

6. Verbesserung der Überwachung Herztransplantierte Patienten durch kombinierte Anwendung der PW-TDI Wandbewegungsanalyse mit anderen nichtinvasiven Verfahren

Nachdem sich im Laufe der Jahre eine Reihe nichtinvasiver Methoden als nützlich für die Überwachung Herztransplantierte Patienten erwiesen hatten und am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) schon eine jahrzehnte lange Erfahrung mit dem intramyokardialen Elektrogramm (IMEG) bei der Abstoßungsüberwachung gesammelt werden konnte, lag es nahe zu überprüfen, in wie weit bestimmte Kombinationen nichtinvasiver Verfahren, mit Einbeziehung der PW-TDI, die Nachbetreuung nach HTx verbessern könnten.

Da im DHZB schon seit 1990 das IMEG Verfahren routinemäßig bei allen Patienten nach HTx oder HLTx zur Abstoßungsüberwachung eingesetzt wurde, und seit 1999 auch jährliche Elektronenstrahl Computertomographieuntersuchungen (EBCT) zum Nachweis von Koronarkalk zwecks Früherkennung einer TVP durchgeführt werden, stellte sich die Frage nach den Vorteilen die eine kombinierte IMEG ↔ TDI bzw. TDI ↔ EBCT Überwachungsstrategie bringen könnte. Um dieses zu Überprüfen wurden zwei zusätzliche Studien an 2 unterschiedlichen Patientengruppen mit unterschiedlichen post-HTx Zeiten durchgeführt, wobei bei der einen Gruppe die Effizienz und Zuverlässigkeit einer kombinierten IMEG↔TDI Abstoßungsüberwachung, bei der anderen die Effizienz und Zuverlässigkeit eines kombinierten EBCT↔TDI Monitorrings zur Früherkennung von Patienten mit Koronarstenosen, untersucht wurden. Die Ergebnisse dieser beiden Studien werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt und diskutiert.

6.1. Effizienz und Zuverlässigkeit der nichtinvasiven Abstoßungsüberwachung mittels PW-TDI und intramyokardialen Elektrogramm (IMEG) während des ersten Posttransplantationsjahres

6.1.1. Problemstellung

Routinemäßig durchgeführte Endomyokardbiopsien (EMB) sind für Patienten belastend und nicht risikofrei, außerdem auch zeitaufwendig und teuer. Dennoch werden routinemäßig durchgeführte EMB in vielen Zentren, insbesondere während des ersten postoperativen Jahres, als integraler Bestandteil des Abstoßungsmonitorrings angesehen.

Zur Verbesserung der Abstoßungsüberwachung und Vermeidung unnötiger Routinebiopsien wurde im Deutschen Herzzentrum Berlin schon 1988 die IMEG Überwachung eingeführt und diese, seit 1990, bei allen Patienten routinemäßig während der ersten 2 Jahre nach HTx und

HLTx eingesetzt. Dank dieser kontinuierlichen Überwachung ist es möglich praktisch jede akute AR relativ frühzeitig zu erkennen und die betroffenen Patienten zur weiteren Untersuchung und Therapie einzubestellen, bevor sich diese selbst, wegen abstoßungsinduzierter Symptomatik, melden. Die Sensitivität der Methode überschreitet meist 90% und erreichte bei unseren Patienten 98% [26,27]. Die Spezifität schwankt je nach Angaben zwischen 77 und 96% und insbesondere bei beginnendem Virusinfekt ist die differentialdiagnostische Abklärung durch eine echokardiographische Untersuchung und/oder EMB notwendig. Trotz der etwas niedrigeren Spezifität im Vergleich zur sehr hohen Sensitivität erlaubte uns das IMEG gemeinsam mit der konventionellen Echokardiographie, einschließlich die Messung der Te, eine Reduzierung der Zahl der im ersten Jahr nach Tx durchgeführten Biopsien von den üblichen ≥ 12 EMB/Patient/Jahr auf 1,04 EMB/Patient/Jahr [375].

In der Vorstellung, dass eine kombinierte IMEG und PW-TDI Überwachung die Zahl der notwendigen EMB weiter reduzieren kann, ohne dabei die Effizienz der Abstoßungsdiagnostik zu beeinträchtigen, wurde in dieser Studie die diagnostische Effizienz routinemäßiger Endomyokardbiopsien mit der einer kombinierten, vorwiegend nichtinvasiven Strategie zur Abstoßungsüberwachung verglichen, in der ausschließlich diagnostische EMB aufgrund von IMEG und/oder PW-TDI Veränderungen durchgeführt wurden.

6.1.2. Patienten und Studiendesign

Bei zwei Patientengruppen wurden während des ersten postoperativen Jahres unterschiedliche Strategien zum Abstoßungsmonitoring verwendet.

In der Gruppe A (76 Patienten) wurde eine kontinuierliche telemetrische IMEG Überwachung mittels eines implantierten Schrittmachers durchgeführt. Alle Daten wurden während der Nacht registriert und in dem Patientengerät gespeichert und analysiert. Das aufgezeichnete IMEG aller Patienten wurde am folgenden Morgen abgefragt, die Daten von einem Klinikcomputer ausgewertet und anschließend ausgedruckt (Abb. 6.1). Als Kriterium für den Verdacht einer Abstoßung, und damit auch Indikation für eine Endomyokardbiopsie wurde der Abfall der QRS-Komplexamplitude um mehr als 10% (Abb.6.2) und/oder ein anders nicht erklärbarer Anstieg der nächtlichen Herzfrequenz von mehr als 10% gewertet. Zusätzliche PW-TDI Untersuchungen der radialen Wandbewegung im basalen LV Hinterwandbereich (parasternale Anlotung) wurden während der stationären Aufenthalte täglich, ansonsten bei jeder ambulanten Wiedervorstellung dieser Patienten ebenfalls durchgeführt. Hier diente als Kriterium für eine diagnostische EMB der Abfall der systolischen Wandgeschwindigkeit S_m um mehr als 10% oder eine Verlängerung um mehr als 10% eines oder beider Zeitparameter,

TEM bzw. TSM. In dieser Patientengruppe erfolgten Endomyokardbiosien nur bei Nachweis der obengenannten Abstoßungsverdächtigen IMEG und/oder PW-TDI Veränderungen.

