1998 von jeweils einer Autorengruppe in Frankreich und den USA, sowie im DHZB Berlin durchgeführt [306,365,366,367]. Inzwischen hat sich das TDI als anerkanntes, wenn auch noch nicht universal angewendetes Verfahren in der Abstoßungsdiagnostik durchgesetzt [52,206,264].

Obwohl sich das TDI Verfahren als vielversprechend für die Quantifizierung ischämie-induzierter Myokarddysfunktionen erwiesen hat [266,368], wurde sein Stellenwert für die Früherkennung der TVP bisher nur im DHZB Berlin eingehend untersucht [206,366,367,369]. Wegen seiner hohen Auflösungsfähigkeit, sowohl im zeitlichen-, als auch im Geschwindigkeitsbereich, liefert das gepulste TDI-Verfahren (pulsed-wave-TDI = PW-TDI) bei der Untersuchung transplantiertter Herzen klinisch brauchbarere Informationen als das farbkodierte TDI. Ein weiterer großer Vorteil des PW-TDI-Verfahrens ist die Möglichkeit einer sofortigen Auswertung der gepulsten Gewebedoppler-Kurven. Zum Unterschied von den farbkodierten TDI sind bei den PW-TDI Untersuchungen keine off-line Analysen notwendig und demnach ist das PW-TDI-Verfahren für die Routinepraxis auch materiell weniger aufwendig, einfacher und zeitsparender.

Zu Beginn dieser Studie, Anfang 1998, gab es in der Fachliteratur nur einige Daten bezüglich der normalen Wandgeschwindigkeiten, die mit dem PW-TDI bei gesunden nichttransplantierten Probanden gemessen wurden [293,301], jedoch noch keinerlei Angaben bezüglich des TDI-Wandbewegungsprofils transplantiertter Herzen, weder unter normalen Bedingungen, noch während akuter Abstoßungsreaktionen oder der Entwicklung koronarer Läsionen. Aufgrund dieser Tatsachen war das Hauptziel der Studie, den Stellenwert des potentiell als besonders für die Beurteilung transplantiertter Herzen geeigneten PW-TDI Verfahrens, sowohl für die Frühdiagnose kardialer AR, als auch für die Früherkennung TVP-induzierter kardialer Funktionsstörungen eingehend zu untersuchen und die Zuverlässigkeit des PW-TDI für ein optimales Timing der invasiven Überwachungsuntersuchungen zu überprüfen.

Es ist jedoch bekannt, dass die transplantierten Herzen, auch bei Patienten ohne AR oder TVP, sowohl in den ersten postoperativen Wochen, als auch während der späteren Jahre nach HTx relevante morpho-funktionelle Besonderheiten im Vergleich zu nativen Herzen aufweisen [13,57]. Die früh postoperativ nachweisbaren morphologischen und funktionellen Myokardveränderungen bei abstoßungsfreien Patienten, die meist reversibel, und auf Ischämie-

und/oder Reperfusionsschäden während des Transplantationsprozesses zurückzuführen sind, können das Abstoßungsmonitoring deutlich erschweren [5]. Auch in den späteren Jahren nach HTx sind bei Patienten ohne AR. ebenfalls Veränderungen der Myokardfunktion nachweisbar. Diese sind nur zum Teil die Folge einer TVP (mit oder ohne fokale Stenosen der großen epikardialen Koronarien), während die übrigen, ohne Nachweis einer TVP, vorwiegend durch die Entwicklung einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose hervorgerufen werden [24,149].

Die linksventrikuläre (LV) Wandbewegungsanalyse bei Herzempfängern, ohne Hinweise auf akute AR, war somit erstes Ziele der Studie, zwingend notwendig für die korrekte Evaluierung der anschließenden Untersuchungen bezüglich des klinischen Wertes der Methode, sowohl für ein nichtinvasives Abstoßungsmonitoring, als auch für die Früherkennung TVP induzierter myokardialer Funktionsstörungen.

## 5.2. Patienten und Studiendesign

Während einer Studiendauer von 24 Monaten wurde bei allen Herzempfängern mit postoperativen Zeiten von  $\geq 2$  Tagen, sowohl vor jeder invasiven Untersuchung (Herzkatheter und/oder EMB, unabhängig davon ob routinemäßig vorgesehenen oder diagnostisch notwendig), als auch während jeder routinemäßig durchgeführten echokardiographischen Kontrolluntersuchung eine TDI-Wandbewegungsanalyse mittels des gepulsten Gewebedopplers (PW-TDI) durchgeführt.

Da grundsätzlich alle Patienten schon während der HTx (nur ausnahmsweise später, während der ersten postoperativen Wochen, insbesondere bei jenen mit mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen bis zur HTx) mit einem System (2-Kammer-Schrittmacher) zur nichtinvasiven Überwachung der AR auf der Basis der Amplitudenanalyse des intramyokardialen Elektrogramms (IMEG) versehen wurden, erfolgte bei unseren Patienten während der ersten 2 Jahre nach HTx, anstelle der üblichen invasiven Überwachung durch Routinebiopsien eine kontinuierliche nichtinvasive IMEG-Überwachung. Dazu wurden täglich bei allen Patienten die QRS-Komplex-Amplituden des IMEG über einen Schrittmacher mit Telemetriefunktion während der Nachtstunden gemessen, alle registrierten Daten in dem Patientengerät gespeichert und analysiert, um am folgenden Morgen von einem Klinikcomputer abgefragt und ausgedruckt zu werden. Als Kriterium für den Verdacht einer Abstoßung, und damit auch Indikation für eine EMB wurde der Abfall der QRS-Komplex-Amplitude von mehr als 8% gewertet [6,27].

Diagnostische EMB wurden bei all jenen Patienten durchgeführt, bei denen aufgrund klinischer Symptome und/oder Veränderungen des intramyokardialen Elektrogramms (IMEG)

eine kardiale Abstoßungsreaktion (AR) vermutet wurde. Allgemein übliche Routinebiopsien wurden bei unseren Patienten stets während der Herzkatheter (HK) Kontrolluntersuchungen durchgeführt, ansonsten nur bei Patienten mit häufigeren und/oder schwereren Abstoßungsreaktionen oder bei noch nicht funktionierender IMEG-Überwachung.

Die Koronarangiographien wurden routinemäßig meist jährlich durchgeführt. Bei schlechter Nierenfunktion oder anderen zwischenzeitlich aufgetretenen Erkrankungen, sowie bei Patienten die jährlichen HK Kontrollen nicht zustimmten, wurden die Koronarangiographien in größeren Zeitabständen (meist alle 2 Jahre) durchgeführt. Zusätzliche diagnostische Koronarangiographien wurden bei klinischem, echokardiographischem (Hinweise auf mögliche koronare Herzerkrankung in der konventionellen Echokardiographie) und/oder in der EBCT (Elektronenstrahl-Computertomographie) erhobenen Verdacht auf TVP durchgeführt. Die PW-TDI Daten wurden bei der Indikationsstellung zu diagnostischen Koronarangiographien nicht miteinbezogen.

Die vor jeder invasiven Untersuchung durchgeführte PW-TDI Wandbewegungsanalyse wurde auf ihre diagnostische Wertigkeit für die Früherkennung von Abstoßungsreaktionen und TVP überprüft, indem die PW-TDI Daten mit den als Standard geltenden EMB- und Koronarangiographie-IVUS Daten verglichen wurden.

## 5.3. Methoden

### 5.3.1. Echokardiographie

#### 5.3.1.1. Konventionelle Echokardiographie

Bei allen echokardiographisch untersuchten Patienten wurde vor jeder Gewebedoppleruntersuchung routinemäßig eine komplette echokardiographische Untersuchung (2D-, M-Mode und Fluß-Doppler) mit Aufzeichnung sämtlicher konventioneller echokardiographischer Parameter durchgeführt. Besondere Beachtung wurde dabei folgenden Parametern geschenkt:

- Linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Diameter (LVEDD und LVESD)
- Linksventrikuläre fraktionelle Verkürzung (FS) und Ejektionsfraktion (LVEF)
- Linksventrikuläre enddiastolische und enddiastolische Wanddicken im basalen Hinterwandbereich
- Linksventrikuläre Ejektionszeit (ET) und isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT)
- Transmitrales diastolisches Flussprofil (Amplitude der E- und A-Welle, Dezellerationszeit der E-Welle)

### 5.3.1.2. Pulsed-Wave TDI

Nachdem zu Beginn der Studie in der Fachliteratur keine Daten bezüglich des normalen radialen und longitudinalen LV-Wandbewegungsprofils nach HTx zu finden waren, wurde bei allen Patienten mit Hilfe des PW-TDI, sowohl die radiale, als auch die longitudinale Wandbewegung aufgezeichnet. Für die Studie wurden ALOCA Ultraschallgeräte (SSD-2200 und SSD-5000) eingesetzt.

Um die subendokardiale radiale Wandbewegung aufzuzeichnen wurde bei allen Patienten das PW-TDI Wandbewegungsprofil im basalen LV-Hinterwandbereich in parasternaler Anlotung aufgezeichnet. Dafür wurde das Messvolumen subendokardial in das Myokard der basalen LV-Hinterwand in Höhe der Klappenränder bei geöffneter Mitralklappe gelegt.

Vor Herzkatheteruntersuchung wurde bei allen Patienten zusätzlich zur radialen Wandbewegungsanalyse auch eine PW-TDI Aufzeichnung der mid-myokardialen longitudinalen Wandbewegung im basalen LV-Bereich durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde bei apikaler Anlotung das Messvolumen mid-myokardial, 1 cm oberhalb des Mitralannulus erst im 4-Kammerblick, sowohl in die basale Lateralwand als auch das basale Interventrikularseptum gelegt und dann in der apikalen Längsachse in die basale Hinterwand placiert.

Der Grund für die Auswahl des basalen LV-Myokardbereichs, sowohl für die Untersuchung der radialen Wandbewegung, als auch für jene der longitudinalen Wandbewegung war die bekannte Tatsache, dass in diesem Bereich die Wandgeschwindigkeiten am höchsten sind und demnach auch genauere Messungen möglich sind.

Sowohl für die radiale, als auch die longitudinale Wandbewegung wurde das PW-TDI am Ende der Ausatmung, während einer kurzen Apnoe, gleichzeitig mit einem Phonokardiogramm aufgezeichnet (Abb. 5.1).

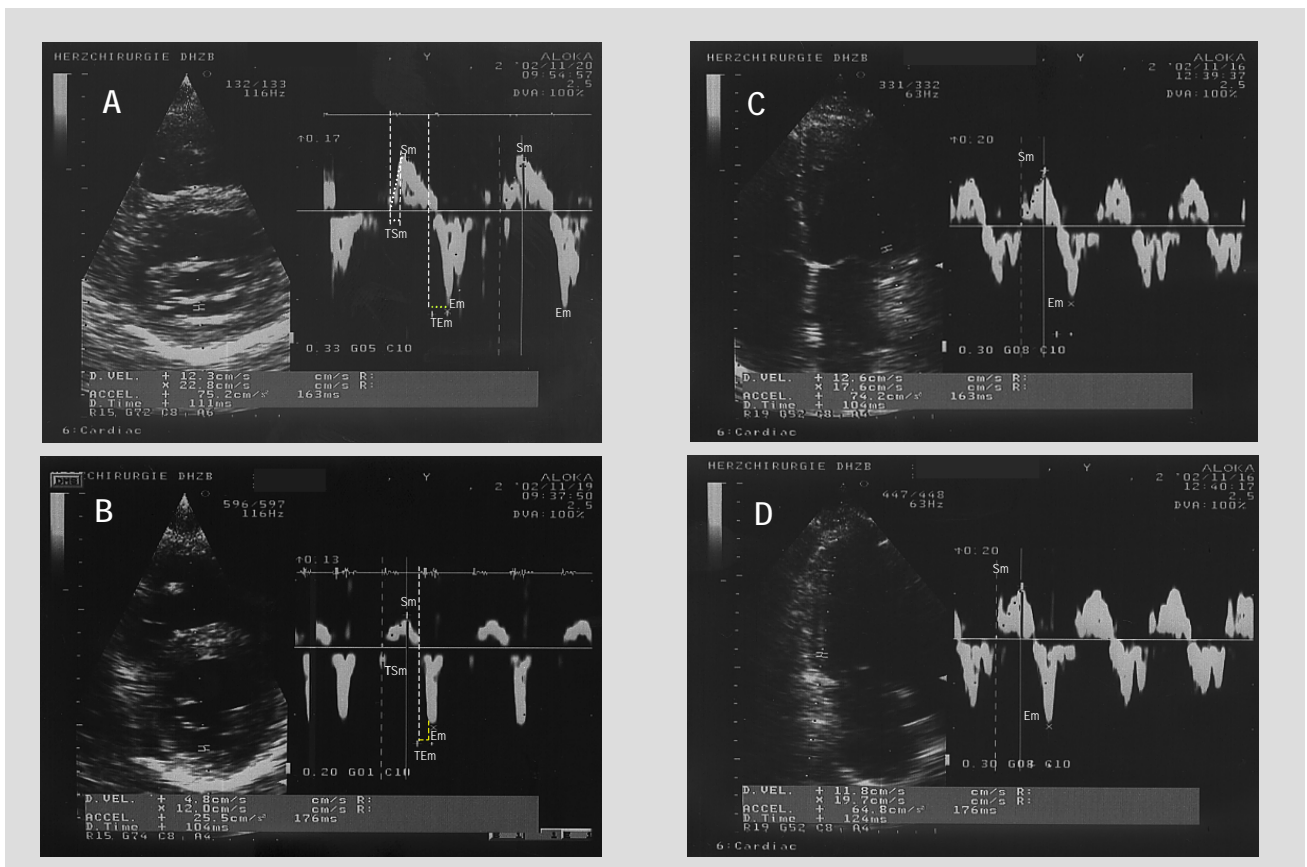
In allen PW-TDI Aufzeichnungen wurden folgende Parameter gemessen:

- (1) maximale systolische Wandgeschwindigkeit ( $S_m$ )
- (2) systolische Zeit ( $T_{S_m}$ ): von Beginn des 1. Herztons bis zur maximalen Geschwindigkeit  $S_m$
- (3) maximale diastolische Wandgeschwindigkeit ( $E_m$ )
- (4) frühdiastolische Relaxationszeit ( $T_{E_m}$ ): von Beginn des 2. Herztons bis  $E_m$
- (5) systolische und frühdiastolische Wandbeschleunigung ( $S_m/T_{S_m}$  und  $E_m/T_{E_m}$ )

Wegen der Abhängigkeit der Geschwindigkeitsmessungen von dem Winkel zwischen Wandbewegungsrichtung und Ultraschallstrahl haben wir, ähnlich wie zwischenzeitlich auch Puleo et al. berichteten [306], für die maximalen Geschwindigkeiten  $S_m$  und  $E_m$  jeweils den höchsten Wert aus mindestens 5 Aufzeichnungen ausgesucht. Die Zeitparameter wurden, wie üblich, während 5 Herzzyklen gemessen und jeweils als Mittelwert dieser Messungen angegeben.

Die PW-TDI Parameter wurden direkt („online“), kurz vor Durchführung der vorgesehenen HK und/oder EMB Untersuchungen gemessen, ohne dass die Untersucher über klinische Einzelheiten, aktuelle Ergebnisse der IMEG- Messungen oder vorherige Koronarbefunde informiert wurden. Die Reproduzierbarkeit der PW-TDI Untersuchungen wurde von 2 unabhängigen Untersuchern an 50 Patienten getestet.

Zur Überprüfung ob sich das normale Wandbewegungsprofil während des ersten post-HTx Jahres auch ohne den Nachweis einer AR verändern kann, was für die Abstoßungsdiagnostik von ausschlaggebender Bedeutung sein könnte, wurde bei 42 Patienten ab dem 2. post-HTx Tag eine serielle PW-TDI Untersuchung in genau festgelegten Zeitabständen, bis zum Ende des ersten postoperativen Jahres durchgeführt. Als Ausschusskriterium für eine relevante AR galt ein stabiler klinischer Verlauf, ohne Veränderungen in den täglichen IMEG Aufzeichnungen, über eine Zeitspanne von zumindest 3 Tage vor und 3 Tage nach der PW-TDI Untersuchung.



**Abbildung 5.1** Beispiele von PW-TDI Aufzeichnungen der linksventrikulären (LV) Wandbewegungen in basalen Wandabschnitten.

**A und B:** radiale Wandbewegung bei zwei unterschiedlichen Patienten. Zur genauen Messung der Zeitparameter (T.Sm. und T.Em.) wurde gleichzeitig mit dem PW-TDI auch ein Phonokardiogramm aufgezeichnet.

**C und D:** longitudinale Wandbewegungsgeschwindigkeiten im basalen Bereich der Seitenwand (C) und Hinterwand (D) bei einem Herzempfänger mit normaler Grafffunktion.

### 5.3.2. Endomyokardbiopsien (EMB)

Die während der Studie durchgeführten EMB wurden standardmäßig mit jeweils 3-6 Probenentnahmen aus dem des rechtsventrikulären Septum durchgeführt.

Routine-EMB erfolgten nur während der üblichen HK-Kontrolluntersuchungen. Diagnostische EMB wurden dann durchgeführt, wenn aufgrund von IMEG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen oder unklaren klinischen Symptomen, eine AR vermutet wurde.

Zur Beurteilung der EMB wurde das standardisierte Klassifikationssystem der International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) verwendet [11,17]. Da die ISHLT Graduierung nur zelluläre Reaktionen in Betracht zieht und somit nur diagnostische Aussagen über zelluläre AR ermöglicht, haben wir in die EMB-Beurteilung zusätzlich auch das Vorhandensein und Ausmaß eventueller vaskulärer Reaktionen wie Endothelschwellung (Grad 0, 1 oder 2) oder Gefäßwandverdickung durch Proliferation (Grad 0, 1 oder 2) miteinbezogen. Bei symptomatischen Patienten mit Hinweis auf kardiale Dysfunktion, trotz nur geringer Zeichen einer zellulären AR (ISHLT 1A), wurde mit Immunofluoreszenzverfahren auch nach Hinweisen auf eine vaskuläre (humorale) AR gesucht (Nachweis von Komplement und Immunglobulinen in der mikrovaskulären Gefäßwand) [22].

### 5.3.3 Herzkatheter (HK) Untersuchungen

Nach den üblichen invasiven hämodynamischen Messungen, wurden biplane Angiogramme mit Hilfe einer biplanen Angiographieanlage (INTEGRIS/LARC System Philips) aufgenommen. Ventrikelvolumina und Ejektionsfraktionen wurden mit der biplanen Simpson-Methode bestimmt. Die angiographische Beurteilung der TVP (Einteilung der Läsionen in Typ A, B1, B2 und C) erfolgte in Anlehnung an die von Gao et al. ausgearbeiteten Kriterien [125].

Bei Patienten ohne angiographische Läsionen wurde ergänzend zur Koronarangiographie eine intravaskuläre (intrakoronare) Ultraschalluntersuchung (IVUS) mit Hilfe eines 3-3.4 F 30 MHz IVUS Katheter durchgeführt (Five 0,64 F/X Endosonics).

In Abwesenheit angiographischer Typ A, B oder C Läsionen wurde die Diagnose einer TVP dann gestellt, wenn im IVUS polyfokale oder diffuse Intimaverdickungen mit maximaler Läsion größer als Stanford Klasse I feststellbar waren [131,148]. Eine signifikante TVP wurde ausgeschlossen wenn im IVUS nicht mehr als ein Plaque (monofokale Läsion) nachweisbar war, oder wenn bei polyfokalen Läsionen die maximale Läsion nur Stanford Klasse I war. Methodologische Einzelheiten der in unserem Haus durchgeführten IVUS Untersuchungen wurden in einer anderen Arbeit eingehend beschrieben [370].



### 5.3.4. Statistische Auswertung

Zur Beurteilung der Signifikanz der Gruppenunterschiede wurden die Signifikanzen durch parametrische (ANOVA) und nichtparametrische (Kruskal-Wallis) Verfahren getestet. Für Einzelvergleiche wurde der Multiple Range Test nach Duncan verwendet. Bei Messwiederholungen wurde die Signifikanz ebenfalls durch parametrische (ANOVA) und nichtparametrische Verfahren (Wilcoxon signed rank) getestet. Die Signifikanz einer Assoziation wurde durch Kontingenz-Analyse mit dem  $\chi^2$  Tests beurteilt. Zur Klassifikation von Beobachtungen wurden sowohl die Fisher-Klassifikationsfunktionen, als auch die Diskriminationsanalyse nach dem Bayes Theorem verwendet.

Die Messergebnisse desselben Untersuchers bei kurz aufeinanderfolgender Messwiederholung (Intraobserver-Variabilität) und jene von 2 unabhängigen Untersuchern (Interobserver-Variabilität) wurden mit Hilfe der Bland-Altman und „Pearson bivariate 2-tailed“ Korrelationen verglichen.

## 5.4. Ergebnisse

Während der 24 Monate langen Untersuchungsperiode wurde die PW-TDI Wandbewegungsanalyse bei 437 erwachsenen Herzempfänger durchgeführt. Die Zahl der echokardiographischen PW-TDI Untersuchungen pro Patient schwankte zwischen 3 und 38 in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Routineuntersuchungen und der unterschiedlichen Notwendigkeit an zusätzlichen, nicht eingeplanten Untersuchungen bei klinischen Auffälligkeiten und/oder IMEG Veränderungen.

Bei insgesamt 398 dieser Herzempfänger mit Post-HTx-Zeiten zwischen 7 Tagen und 13 Jahren konnte die geplante nichtinvasive PW-TDI Untersuchung in Kombination mit einer invasiven Diagnostik (Koronardiagnostik plus EMB bei 293 Patienten, Koronardiagnostik ohne EMB bei 35 Patienten und EMB ohne Linksherzkatheter bei 70 Patienten) durchgeführt werden.

Bei 39 asymptomatischen Herzempfängern (Posttransplantationszeiten zwischen 2 Tagen und 12 Jahren) wurden lediglich PW-TDI Aufzeichnungen, ohne zusätzliche invasive Untersuchungen durchgeführt.

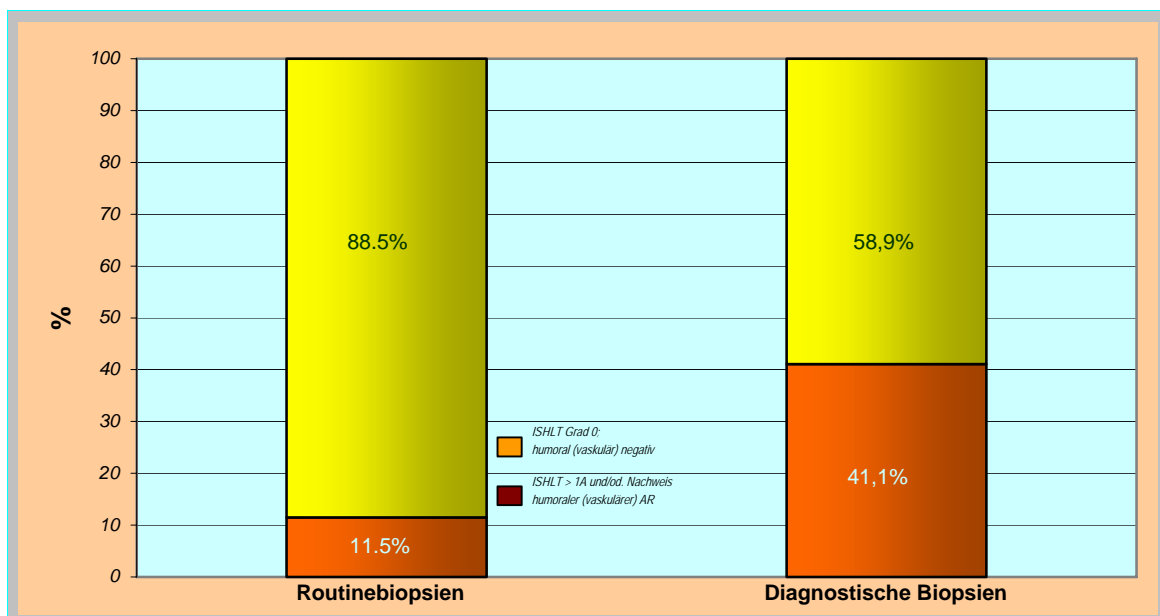
### 5.4.1. Endomyokardbiopsien

Von den bei insgesamt 363 Patienten während der Studienperiode durchgeführten 544 Endomyokardbiopsien (EMB) waren 262 (48,2%) Routinebiopsien, die größtenteils während der HK-Kontrolluntersuchungen entnommen wurden, 241 (44,3%) waren diagnostische EMB die

von Patienten mit klinischem Verdacht auf AR oder aufgrund von abstoßungsverdächtigen IMEG Veränderungen entnommen wurden und der Rest von 41 EMB (7,5%) waren Kontroll-EMB, die während oder nach Beendigung der Abstoßungstherapie entnommen wurden. Davon wurden für die Beurteilung der diagnostischen Aussagefähigkeit des PW-TDI Verfahrens nur die insgesamt 503 diagnostischen- und Routine-EMB benützt.

Die überwiegende Mehrheit (88,5%) der Routine-EMB zeigte keinerlei Hinweise auf eine akute Abstoßung (Abb. 5.2). Zelluläre Reaktionen unterschiedlichen Grades (ISHLT  $\geq$  Grad 1A) waren nur in 11,5% der Routine-EMB nachweisbar.

Bei den diagnostischen EMB zeigten mehr als die Hälfte (58,9%) Hinweise auf zelluläre Abstoßungsreaktionen  $\geq$  ISHLT Grad 1A mit oder ohne zusätzliche Hinweise auf ausgeprägte vaskuläre Reaktionen oder klare Hinweise auf eine humorale (vaskuläre) Abstoßungsreaktion.

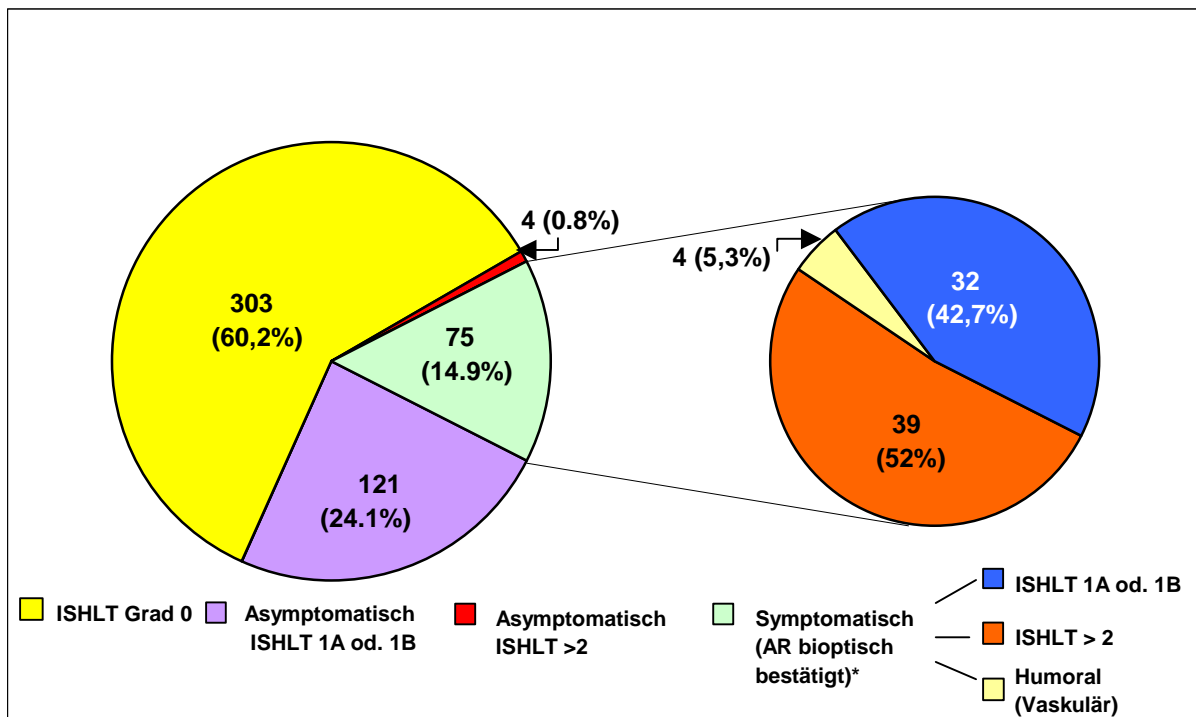


**Abbildung 5.2** Prozentueller Anteil der positiven Biopsieergebnisse bei diagnostischen Biopsien im Vergleich zu den Routinebiopsien

Von den insgesamt 503 diagnostischen-EMB und Routine-EMB waren 303 (60,24%) negativ (ISHLT Gr.0, sowie kein Nachweis wesentlicher vaskulärer Reaktionen), die übrigen 200 (39,76%) zeigten Hinweise auf zelluläre und/oder humorarme (vaskuläre) Reaktionen unterschiedlicher Intensität (Abb. 5.3).

Von den 200 biopsisch dokumentierten akuten AR wurden 75 (37,5%) als klinisch relevant eingestuft und entsprechend behandelt. Von den 75 behandlungsbedürftigen AR waren 39 (52%) histologisch relevante Grad 2, 3A und 3B Abstoßungen. Die übrigen 36 (48%) zeigten histologisch nur geringe bis leichte zelluläre Reaktionen (ISHLT Grad 1A oder 1B), wurden aber von auffälliger Klinik (Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Veränderungen und klini-

sche Symptome die durch andere Ursachen nicht zu erklären waren) begleitet und in 4 Fällen ließ sich eine relevante humorale Abstoßung nachweisen.



**Abbildung 5.3** Verteilung der Biopsieergebnisse nach ISHLT Klassifikation oder Nachweis vorwiegend humoraler Abstoßungen, sowie dem Vorhandensein einer klinischen Symptomatik bei bioptisch bestätigter Abstoßungsreaktion (insgesamt 503 diagnostische EMB und Routine EMB).  
\* als klinisch relevant eingestuft und entsprechend behandelt

#### 5.4.2. Koronarangiographien und IVUS

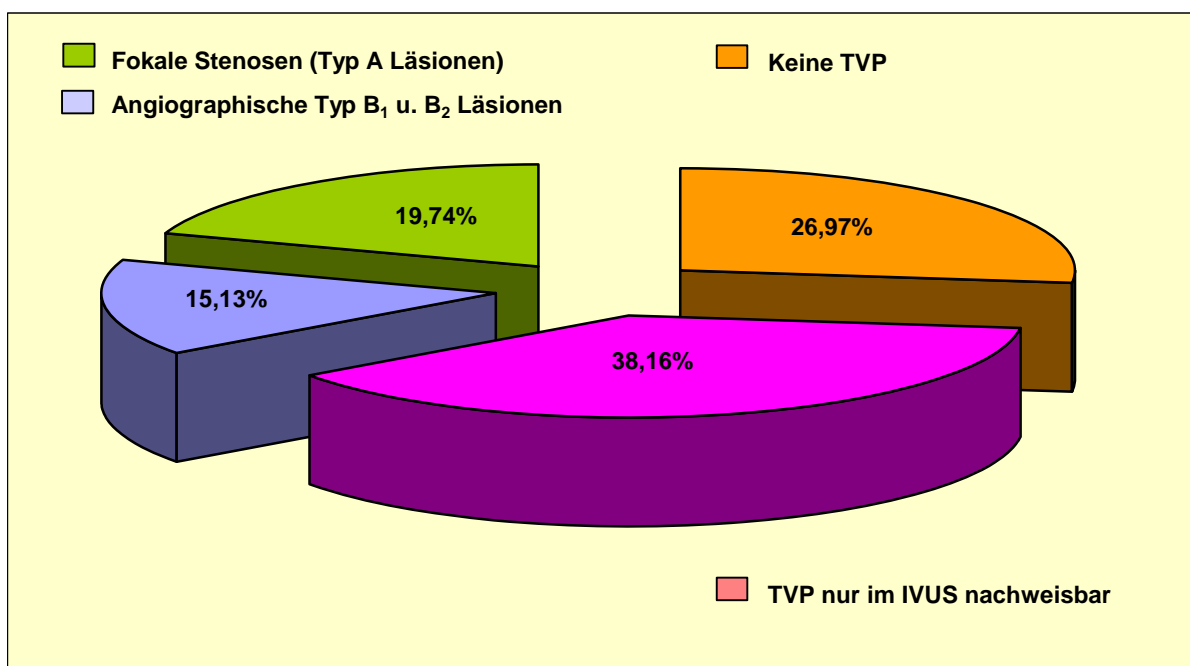
Während der Studie erfolgte eine invasive Koronardiagnostik bei 328 Herzempfängern mit Posttransplantationszeiten zwischen 4 Wochen und 13 Jahren und dabei wurden insgesamt 389 Koronarangiographien durchgeführt. Von diesen 389 HK-Untersuchungen wurden aus unterschiedlichen Gründen insgesamt 33 von der Beurteilung bezüglich Existenz und Ausmaß einer TVP ausgeschlossen. Diese Gründe waren:

- Nachweis einer akuten Abstoßung (ISHLT  $\geq$  Grad 1A) in der EMB (16 HK-Untersuchungen bei 14 Patienten),
- fehlende IVUS-Untersuchung nach Ausschluss einer angiographischen TVP (15 Untersuchungen bei 8 Patienten),
- nicht zuverlässig beurteilbare PW-TDI Aufzeichnungen (2 Patienten).

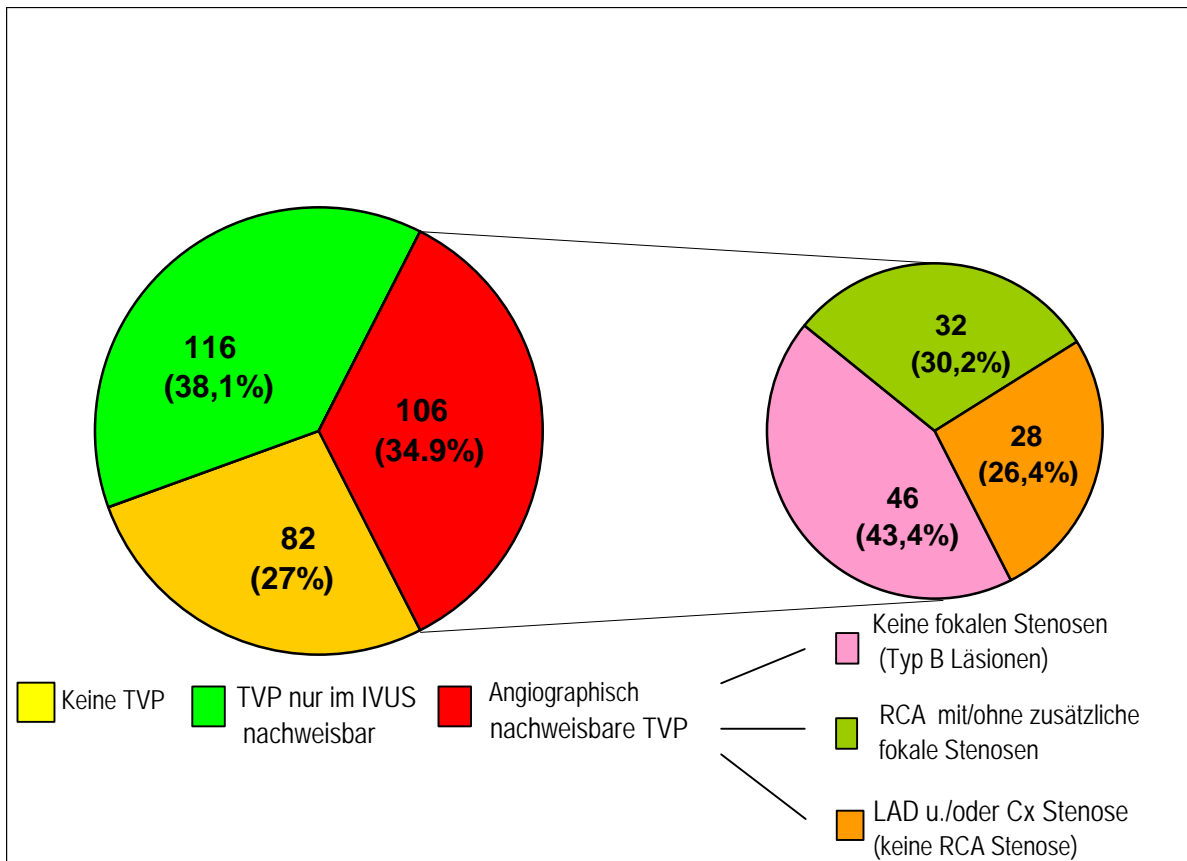
Für die Beurteilung des PW-TDI Wandbewegungsprofils in Abhängigkeit von dem Ergebnis der invasiven Koronardiagnostik wurden somit letztendlich nur 356 Herzkatheteruntersuchun-

gen von insgesamt 304 Patienten (256 Patienten mit einer HK-Untersuchung, 44 Patienten mit jeweils 2 HK-Untersuchungen und 4 Patienten mit jeweils 3 HK-Untersuchungen) verwendet. Wie aus Abbildung 5.4 und 5.5 ersichtlich ist, war eine TVP bei 222 Patienten (73% aller invasiv untersuchten Herzempfänger) nachweisbar, wobei jedoch nur bei 106 Patienten (34,9% aller invasiv untersuchten Patienten) angiographische Läsionen Typ A, B oder C dokumentiert werden konnten. Bei den übrigen 116 Patienten war die TVP nur im IVUS, in Form von polyfokaler oder diffuser Intimaverdickung mit maximalen Läsionen Stanford Klasse II, III oder IV, erkennbar.

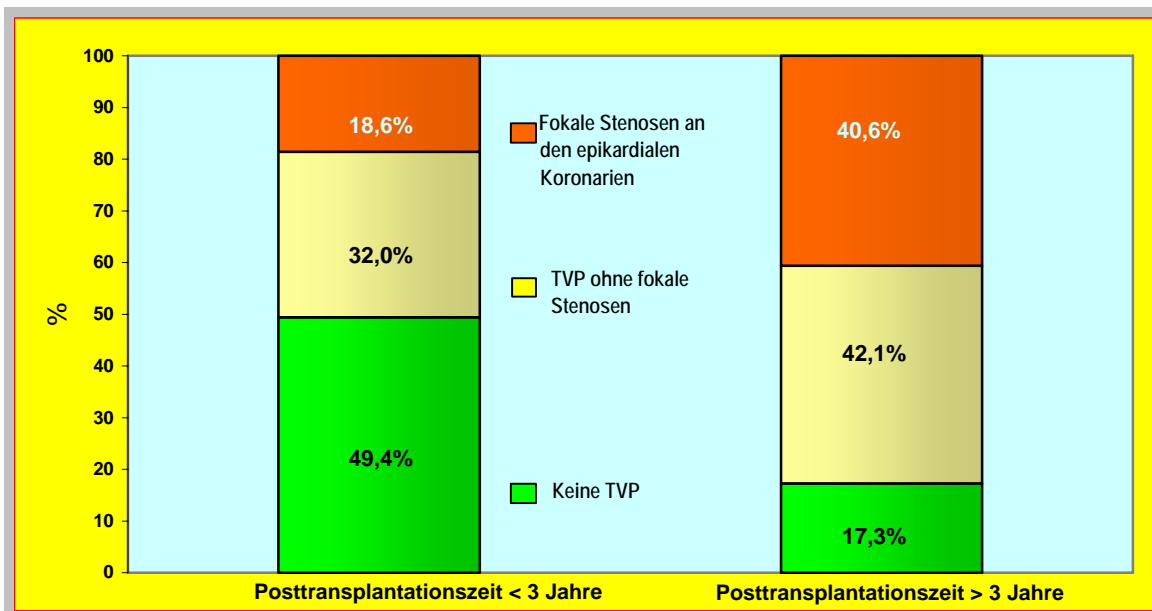
Von den 106 Herzempfängern mit angiographisch erkennbarer TVP zeigten 60 (56,6%) relevante proximale fokale Stenosen (> 50%-ge Einengung) im Bereich der großen epikardialen Kranzgefäße. Relevante fokale Koronarstenosen waren demnach bei 19,7% aller koronarangiographisch untersuchten Herzempfänger nachweisbar. Bei 4 Patienten mit fokalen Koronarstenosen an den großen epikardialen Kranzgefäßen (2 mit RCA Stenose und 2 mit LAD Stenosen) handelte es sich mit höchster Wahrscheinlichkeit um importierte, im Spenderherz bei HTx schon vorhandene Läsionen.



**Abbildung 5.4** Prozentuelle Verteilung der Koronarangiographie- und IVUS Ergebnisse bei den insgesamt 304 evaluierten Herzempfängern



**Abbildung 5.5** Ergebnisse der koronarangiographischen und IVUS Untersuchungen  
 RCA = rechte Koronararterie; LAD = „left anterior descending“ Cx = circumflex Koronararterie



**Abbildung 5.6** Prävalenz der TVP bei Herzempfängern, in Abhängigkeit von der Posttransplantationszeit

Die Prävalenz der angiographischen TVP allein (mit oder ohne Typ A Läsionen) lag bei 18,6% in der Patientengruppe mit post-HTx Zeiten von < 3 Jahren und bei 40,6% in der Gruppe derer mit post-HTx Zeiten > 3 Jahren (Abb. 5.6).

### 5.4.3. Echokardiographische Untersuchungsergebnisse

#### 5.4.3.1. Beurteilbarkeit der PW-TDI Aufzeichnungen

Eine optimale Qualität der radialen Wandbewegungsaufzeichnungen im basalen Hinterwandbereich mit Hilfe des PW-Gewebedopplers konnte bei 432 (98,9% der 437 echokardiographisch untersuchten Herzempfänger) erzielt werden. Nur bei 5 Patienten (1,1% aller untersuchten Herzempfänger) ermöglichten die PW-TDI Aufzeichnungen der radialen Hinterwandbewegung keine zuverlässige Beurteilung. Bei 3 dieser Herzempfänger mit nicht beurteilbarer radialer Wandbewegung war jedoch die PW-TDI Aufzeichnung der longitudinalen Wandbewegung im basalen Hinter- und Seitenwandbereich von guter Qualität, so dass letztendlich bei insgesamt 435 Patienten (99,5% aller untersuchten Herzempfänger) eine zuverlässige PW-TDI Wandbewegungsanalyse möglich war. Die PW-TDI Aufzeichnungen der longitudinalen Wandbewegung waren qualitätsmäßig etwas schlechter als die der PW-TDI Aufzeichnungen der radialen Wandbewegung, da nur bei 415 Patienten (95,0% der aller untersuchten Herzempfänger) diese PW-TDI Aufzeichnungen zuverlässig beurteilbar waren.

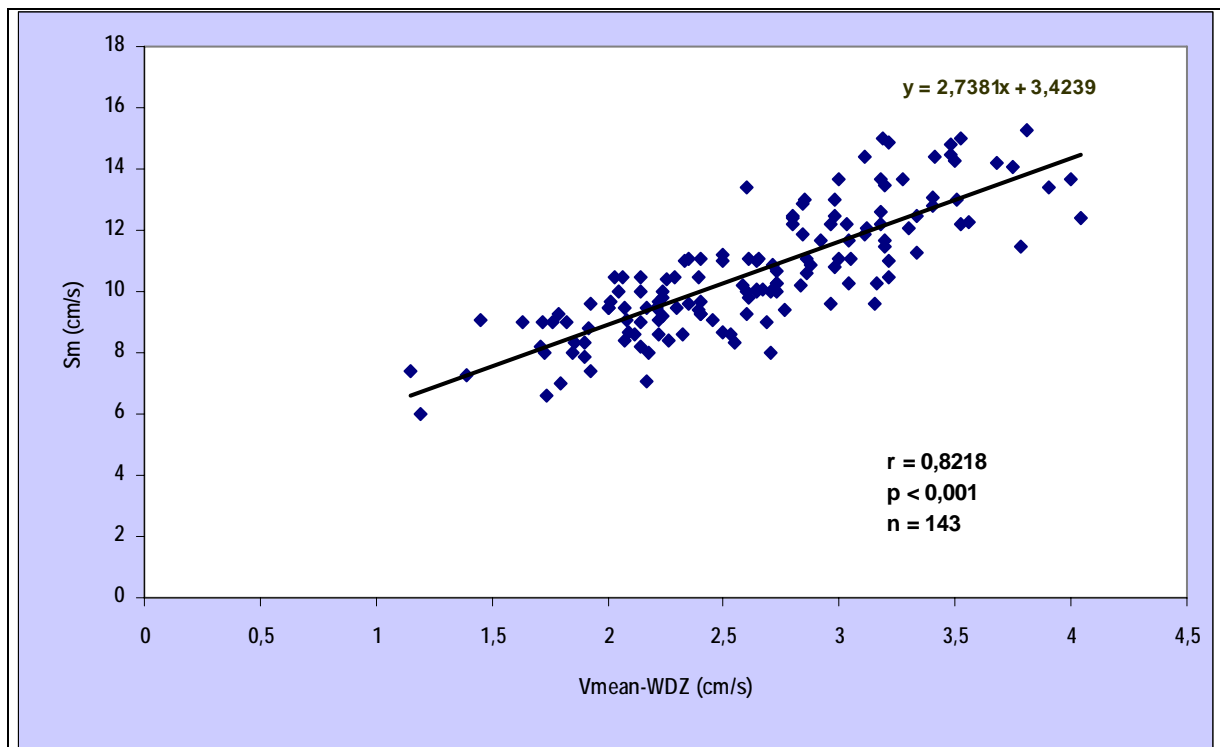
Auffällig war die Feststellung, dass die meisten transplantierten Herzen, bei denen die longitudinale Wandbewegung nicht optimal aufgezeichnet werden konnte, eine besonders ausgeprägte Translationsbewegung mit großwinkliger Abweichung von der Richtung des Ultraschallstrahls zeigten.