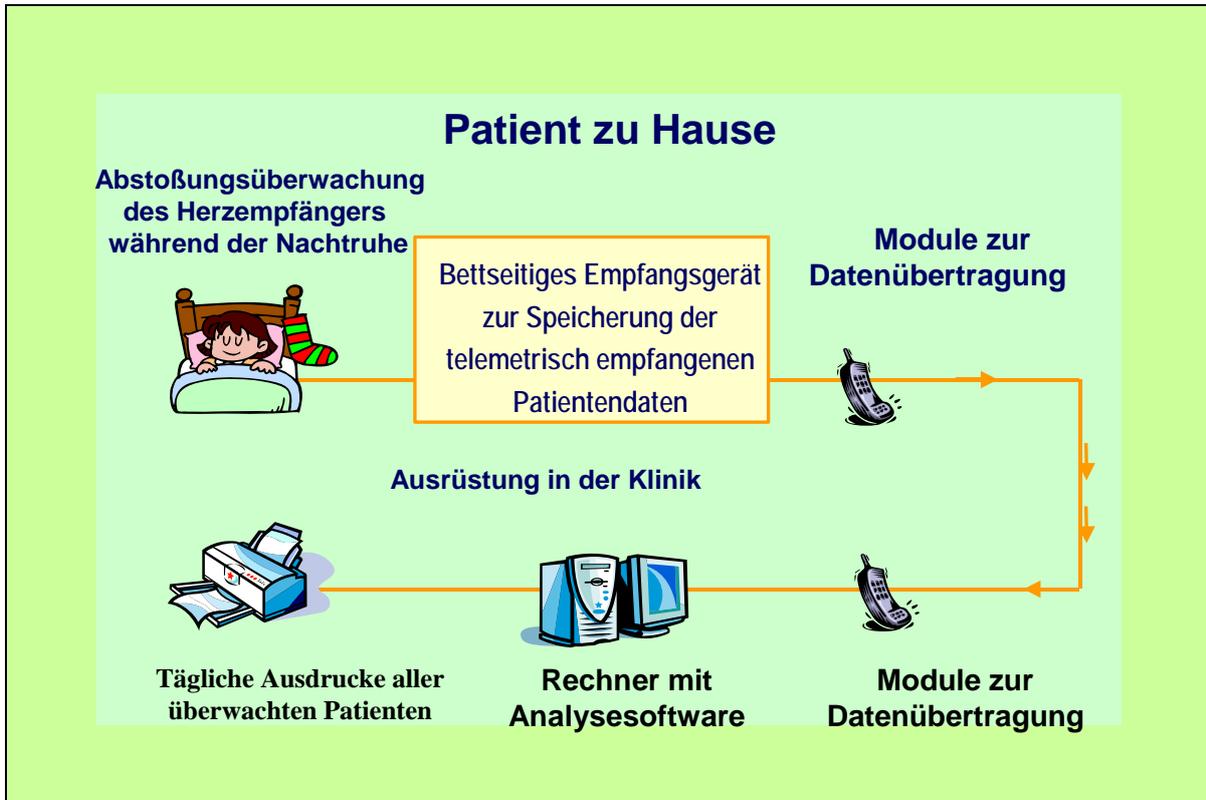
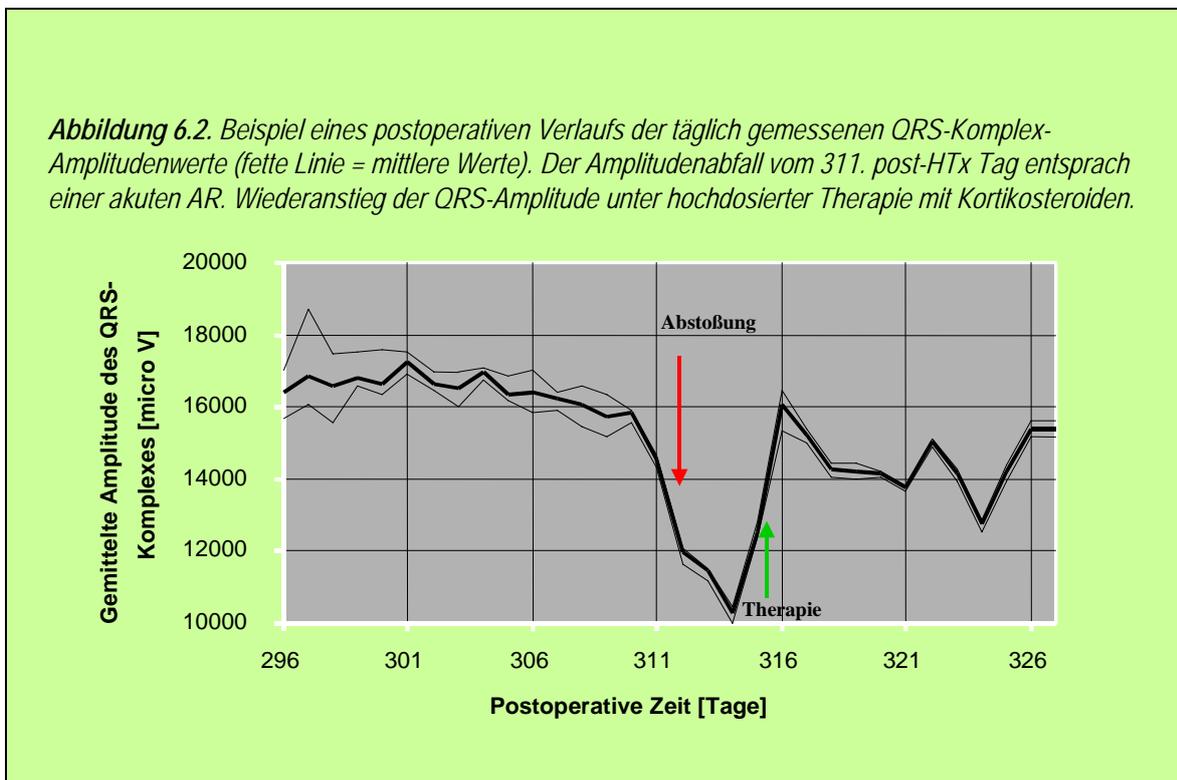


Abbildung 6.1 Schema der IMEG-Abstoßungsüberwachung und des Datentransfers



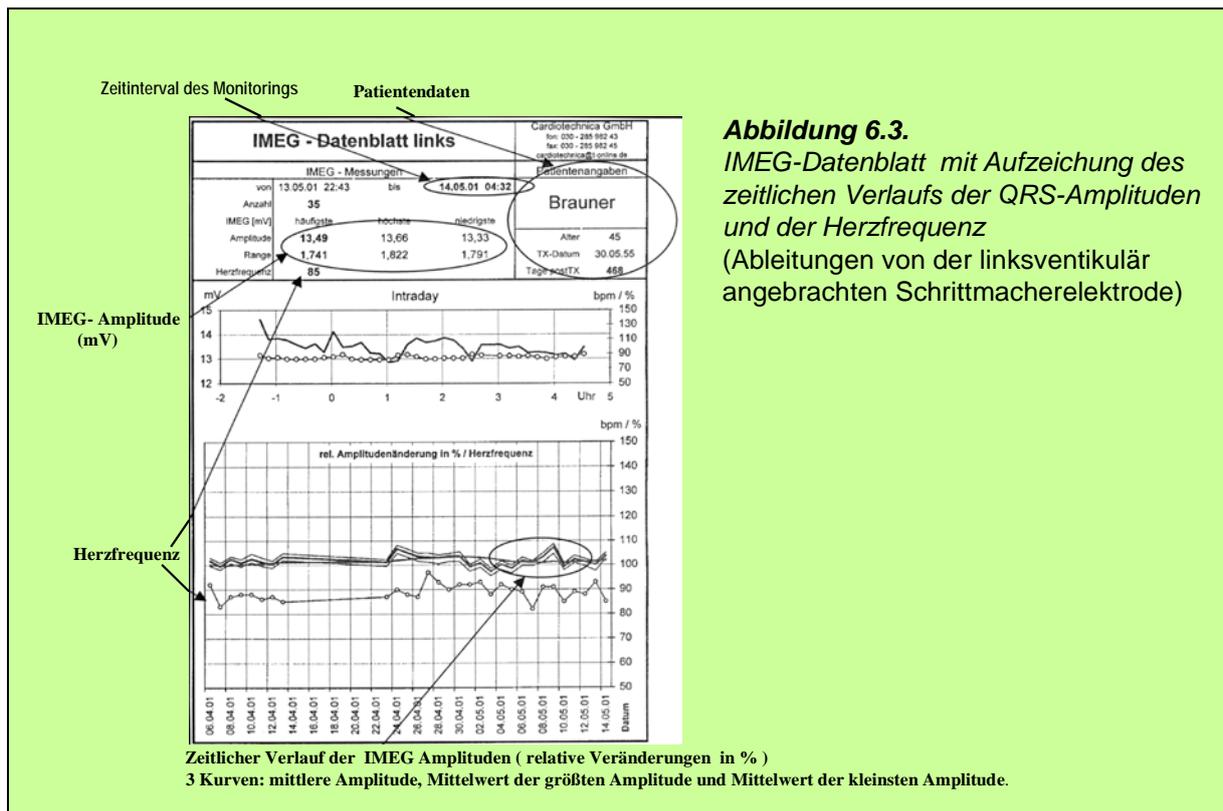


Abbildung 6.3.
 IMEG-Datenblatt mit Aufzeichnung des zeitlichen Verlaufs der QRS-Amplituden und der Herzfrequenz (Ableitungen von der linksventrikulär angebrachten Schrittmacherelektrode)

In der Gruppe B (22 Patienten) wurden, zusätzlich zu den IMEG und PW-TDI Aufzeichnungen, regelmäßige Routinebiopsien durchgeführt (jeweils 12 EMB per Patient). Bei den Patienten dieser Gruppe wurde zusätzlich zu den jeweils 12 Routinebiopsien, bei jeder abstoßungsverdächtigen IMEG- und/oder PW-TDI Veränderung eine diagnostische EMB durchgeführt. Abb. 6.3 zeigt das Beispiel eines IMEG-Datenblattes mit Aufzeichnung der QRS-Amplitudenänderungen und Herzfrequenz im Verlauf mehrerer Tage.

6.1.3. Ergebnisse

In der Gruppe A war die durchschnittliche Zahl der diagnostischen EMB per Patient $1,45 \pm 1,25$ und damit 8 mal geringer als in der Gruppe B (Tab. 6.1). In der Gruppe A zeigten 22 Patienten (29%) keinerlei PW-TDI oder IMEG Veränderungen und wurden deshalb während der Beobachtungsperiode kein einziges mal biopsiert.

Wie aus Abb. 6.4. ersichtlich konnten nur in 5,1% der routinemäßig durchgeführten Endomyokardbiopsien relevante zelluläre Abstoßungsreaktionen $\geq 1B$ nachgewiesen werden. Während bei Patienten mit Routinebiopsien (Gruppe B) 93,6% der EMB keine therapeutische Konsequenzen hatten, waren in der Gruppe A über die Hälfte (50,9%) der nichtinvasiv diagnostizierten und in der EMB anschließend bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen klinisch relevant und therapiebedürftig.