#### 5.4.3.2. Beziehung zwischen Wandbewegungsgeschwindigkeit und Wanddickenzunahme

Wie aus Abb. 5.7. ersichtlich ist, zeigte sich bei der Untersuchung der radialen Wandbewegung des linken Ventrikels im basalen Hinterwandbereich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,822$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen der systolischen maximalen Wandbewegungsgeschwindigkeit ( $S_m$ ) und der durchschnittlichen (mittleren) Geschwindigkeit der systolischen Wanddickenzunahme ( $V_{\text{mean-WDZ}}$ ), wobei:

$$V_{\text{mean-WDZ}} = [\text{endsystolische Wanddicke} - \text{enddiastolische Wanddicke}] / \text{Ejektionszeit}$$

Die mit dem PW-TDI gemessene systolische radiale mittlere Wandbewegungsgeschwindigkeit (velocity time integral) war bei allen untersuchten Herzempfängern größer als die mittlere Geschwindigkeit der systolischen Wanddickenzunahme ( $V_{\text{mean-WDZ}}$ ). Es konnte jedoch eine signifikante positive Korrelation zwischen der mit dem PW-TDI ermittelten mittleren systolischen radialen Wandbewegungsgeschwindigkeit und der aus der M-mode Aufzeichnung ermittelten  $V_{\text{mean-WDZ}}$  festgestellt ( $r = 0,725$ ;  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5.7** Korrelation zwischen systolischer maximaler Wandbewegungsgeschwindigkeit ( $S_m$ ) und mittlerer Geschwindigkeit der Wanddickenzunahme ( $V_{\text{mean-WDZ}}$ ) im basalen LV-Hinterwandbereich bei 143 randomisierten Patienten.

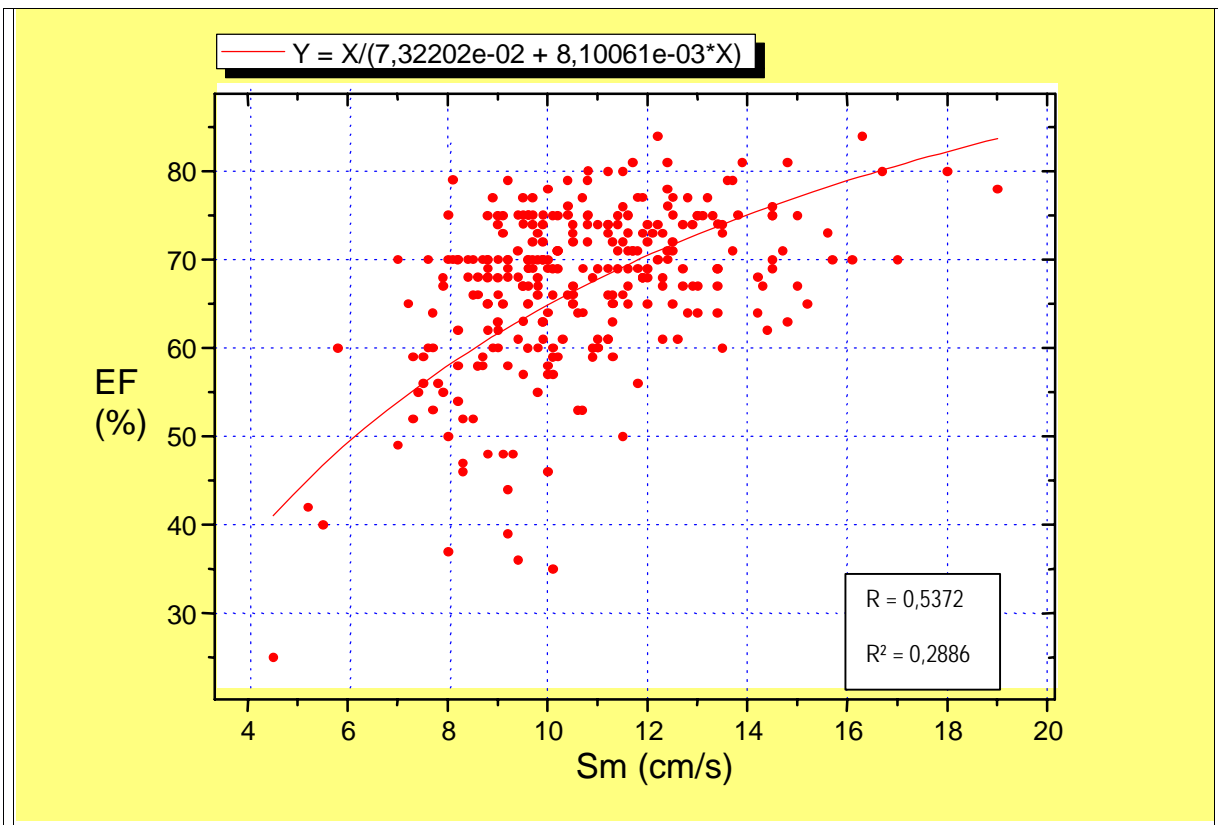
$V_{\text{mean-WDZ}}$  = mittlere Geschwindigkeit der systolischen Wanddickenzunahme = (endsystolische Wanddicke – enddiastolische Wanddicke) / Ejektionszeit

#### 5.4.3.3. Beziehung zwischen Wandgeschwindigkeit und ventrikulärer Auswurf Funktion

Zwischen der mit dem PW-TDI gemessenen systolischen radialen maximalen Wandgeschwindigkeit  $S_m$  im basalen Hinterwandbereich und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zeigte sich eine signifikante Korrelation, unabhängig davon ob die LVEF invasiv (im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung) oder echokardiographisch gemessen wurde.

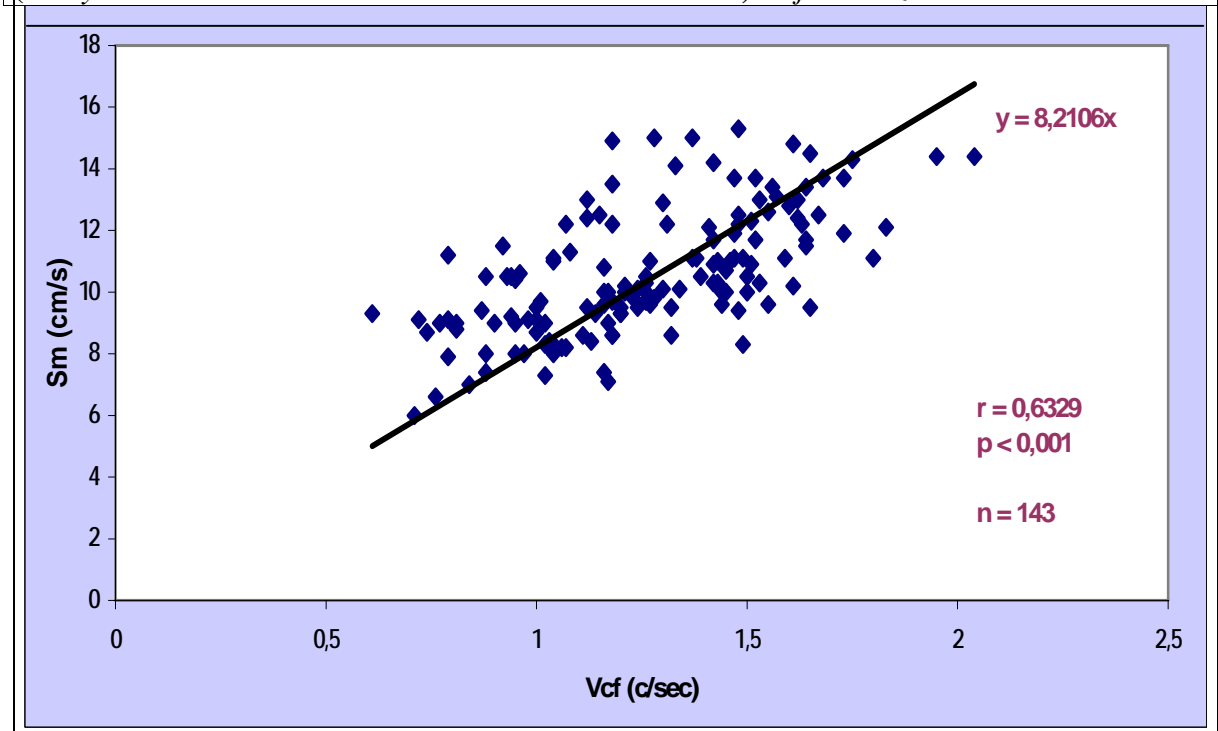
Wie aus Abb. 5.8 ersichtlich ist, stellt die hyperbolische Funktion das beste Modell für die erhobenen Daten dar ( $r = 0,54$ ;  $P < 0,001$ ). Die dargestellte Graphik der hyperbolischen Funktion weist darauf hin, dass insbesondere im normalen Wandgeschwindigkeitsbereich ( $S_m > 10$  cm/s im basalen Hinterwandbereich), ein relevanter Abfall der systolischen maximalen Wandgeschwindigkeit  $S_m$  nur von einem geringen Abfall der LVEF begleitet wird und somit, in diesem Geschwindigkeitsbereich, die systolische Wandgeschwindigkeit  $S_m$  schneller, bzw. empfindlicher als die LVEF auf eine Kontraktilitätsstörung reagiert.

Eine ebenfalls signifikante Korrelation ( $r = 0.633$ ;  $P < 0.001$ ) konnte auch zwischen der radialen maximalen systolischen Wandgeschwindigkeit  $S_m$  im basalen Hinterwandbereich und der Geschwindigkeit der zirkumferenziellen Verkürzung  $V_{\text{cf}}$  ( $V_{\text{cf}}$  = velocity of circumferential shortening = FS/ET bzw. fraktionelle Verkürzung / Ejektionszeit) festgestellt werden (Abb. 5.9).



**Abbildung 5.7** Korrelation zwischen systolischer maximaler Wandbewegungsgeschwindigkeit ( $S_m$ ) und mittlerer Geschwindigkeit der Wanddickenzunahme ( $V_{mean-WDZ}$ ) im basalen LV-Hinterwandbereich, bei 143 randomisierten Patienten.

$V_{mean-WDZ}$  = mittlere Geschwindigkeit der systolischen Wanddickenzunahme = (endsystolische Wanddicke – enddiastolische Wanddicke) / Ejektionszeit.



**Abbildung 5.9** Korrelation zwischen der linksventrikulären  $V_{cf}$  („velocity of circumferential shortening“) und der systolischen maximalen Wandbewegungsgeschwindigkeit ( $S_m$ ) im basalen LV-Hinterwandbereich.



#### 5.4.3.4. PW-TDI Wandbewegungsprofil bei abstoßungsfreien Herzempfängern

Das PW-TDI Wandbewegungsprofil bei Herzempfängern ohne akute Abstoßungsreaktion zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlicher Posttransplantationszeit (Tab. 5.1 und Abb. 5.10).

Die Abbildung 5.10A zeigt, dass die maximale frühdiastolische radiale Wandbewegungsgeschwindigkeit  $E_m$  ihren Höchstwert während der Monate 1 bis 6 nach Herztransplantation erreicht. Während des ersten postoperativen Monats, sowie nach dem 3. Posttransplantationsjahr waren die  $E_m$  Werte signifikant niedriger als während der postoperativen Monate 1 bis 6. Die frühsystolische maximale radiale Wandbewegungsgeschwindigkeit  $S_m$  erreichte bei unseren Herzempfängern den Höchstwert während des ersten postoperativen Monats und zeigte sich signifikant niedriger schon während der postoperativen Monate 1 bis 6. In allen Patientengruppen mit Posttransplantationszeiten von länger als 3 Jahren war die  $S_m$  signifikant niedriger als während der postoperativen Monate 1 bis 6.

Die Ergebnisse der seriellen PW-TDI Untersuchungen an 42 Herzempfängern (Abb. 5.10B) zeigten, dass die radiale  $E_m$  nach dem ersten post-HTx Monat bis Ende des ersten Halbjahres signifikant zunimmt ( $p < 0.0003$ ), dann aber bis Ende des ersten post-HTx Jahres relativ unverändert bleibt. Demgegenüber konnten wir einen signifikanten Abfall der  $S_m$  nach dem ersten postoperativen Monat feststellen, der sich besonders ausgeprägt 3 bis 6 Monate nach Herztransplantation zeigte und danach deutlich langsamer bis Ende des ersten Jahres nach Transplantation verlief.

Die PW-TDI Zeitparameter der radialen Wandbewegung  $T_{Em}$  und  $T_{Sm}$  zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede, sowohl zwischen Herzempfängern mit unterschiedlichen post-HTx Zeiten, als auch während serieller Untersuchungen von ein und demselben Patienten im Laufe des ersten postoperativen Jahres (Abb. 5.10A und 5.10B). Während die frühdiastolische Relaxationszeit  $T_{Em}$  signifikante Veränderungen nur während des ersten post-HTx Jahres zeigte (besonders ausgeprägter Abfall zwischen Ende des ersten post-HTx Monats und Ende des ersten Halbjahres nach HTx), konnte bei der frühsystolischen Kontraktionszeit  $T_{Sm}$  eine ständige Verlängerung nicht nur während des ersten post-HTx Jahres, sondern auch danach, zumindest bis Ende des 3. Posttransplantationsjahres festgestellt werden.

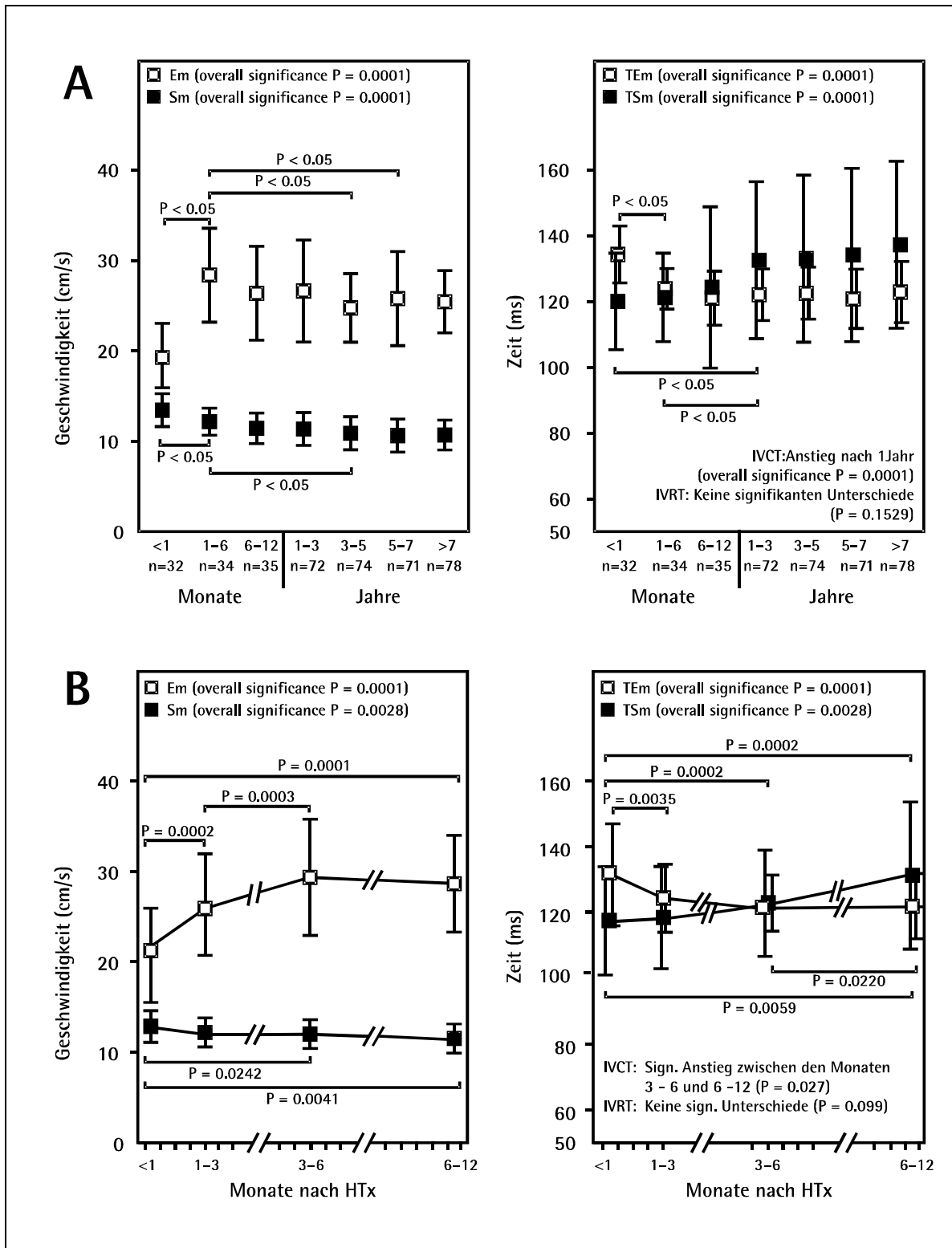
Auch die isovolumentrische Kontraktionszeit (IVCT) zeigte sich ab dem 3. postoperativen Jahr signifikant ( $p < 0,01$ ) länger als in den ersten 6 Monaten nach HTx. Demgegenüber zeigte sich die isovolumentrische Relaxationszeit (IVRT) im ersten Monat nach HTx signifikant länger als später nach einem oder mehreren Jahren nach HTx ( $p < 0,01$ ).

**Tabelle 5.1** PW-TDI Parameter bei 396 abstoßungsfreien Herzempfängern\* in Abhängigkeit von der Posttransplantationszeit

Post-HTx Zeit <sup>†</sup>	Systolische Parameter (Mittelwert ±SD)				Diastolische Parameter (Mittelwert ±SD)			
	Sm (cm/s)	IVCT (ms)	TSm (ms)	Sm/TSm (cm/s <sup>2</sup> )	Em (cm/s)	IVRT (ms)	TEm (ms)	Sm/TEm (cm/sc <sup>2</sup> )
Monate < 1 (n = 32)	13.44±2.19	44.43±8.40	119.96±14.63	115.25±27.80	19.27±3.45	70.39±7.40	134.29±9.97	149.57±34.01
Monate 1–6 (n = 34)	12.18±1.47	43.11±6.15	121.19±13.44	102.30±16.69	28.36±5.82	66.19±5.04	123.85±7.19	230.05±51.86
Monate 6–12 (n = 35)	11.43±2.02	46.22±9.35	124.26±22.10	96.56±28.36	26.34±5.86	68.15±4.92	121.00±9.37	220.78±58.72
Jahre 1–3 (n = 72)	11.36±2.14	48.08±9.63	132.53±21.20	89.98±29.35	26.60±5.96	66.53±7.76	122.03±9.11	221.15±58.97
Jahre 3–5 (n = 74)	10.88±2.09	49.89±8.56	133.01±22.58	84.62±23.44	24.74±4.82	66.38±7.10	122.51±9.10	203.41±44.83
Jahre 5–7 (n = 71)	10.63±2.18	49.42±9.12	134.14±23.43	82.70±27.20	25.76±5.83	67.16±7.27	120.80±10.66	217.52±57.12
Jahre > 7 (n = 78)	10.69±2.12	52.34±11.22	137.22±21.53	81.07±25.74	25.41±4.64	66.81±7.85	122.84±10.82	210.13±46.01

\* Bei 363 (91,7%) wurde das Fehlen einer AR bioptisch bestätigt, die übrigen 33 Patienten (8,3%) waren asymptotisch und das IMEG war unauffällig.

† Entsprechend der post-HTx Zeit bei der Erstuntersuchung, wurde jeder Patient nur jeweils einer Gruppe zugeordnet. Wiederholte Messungen wurden nur dann in Betracht gezogen, wenn sie noch im Rahmen der für die jeweilige Gruppe festgelegte Zeitspanne durchgeführt wurden.



**Abbildung 5.10** Einfluss der Posttransplantationszeit auf die PW-TDI Geschwindigkeits- und Zeitparameter bei abstoßungsfreien Herzempfängern.

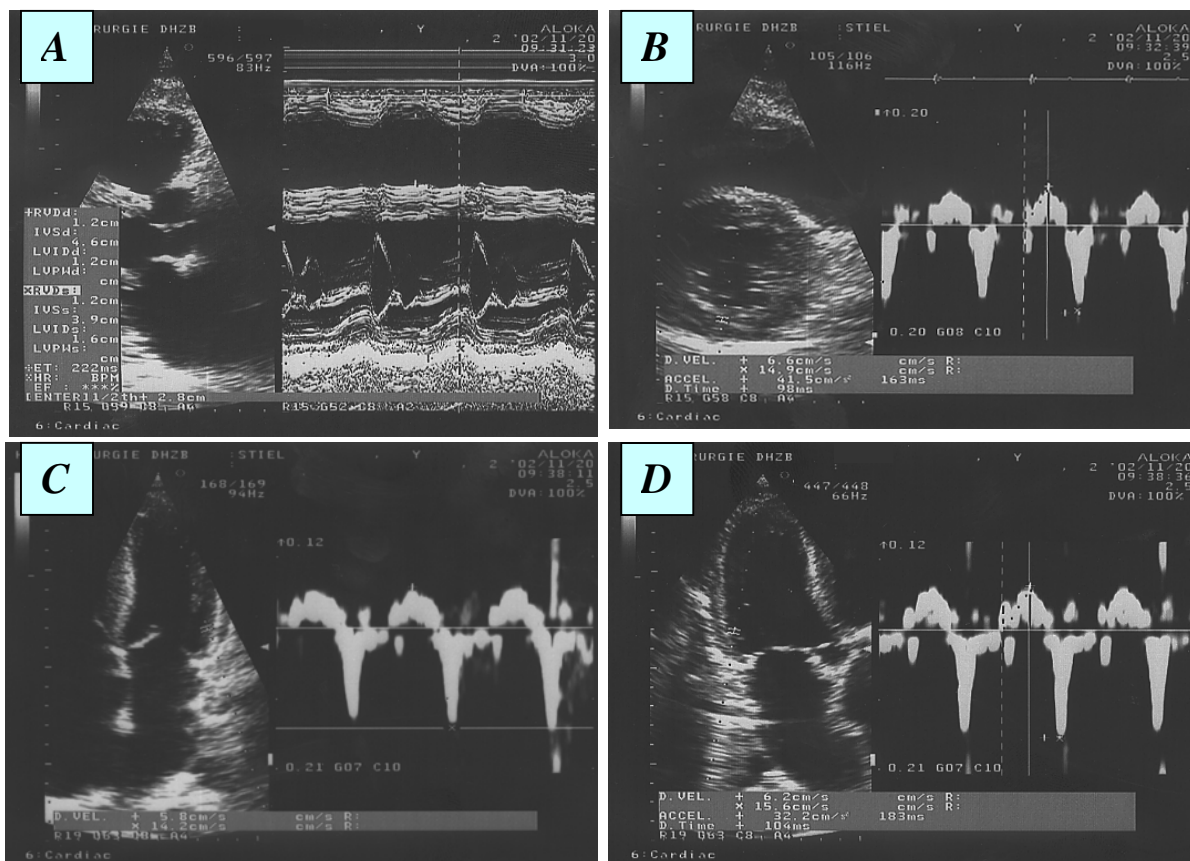
**A.** Mittelwerte der untersuchten PW-TDI Parameter bei 396 Herzempfängern, eingeteilt in 7 Gruppen mit unterschiedlichen Posttransplantationszeiten.

**B.** Zeitlicher Verlauf der PW-TDI Parameter während des ersten post-HTx Jahres (serielle PW-TDI Untersuchungen an 42 Patienten)

Insgesamt zeigte der Verlauf der PW-TDI Parameter bei abstoßungsfreien Herzempfängern, dass in der frühen postoperativen Periode alle untersuchten systolischen und diastolischen Parameter signifikanten Veränderungen unterworfen sind, während im späteren Verlauf signifikante Veränderungen vorwiegend bei systolischen Parametern auftreten. Wurden jedoch die Patienten mit angiographischer TVP nicht miteinbezogen, war zwischen den PW-TDI Parametern von langzeittransplantierten Herzempfängern (> 3 Jahre post-HTx Zeit) und denen von Herzempfängern mit post-HTx Zeiten von 1-3 Jahren kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar.