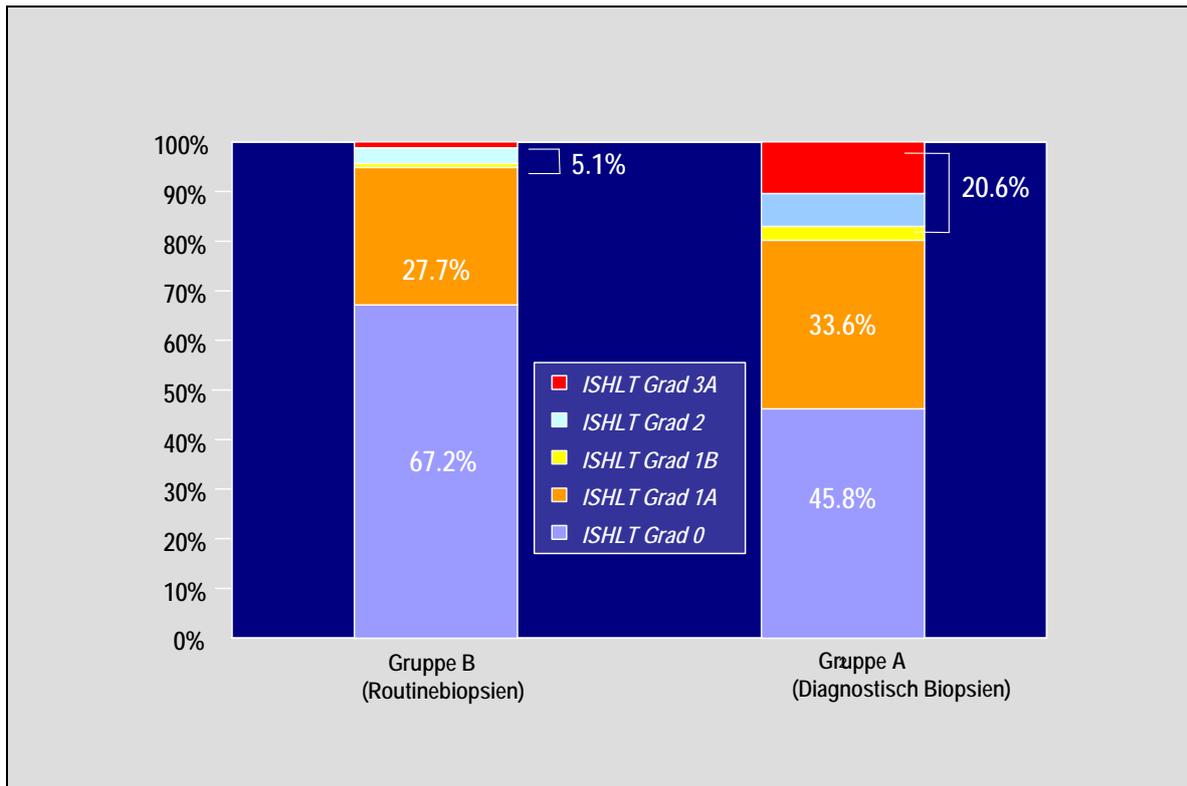


Abbildung 6.4 Relative Verteilung der Biopsieergebnisse in den beiden Patientengruppen, mit unterschiedlicher Abstoßungsüberwachung während des ersten Posttransplantationsjahres.

Wie aus der Abb. 6.5 ersichtlich, war der prozentuelle Anteil der Herzempfänger mit biop-tisch relevanten Abstoßungsreaktionen ISHLT Grad 3A in der Gruppe B, trotz relativ häufi-ger Routinebiopsien, sogar niedriger (13,6%) als in der Gruppe A (15,8%) wo nur diagnosti-sche Endomyokardbiopsien bei Verdacht auf AR durchgeführt wurden und wo fast 30% der Patienten gar keine Endomyokardbiopsie hatten. Die durchschnittliche Zahl der morpholo-gisch bedeutsamen (ISHLT >2) Abstoßungsreaktionen per Patient ($0,16 \pm 0,40$ in Gruppe A und $0,14 \pm 0,34$ in Gruppe B) und die der Abstoßungstherapien per Patient ($0,74 \pm 0,1,0$ in Gruppe A und $0,77 \pm 0,85$ in Gruppe B) war in beiden Gruppen vergleichbar, ohne statistisch signifikante Unterschiede (Tab. 6.1, Abb. 6.6).

Kein einziger Patient verstarb während der Beobachtungszeit und in beiden Gruppen konnten alle Abstoßungsreaktionen erfolgreich behandelt werden.

6.1.4. Diskussion

Die wichtigste Aussage, welche die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie erlaubten ist, dass bei kombinierter IMEG- und PW-TDI Überwachung auf eine zusätzliche Durchführung von

Routinebiopsien verzichtet werden kann, da unter diesen Bedingungen regelmäßig angesetzte Routinebiopsien keine zusätzliche Verbesserung des Abstoßungsmonitorings bewirken.

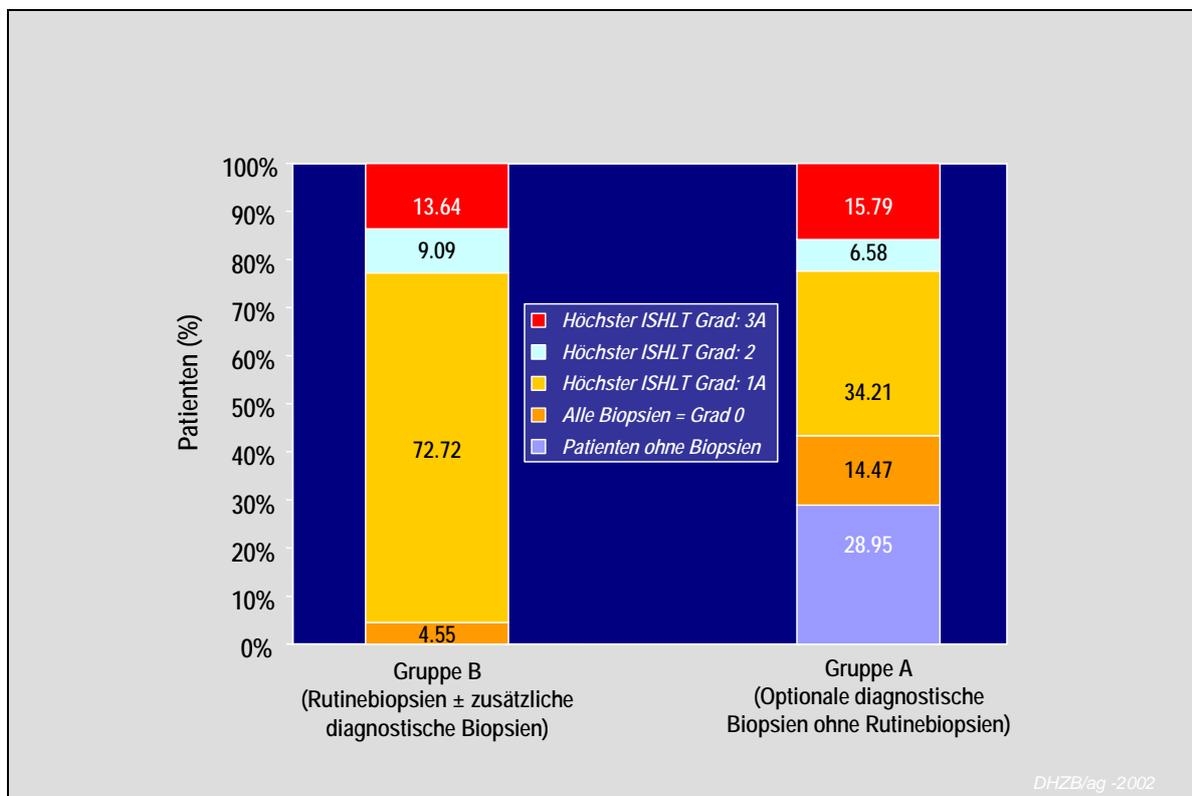


Abbildung 6.5. Prozentuelle Verteilung der Patienten in den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Abstoßungsüberwachung, in Abhängigkeit von den Biopsieergebnissen.

Besonders wichtig dabei ist der Beweis, dass auf derartige Routinebiopsien sogar während der frühen post-HTx Periode verzichtet werden kann, ohne dabei die Patienten in irgendeiner Weise zu gefährden.

In Anbetracht der begrenzten Sensitivität und Spezifität der Endomyokardbiopsie für die kardiale Abstoßungsdiagnose, der möglichen Komplikationen und insbesondere der psychischen Belastung der Patienten (insbesondere der Kinder) durch die häufigen invasiven Eingriffe, wurde die routinemäßige Durchführung dieser Biopsien, insbesondere nach dem ersten postoperativen Jahr, schon öfter in Frage gestellt [25,26,27,28,30]. Die Abstoßungsüberwachung durch Routinebiopsien während der ersten Monate nach HTx wird jedoch allgemein als notwendig, wenn nicht gar als zwingend angesehen, da allgemein die Auffassung besteht, dass keine der bisher bekannten nichtinvasiven Überwachungsmethoden die EMB ersetzen kann [5]. Die Ergebnisse der gegenwärtigen Studie sind auch kein Beweis, dass die Biopsien vollständig durch nichtinvasive Verfahren ersetzt werden können, sie zeigen aber, dass durch nichtinvasives Timing, die Zahl der Endomyokardbiopsien, ohne Risiken für die Patienten, um ein

Vielfaches reduziert werden kann. Auch wenn bei fast 30% unserer Patienten durch das kombinierte IMEG↔PW-TDI Monitoring während des ersten postoperativen Jahres nicht eine einzige EMB notwendig war, bleibt auch da, nach wie vor, die Biopsie ein essenzieller Bestandteil der kardialen Abstoßungsdiagnostik. Die prozentuelle Verteilung der Biopsieergebnisse dieser Studie in Bezug auf die ISHLT Klassifikation zeigt, dass die routinemäßig durchgeführten Endomyokardbiopsien eine geringe diagnostische Effizienz im Vergleich zu den diagnostischen Biopsien haben. Hausen et al. fanden ebenfalls einen sehr hohen Anteil an negativen Biopsien (81% in den ersten 3 postoperativen Monaten, 93% am Ende des ersten Jahres und über 99% nach dem 5. postoperativen Jahr) [25]. In Anbetracht dieser geringen diagnostischen Effizienz der Routinebiopsien stellt sich natürlich die Frage, ob die zur Zeit noch meist übliche große Zahl invasiver Routineuntersuchungen wirklich sinnvoll und den Patienten zumutbar ist, zumal auch bei häufigen Routinebiopsien immer noch Abstoßungen übersehen werden können, wenn diese während der Zeit zwischen zwei Routine-Biopsien auftreten. Wie die gegenwärtige Studie zeigt, ermöglicht die kombinierte nichtinvasive IMEG↔PW-TDI Abstoßungsüberwachung eine zuverlässige und effiziente Steuerung der invasiven Diagnostik (diagnostische EMB) und damit den vollständigen Verzicht auf die ansonsten häufig notwendigen, gleichzeitig aber diagnostisch relativ wenig effizienten Routinebiopsien.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden erstmals bei den American Heart Association Scientific Sessions 2001 (Anaheim, USA) vorgestellt [380] und anschließend als eines der „Highlights from the AHA Scientific Sessions 2001“ in Rev Cardiovasc Med 2002 veröffentlicht [382]. Das Expertenkommentar lautete u.a. folgendermaßen:

„... A study by Dandel and colleagues⁵¹ was the most important clinical study validating the use of TDI in the assessment of myocardial rejection following heart transplantation”. ... “This landmark study brings tissue Doppler-based imaging as a noninvasive tool for surveillance of post-cardiac transplant patients.” ... “This landmark study suggests an important role for TDI in surveillance of patients following cardiac transplant”.

In einem 2003 in Reviews in Cardiovascular Medicine erschienenen Übersichtsartikel mit dem Titel „Diastolic Function Assessment Incorporating New Techniques in Doppler Echocardiography“ [383] wurden die Ergebnisse dieser Studie folgendermaßen hervorgehoben: *“.. More recently myocardial velocities along with intramyocardial electrocardiograms, were used as a non-invasive rejection surveillance strategy and were compared with routine endomyocardial biopsy, after heart transplantation. The noninvasive strategy reliably detected rejection and allowed efficient safe monitoring during the first post-transplant year without unnecessary and distressing routine biopsies”.*

Tabelle 6.1. Verteilung von Biopsiezahlen und Biopsieergebnissen in den zwei Patientengruppen bei denen unterschiedliche Abstoßungsüberwachungsstrategien angewendet wurden

Patienten	Anzahl der Biopsien		Behandlungsbedürftige AR*		Biopsieergebnisse (ISHLT Klassifikation)						Nicht beurteilbare EMB	Patienten ohne EMB
	Total	Zahl/Patient	Total	Zahl/Patient	Grad 0		Grad ≤ 2		Grad > 2			
					Total	% [†]	Total [‡]	% [†]	Total [‡]	% [†]		
Gruppe A <i>(Routine-EMB)</i> n = 76	110	1,45 ±1,25	56	0,74 ±1,00	49	45,80	46 0,61 ±0,83	42,99	12 0,16 ±0,40	11,21	3 2,73 %	22 28,95%
Gruppe B <i>(Keine Routine-EMB)</i> n = 22	265	12,0 ± 1,99	17	0,77 ±0,85	172	67,19	81 3,68 ±2,12	31,64	3 0,14 ±0,34	1,17	9 3,40 %	0 0 %

* Klinisch relevante AR (symptomatische Patienten)

[†] Prozent der klassifizierten EMB

[‡]Total und Mittelwert pro Patient

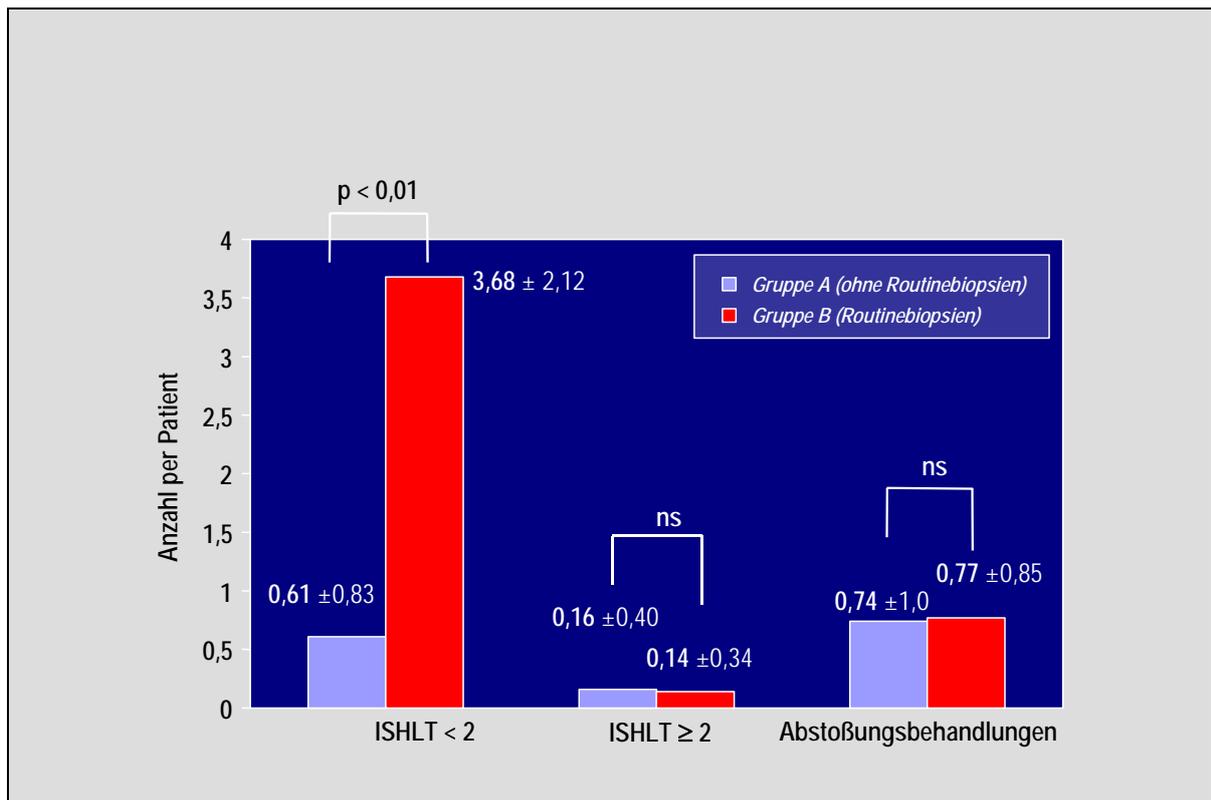


Abbildung 6.6. Prävalenz der bioptisch bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen und Zahl der Abstoßungsbehandlungen im ersten Jahr nach Herztransplantation bei den beiden unterschiedlich Überwachten Patientengruppen (Gruppe A: Überwachung ohne Routinebiopsien; Gruppe B: Überwachung mit Routinebiopsien)

6.1.5. Schlussfolgerung

Die nichtinvasive kombinierte elektrophysiologische und echokardiographische Strategie, bestehend aus nächtlichen IMEG-Aufzeichnungen und seriellen PW-TDI Untersuchungen (täglich während der stationären Aufenthalte und ansonsten bei jeder ambulanten Wiedervorstellung der Patienten), ermöglicht ein effizientes und zuverlässiges Abstoßungsmonitoring im ersten Jahr nach Herztransplantation.