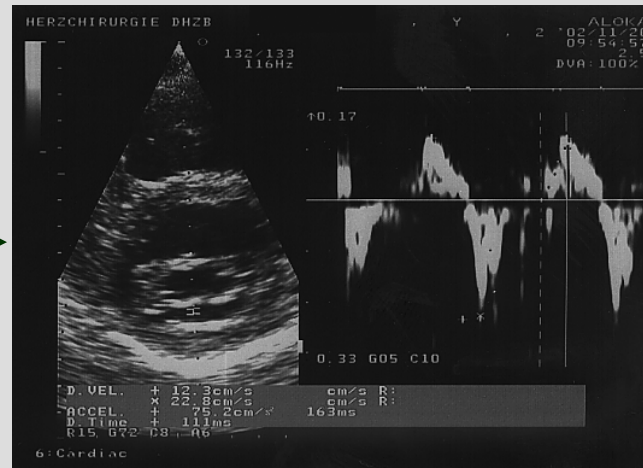
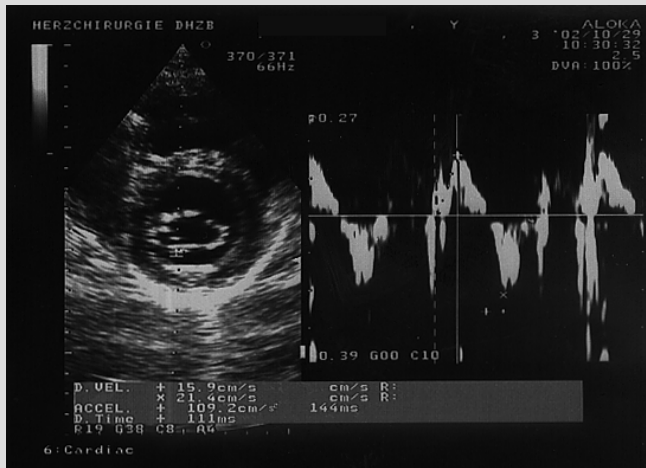
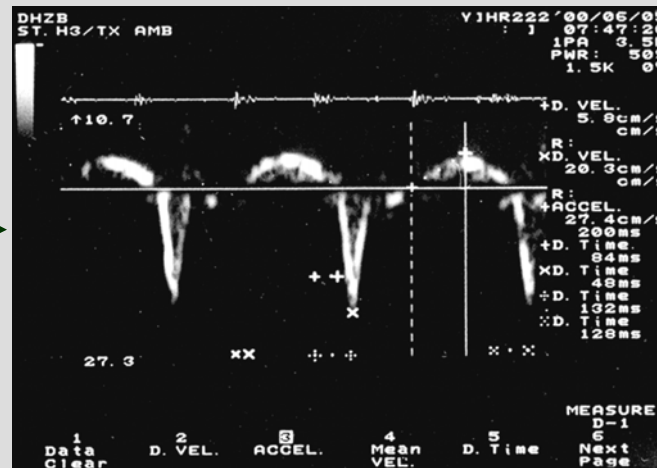
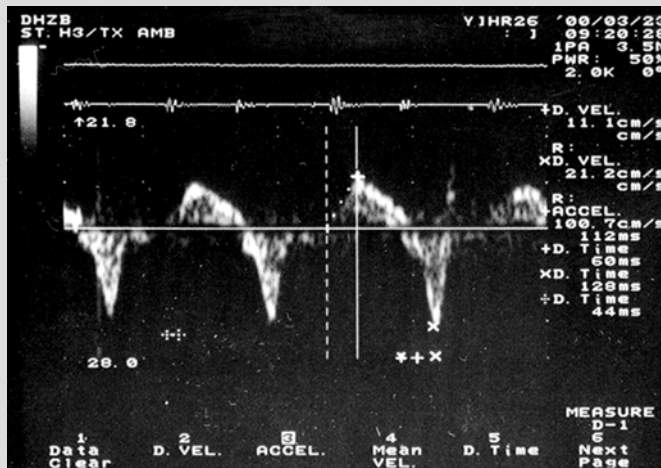
#### 5.4.3.5. PW-TDI Wandbewegungsprofil bei akuter Abstoßungsreaktion

Patienten mit AR zeigten ähnliche PW-TDI Parameteränderungen, unabhängig davon ob die radiale oder longitudinale Wandbewegung untersucht wurde (Abb. 5.11).



**Abbildung 5.11** Echokardiographische Bilder eines symptomatischen Patienten mit immunhistochemisch nachgewiesener humoraler AR, nachdem die konventionelle Histologie nur eine leichte zelluläre AR (ISHLT Grad 1A) erkennen ließ. Die radiale ( $S_m = 6,6 \text{ cm/s}$ ) und longitudinale systolische Wandgeschwindigkeit ( $S_m = 6,2 \text{ cm/s}$ ) im basalen Hinterwandbereich (B u. C), sowie die longitudinale systolische Wandgeschwindigkeit ( $S_m = 5,8 \text{ cm/s}$ ) im basalen Seitenwandbereich (D) sind um >40% niedriger als der Normalwert.

Wie in Abb. 5.12 und 5.13 gezeigt, entsprach das Ausmaß der PW-TDI Parameteränderungen nicht immer dem durch konventionelle Histologie bestimmten Schweregrad (ISHLT-Klassifikation) der AR.

**A****ISHLT 3A**Post-HTx Zeit:  
7 WochenSm ↓ (-22.6%)  
Sm/TSm ↓ (-30.1%)**B****ISHLT 3A**Post-HTx Zeit:  
7 JahreSm ↓ (-47.7%)  
Sm/TSm ↓ (-82.8%)**Abb. 5.12** PW-TDI Parameteränderungen bei akuter Abstoßungsreaktion.**A und B:** Unterschiedliches Ausmaß der funktionellen Änderungen bei zwei verschiedenen Patienten mit histologisch identischem (ISHLT 3A) Schweregrad der AR.

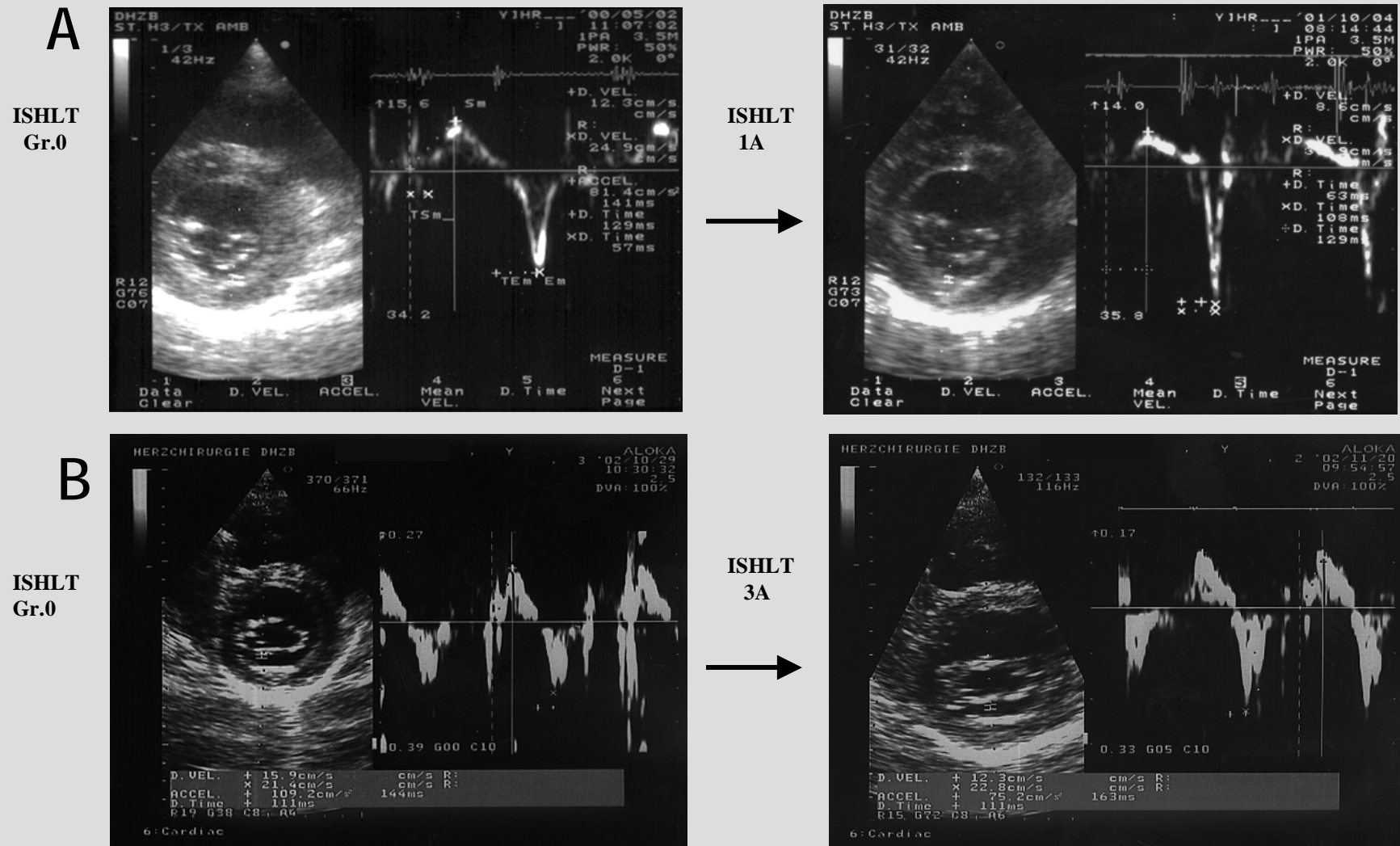


Abb. 5.13. Ähnliche systolische PW-TDI Parameteränderungen bei akuter AR ISHLT Grad 3A und ISHLT 1A begleitet von relevanter klinischer Symptomatik

A: Akute Abstoßung ISHLT 1A + vasculäre Reaction (symptomatisch): Sm Abfall -30%, Sm/TSm Abfall -18%

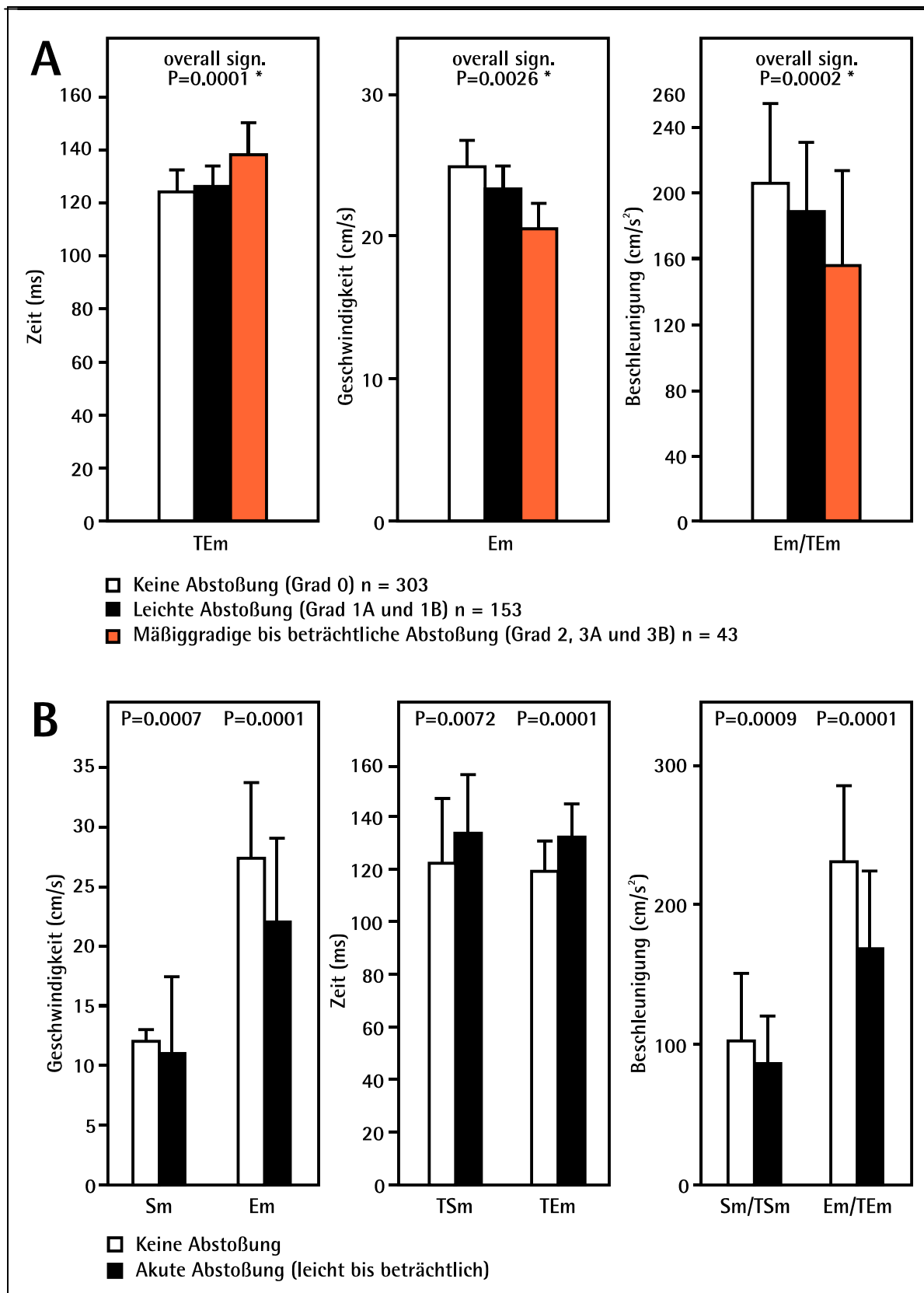
B: Akute Abstoßung ISHLT 3A (asymptomatisch): Sm Abfall -23%, Sm/TSm Abfall -31%

**Tabelle 5.2** Echokardiographische Parameter bei seriell untersuchten Herzempfängern mit histologisch gesicherter akuter AR

AR Schweregrad (ISHLT-Klass.)	Zeitpunkt der Untersuchung	LVEF (%) (Mittel ±SD)	Flow Doppler (Mittel ±SD)		Pulsed-wave TDI Parameter (Mittel ±SD)			
			IVRT (ms)	PHT (ms)	Sm (cm/s)	TSm (ms)	Em (cm/s)	TEm (ms)
Grad < 2*	Vor AR	63.68 ± 7.67	79.88 ± 8.53	51.82 ± 5.93	12.10 ± 2.37	125.01 ± 20.37	26.25 ± 5.86	120.95 ± 10.36
	Während AR	63.02 ± 8.82	78.28 ± 9.32	50.39 ± 5.77	10.98 ± 2.46	136.67 ± 23.89 <sup>§</sup>	21.26 ± 4.70 <sup>§</sup>	131.93 ± 15.39 <sup>§</sup>
Grad ≥ 2 <sup>†</sup>	Vor AR	62.88 ± 8.55	78.88 ± 8.88	50.97 ± 6.20	12.03 ± 2.51	126.81 ± 21.22	27.05 ± 6.75	120.52 ± 10.68
	Während AR	60.63 ± 10.22	68.04 ± 9.95 <sup>§</sup>	46.01 ± 6.70	10.19 ± 2.69 <sup>§</sup>	139.80 ± 25.64 <sup>§</sup>	22.22 ± 7.34 <sup>§</sup>	131.02 ± 12.18 <sup>§</sup>
Grad ≥ 1A <sup>‡</sup>	Vor AR	63.18 ± 7.55	80.68 ± 8.75	51.98 ± 6.14	12.20 ± 2.45	125.67 ± 21.87	27.00 ± 6.55	121.12 ± 11.08
	Während AR	60.59 ± 10.28	67.81 ± 10.28 <sup>§</sup>	43.04 ± 7.33 <sup>§</sup>	10.02 ± 2.58 <sup>§</sup>	142.18 ± 26.51 <sup>§</sup>	22.04 ± 7.66 <sup>§</sup>	132.11 ± 14.67 <sup>§</sup>

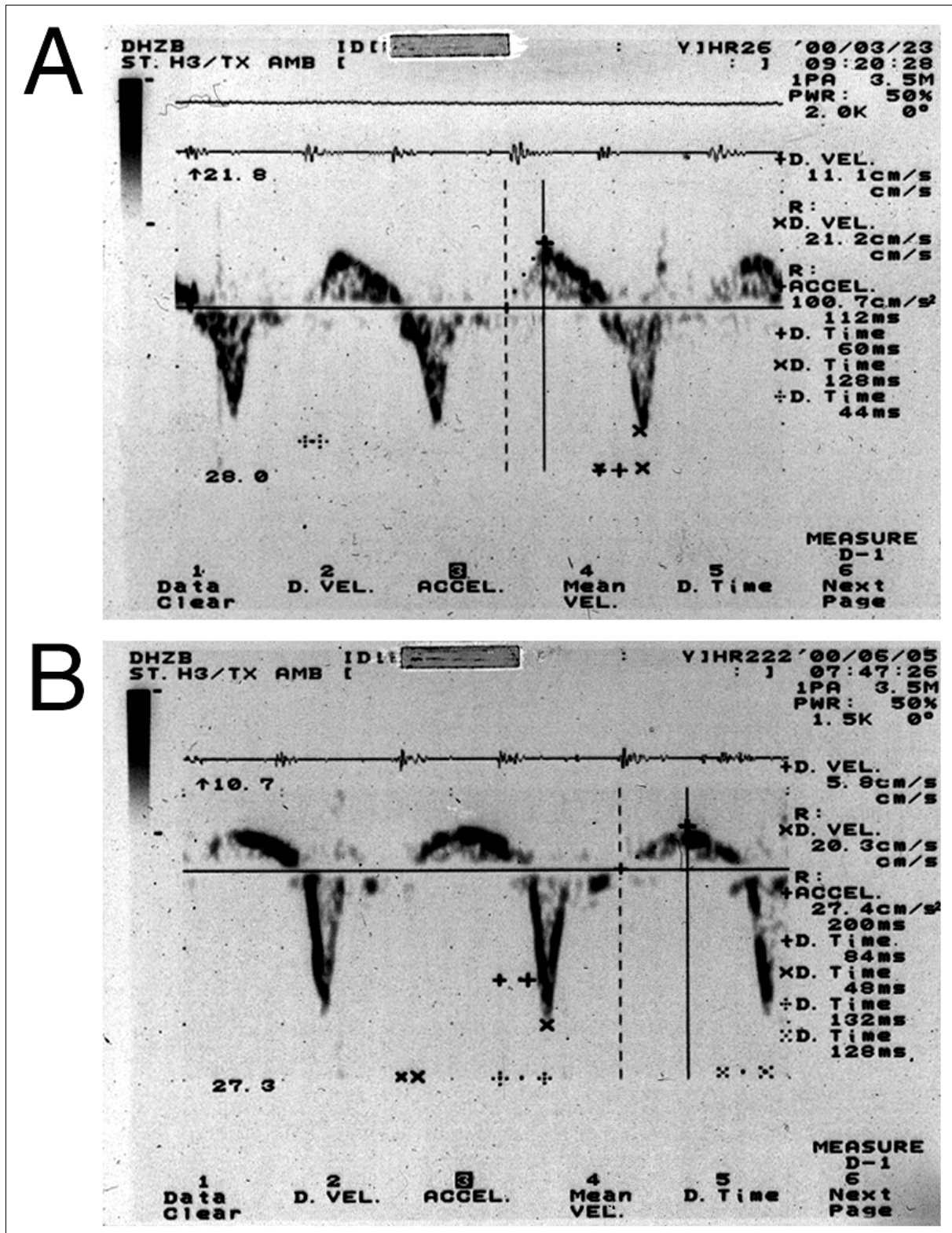
\*1A und 1B (n = 118); <sup>†</sup> 2, 3A and 3B (n = 33); <sup>‡</sup> alle 2, 3A and 3B plus die klinisch relevanten (symptomatischen) 1A und 1B (n = 62)

<sup>§</sup> Signifikante Unterschiede (P < 0.05) im Vergleich zum abstoßungsfreien Zustand



**Abbildung 5.14** PW-TDI Parameter (radiale Wandbewegungsanalyse) bei akuter AR.  
**A.** Vergleich zwischen unterschiedlichen Patientengruppen. (\* keine signifikanten Differenzen zwischen Patienten ohne Abstoßung und jenen mit leichter Abstoßung 1A oder 1B)  
**B.** Serielle Untersuchungen an 151 Patienten

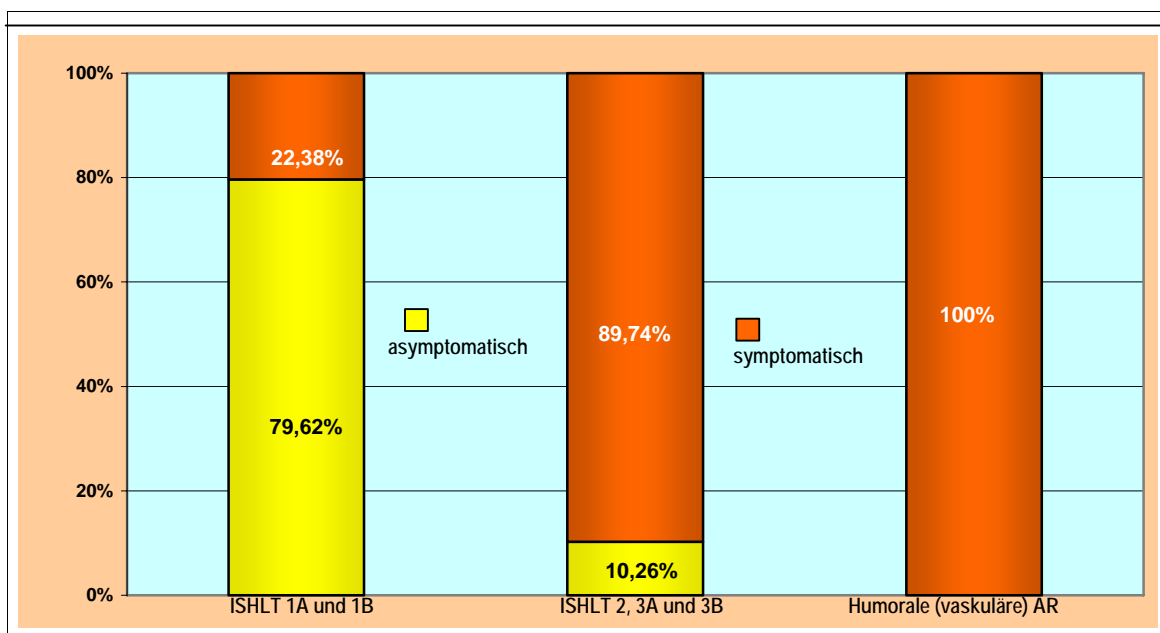




*Abbildung 5.15 PW-TDI (radiale Wandbewegungsanalyse), vor (A) und während (B) einer akuten zellulären AR ISHLT Grad 3A, bei einem Herzempfänger mit einer Posttransplantationszeit von 7 Jahren. Auffällig ist der massive Abfall der  $S_m$  (um 48%) und der  $S_m/T_s$  (um 73%).*

Ein Vergleich der PW-TDI Aufzeichnungen von Patienten ohne histologischen Hinweis auf AR (ISHLT Grad 0) mit denen von Patienten mit bioptisch bestätigter AR (Abb. 5.14A) zeigte signifikante Unterschiede nur bei den diastolischen Parametern von Patienten mit bioptisch relevanter