Das traditionelle Vorgehen unter Einschluss von Routinebiopsien zeigte in unseren Untersuchungen keine zusätzlichen Vorteile in der Abstoßungsüberwachung während des ersten Posttransplantationsjahres.

Bei entsprechender nichtinvasiver IMEG- und Gewebedopplerüberwachung erscheint aufgrund der erhobenen Daten, ein Verzicht auf Routinebiopsien, auch während des ersten postoperativen Jahres, durchaus risikofrei und vertretbar.

6.2. Nichtinvasive Überwachungsstrategie nach Herztransplantation zur frühen Identifizierung der Patienten mit Koronarstenosen

6.2.1. Problemstellung

Jenseits des 1. Jahres nach Herztransplantation (HTx) ist die Transplantatvaskulopathie (TVP) der Hauptgrund für eventuelle Transplantatversagen und auch die führende Todesursache bei Herzempfängern [5,32]. Eine angiographisch nachweisbare TVP tritt bei ca. 10% der Herzempfänger schon während des 1. Jahres nach HTx auf und ist 5 Jahre nach HTx schon bei ca. 50% der Patienten erkennbar [125,126].

Aufgrund der raschen Progredienz der TVP gelingt es oft auch bei jährlich durchgeführten Angiographien nicht die Koronarstenosen rechtzeitig, noch vor dem Auftreten klinischer Ereignisse, zu entdecken [144].

Nachdem wir in zwei unabhängigen Studien zeigen konnten, dass sowohl die Gewebedopplerwandbewegungsanalyse mit dem PW Verfahren (pulsed-wave Tissue Doppler imaging = PW-TDI), als auch die Elektronenstrahltomographie (electron beam computed tomography = EBCT) die TVP Diagnose verbessern können [206,242], haben wir uns vorgenommen die diagnostischen Vorteile und die Zuverlässigkeit einer kombinierten Anwendung von EBCT und PW-TDI für Identifizierung von Patienten mit Koronarstenosen und das Timing der Herzkatheteruntersuchungen (HK) zu untersuchen.

6.2.2. Patienten und Methodik

Während einer 18 Monate langen Studiendauer wurde bei allen Patienten mit Posttransplantationszeiten ≥ 1 Jahr, normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und ohne regionale Wandbewegungsstörungen, vor der routinemäßig geplanten oder aufgrund klinischen Verdachts durchgeführten Koronarangiographie, eine EBCT- und PW-TDI Untersuchung durchgeführt.

Das PW-TDI wurden unmittelbar vor der Koronarangiographie, gemäß vorbeschriebener Methodologie [206] durchgeführt, wobei an der basalen LV Hinterwand die radiale Wandbewegung untersucht wurde und dabei sowohl die Wandgeschwindigkeiten S_m (systolische maximale Geschwindigkeit) und E_m (diastolische maximale Geschwindigkeit), als auch die Zeitintervalle T_{S_m} (Beginn des 1. Herztons bis S_m) und T_{E_m} (Beginn des 2. Herztons bis E_m) gemessen wurden.

Die EBCT Untersuchungen zum Koronarkalknachweis wurden mit Hilfe eines Evolution XP Scanners (Siemens), entsprechend dem Untersuchungsprotokoll nach Agatston (Abbildung des Koronarsystems in 3 mm dicken Schichten, Berechnung eines Kalkscores als Maßzahl für die Ausdehnung koronarer Verkalkungen), wie schon vorher beschrieben durchgeführt [242]. Alle Kalkläsionen wurden in ihrer Querschnittfläche vermessen und mit einem kalkdichteabhängigem Faktor gewichtet. Messung von Plaquegröße and Plaquedichte erfolgte automatisch (Standardsoftware). Mit Hilfe der Agatston-Quantifizierungsmethode wurde für jedes Koronargefäß ein Kalkscore (Kalkscore = Plaque Fläche x Plaque Dichtefaktor) berechnet. Die Summe aller Einzelscores wurde als Gesamtscore („total calcium score“ = CS_t) ausgedrückt. Abb. 6.7 zeigt als Beispiel einige EBCT Bilder eines Patienten mit schwerer koronarer 3-Gefäßerkrankung, erstmals im 8. Jahr nach Herztransplantation diagnostiziert.

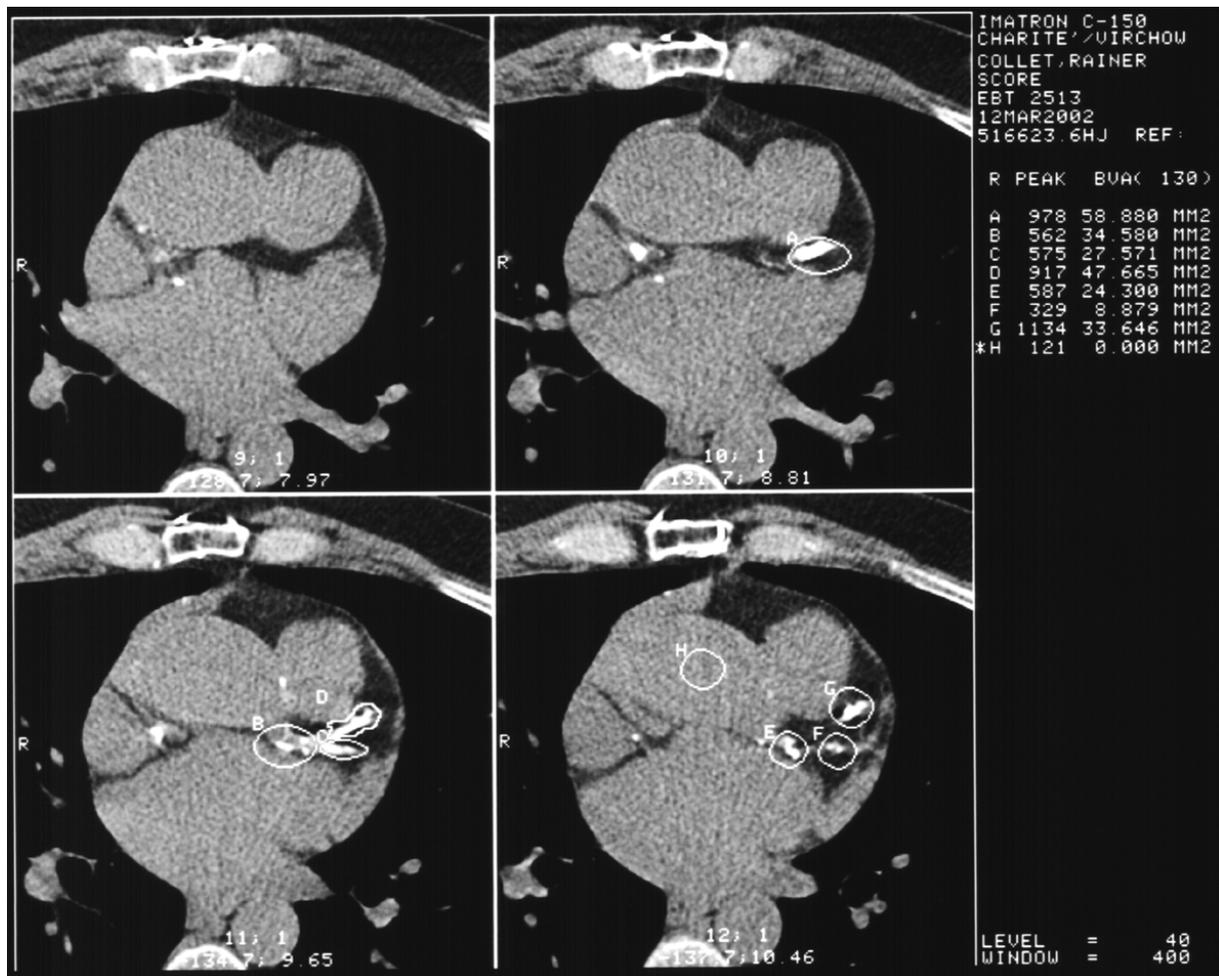


Abbildung 6.7 EBCT Bilder eines Patienten ohne bis zu diesem Zeitpunkt bekannte TVP mit hohen Kalkscores an den großen Koronararterien. Die nachfolgende Koronarangiographie bestätigte den Verdacht auf Koronarstenosen und zeigte eine angiographische TVP mit hochgradigen Stenosen an allen 3 großen Koronararterien.