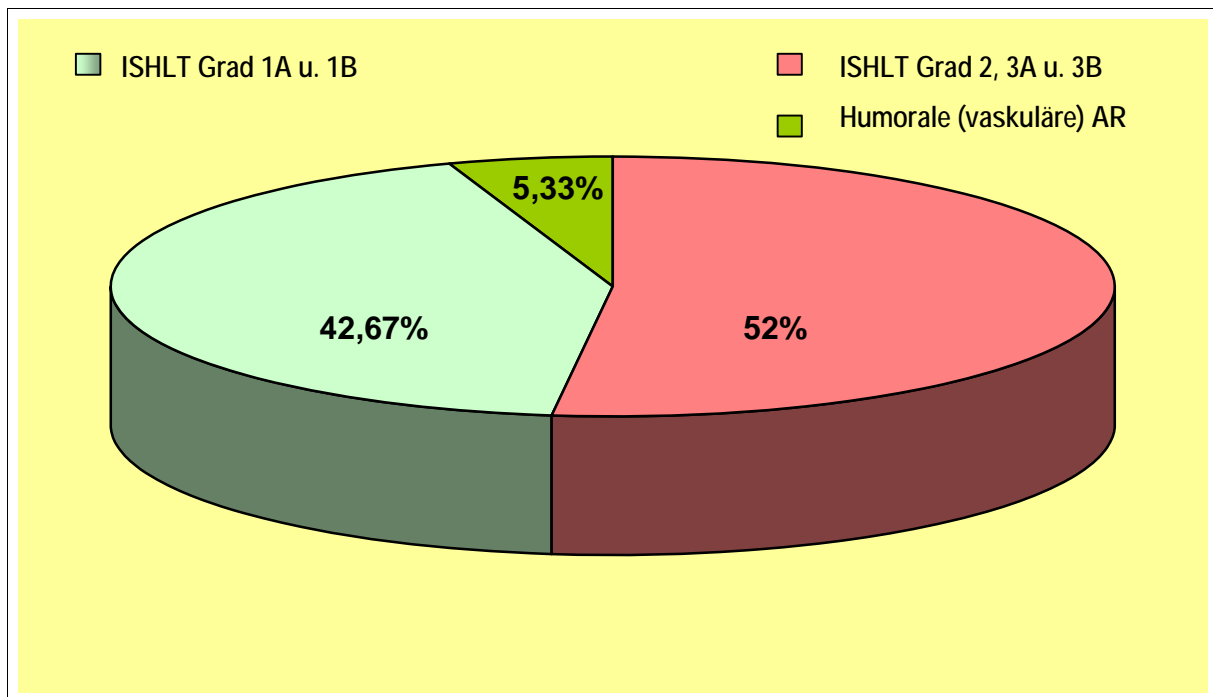
AR (ISHLT Grad  $\geq 2$ ). Im Vergleich zu den abstoßungsfreien Patienten war bei denen mit relevanter zellulärer AR die frühdiastolische Relaxationszeit (TE<sub>m</sub>) länger und die maximale diastolische Wandgeschwindigkeit (Em) kleiner. Wurden jedoch die PW-TDI Parameter desselben Patienten von vor und während der AR verglichen, zeigten auch die systolischen Geschwindigkeits- und Zeitparameter signifikante Veränderungen ( $p < 0.01$ ) bei Patienten mit positiven EMB Befunden (ISHLT  $\geq 1A$ ), obwohl die histologisch wenig relevanten Reaktionen ISHLT Grad 1A und 1B die Mehrheit aller positiven EMB (76,8%) ausmachten (Tab. 5.2, Abb. 5.14B). Abbildung 5.15 zeigt ein Beispiel von PW-TDI Aufzeichnungen eines Herzempfängers die vor und während einer klinisch manifesten ISHLT Grad 3A Abstoßung gemacht wurden.



**Abb. 5.16** Prozentuelle Verteilung der histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen. in Abhängigkeit von histologischem und klinischem Bild.

Wie schon erwähnt, wurden nur 75 (37,5%) der 200 bioptisch dokumentierten zellulären ISHLT  $\geq 1A$  und/oder humoralen (vaskulären) Abstoßungsreaktionen als klinisch relevant angesehen und dementsprechend behandelt. Von diesen 75 behandlungsbedürftigen akuten AR waren nur 39 (52%) relevante zelluläre Abstoßungen Grad 2, 3A und 3B. Die übrigen 36 (48%) zeigten nur minimale bis leichte zelluläre Reaktionen, eingestuft als ISHLT Grad 1A oder 1B, wurden aber von bedeutsamen klinischen Veränderungen (Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Veränderungen und klinische Symptome die durch andere Ursachen nicht erklärbar waren) begleitet.

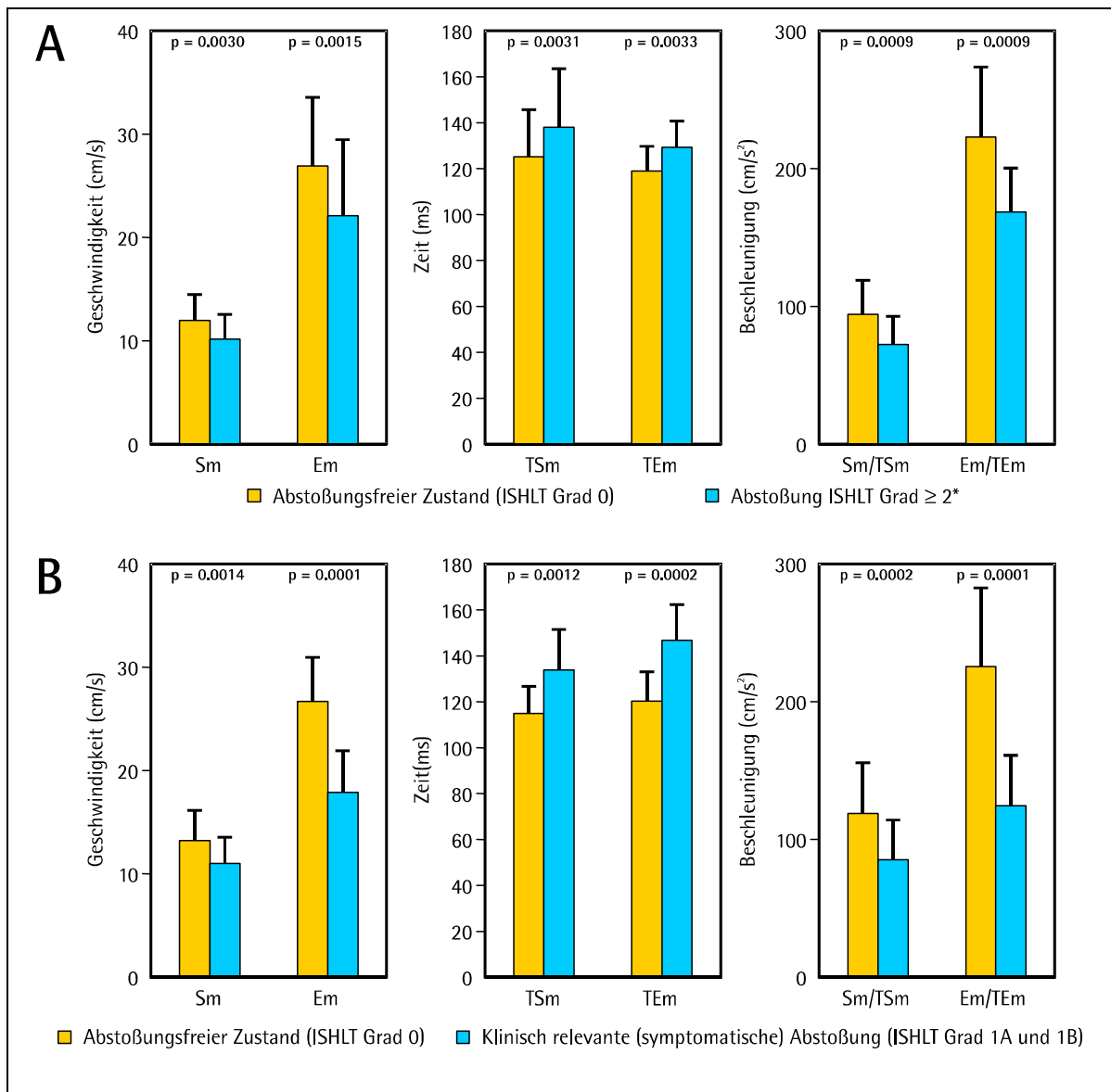
Abb. 5.16 zeigt die prozentuelle Verteilung der histologisch gesicherten AR nach morphologischem und klinischem Schweregrad und in Abb. 5.17 wird die Verteilung der Abstoßungsreaktionen nach der von uns erachteten (klinischen) Therapienotwendigkeit dargestellt.



**Abb. 5.17** Histologische Verteilung der behandelten Abstoßungsreaktionen

Die 36 Patienten mit histologisch (zellulär) geringen, jedoch klinisch relevanten AR zeigten, ähnlich wie die Patienten mit histologisch relevanten AR (ISHLT  $\geq$  Grad 2), signifikante Veränderungen bei allen PW-TDI Parametern (Abb. 5.18 A und B). Die Größenordnung dieser Veränderungen entsprach jener, die bei den Patienten mit histologisch relevanten zellulären AR (ISHLT  $\geq$  Grad 2) dokumentiert wurde (Abb.5.19). Das Ausmaß der PW-TDI Veränderungen während histologisch leichter zellulärer Abstoßungen ISHLT 1A und 1B zeigte deutliche Unterschiede zwischen klinisch asymptomatischen und symptomatischen Patienten (Abb. 5.20). Bei 65 (86,7%) der therapierten AR waren die PW-TDI Veränderungen  $64,3 \pm 23,5$  Stunden nach Therapiebeginn vollständig rückläufig (Beispiel Abb. 5.21). Bei 10 Patienten, alle mit post-HTx Zeiten von  $> 3$  Jahren, erholten sich die PW-TDI Parameter unvollständig und verblieben weiter im pathologischen Bereich, trotz Normalisierung der LVEF bei 8 dieser 10 Patienten. Einer dieser Patienten, mit nur geringer zellulärer Reaktion Grad 1A, jedoch mit Zeichen einer vorwiegend vaskulären (humoralen) AR (intensive Gefäßreaktionen, plus Nachweis von Immunglobulinen und Komplement in der Gefäßwand) verstarb 48 Stunden nach Aufnahme an therapie-refraktärem Linksherzversagen. Die PW-TDI Untersuchung bei Aufnahme zeigte einen  $> 50\%$  Abfall der Sm von  $10,8/\text{cm/s}$  auf  $5,2 \text{ cm/s}$  und nachfolgende Kontrolluntersuchungen zeigten keine Besserung. Die PW-TDI Wandbewegungsanalyse zeigte unterschiedliche Veränderungen bei früh- und spätpostoperativen Abstoßungsreaktionen. Während des ersten post-HTx Jahres wurden 98% aller klinisch relevanten akuten AR von relevanten Veränderungen

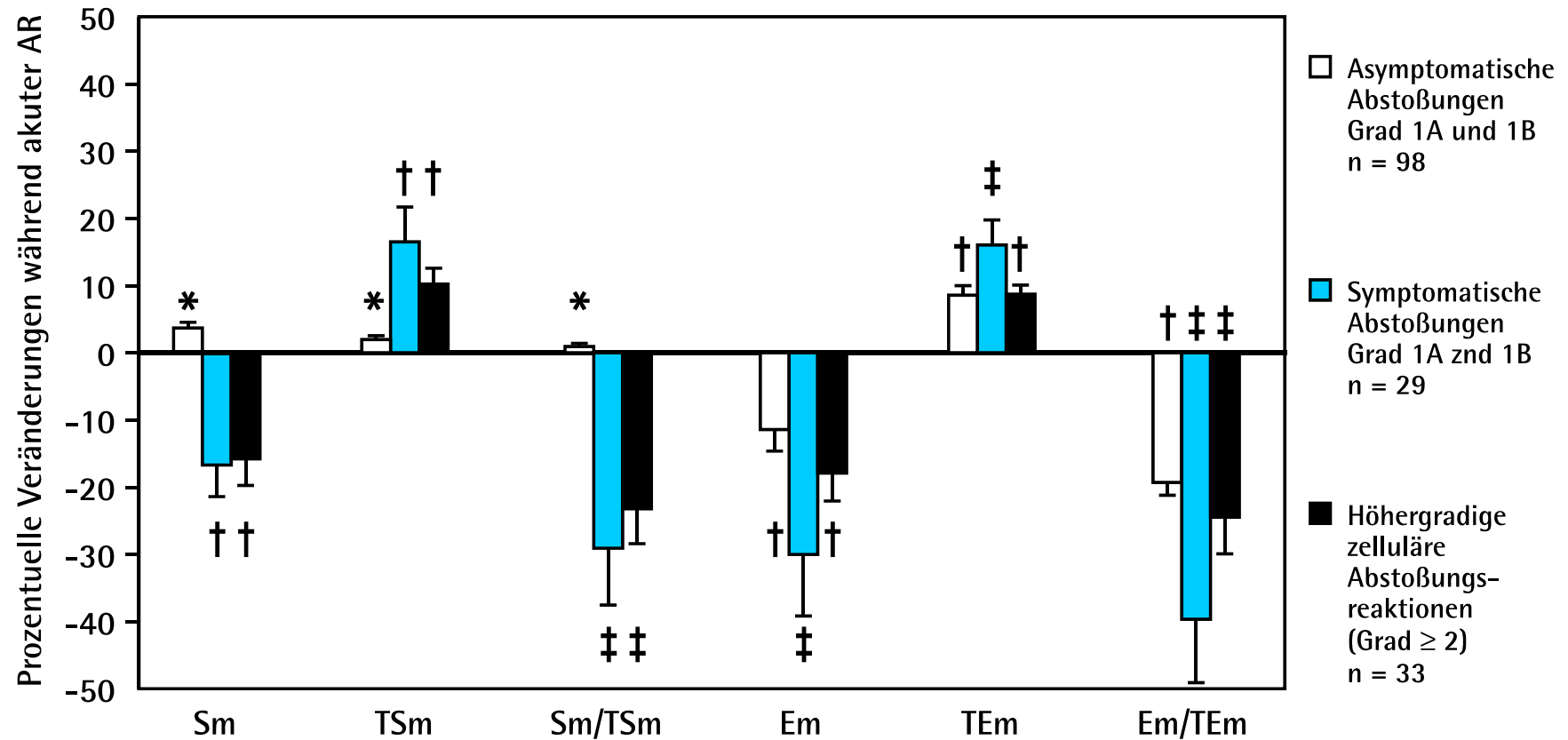
der diastolischen Parameter begleitet und nur 88% dieser Patienten zeigten relevante Veränderungen der systolischen Parameter. Bei den nach dem 2. postoperativen Jahr aufgetretenen klinisch relevanten Abstoßungen waren relevante Veränderungen der diastolischen PW-TDI Parameter nur noch in 83% der Fälle nachweisbar, dafür aber waren systolische PW-TDI Parameteränderungen wesentlich häufiger und konnten in 96% der Fälle nachgewiesen werden.



**Abb. 5.18** PW-TDI Parameteränderungen (radiale Wandbewegungsanalyse) bei seriell untersuchten Herzempfängern mit akuter AR.

**A.** Parameteränderungen bei Patienten mit histologisch relevanten AR.

**B.** Parameteränderungen bei Herzempfängern mit klinisch manifesten Abstoßungsreaktionen ISHLT Grad 1A und 1B.

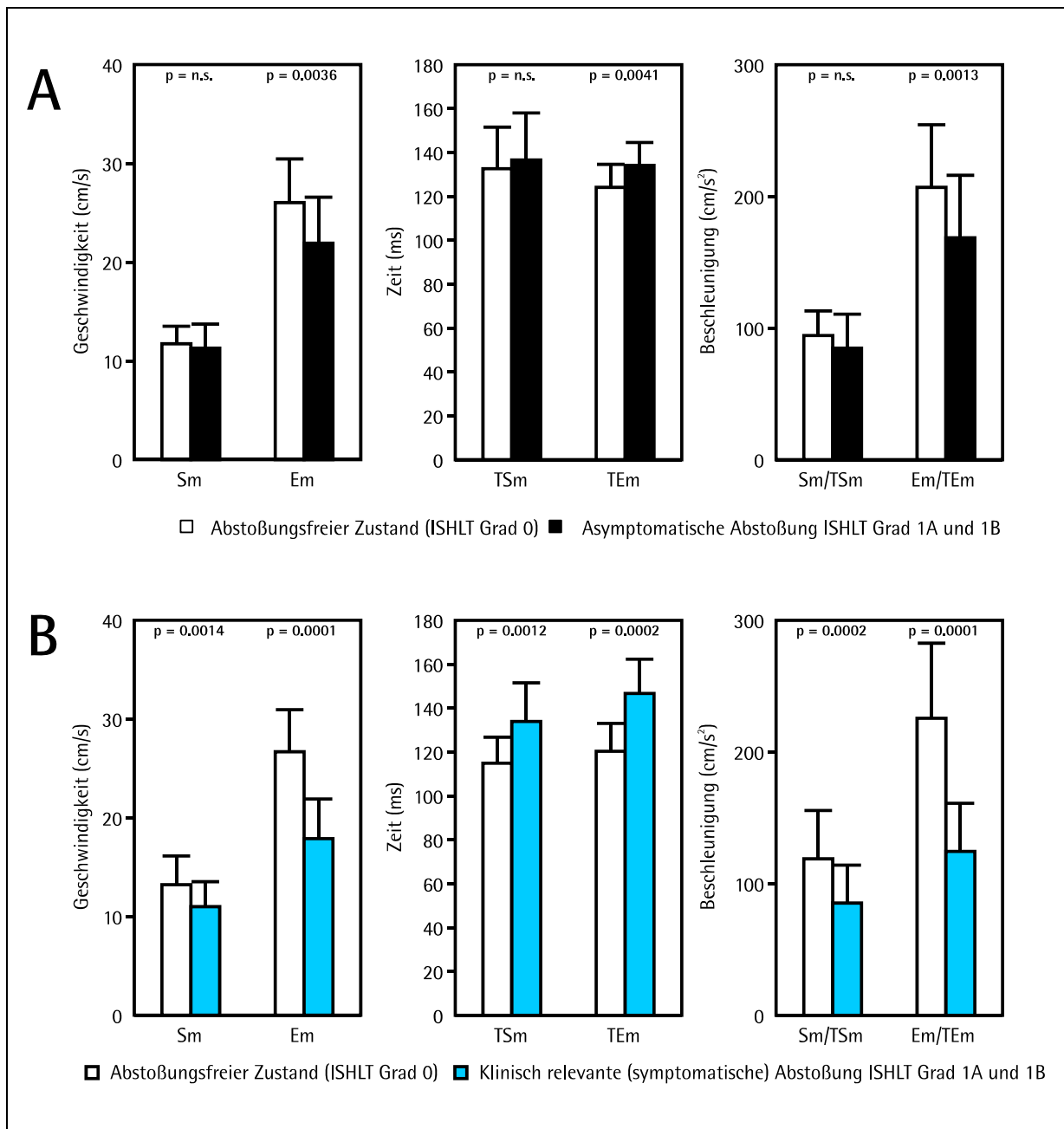


**Abb. 5.19.** Prozentuelle Veränderungen einzelner PW-TDI Parameter bei akuter AR in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik und/oder morphologischem Schweregrad

\* nicht signifikant

†  $P < 0,01$

††  $P < 0,001$



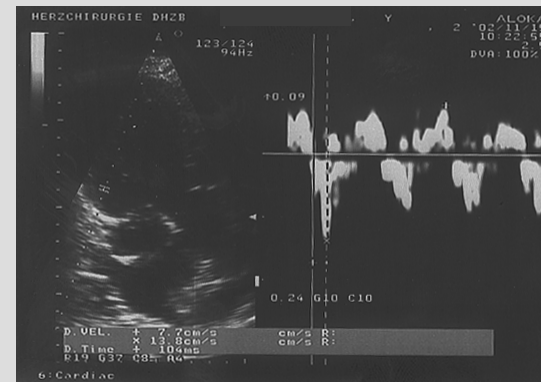
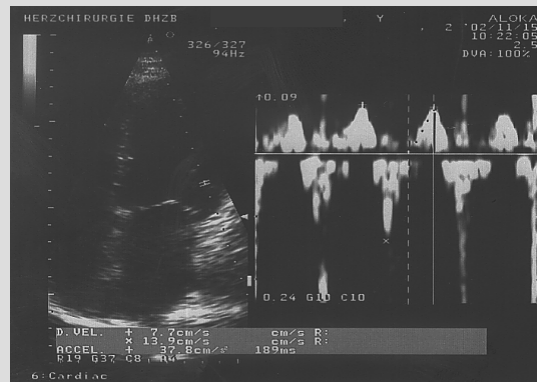
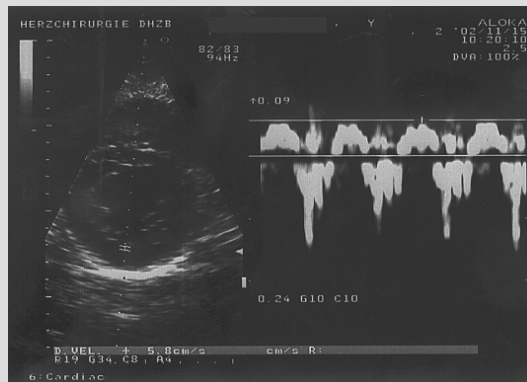
**Abb.5.20.** PW-TDI Parameteränderungen bei Patienten mit histologisch leichten Abstoßungsreaktionen (ISHLT Grad 1A oder 1B).

A: Asymptomatische Patienten

B: Symptomatische Patienten (keine andere Ursache als AR als Erklärung für die klinischen Symptome)

Bei der Untersuchung der radialen Wandbewegung fanden wir für die diastolischen PW-TDI Parameteränderungen (TE<sub>m</sub> Verlängerung; Em oder Em/TE<sub>m</sub> Abfall) eine Sensitivität von 90-92% und einen negativ prädiktiven Wert von über 97% für eine bioptisch nachweisbare AR. Bei den systolischen Parametern zeigte eine 10%-ge Veränderung (Sm oder Sm/TSm Abfall bzw. TSm Verlängerung) eine Sensitivität von 83-88% und einen negativ prädiktiven Wert von über

A



B

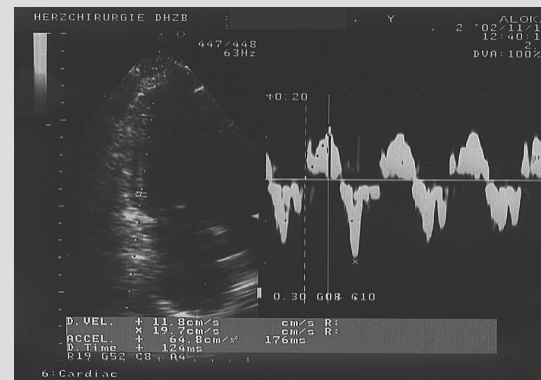
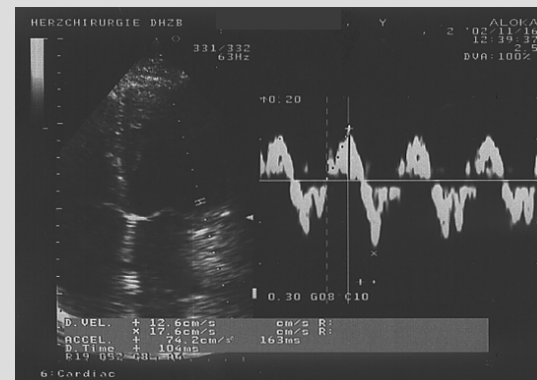
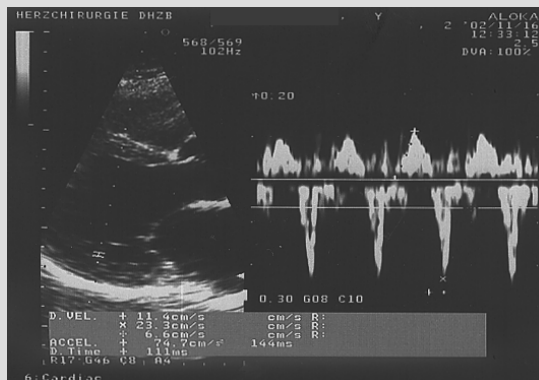


Abb. 5.21. Normalisierung des PW-TDI Wandgeschwindigkeitsprofils nach Therapie der AR

A: Während AR (radiale Sm 5.8 cm/s, longitudinale Sm 7.7 cm/s)

B: Nach Therapie der AR (radiale Sm 11.4 cm/s, longitudinale Sm 11.8 cm/s)

96% für eine bioptisch gesicherte, klinisch relevante AR. Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Wert relevanter Veränderungen der PW-TDI Parameter sind in der Tabelle 5.3 angeführt.

**Tabelle 5.3 Sensitivität, Spezifität und prädiktive Wertigkeit der PW-TDI Parameteränderungen (radiale Wandbewegungsanalyse) für die Diagnose klinisch relevanter Abstoßungsreaktionen\*.**

<b>PW-TDI Parameter</b>	<b>Veränderungen [%]</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>	<b>Positiv prädiktiver Wert [%]</b>	<b>Negativ prädiktiver Wert [%]</b>
<b>Sm</b>	≥10% Abfall	88.14	95.78	83.87	97.00
<b>TSm</b>	≥10% Zunahme	83.06	95.36	81.67	95.76
<b>Sm/TSm</b>	≥10% Abfall	86.44	96.20	85.00	96.61
<b>Em</b>	≥10% Abfall	89.83	97.47	89.83	97.47
<b>TEm</b>	≥10% Zunahme	94.92	97.89	91.80	98.72
<b>Em/TEm</b>	≥10% Abfall	93.22	97.89	91.67	98.31

*\*Alle Patienten mit ISHLT Grade ≥2 plus jene ISHLT Grad 1A oder 1B Abstoßungsreaktionen, die von klinischen Symptomen begleitet wurden.*

Der Schwellenwert von 10% für die als relevant anzusehende Veränderung eines PW-TDI Parameters wurde entsprechend der Ergebnisse bezüglich der Reproduzierbarkeit von Aufzeichnung und Messungen der PW-TDI Parameter gewählt.

Für die frühdiastolische maximale Relaxationsgeschwindigkeit bei radialer Wandbewegung wurde auch die diagnostischen Wertigkeit eines bestimmten „cutt off“ Wertes untersucht. Dabei wurde für Em, ähnlich wie in der Publikation von Puleo et al. (306) als „cutt off“ Wert die Geschwindigkeit von 16 cm/s gewählt. Aufgrund unserer Daten zeigte eine radiale Em von ≤ 16 cm/s eine Sensitivität von 78,3% und eine Spezifität von 79,2. Der positiv prädiktive Wert lag bei 69,1%, der negativ prädiktive Wert bei 86,0%.

Die Kontingenz-Analyse zeigte eine hochsignifikante Abhängigkeit zwischen den untersuchten PW-TDI Parametern und den Biopsieergebnissen (für Sm,  $P = 9,51 \times 10^{-26}$ , für TSm,  $P = 2,07 \times 10^{-23}$ , für Sm/TSm,  $P = 1,68 \times 10^{-26}$ , für Em,  $P = 5,45 \times 10^{-26}$ , für TEm,  $P = 5,24 \times 10^{-28}$ , für Em/TEm,  $P = 2,18 \times 10^{-27}$ ).



#### 5.4.3.6. Konventionelle echokardiographische Parameter bei Abstoßungsreaktionen

In Einzelfällen, bei klinisch relevanten AR mit hämodynamischen Veränderungen, konnte ein Abfall der linksventrikulären fraktionellen Verkürzung (FS) und/oder Ejektionsfraktion (LVEF) dokumentiert werden. Seltener war auch eine Zunahme der diastolischen Wanddicken feststellbar. Dennoch zeigten insgesamt weder die enddiastolischen Wanddicken, noch die FS oder LVEF signifikante Veränderungen während akuter Abstoßungsreaktionen ( $p > 0,05$ ).

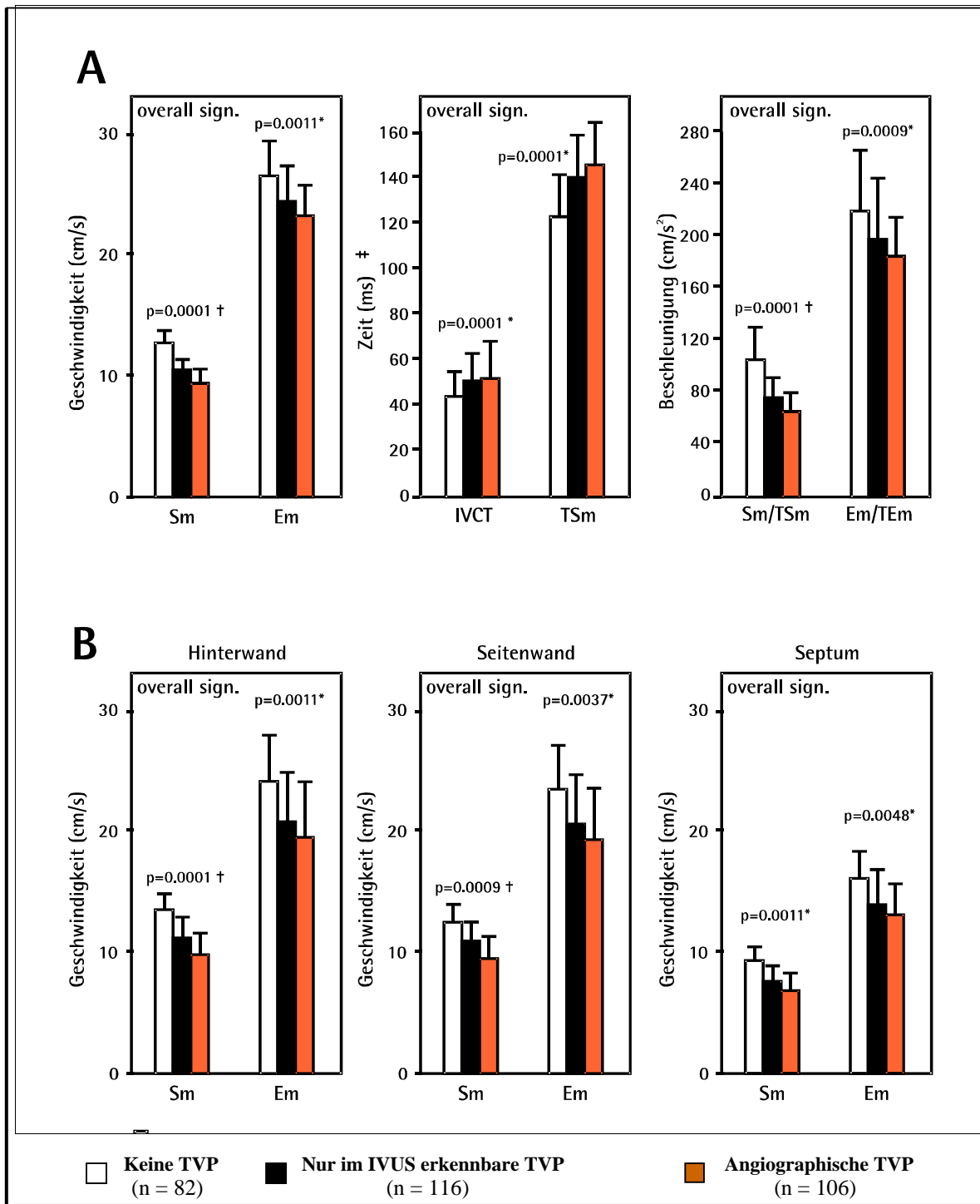
Wie aus Tab. 5.2 hervorgeht, waren die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) und die transmitrale Druckabfallhalbwertszeit (PHT), beide aus den Fluss-Doppleruntersuchungen abgeleitet, die einzigen konventionellen echokardiographischen Parameter bei denen signifikante Veränderungen ( $p < 0,05$ ) während histologisch und/oder klinisch relevanten akuten AR festgestellt werden konnten.

#### 5.4.3.7. PW-TDI Wandbewegungsprofil und linksventrikuläre Dysfunktion bei TVP

Bei Patienten mit angiographischer TVP waren die konventionellen echokardiographischen Parameter FS ( $25,5 \pm 2,7\%$ ), LVEF ( $56,1 \pm 5,9\%$ ) und  $V_{cf}$  ( $1,1 \pm 0,18$ ) signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als bei denen ohne TVP (FS  $32,1 \pm 2,5\%$ , LVEF  $69,8 \pm 6,7\%$ ,  $V_{cf}$   $1,26 \pm 0,18$ ). Trotzdem, waren alle diese Parameter auch bei Patienten mit angiographischer TVP im grenzwertigen Normbereich. Bei Patienten mit TVP nachweisbar nur im IVUS zeigten die FS, LVEF und  $V_{cf}$  keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Herzempfängern ohne TVP.

Die konventionellen Doppler-Parameter IVRT und PHT waren signifikant kürzer ( $p < 0,05$ ) bei Patienten mit angiographischer TVP (IVRT  $68,3 \pm 10,6$  s, PHT  $44,9 \pm 8,8$  s) im Vergleich zu Herzempfängern ohne TVP (IVRT  $78,8 \pm 8,7$  s, PHT  $51,6 \pm 6,2$  s)

Bei Patienten mit TVP zeigte das mit dem PW-TDI aufgezeichnete radiale Wandbewegungsprofil im basalen LV-Bereich, bei allen systolischen Parametern, signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu dem von Patienten ohne TVP (Abb. 5.22A). Von den diastolischen Parametern zeigten bei der radialen Wandbewegungsanalyse nur Em und Em/TEm signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) zwischen Patienten mit und ohne TVP (Abb. 5.22A). Für die radiale Sm und Sm/TSm fanden wir signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) auch zwischen Patienten mit angiographischer TVP und jenen mit weniger ausgeprägter TVP, die nur im IVUS erkennbar war. Die maximalen longitudinalen Wandbewegungsgeschwindigkeiten (Sm und Em) im basalen LV-Bereich zeigten an jedem der 3 Messpunkte (Hinterwand, Seitenwand, Interventrikularseptum) signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) zwischen Herzempfängern mit und ohne TVP (Abb.5.22B).



**Abb. 5.22.** PW-TDI Parameter (radiale und longitudinale Wandbewegung) bei abstoßungsfreien Herzempfängern, in Abhängigkeit von dem Koronarstatus.

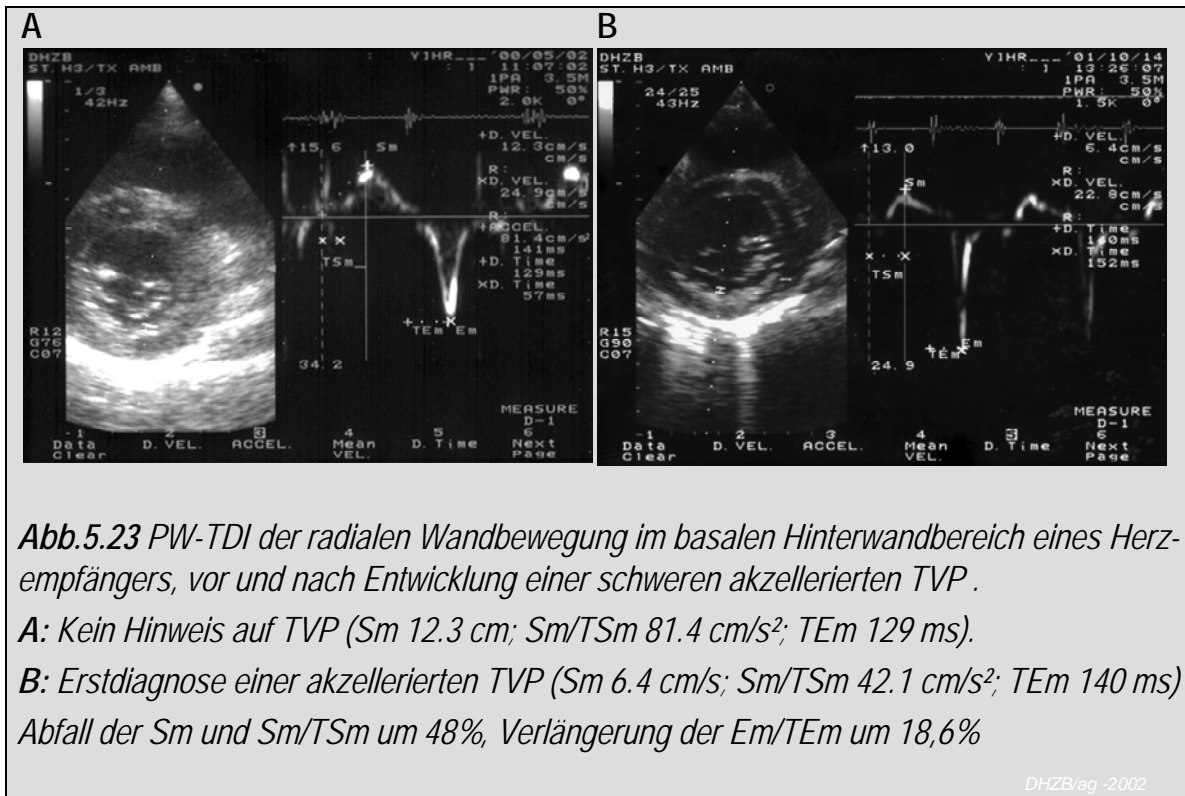
**A:** Mittelwerte bei Untersuchung der radialen Wandbewegung im basalen Hinterwandbereich.

**B:** Mittelwerte bei Untersuchung der longitudinalen Wandbewegung im basalen Hinterwand-, Seitenwand- und Septumbereich.

\* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit angiographischer TVP und jenen mit nur im IVUS nachweisbarer TVP.

† signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Gruppen

‡ keine signifikanten Unterschiede für IVCT und TEm



Im Seitenwand- und Hinterwandbereich zeigten die longitudinalen Wandgeschwindigkeiten Sm und Em, auch bei Patienten mit TVP die nur im IVUS erkennbar war, signifikante Unterschiede im Vergleich zu Herzempfängern ohne TVP (Abb. 5.22B). Die longitudinale systolische Geschwindigkeit Sm war im Seiten- und Hinterwandbereich signifikant höher auch bei Patienten mit angiographischer TVP, im Vergleich zu denen mit nur im IVUS nachweisbarer TVP (Abb. 5.22B). Abbildung 5.23 zeigt die PW-TDI Aufzeichnungen der radialen Wandbewegung im basalen LV-Hinterwandbereich eines Patienten vor und nach Entwicklung einer schweren TVP. Bestimmte „cut off“ Werte für die radiale Sm, TSm und Sm/TSm haben sich als hoch prädiktiv für die Diagnose einer TVP erwiesen. Bei Patienten, wo eine AR biotisch ausgeschlossen wurde, fanden wir für Sm Werte  $\leq 10$  cm/s eine 97,7%-ge Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer TVP, während bei Sm Werten  $\geq 11$  cm/s eine angiographische TVP mit 90,3%-ger Sicherheit auszuschließen war (Tabelle 5.4).

Zwecks Verbesserung der diagnostischen Vorhersage wurde der kombinierte Einsatz der radialen Sm und TSm mit verschiedenen mathematischen Modellen getestet und wir erhielten mehrere Funktionen die eine korrekte diagnostische Klassifikation mit ähnlichen Wahrscheinlichkeiten von 79,5% bis 80,9% ermöglichen. Mit den Fisher-Klassifikationsfunktionen (F) ließen sich für den praktischen Gebrauch leicht anwendbare Gleichungen ausarbeiten:

$$F1 = (-63,38) + 5,32 \times Sm + 0,465 \times TSm \text{ und } F2 = (-59,01) + 4,64 \times Sm + 0,49 \times TSm$$

Die diagnostische Entscheidung hängt davon ab, welche der beiden Funktionen F1 oder F2 den größeren Wert ergibt, d.h. die TVP Diagnose ist wahrscheinlich wenn  $F1 > F2$  bzw. die TVP Diagnose ist unwahrscheinlich wenn  $F2 > F1$  ist (Tab. 5.5)

Bei Patienten mit angiographischer TVP fanden wir für keinen der PW-TDI Parameter der radialen Wandbewegung signifikanten Unterschiede zwischen denen mit und denen ohne fokale Stenosen (Typ A Läsionen) an den großen epikardialen Herzkranzgefäßen (Abb. 24A und 23B). Sogar die Patienten mit Stenosen im Bereich der rechten Koronararterie (RCA) zeigten im Durchschnitt keine signifikant niedrigeren Wandgeschwindigkeiten als jene mit angiographischer TVP ohne RCA Stenosen. Patienten mit angiographischen Typ B Läsionen zeigten signifikant niedrigere systolische Wandgeschwindigkeiten als Patienten mit weniger ausgeprägter TVP, die nur im IVUS nachweisbar war ( $p < 0,01$ ), jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen denen mit und denen ohne zusätzliche fokale Stenosen (Typ A Läsionen) an den großen epikardialen Koronarien (Abb. 24B).

Keiner der getesteten PW-TDI Parameter zeigte eine Korrelation zum enddiastolischen LV-Druck (LVEDP), obwohl wir signifikante Unterschiede ( $p = 0,0002$ ), sowohl zwischen den LVEDP Werten von Patienten mit und ohne TVP, als auch zwischen denen mit angiographischer TVP und denen mit nur im IVUS erkennbarer TVP fanden (Abb. 5.25)

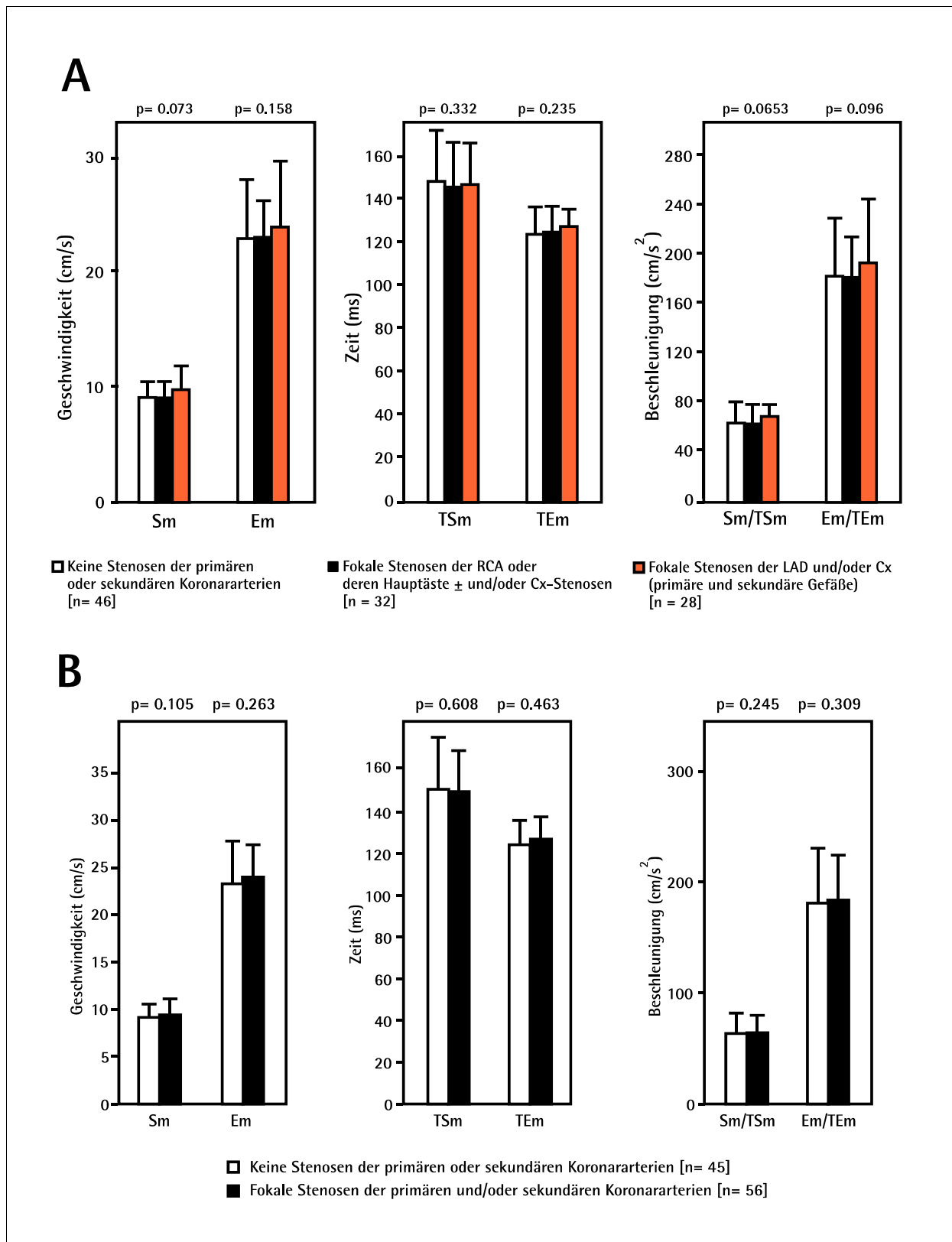
Der systemische arterielle Druck zeigte keine signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne TVP und wir fanden für keinen der untersuchten PW-TDI Parameter eine Korrelation mit dem arteriellen Druck.

Die Prävalenz von Klappeninsuffizienzen war relativ gering und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne TVP.

Bei 19,8% der Patienten wurde ein Rechtsschenkelblock (RSB) festgestellt. Diese Patienten hatten eine signifikant längere TSm als jene ohne RSB ( $p = 0,012$ ). Trotzdem war auch bei diesen Patienten mit RSB die TSm signifikant länger bei denen mit, als bei denen ohne TVP ( $p = 0,003$ ). Der Linksschenkelblock (LSB), bei unseren Patienten nur sehr selten vorhanden (4,4%), war ebenfalls von einer langen TSm ( $> 140$  ms) begleitet.

Während der Studie wurde bei 20 Patienten eine oder mehrere Ballondilatationen (PTCA) durchgeführt. Eine koronare Bypassoperation erfolgte bei 4 Patienten und war bei 3 dieser Patienten erfolgreich. Bei dem vierten Patienten trat postoperativ eine irreversible Herzinsuffizienz auf, er konnte jedoch erfolgreich retransplantiert werden.