Nach der HK Untersuchung (miteinbezogenen Endomyokardbiopsien zum Ausschluss akuter Abstoßungen), wurden die EBCT u. PW-TDI Ergebnisse den Koronarangiographischen Daten gegenübergestellt. Patienten mit histologischen Nachweis einer akuten AR wurden von der statischen Evaluierung ausgeschlossen.

6.2.3. Ergebnisse

Während der Studiendauer erfüllten insgesamt 196 Patienten die Einschlusskriterien und deren koronarangiographische Daten konnten den EBCT u. PW-TDI Ergebnissen gegenübergestellt werden. Bei diesen Patienten zeigten der Gesamtscore (CS_t) und die maximale systolische Wandgeschwindigkeit (Sm) die höchste prädiktive Wertigkeit für TVP. Wir fanden signifikante Unterschiede ($p = 0,001$) zwischen Patienten mit und ohne proximale Stenosen der grossen epikardialen Koronarien, sowohl für Sm , als auch für CS_t (Abb. 6.8).

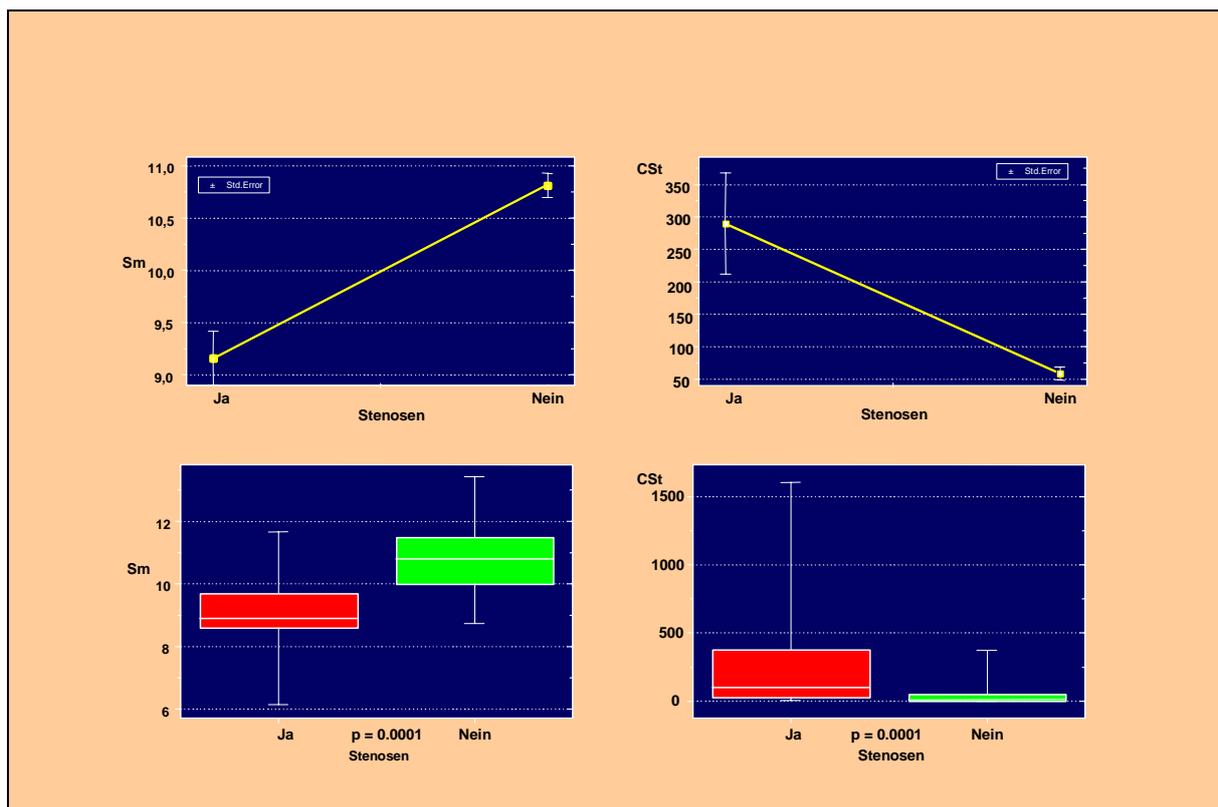


Abbildung 6.8. Maximale systolische radiale Wandgeschwindigkeit (Sm) und Gesamtkalkscore (CS_t) bei Herzempfängern mit und ohne relevante Stenosen ($> 50\%$ -ge Einengung) an den großen epikardialen Koronargefäßen

Bei 99,2% der Patienten mit sowohl $CS_t < 75$, als auch $Sm > 9\text{cm/s}$ waren keine relevanten Koronarstenosen ($> 50\%$ Einengung) nachweisbar. Diese „cut-off“ Werte für CS_t und Sm ermöglichten die Abgrenzung zweier unterschiedlicher Gruppen bezüglich der Prävalenz der

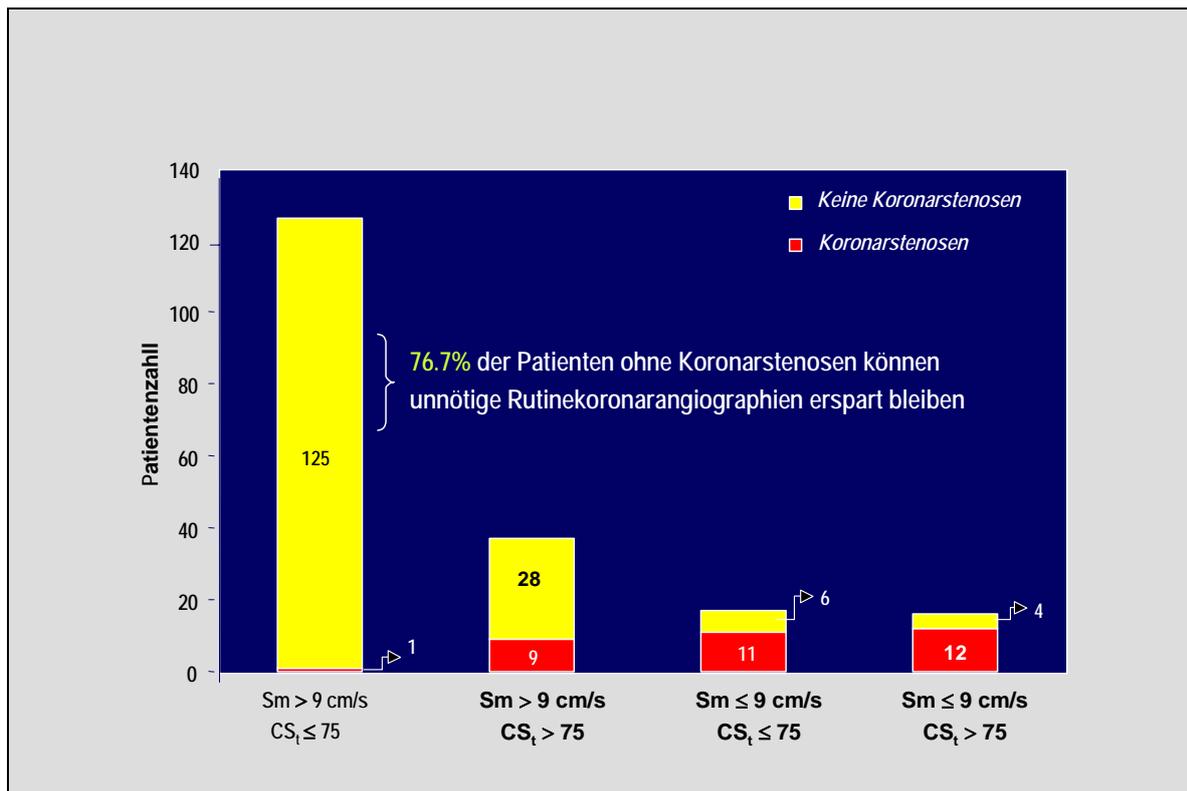


Abbildung 6.9. Prävalenz der Koronarstenosen in den 4 Herzempfänger-Gruppen mit unterschiedlichen Kalkscores (EBCT) und systolischen Wandgeschwindigkeiten (PW-TDI)