Bei den insgesamt 12 Patienten die einer RCA-Revaskularisation unterzogen wurden, zeigte sich danach ein signifikanter Anstieg der Sm im Hinterwandbereich von durchschnittlich  $8,8 \pm 1,2$  cm/s auf  $9,6 \pm 1,4$  cm/s ( $p = 0,037$ ).



**Abb. 5.24.** PW-TDI Parameter bei Untersuchung der radialen Wandbewegung von Herzkempfüngern mit angiographischer TVP

**A:** Vergleich zwischen Patienten mit und ohne fokale Stenosen an den großen epikardialen Koronargefäßen.

**B:** PW-TDI Parameter bei Patienten mit Typ B Läsionen mit oder ohne zusätzliche fokale Stenosen an den großen epikardialen Koronargefäßen.

**Table 5.4** *Prädiktive Wertigkeit der systolischen PW-TDI Parameteränderungen der radialen Wandbewegung bei Abstoßungsfreien Herzempfängern für die Existenz einer Transplantatvaskulopathie*

PW-TDI Parameter*	Prädiktiver Wert (%) für TVP (angiographisch und/oder im IVUS sichtbar) <sup>†</sup>			Prädiktiver Wert (%) für Angiographische TVP			Prädiktiver Wert (%) für Koronarstenosen <sup>‡</sup>		
	Cut-off Werte <sup>§</sup>	Positiv	Negativ	Cut-off Wert <sup>§</sup>	Positiv	Negativ	Cut-off Wert <sup>§</sup>	Positiv	Negativ
Sm (cm/s)	≤ 10	97.37	85.15	≤ 11	84.12	90.60	≤ 9	64.71	80.45
TSm (ms)	≥ 145	92.50	84.31	≥ 120	81.15	87.60	≥ 160	63.46	80.00
Sm/TSm (cm/s <sup>2</sup> )	≤ 80	93.28	83.50	≤ 110	82.17	92.98	≤ 70	64.08	80.45

\*Radiale Wandbewegung im Bereich basalen Hinterwand ( PW-TDI Aufzeichnung bei parasternaler Anlotung )

<sup>†</sup> TVP allgemein, unabhängig davon ob angiographisch sichtbar oder nur im IVUS nachweisbar.

<sup>‡</sup> angiographische TVP mit fokalen Stenosen der großen epikardialen Gefäße ( ≥ 50%-ge Einengung )

<sup>§</sup> Positiver Test

**Tabelle 5.5** Diagnostische Klassifikation der Patienten bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer TVP\*

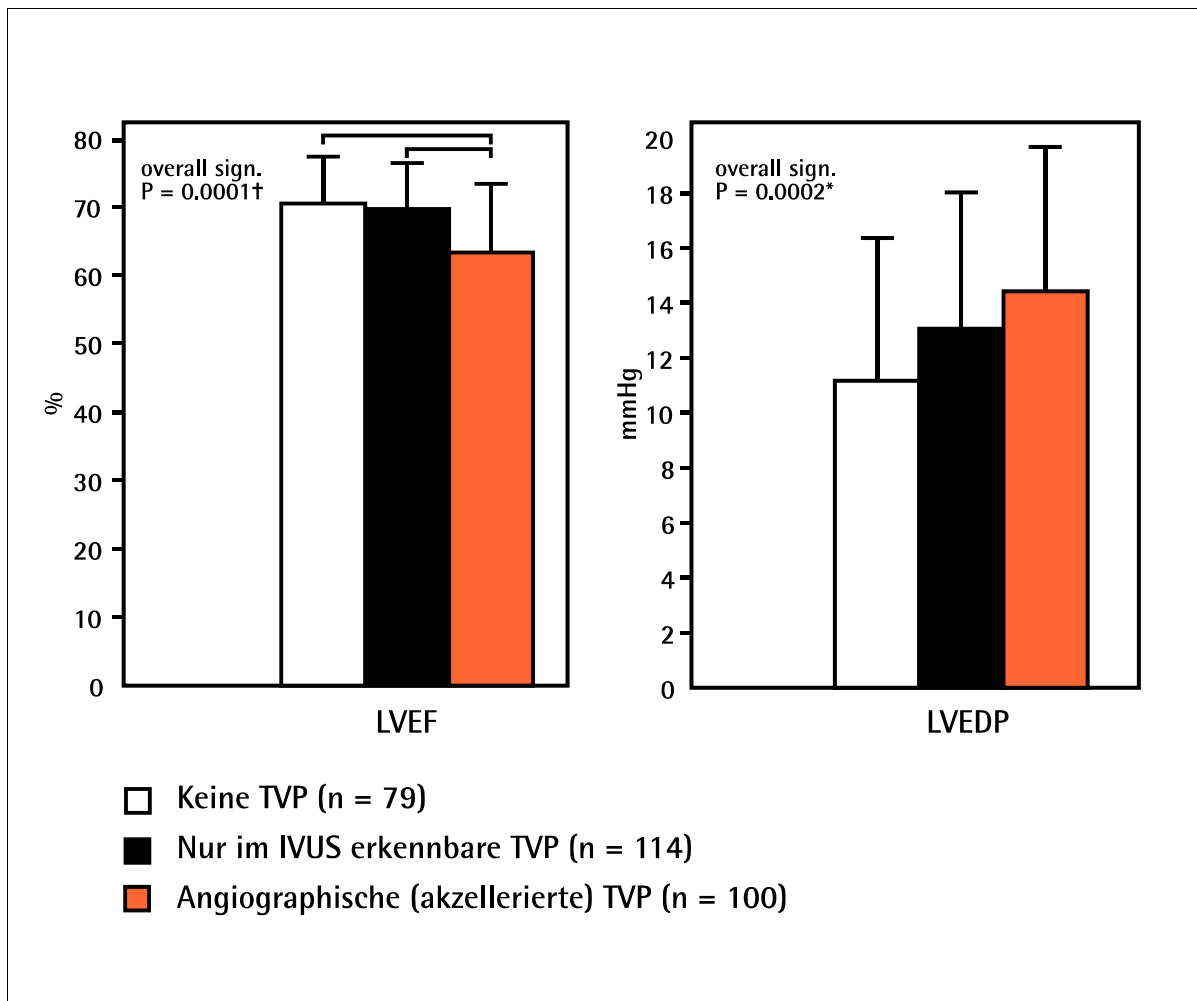
PW-TDI Parameter <sup>†</sup>	Fisher's Klassifikationsfunktionen	Diagnostische Klassifikation <sup>‡</sup>		
		Positive Diagnose	Negative Diagnose	Probabilität
Sm (cm/s) und TSm (ms)	$F_1 = (-63.38) + 5.32 \times Sm + 0.47 \times TSm$ $F_2 = (-59.01) + 4.64 \times Sm + 0.49 \times TSm$	F1 > F2	F2 > F1	80.9%

\*Unabhängig davon ob die TVP angiographisch sichtbar oder nur im IVUS nachweisbar

<sup>†</sup> Radiale Wandbewegung aufgezeichnet im Bereich der basalen Hinterwand bei parasternaler Anlotung

Sm = systolische maximale Wandgeschwindigkeit

TSm = "systolic time" (von Beginn des ersten Herztons bis zur Spitze [Sm ] der systolischen Wandgeschwindigkeitskurve )



**Abb.5.25.** LV Ejektionsfraktion (LVEF) und enddiastolischer Druck (LVEDP) bei abstoßungsfreien Herzempfangern, in Abhängigkeit von dem Koronarstatus.

#### 5.4.3.8. Zeitlicher Aufwand und Reproduzierbarkeit der PW-TDI Untersuchungen

Die nachträgliche Analyse von 75 zufällig ausgewählten Aufzeichnungen ergab, dass für die PW-TDI Messungen, die im Rahmen dieser Studie als Ergänzung zur üblichen konventionellen echokardiographischen Untersuchung durchgeführt wurden, ein zusätzlicher Zeitaufwand von  $10,6 \pm 3,7$  Minuten notwendig war. Die für die Abstoßungsdiagnostik schon allein ausreichende Aufzeichnung der radialen Wandbewegung erforderte einen zusätzlichen durchschnittlichen Zeitaufwand von nur  $3,6 \pm 1,3$  Minuten.

Die Reproduzierbarkeit der PW-TDI Messungen wurde für die radiale Wandbewegungsanalyse bei 50 Patienten überprüft (Tab. 5.6). Für den Untersucher der routinemäßig die PW-TDI Messungen bei Herzempfangern durchführte lag die Intraobserver-Variabilität der PW-TDI Messungen, in Abhängigkeit von den zu messenden Parametern zwischen  $\pm 3,3\%$  und maximal  $8,5\%$ . Die Interobserver-Variabilität lag nur bei der Messung der diastolischen



maximalen Wandgeschwindigkeit Em mit  $\pm 12.0\%$  höher als  $\pm 10\%$  und war bei der diastolischen TEm Zeitmessung mit  $\pm 5,14\%$  am geringsten.

**Tabelle 5.6** Reproduzierbarkeit der PW-TDI Messungen

<b>PW-TDI Parameter</b>	<b>Variabilität</b>	<b>95% CI* Absolutwert</b>	<b>95% CI* %</b>	<b>r</b>
<b>Sm</b>	Interobserver	$\pm 1,12$	$\pm 10,56$	0,95
	Intraobserver (1)	$\pm 0,36$	$\pm 3,40$	0,99
	Intraobserver (2)	$\pm 0,88$	$\pm 8,22$	0,98
<b>Em</b>	Interobserver	$\pm 3,05$	$\pm 12,00$	0,88
	Intraobserver (1)**	$\pm 2,10$	$\pm 8,50$	0,97
	Intraobserver (2)	$\pm 2,57$	$\pm 11,28$	0,94
<b>TSm</b>	Interobserver	$\pm 14,60$	$\pm 9,80$	0,89
	Intraobserver (1)**	$\pm 12,30$	$\pm 7,30$	0,97
	Intraobserver (2)	$\pm 14,45$	$\pm 10,35$	0,95
<b>TEm</b>	Interobserver	$\pm 6,34$	$\pm 5,14$	0,91
	Intraobserver (1)**	$\pm 4,52$	$\pm 3,84$	0,99
	Intraobserver (2)	$\pm 6,55$	$\pm 5,40$	0,98

\* Konfidenzintervall

\*\*Untersucher der routinemäßig die PW-TDI Messungen bei Herzempfängern durchführt

## 5.5. Diskussion

Die Studie hat gezeigt, dass mit dem PW-TDI Verfahren eine zuverlässige Früherkennung von Abstoßungs- oder TVP assoziierten LV Funktionsstörungen möglich ist. Dieses ermöglicht zuverlässige diagnostische Vorhersagen und somit auch das Timing invasiver Kontrolluntersuchungen.

Das PW-TDI Verfahren erwies sich als leicht durchführbar und wenig zeitaufwendig. Die aufgrund der genauen „on line“ Messungen von Geschwindigkeits- und Zeitparameter nicht notwendige computerunterstützte „off-line“ Analyse für die Quantifizierung der myokardialen Geschwindigkeiten, wie im Falle des farbkodierten Gewebedopplers, ermöglicht ein schnelles und kostengünstiges „Screening“, da zur Zeit alle neuen Ultraschallgeräte über ein PW-TDI Programm verfügen.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen ist hoch und bei geübten Untersuchern liegt die Variabilität der Messungen deutlich unter  $\pm 10\%$ . Diesbezüglich bestätigen unsere Daten die Aussage von Puleo et al. [306], dass die Reproduzierbarkeit der PW-TDI Messungen genügend hoch für einen zuverlässigen klinischen Gebrauch ist.

### 5.5.1. Besonderheiten des PW-TDI bei Herzempfängern

Während bei der Untersuchung nativer Herzen die longitudinale Wandbewegungsanalyse als aussagekräftiger gilt und meist bevorzugt wird [264,266,295], zeigt die gegenwärtige Studie, dass bei transplantierten Herzen mit biatrialer Anastomose und ohne regionale Wandbewegungsstörungen, die Untersuchung der radialen Wandbewegung besser reproduzierbar und zumindest für die Abstoßungsdiagnostik meist aussagekräftiger ist. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die ausgeprägte Translationsbewegung der nach biatrialer Operationstechnik transplantierten Herzen [379]. Wie schon erwähnt ist die jeweils in einem bestimmten Wandabschnitt gemessene systolische und diastolische Wandgeschwindigkeit auch bei Nativherzen nicht identisch mit der systolischen und diastolischen Geschwindigkeit der Wanddickenänderung, da die jeweilige, mit Hilfe des Gewebedopplers gemessene regionale Wandgeschwindigkeit, nicht nur von der lokalen Kontraktion, sondern auch von anderen Faktoren wie Rotation und Kontraktion benachbarter Wandabschnitte, sowie Gesamtbewegung (Rotations- und Translationsbewegung) des Herzens bestimmt wird [266,270,282,283]. Bei Nativherzen konnte jedoch schon gezeigt werden, dass zwischen der mittels des Gewebedopplers gemessenen regionalen Wandgeschwindigkeit und der Geschwindigkeit mit der sich die Ventrikelwanddicke durch die lokale Kontraktion und Relaxation verändert eine hoch signifikante Korrelation besteht [282,283]. Bei der Untersuchung der radialen Wandgeschwindigkeit unserer Herzempfänger mit biatrialer Anastomose fanden wir eine hoch signifikante Korrelation sowohl zwischen der systolischen maximalen Wandbewegungsgeschwindigkeit ( $S_m$ ) und der mittleren Geschwindigkeit der systolischen Wanddickenzunahme ( $r = 0,822$ ;  $p < 0.001$ ), als auch zwischen der systolischen radialen mittleren Wandbewegungsgeschwindigkeit und der mittleren Geschwindigkeit der systolischen Wanddickenzunahme ( $r = 0.725$ ;  $p < 0.001$ ). Demnach konnte die gegenwärtige Studie bestätigen, dass auch bei transplantierten Herzen, trotz größerer Translationsbewegung, die systolische Wandbewegungsgeschwindigkeit  $S_m$  die Geschwindigkeit der Wanddickenzunahme zuverlässig widerspiegelt.

Wie ebenfalls bereits erwähnt, besteht bei Nativherzen eine statistisch signifikante Korrelation, sowohl zwischen der  $S_m$  (unabhängig davon ob radiale oder longitudinale Wandbewegung), und der LVEF, als auch zwischen der  $S_m$  und dem invasiv gemessenen maximalen

positiven  $dP/dt$  [206,266,310,334,338,339,340,341]. Aufgrund dieser Daten besteht allgemein die Auffassung, dass die systolische Wandgeschwindigkeit bei Patienten ohne ventrikuläre Asynergie eine zuverlässige Beurteilung der globalen systolischen Funktion ermöglicht [266, 338,340, 342]. Die in der gegenwärtigen Studie nachgewiesene signifikante Korrelation zwischen der  $S_m$  und LVEF, sowie  $S_m$  und Geschwindigkeit der zirkumferenziellen Verkürzung ( $V_{cf}$ ) zeigt, dass auch bei transplantierten Herzen, die systolische maximale Wandgeschwindigkeit  $S_m$  ein zuverlässiges Maß der systolischen Ventrikelfunktion ist. Die Daten der gegenwärtigen Studie weisen jedoch erstmals auch darauf hin, dass aufgrund der nichtlinearen Beziehung zwischen LV- $S_m$  und LVEF, ein relevanter Abfall der Wandgeschwindigkeit, insbesondere im normalen Wandgeschwindigkeitsbereich ( $> 10$  cm/s), nur von einem geringen Abfall der EF begleitet wird, und somit die Wandgeschwindigkeit in diesem Bereich schneller bzw. empfindlicher als die EF auf eine Kontraktilitätsstörung reagiert. Diese Feststellung ist insbesondere für die Überwachung der kardialen akuten AR von großer Bedeutung und wird indirekt auch dadurch bestätigt, dass die sich die LVEF, ähnlich wie in dieser Studie, auch in anderen Studien als ungenügend sensitiv für die Frühdiagnose einer akuten AR erwiesen hat [52,56].

Die konventionelle echokardiographische Untersuchung unter Ruhebedingungen, einschließlich der Bestimmung der systolischen Parameter FS und LVEF, sowie der kombinierte „myocardial performance index“ (Tei Index) hat sich insgesamt als insensitiv für eine Früherkennung der Auswirkungen einer TVP erwiesen [57,380,381]. Dieses konnte auch die gegenwärtige Studie bestätigen. Demgegenüber, zeigten in dieser Studie einige PW-TDI Parameter, insbesondere die  $S_m$  und  $S_m/TSm$  einen hohen prädiktiven Wert für das Vorhandensein einer TVP.

Da die akute AR erwartungsgemäß auch bei histologisch fokalen Läsionen und Zellinfiltraten das gesamte Myokard betrifft, und auch bei TVP (chronische Abstoßung) stets ein diffuser Gefäßbefall mit oder ohne fokale Stenosen an den großen epikardialen Gefäßen nachweisbar ist, wäre zu erwarten, dass die funktionellen Auswirkungen der akuten AR oder der TVP auf das Myokard, auch bei strikt lokalisierter Wandbewegungsanalyse mit dem PW-TDI Verfahren im basalen Hinterwandbereich, festgestellt werden können. Die Studie hat gezeigt, dass die lokale PW-TDI Wandbewegungsanalyse im basalen Hinterwandbereich tatsächlich die Früherkennung myokardialer Funktionsstörungen sowohl bei akuter AR, als auch bei der Entwicklung einer TVP ermöglicht. Somit ist wegen der bei Herzempfängern fast immer diffus auftretender koronarer und myokardialer Läsionen, als auch der damit verbundenen funktionellen Veränderungen das PW-TDI Verfahren, aufgrund seiner hohen Geschwin-

digkeits- und zeitlichen Auflösungsfähigkeiten, besonders geeignet für die echokardiographische Verlaufsbeobachtung nach HTx. Für die Früherkennung einer akuten AR zeigten auch tatsächlich die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen mit Hilfe des farbkodierten TDI, trotz höherer räumlicher Auflösung des Verfahrens und komplizierter computerunterstützter Auswertung, keinerlei Vorteile gegenüber dem PW-TDI [52,365]. Für Patienten mit TVP gibt es in der Literatur diesbezüglich noch keine Daten, jedoch zeigte sich in dieser Studie, dass von den insgesamt 104 Herzempfängern mit angiographischer TVP, 98 (94,2%) keine regionalen Wandbewegungsstörungen in Ruhe hatten, hingegen war bei 92 (88,5%) dieser Patienten, unter gleichen Bedingungen, die systolische maximale radiale Wandgeschwindigkeit  $S_m$  vermindert ( $< 10$  cm/s).

### 5.5.2. PW-TDI Geschwindigkeits- und Zeitparameter bei abstoßungsfreien Herzempfängern

Die gegenwärtige Studie hat bewiesen, dass das PW-TDI Wandbewegungsprofil bei Herzempfängern ohne akute AR in signifikantem Maß von der jeweiligen Posttransplantationszeit abhängt. Insgesamt zeigte der Verlauf der PW-TDI Parameter bei unseren Herzempfängern ohne Hinweis auf akute AR, dass in der frühen postoperativen Periode alle untersuchten systolischen und diastolischen Parameter signifikanten Veränderungen unterworfen sind, während im späteren Verlauf signifikante Veränderungen vorwiegend bei systolischen Parametern auftreten.

Bei langzeit-transplantierten Patienten sind diese Veränderungen, insbesondere bei den systolischen Parametern  $S_m$  und  $S_m/T_{S_m}$ , durch die zunehmende Prävalenz der TVP bei Zunahme der post-HTx Zeit zu erklären, da nach Ausschluss der Patienten mit angiographischer TVP, auch keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den PW-TDI Parametern von Herzempfängern mit 1-3 Jahren post-HTx Zeit und langzeittransplantierten Patienten mit  $> 3$  Jahren post-HTx Zeit nachweisbar waren.

Unmittelbar nach Transplantation treten oft abstoßungsunabhängige Relaxationsstörungen auf, die aufgrund der Daten dieser Studie mindestens 1 Monat lang fortbestehen. Diese äußern sich im PW-TDI durch eine niedrige frühdiastolische Wandbewegungsgeschwindigkeit  $E_m$  und eine verlängerte frühdiastolische Relaxationszeit  $T_{E_m}$ . Diese frühdiastolische Relaxationsstörung könnte zumindest teilweise durch Reperfusion- und Ischämieschäden bedingt sein, die bekannterweise in der frühen postoperativen Periode häufig nachweisbar sind und auch die histologische Abstoßungsdiagnostik erschweren können [5,24]. Im Gegensatz zu den diastolischen Relaxationsparametern erreichen die maximale frühsystolische Wandbewe-

gungsgeschwindigkeit  $S_m$  und die mittlere Wandbeschleunigung  $S_m/T S_m$  während des ersten post-HTx Monats meist ihre Höchstwerte und sind in dieser Zeit signifikant höher als während der post-HTx Monate 1-6. Diese Besonderheiten müssen differentialdiagnostisch beachtet werden und sprechen eindeutig für die Notwendigkeit serieller PW-TDI Untersuchungen nach HTx mit genauer Aufzeichnung des zeitlichen Verlaufs der einzelnen systolischen und diastolischen Parameter.

### 5.5.3. Klinische Bedeutung des PW-TDI für die kardiale Abstoßungsüberwachung

Bei akuten Abstoßungsreaktionen fanden wir, als Ausdruck eines Neuauftritts oder der Zunahme einer schon vorbestehenden Relaxationsstörung, signifikante Veränderungen der diastolischen PW-TDI Parameter im Sinne einer Verlängerung der frühdiastolischen Relaxationszeit  $T_{Em}$  und Abfall sowohl der frühdiastolischen maximalen Wandgeschwindigkeit  $E_m$ , als auch der frühdiastolischen Wandbeschleunigung  $E_m/T_{Em}$ . Ohne diese Veränderungen kann bei unveränderter systolischer Funktion eine AR grundsätzlich ausgeschlossen werden und eine EMB ist nicht notwendig, während ein Abfall der  $E_m$  und/oder eine Verlängerung der  $T_{Em}$  um jeweils  $> 10\%$  auch bei unveränderter systolischer Funktion durch eine EMB abgeklärt werden sollte. Das Einbeziehen der systolischen Funktion ist wichtig weil bei funktionell schweren, meist spät erkannten AR, das PW-TDI Bild von einem relevanten  $S_m$  Abfall dominiert wird (systolische Funktionsstörung) und die Relaxationsstörung durch Anstieg der Füllungsdrucke maskiert wird, so dass Relaxationsparameter wie  $E_m$  und  $T_{Em}$  weniger aussagekräftig werden.

Der Schwellenwert von  $10\%$ , der relativ nahe an der Intraobservariabilität und noch näher an der Interobservariabilität liegt, kann zu diagnostisch falsch positiven Entscheidungen führen und damit bewirken, dass eine etwas höhere Zahl an EMB als tatsächlich notwendig ist durchgeführt wird. Dieses ist für die Patienten jedoch sicherer als wenn bei höher angesetzten Schwellenwerten, zwar weniger EMB anfallen, dafür aber eine größere Zahl von diagnostisch falsch negativen Bewertungen, mit all ihren potentiellen negativen Folgen, in Kauf genommen werden müssten.

Die ersten Daten über einen möglichen Einsatz des PW-DTI Verfahrens für die Früherkennung einer AR wurden von einer Forschungsgruppe der Universität South Florida 1998 veröffentlicht [306,309]. Ihre Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit der Wandgeschwindigkeiten für die Früherkennung einer AR zeigten, dass bei  $E_m$  Werten  $\leq 16$  cm/s die Wahrscheinlichkeit einer AR bei  $76,0\%$  (positiv prädiktiver Wert) liegt, während  $E_m$  Werte  $> 16$  cm/s eine AR mit einer  $97,5\%$  hohen Wahrscheinlichkeit (negativ prädiktiver Wert)

ausschließen. Aufgrund unserer Daten ließ sich für Em Werte  $\leq 16$  cm/s ein positiv prädiktiver Wert von nur 69,1% und ein negativ prädiktiver Wert von 86,0% errechnen. Andererseits fanden wir, dass der Nachweis eines relevanten Em-Abfalls ( $> 10\%$ ) aussagekräftiger ist als die Messung einer kleinen Em, die unter einem bestimmten Richtwert (sog. „cutt off“, Wert wie z.B. die oben angeführten 16 cm/s) liegt. Unsere Untersuchungen zeigten, dass ohne einen 10%-gen Abfall der Em die Wahrscheinlichkeit einer AR sehr gering ist (negativ prädiktiver Wert 94,9%). Hingegen zeigte ein  $> 10\%$ -ger Abfall der Em einen positiv prädiktiven Wert von 87,3% für eine klinisch relevante AR.

Die diagnostische Wertigkeit der diastolischen PW-TDI Zeitparameter wurde bei Herzempfangern bisher nicht untersucht, obwohl sich die frühdiastolische Relaxationszeit  $T_{Em}$  bei der Beurteilung von Relaxationsstörungen im Rahmen verschiedener Herzerkrankungen als nützlich erwiesen hatte [316]. Vorhergehende in unserem Haus durchgeführte Untersuchungen mit Hilfe des digitalisierten M-mode Echokardiogramms haben gezeigt, dass die Abstoßungsreaktionen von einer Verlängerung der frühdiastolischen Relaxationszeit (als  $T_e$  bezeichnet) begleitet wird [90,371]. Da in der alltäglichen Praxis die online  $T_e$ -Messung relativ ungenau war und eine nachträgliche Digitalisierung des M-Mode Echokardiogramms für die genaue Ermittlung des  $T_e$  Wertes viel zu aufwändig gewesen wäre, blieb die  $T_e$  Messung und Beurteilung von  $T_e$  Veränderungen nur sehr erfahrenen Untersuchern zugänglich. Mit Hilfe des PW-TDI ist es möglich die frühdiastolische Relaxationszeit (hier mit  $T_{Em}$  bezeichnet) rasch und sehr genau on line zu messen. In der gegenwärtigen Studie zeigte sich, dass eine  $> 10\%$ -ge Verlängerung der  $T_{Em}$  eine Sensitivität von 91,7% und eine Spezifität von 94,1% für die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion besitzt. Aufgrund unserer Daten gilt auch für die  $T_{Em}$ , dass bei Patienten ohne relevanten Abfall der systolischen Wandgeschwindigkeit, eine AR ausgeschlossen werden kann, wenn sich die  $T_{Em}$  nicht um mindestens 10% verlängert.

Die systolischen PW-TDI Parameter erwiesen sich weniger aussagefähig für die Früherkennung einer akuten Abstoßungsreaktion. Für die Diagnose klinisch relevanter, therapiebedürftiger Abstoßungsreaktionen erwies sich jedoch die radiale  $S_m$  als klinisch sehr wertvoll (positiv prädiktiver Wert 89,3%, negativ prädiktiver Wert 93,1%). Ein relativ plötzlicher  $S_m$ -Abfall, ohne von einem wesentlichen Anstieg des systemischen arteriellen Drucks begleitet zu sein, deutet mit ca. 90%-ger Sicherheit auf eine AR. Ein Abfall der  $S_m$  zeigte in dieser Studie auch prognostischen Wert. Bei den 8 Patienten mit ausgeprägtem, mehr als 25%-gen Abfall der  $S_m$ , kam es nur bei einem dieser Patienten nach Abstoßungstherapie zu einer kompletten Reversibilität dieser Veränderung. Auffällig war auch die Feststellung, dass bei den 7 Patien-

ten ohne, oder mit nur unvollständiger Erholung der Sm Werte nach Abstoßungstherapie, nur 3 Patienten histologische Hinweise auf eine relevante zelluläre AR (ISHLT  $\geq$  Grad 2) zeigten. Bei den übrigen 4 Patienten fanden wir nur geringe zelluläre Reaktionen (ISHLT  $\leq$  Grad 1A), jedoch zusätzlich eindeutige Beweise für eine humorale (vaskuläre) AR. Von den insgesamt 7 Patienten mit massiven, irreversiblen oder nur teilreversiblen Sm Verminderungen verstarb ein Patient 48 Stunden nach Abstoßungsdiagnose an Linksherzversagen, zwei andere erlitten einen plötzlichen Herztod einige Monate später, zwei entwickelten im Laufe von 6-12 Monaten eine erstmals nachweisbare, jedoch dann schon sehr ausgeprägte TVP (einer davon verstarb an plötzlichem Herztod auf der Warteliste für Re-HTx, der andere wurde erfolgreich retransplantiert) und die übrigen 2 Patienten, bei denen schon vor der AR eine diffuse TVP bestand, zeigten bei den darauffolgenden Kontrolluntersuchungen eine massive Zunahme der Koronargefäßläsionen.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die PW-TDI Parameter bei abstoßungsfreien Patienten im postoperativen Verlauf verändern. Die größten Veränderungen waren in den ersten Wochen und Monaten nach HTx feststellbar und betrafen vorwiegend die diastolischen Parameter. Serielle Untersuchungen während des ersten Jahres zeigten, dass trotz kontinuierlicher Verbesserung der diastolischen Funktion, die Relaxationsstörungen mindestens 4 Monate nach HTx fortbestehen. Diese Veränderungen im Wandbewegungsprofil können irreführend sein, wenn für die Beurteilung von PW-TDI Parametern bestimmte „cutt off“ Werte als Vergleichsbasis dienen. Deshalb ist für die Verdachtsdiagnose einer AR die Suche nach prozentuellen Veränderungen der PW-TDI Parameter im Rahmen serieller Verlaufsuntersuchungen wertvoller als ein Vergleich des zu dem Zeitpunkt gemessenen absoluten Wert des Parameters mit vorgegebenen Grenzwerten zwischen normal und pathologisch. Wir fanden bei Herzempfängern ohne Relaxationsstörungen eine TEm-Dauer von 130 ms als oberen Grenzwert. Eine TEm länger 130 ms deutet somit auf eine Relaxationsstörung, jedoch nicht unbedingt auch auf eine AR, solange diese verlängerte TEm unverändert bleibt oder im Vergleich zur Voruntersuchung sogar kürzer geworden ist und eine vorherige EMB wegen dieser verlängerten TEm eine Abstoßung ausgeschlossen hatte. Nur eine weitere Verlängerung dieser Relaxationszeit wäre ein Grund für eine erneute EMB.

Während der AR, hatten nur 4% der Patienten eine relevante Trikuspidalklappenregurgitation auf. Abstoßungsinduzierte Mitralklappenregurgitationen waren eine Ausnahme. Der Einfluss von atrio-ventrikulären Klappenregurgitationen auf die abstoßungsinduzierten Wandbewegungsveränderungen konnte demnach als unbedeutend eingestuft werden.

Wegen der relativ häufig nachweisbaren Diskordanz zwischen den morphologischen und funktionellen Veränderungen während der akuten Abstoßungsreaktion kann die Unfähigkeit des PW-TDI Verfahrens den histologischen Schweregrad der Abstoßung zuverlässig vorherzusagen nicht als Schwachpunkt der Methode angesehen werden. Im Gegenteil, ergibt sich eher die Frage ob das ISHLT Graduierungssystem überhaupt als perfekter Standard für die Beurteilung des Schweregrades einer AR angesehen werden kann. Unsere Untersuchungen zeigten, dass während der AR weder die klinischen Symptome, noch die relevanten PW-TDI Veränderungen nur auf die histologisch relevante AR (ISHLT Grad  $\geq 2$ ) beschränkt waren. Bei  $> 40\%$  der Abstoßungsbehandlungen beruhte die Entscheidung zur Therapie auf rein klinischen Kriterien (ausgeprägte Symptomatik bei kardialen und/oder hämodynamischen Veränderungen), da trotz offensichtlicher kardialer Funktionsstörungen unerwartet geringe Veränderungen in der EMB (ISHLT Grad 1A oder 1B) nachgewiesen werden konnten. In dieser Gruppe symptomatischer Patienten mit nur geringer zellulärer AR waren die Zeichen für eine gleichzeitige vaskuläre (humorale) AR (histologisch und/oder durch Immunofluoreszenz nachweisbar) häufiger als bei den übrigen Patienten mit bioptisch bestätigter AR. Auf den klinisch meist schwereren Verlauf der vaskulären oder gemischten AR (zellulär plus vaskulär) wurde schon eingehend hingewiesen [372]. Wie schon erwähnt, zeigen die Daten dieser Studie, dass die Reversibilität der funktionellen Veränderungen (insbesondere die Reversibilität des abstoßungsbedingten Abfalls der systolischen Wandgeschwindigkeiten) prognostisch aussagefähiger sein kann als der bioptisch nachgewiesene Grad der zellulären Abstoßung entsprechend der ISHLT Klassifikation. Wird jedoch bei der Evaluierung der Biopsien sowohl die zelluläre, als auch die vaskuläre Komponente der akuten AR untersucht, stimmen die morphologischen und funktionellen Daten gut überein.

Während der Studie wurden klinisch asymptomatische Patienten mit histologisch geringen zellulären Reaktionen (ISHLT Grad 1A) entweder gar nicht, oder nur mit einer höherdosierten oralen Kortikosteroidgabe über 1 Woche (absteigendes Kortikoidschema) behandelt. Diese Patienten, bei denen der klinische Verlauf komplikationslos und unverändert blieb (auch bei denen die nicht therapiert wurden), zeigten insgesamt zwar signifikante Veränderungen der diastolischen PW-TDI Parameter ( $E_m$  und  $E_m/TEm$  Abfall, Verlängerung der  $TEm$ ), jedoch keine signifikanten Veränderungen der systolischen Parameter  $S_m$ ,  $TS_m$  und  $S_m/TS_m$ ). Andererseits, zeigten alle klinisch auffälligen, symptomatischen Patienten mit histologischem Hinweis auf akute AR (zellulär und/oder humoral) deutliche Veränderungen der systolischen PW-TDI Parameter, die sich statistisch als hoch signifikant erwiesen. Etwas überraschend war, dass bei diesen klinisch und echokardiographisch auffälligen Patienten viel häufiger aus-



geprägte vaskuläre Reaktionen als ausgeprägte zelluläre Reaktionen nachweisbar waren. Da der Nachweis einer humoralen Abstoßungsreaktion viel zeitaufwändiger ist und demnach eine eventuell notwendige Therapie verzögert, veranlasste uns diese Beobachtung dazu, in Zukunft, noch vor eventuellem Nachweis einer humoralen AR, auch Abstoßungsreaktionen ISHLT Grad 1A sofort mit hochdosierter intravenöser Kortisongabe zu behandeln, sobald gleichzeitig ein relevanter Abfall der systolischen Wandgeschwindigkeit  $S_m$  um mehr als 10% nachweisbar ist.

Teile der während dieser Studie erhaltenen Ergebnisse bezüglich der klinischen Wertigkeit des PW-TDI Verfahrens für die Abstoßungsdiagnostik nach Herztransplantation wurden in mehreren Fachzeitschriften veröffentlicht [206,369,373,374,375,376,377,378,380].

#### 5.5.4 Klinische Bedeutung der gepulsten Gewebedopplerechokardiographie für die Überwachung der koronaren Transplantatvaskulopathie

##### 5.5.4.1. Koronarangiographische und intravaskuläre Ultraschall Ergebnisse

Die Prävalenz der angiographischen TVP, unabhängig davon ob mit oder ohne proximale Stenosen an den großen epikardialen Koronargefäßen lag in dieser Studie bei 34,9%. Die Prävalenz der nur im IVUS nachweisbaren TVP (Stanford Klasse II-IV) war mit 38,2% etwas höher. Diese Daten sind ähnlich mit denen die von anderen Gruppen publiziert wurden [131, 132,144]. Proximale Stenosen ( $\geq 50\%$  Einengung) der großen epikardialen Gefäße wurden bei 19,7% aller untersuchten Patienten gefunden, eine Prävalenz die ebenfalls mit der in anderen Studien angegebenen Daten vergleichbar ist [125,144].

Wie erwartet steigt die Prävalenz mit Zunahme der Posttransplantationszeit. So wurde bei unseren Herzempfängern mit  $> 3$  Jahren post-HTx Zeit die TVP angiographisch und/oder im IVUS bei 82,7% nachgewiesen, während bei denen mit post-HTx Zeiten von  $< 3$  Jahren die Prävalenz der angiographisch und/oder im IVUS nachgewiesen TVP deutlich niedriger bei 50,6% lag. Die angiographische TVP allein (mit oder ohne Typ A Läsionen) war bei 18,65% der Patienten mit post-HTx Zeiten von  $< 3$  Jahren nachweisbar, wurde aber bei Herzempfängern mit post-HTx Zeiten von  $> 3$  Jahren mehr als doppelt so häufig und zwar bei 40,6% der Patienten nachgewiesen. Diese Daten sind ebenfalls mit denen aus der Fachliteratur vergleichbar. In den Untersuchungen von Gao et al. [125] und Uretzky et al. [144] wurde die angiographische TVP bei ca. 10% der Patienten schon Ende des ersten post-HTx Jahres nachgewiesen und 5 Jahre nach HTx wurde eine angiographische TVP bei 50% der Patienten diagnostiziert.

#### 5.5.4.2. Diagnostische Wertigkeit der PW-TDI Parameter bei TVP

Obwohl die Koronarangiographie in Kombination mit dem IVUS den Goldstandard für die TVP Diagnose darstellt, besteht kein Zweifel darüber, dass ein optimales Timing dieser invasiven Untersuchungen durch nichtinvasive Verfahren die TVP Überwachung deutlich verbessern würde.

Die in dieser Studie nachgewiesene reduzierte systolische Wandgeschwindigkeit ( $S_m$ ) und verlängerte systolische Zeit ( $T_{Sm}$ ) bei Patienten mit TVP können als nichtinvasive Kriterien für die Indikationsstellung zur Herzkatheteruntersuchung (HK) dienen. Die erhaltenen Ergebnisse suggerieren die Notwendigkeit einer invasiven diagnostischen Abklärung bei allen Patienten ohne eine bis dahin bekannte TVP, bei denen erstmals eine verminderte radiale  $S_m$  (basale Hinterwand) und/oder longitudinale (basale Hinterwand oder Seitenwand) von  $< 10$  cm/s gemessen wurde, da nach Ausschluss einer AR, die Wahrscheinlichkeit einer TVP schon allein bei verminderter radialer Wandbewegungsgeschwindigkeit bei über 97% liegt. Bei schon bekannter TVP bedarf es ebenfalls einer invasiven Abklärung wenn eine  $S_m$  Abfall von  $\geq 15\%$  festgestellt wird, da laut unserer Ergebnisse ein derartiger Abfall der radialen  $S_m$  bei 90,8 % der Patienten auf eine AR oder eine Progression der TVP zurückzuführen war.

In kombinierter Anwendung mit Hilfe der Fisher-Klassifikationsfunktion ermöglichen die radiale  $S_m$  und  $T_{Sm}$  den Ausschluss einer TVP mit 80%-ger Sicherheit, was meist schon genügt um bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine HK-Untersuchung die Routineangiographie zumindest zeitweilig nicht durchzuführen zu müssen. Radiale  $S_m$  und  $S_m/T_{Sm}$  Werte von  $> 11$  cm/s bzw.  $\leq 110$  cm/s<sup>2</sup> schließen eine angiographische TVP über 90%-ger Sicherheit aus, so dass in diesem Fall auf eine Koronarangiographie verzichtet werden kann.

Obwohl die diastolischen Parameter  $E_m$  und  $E_m/T_{Em}$  bei Patienten mit angiographischer TVP signifikant kleiner waren als bei denen ohne TVP, erwiesen sie sich wenig aussagekräftig für eine TVP-Verdachtsdiagnose (positiv und negativ prädiktive Wertigkeit unter 70%). Dieses ist einerseits darauf zurückzuführen, dass insbesondere nach dem ersten post-HTx Jahr, auch bei Patienten ohne akute Abstoßungsreaktion oder TVP erhebliche diastolische Funktionsstörungen vorhanden sein können, andererseits können bei zunehmender interstitieller Fibrose, insbesondere bei langzeittransplantierten Patienten, zunehmende Relaxationsstörungen durch die Auswirkungen der verminderten Compliance maskiert werden.

Die PW-TDI Aufzeichnung der longitudinalen Wandbewegung im basalen linksventrikulären Hinterwand- und Seitenwandbereich zeigte in der gegenwärtigen Studie keine Vorteile gegenüber der PW-TDI Aufzeichnung der radialen Wandbewegung im basalen linksventrikulären Hinterwandbereich. Dieses lässt sich durch den diffusen Charakter der Koronarge-

fäßläsionen erklären, aufgrund dessen bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit TVP (97,3% aller Patienten mit TVP unabhängig davon ob nur im IVUS oder auch angiographisch nachweisbar, bzw. 94,2% der Patienten mit angiographischer TVP) keine regionalen Wandbewegungsunterschiede in den außerhalb des Interventrikularseptums gelegenen Myokardregionen nachweisbar waren.

Die gegenwärtige Studie zeigte auch, dass die systolischen PW-TDI Parameteränderungen bei Patienten mit angiographischer TVP hauptsächlich von dem Vorhandensein von Typ B Läsionen bestimmt wird, und das meist unabhängig davon ob zusätzlich noch fokale Stenosen an der großen epikardialen Kranzgefäßen vorliegen. Auch zeigten die angeführten Untersuchungen, dass massive Verminderungen der Sm mit einer schlechten Prognose verbunden sind. Dieses lässt sich aufgrund der morphologischen Besonderheiten der angiographischen TVP erklären, bei der, zum Unterschied von der atherosklerotischen Veränderungen der Koronarien nativer Herzen, sämtliche Koronargefäße von den großen epikardialen Gefäßen über deren Hauptäste bis in die intramyokardialen Verästelungen diffus, entlang ihrer Gesamtlänge betroffen sind [124,147,149,150]. Aufgrund dieser Besonderheit sind globale myokardiale Funktionsstörungen bei TVP häufiger als regionale Wandbewegungsstörungen anzutreffen und somit kann aufgrund der PW-TDI Untersuchung meist nur die Verdachtsdiagnose einer TVP, nicht aber die einer oder mehrerer fokaler Koronarstenosen (Typ A Läsionen) gestellt werden. Wie die Tabelle 6 zeigt, kann jedoch bei Sm Werten von  $> 11$  cm/s oder Sm/TSm Werten von  $> 110$  cm/s<sup>2</sup> eine angiographische TVP und somit auch das Vorhandensein von fokalen Koronarstenosen mit über 90%-ger Sicherheit ausgeschlossen werden. Andererseits liegt bei Nachweis einer  $Sm \leq 10$  cm/s und Ausschluss einer akuten AR der positiv prädiktive Wert für eine TVP bei über 97% was jedoch nicht bedeutet dass diese TVP zwangsläufig auch angiographisch nachweisbare Läsionen aufweist.

#### 5.5.4.3. Faktoren welche die TVP Überwachung mittels PW-TDI beeinflussen können

Die untersuchten PW-TDI Parameter zeigten sich in dieser Studie unbeeinflusst von dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) und waren somit in erheblichem Maß Vorlastunabhängig. Die relativ hohen LVEDP Werte bei Patienten ohne TVP suggerieren, dass bei den meisten Herzempfängern die TVP eher ein aggravierender als ein primär auslösender Faktor der diastolische Funktionsstörung ist.

Eine Nachlastabhängigkeit der PW-TDI konnte in dieser Studie weder eindeutig bewiesen, noch widerlegt werden, da keine signifikanten Unterschiede zwischen den systemisch arte-

riellen Blutdruckwerten von Patienten mit und ohne TVP nachweisbar waren. In wenigen Fällen konnten wir jedoch beobachten, dass ein vorübergehender Anstieg der Blutdruckwerte von einem reversiblen Abfall der Sm begleitet war, so dass bei plötzlichem Abfall der Sm erstmals ein relevanter Blutdruckanstieg als Ursache ausgeschlossen werden sollte, bevor eine invasive Abklärung mit EMB und Koronarangiographie in Erwägung gezogen wird.

Wir fanden dieselben PW-TDI Veränderungen bei Patienten mit TVP, unabhängig davon ob ein Schenkelblock vorlag oder nicht. Trotzdem könnte das Vorhandensein eines RSB oder LSB wegen der verlängerten TSm die individuelle diagnostische Entscheidung erschweren, insbesondere wenn keine Voruntersuchungen vorliegen.

## 5.6. Schlussfolgerungen

- Die Ergebnisse der Studie bestätigen, dass die PW-TDI Wandbewegungsanalyse besonders geeignet für die Früherkennung von LV Funktionsstörungen bei akuter Abstoßungsreaktion oder bei Transplantatvaskulopathie ist.
- Die Früherkennung von Relaxationsstörungen und systolischer Dysfunktion mit Hilfe des PW-TDI Verfahrens ermöglicht ein zuverlässiges Abstoßungsmonitoring. Serielle PW-TDI Untersuchungen machen somit Routinebiopsien überflüssig.
- Die bei bioptisch bestätigter akuter Abstoßungsreaktion nachweisbaren LV Funktionsstörungen mit Hilfe des PW-TDI stehen in engerer Beziehung zu den klinischen Manifestationen als zu dem histologischen Schweregrad (ISHLT Graduierungssystem) der Abstoßung. Wird jedoch bei der Evaluierung der Biopsien sowohl die zelluläre, als auch die vaskuläre Komponente der akuten AR untersucht, stimmen morphologische und funktionelle Daten gut überein.
- Die Erhobenen Daten suggerieren, dass geringe zelluläre Abstoßungsreaktionen ISHLT Grad 1A bei klinisch asymptomatischen Patienten keine zusätzliche Abstoßungsbehandlung benötigen, so lange keine Verschlechterung der systolischen PW-TDI Parameter nachweisbar ist. Im Gegensatz dazu, sollte bei bioptisch nachgewiesener AR, unabhängig von der Höhe des histologischen Schweregrades, sofort eine Abstoßungstherapie angesetzt werden, falls gleichzeitig ein relevanter Abfall der systolischen Wandgeschwindigkeit Sm nachweisbar sein sollte.

- Bei akuter kardialer Abstoßungsreaktion ermöglichen serielle PW-TDI Untersuchungen die Verbesserung therapeutischer Entscheidungen, sichern ein zuverlässiges Monitoring der Therapieergebnisse und erlauben auch verbesserte prognostische Einschätzungen.
- Der Nachweis pathologischer Veränderungen bei den systolischen PW-TDI Parametern abstoßungsfreier Patienten, der sich als höchst prädiktiv für eine TVP erwiesen hat, ermöglicht ein optimales Timing der HK-Kontrolluntersuchungen
- Die Ergebnisse der Studie suggerieren, dass serielle PW-TDI Verlaufsuntersuchungen mit multiparametrischer Beurteilung der Wandbewegung, die leicht durchführbar und wenig zeitaufwendig sind, den meisten Patienten viele unnötige und unangenehme invasive Untersuchungen ersparen können.