Koronarstenosen. Während in einer Gruppe 125 von 126 Patienten keine Stenosen aufwiesen, waren in der anderen Gruppe 96,7% aller Patienten mit Koronarstenosen zu finden (Abb. 6.9). Eine andere Einteilung der Patienten in eine Gruppe, die alle mit $Sm > 11 \text{ cm/s}$ plus diejenigen mit Sm zwischen $9 - 11 \text{ cm/s}$, die gleichzeitig einen $CS_t \leq 75$ hatten, umfasst und eine zweite Gruppe die alle Patienten mit $Sm < 9 \text{ cm/s}$ plus jene mit Sm zwischen $9-11 \text{ cm/s}$ bei gleichzeitigem $CS_t > 75$ einschließt, erlaubte ebenfalls eine gute Abgrenzung der Patienten mit Stenosen (Abb. 6.10). Wir fanden, dass sowohl eine $Sm > 11 \text{ cm/s}$ (unabhängig vom CS_t), als auch eine Sm von $9-11 \text{ cm/s}$ bei Patienten mit $CS_t < 75$, die Existenz einer Koronarstenose mit einer 97%-gen Wahrscheinlichkeit ausschließen (Abb. 6.11). Aufgrund derartiger Separationen könnten fast 90% der Patienten ohne Stenosen, zumindest theoretisch, häufige unnötige Koronarangiographien erspart bleiben, während jene mit Koronarstenosen schneller erkannt werden könnten. Mit Hilfe der Fisher-Klassifikationsfunktionen erlaubten CS_t und Sm eine korrekte Diagnose bei 85% unserer Patienten (Abb. 6.12). Aufgrund unserer Daten haben wir ein Flussdiagramm der diagnostischen Schritte bis zur Entscheidung für oder gegen eine sofortige Koronarangiographie ausgearbeitet (Abb. 6.13).

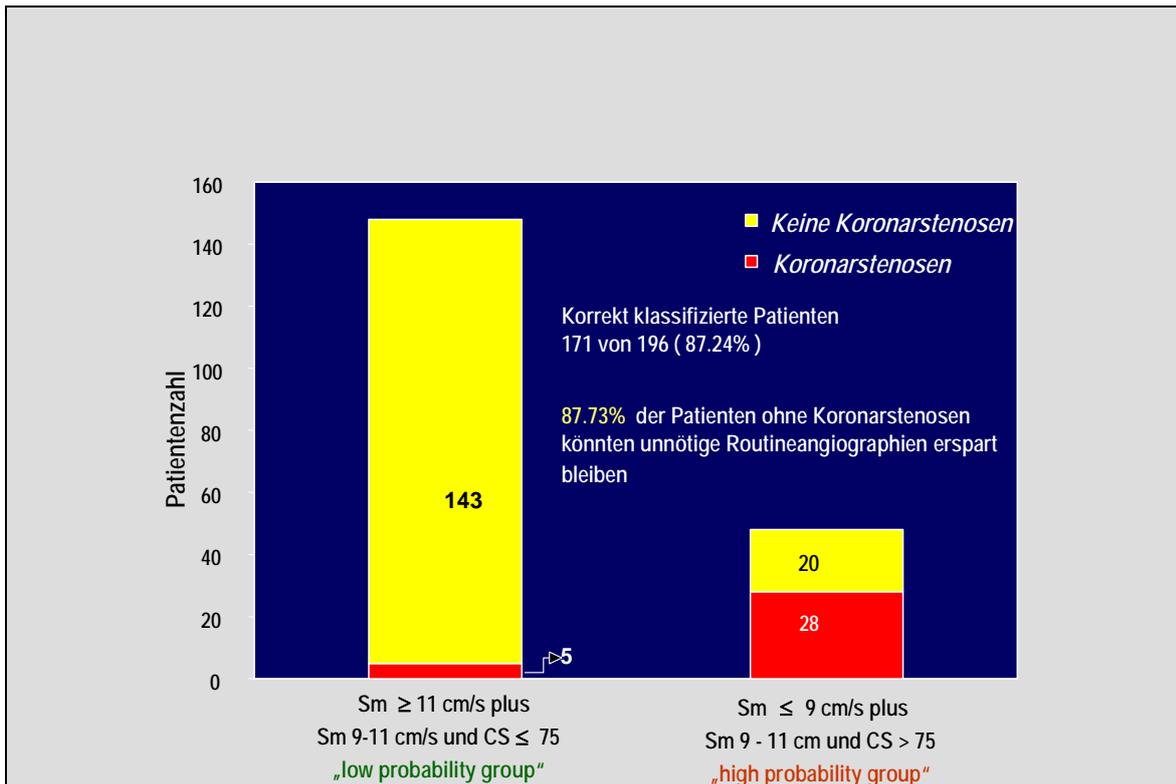


Abbildung 6.10 Verteilung der Koronararterienstenosen bei Herzempfängern nach Aufteilung in 2 Gruppen, in Abhängigkeit von Kalkscore und systolischen maximalen Wandgeschwindigkeiten

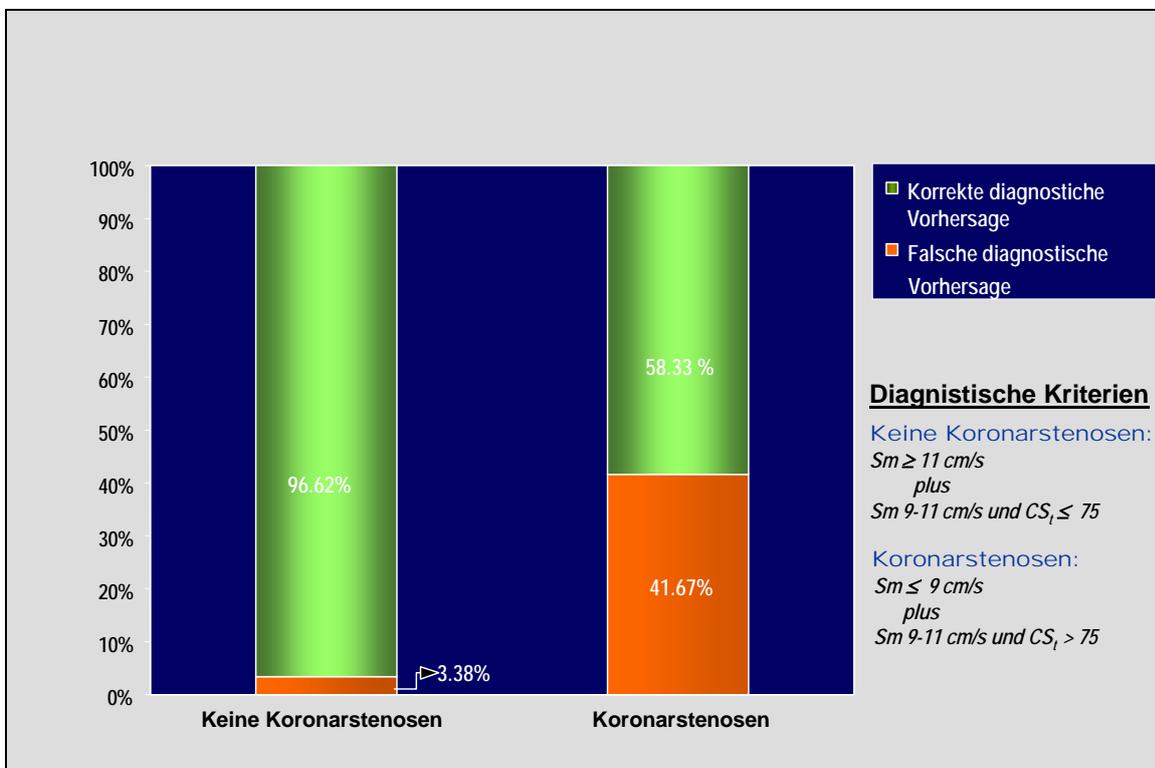


Abbildung 6.11 Diagnostische Vorhersage einer Koronararterienstenose bei Herzempfängern, aufgrund der Ergebnisse eines kombinierten EBCT and PW-TDI Monitorings.

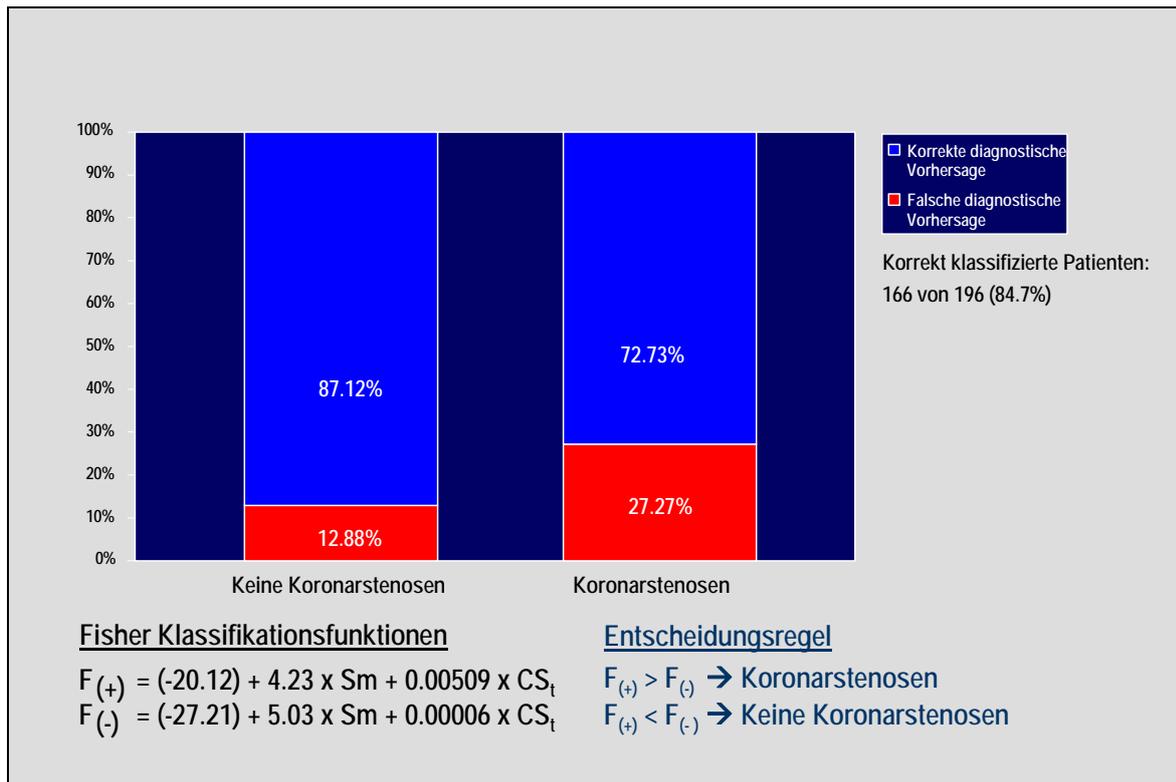


Abbildung 6.12 Diagnostische Klassifizierung bezüglich einer wahrscheinlichen Koronararterienstenose, mit Hilfe der Diskriminationsanalyse.

6.2.4. Diskussion

Es wurde nachgewiesen, dass die TVP Läsionen im Vergleich zu den üblichen atherosklerotischen Läsionen weniger Kalzium enthalten [24]. Tatsächlich ist der positiv prädiktive Wert des CS_t allein für Koronarstenosen nicht sehr hoch [144]. Andererseits zeigten, sowohl die in unserem Haus vorherig durchgeführte Studien [242], als auch die gegenwärtigen Untersuchungen, dass niedrige CS_t Werte relevante Stenosen ausschließen können (negativ prädiktiver Wert > 97%). Aufgrund des meist diffusen Befalls der Koronargefäße bei TVP sind auch die Wandbewegungsstörungen meist diffus. Dementsprechend fanden wir in früheren Untersuchungen, dass anhaltende Verminderungen der Sm Werte bei Patienten ohne Abstoßung einen hohen prädiktiven Wert für eine TVP haben (egal ob mit oder ohne angiographisch nachweisbare Stenosen), jedoch einen nicht sehr hohen prädiktiven Wert für fokale Stenosen allein besitzen [206]. Wie die gegenwärtigen Untersuchungen zeigten, kann durch kombinierte Anwendung von EBCT und PW-TDI der positiv prädiktive Wert dieser nichtinvasiven Untersuchungen auf ein Niveau gebracht werden, welches erlaubt diejenigen Patienten zu selektieren, bei denen eine engmaschige angiographische Überwachung sinnvoll ist. Andererseits, nach einer frühen HK-Kontrolle während des 1. Jahres nach HTx, erlaubt ein weiteres nichtinvasives „Screening“, bei stabilem EBCT

und PW-TDI, eine Reduzierung der Zahl der Koronarangiographien, was besonders wichtig für Patienten mit hohem Risiko für diese Untersuchung sein kann. Teilergebnisse und die Endergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert [384,385,386]. Bei der 4. Gemeinsamen Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 2004 (Hamburg) wurde diese Studie mit dem Ethicon-Preis ausgezeichnet und anschließend als eine der „Congress News“ in der Zeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung (Cardio News) veröffentlicht [386].

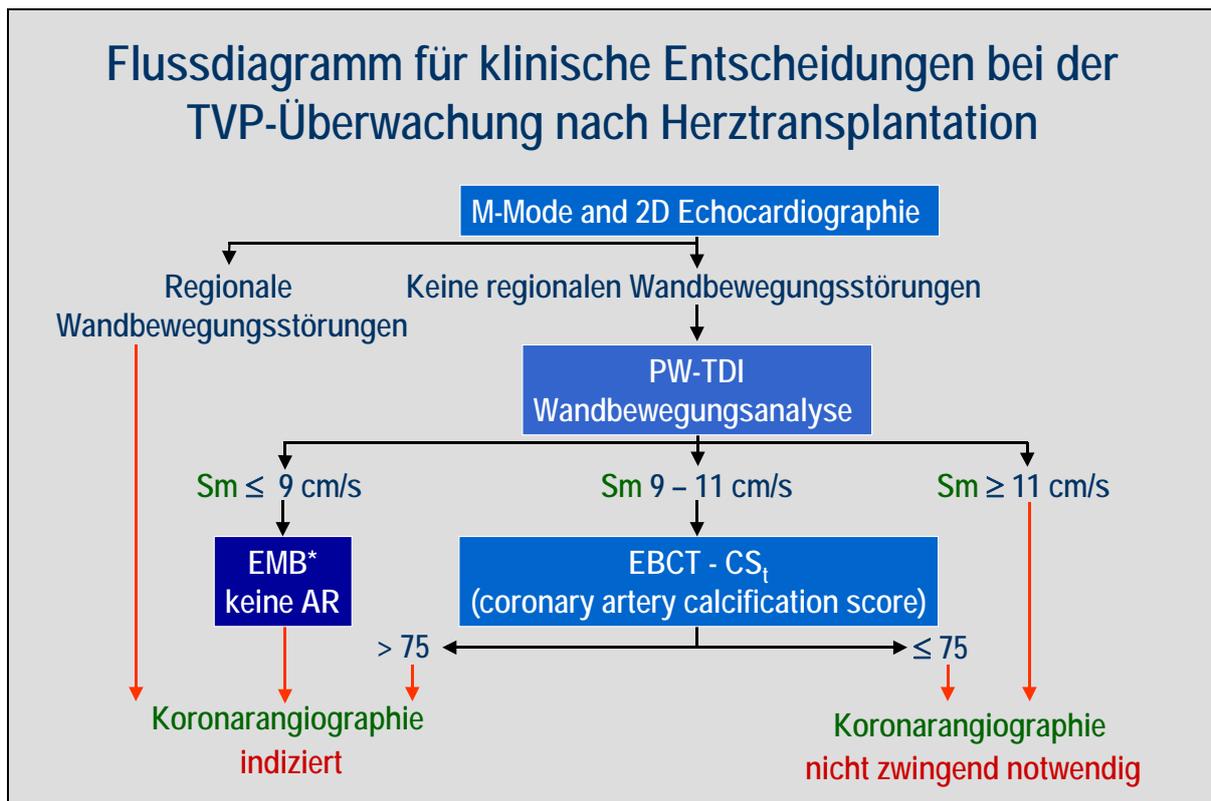


Abbildung 6.13 TVP Überwachung nach Herztransplantation.

* Bei Nachweis einer AR, sollte diese vorerst behandelt werden. Bei persistierenden niedrigen systolischen Wandgeschwindigkeiten, trotz Abstoßungstherapie, ist eine Koronarangiographie zur weiteren Abklärung notwendig.

6.2.5. Schlussfolgerungen

PW-TDI und EBCT sind sensitive Methoden für die Frühidentifizierung von Herzempfängern mit TVP und sind somit nützlich für das Timing der Koronarangiographien. Ihre kombinierte Anwendung ermöglicht eine einfache und effiziente nichtinvasive Überwachungsstrategie zur Erleichterung der Frühdiagnose von Koronarstenosen.

Bei Patienten mit bekannter TVP ermöglicht diese Strategie die Früherkennung einer Progredienz der Koronarstenosen.