

## 7. Zusammenfassung

Die an einer großen Zahl von Herzempfängern durchgeführten eigenen Studien haben 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.

Bei akuter Abstoßungsreaktion (AR) fanden wir, als Ausdruck eines Neuauftritts oder der Zunahme schon vorbestehender LV Relaxationsstörungen, signifikante Veränderungen der diastolischen PW-TDI Parameter, im Sinne einer Verlängerung der frühdiastolischen Relaxationszeit (TE<sub>m</sub>) und Abfall, sowohl der frühdiastolischen maximalen Wandgeschwindigkeit (Em), als auch der frühdiastolischen Wandbeschleunigung (Em/TE<sub>m</sub>). Ohne diese Veränderungen kann, aufgrund der erhobenen Daten, bei unveränderter systolischer Funktion, grundsätzlich eine akute AR ausgeschlossen werden und demnach auch auf eine EMB verzichtet werden (Sensitivität und negativ prädiktiver Wert für eine bioptisch nachweisbare AR > 90%). Demgegenüber, sollte ein Em Abfall und/oder eine TE<sub>m</sub> Verlängerung um jeweils > 10%, auch bei unveränderter systolischer Funktion, durch eine EMB abgeklärt werden, da der positiv prädiktive Wert derartiger Veränderungen für eine eventuelle AR bei über 90 % liegt. Die systolischen PW-TDI Parameter erwiesen sich weniger aussagefähig für die Früherkennung einer AR. Dennoch erscheint das Einbeziehen der systolischen Funktion besonders wichtig, da festgestellt werden konnte, dass bei funktionell schweren, meist später erkannten akuten AR, das PW-TDI Bild von einem relevanten S<sub>m</sub> Abfall dominiert wird (systolische Funktionsstörung), während die Relaxationsstörung, durch Anstieg der Füllungsdrucke, meist maskiert wird, so dass Relaxationsparameter (wie Em und TE<sub>m</sub>) weniger aussagekräftig werden. Für die Diagnose klinisch relevanter, therapiebedürftiger akuter AR, erwies sich die systolische maximale Wandgeschwindigkeit S<sub>m</sub> als klinisch besonders wertvoll (positiv prädiktiver Wert 89,3%, negativ prädiktiver Wert 93,1%).

Die erhobenen Daten haben gezeigt, dass die Früherkennung von Relaxationsstörungen und/oder einer systolischen Dysfunktion mit Hilfe des PW-TDI Verfahrens, ein zuverlässiges Abstoßungsmonitoring ermöglicht und, dass serielle PW-TDI Untersuchungen, Routinebiopsien überflüssig machen.

Die Studie zeigte, dass die mit Hilfe des PW-TDI nachweisbaren LV Funktionsstörungen, bei bioptisch bestätigter akuter AR, in engerer Beziehung zu den klinischen Manifestationen, als zu dem histologischen Schweregrad (ISHLT Graduierungssystem) der Abstoßung stehen. 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 Studie hat ebenfalls zeigen können, dass die Durchführung serieller PW-TDI Untersuchungen die Verbesserung therapeutischer Entscheidungen bei akuten kardialen Abstoßungsreaktion ermöglichen, ein zuverlässiges Monitoring der Abstoßungstherapie sichern und auch bessere prognostische Einschätzungen bei akuter AR erlauben.

Die erhobenen Daten suggerieren, dass geringe zelluläre Abstoßungsreaktionen ISHLT Grad 1A, bei klinisch asymptomatischen Patienten, keine zusätzliche Abstoßungsbehandlung benötigen, solange 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  $S_m$  nachweisbar sein sollte.

Die gegenwärtige Studie hat auch 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 langzeittransplantierten Patienten sind diese Veränderungen, insbesondere bei den systolischen Parametern  $S_m$  und  $S_m/T_Sm$ , durch die zunehmende Prävalenz der TVP mit zunehmender 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 langzeit-transplantierten 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, ähnlich wie bei akuter AR, durch eine niedrige frühdiastolische Wandbewegungsgeschwindigkeit  $E_m$  und eine verlängerte frühdiastolische Relaxationszeit  $T_{Em}$ . Diese frühdiastolischen Relaxationsstörungen, die zumindest teilweise durch Reperfusion- und Ischämieschäden bedingt sein könnten, die bekannter Weise in der frühen postoperativen Periode häufig nachweisbar sind, erschweren die Abstoßungsdiagnostik, insbesondere wenn keine engmaschige serielle PW-TDI Untersuchungen durchgeführt werden.

Im Gegensatz zu den diastolischen Relaxationsparametern, erreichen die frühsystolische maximale Wandbewegungsgeschwindigkeit  $S_m$  und die mittlere Wandbeschleunigung  $S_m/T_{Sm}$  ihre Höchstwerte meist während des ersten post-HTx Monats und, in dieser Zeit, ist sowohl die  $S_m$ , als auch die  $S_m/T_{Sm}$ , signifikant höher als während der post-HTx Monate 1-6.

Diese systolischen und diastolischen Besonderheiten müssen differentialdiagnostisch beachtet werden und sprechen eindeutig für die Notwendigkeit serieller PW-TDI Untersuchungen nach HTx, mit genauester Aufzeichnung des zeitlichen Verlaufs der einzelnen systolischen und diastolischen Parameter.

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 auch 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. Die wichtigste Aussage, welche die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie erlaubten war die Tatsache, dass bei kombinierter IMEG- und PW-TDI Überwachung auf eine zusätzliche Durchführung von Routinebiopsien, ohne jedes Risiko, verzichtet werden kann, da unter diesen Bedingungen diese Routinebiopsien keine zusätzliche Verbesserung des Abstoßungsmonitorings bewirkten. Besonders wichtig ist dabei 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. Die Abstoßungsüberwachung durch Routinebiopsien während der ersten Monate nach HTx wird noch allgemein als notwendig, wenn nicht gar als zwingend angesehen, da die Auffassung besteht, dass keine der bisher bekannten nichtinvasiven Überwachungsmethoden die EMB ersetzen kann. Die Ergebnisse der gegenwärtigen Studie sind keineswegs ein Beweis dafür, dass die Biopsien vollständig durch nichtinvasive Verfahren ersetzt werden können, sie zeigen aber, dass durch nichtinvasives Timing, die Zahl der EMB, 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 EMB ein essenzieller Bestandteil der kardialen Abstoßungsdiagnostik. Wichtig dabei ist jedoch unsere Feststellung, dass durch ein kombiniertes IMEG↔PW-TDI Monitoring, die große Zahl an ansonsten notwendigen Routinebiopsien, von einer geringen Zahl diagnostischer EMB ersetzt werden kann.

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 bis dahin bekannte TVP, bei denen erstmals eine verminderte radiale (basale Hinterwand) und/oder longitudinale (basale Hinterwand oder Seitenwand)  $S_m$  von  $< 10$  cm/s mit dem PW-TDI 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 ein  $S_m$  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. Unsere Daten haben gezeigt, dass die radiale  $S_m$  und  $T_{Sm}$ , in kombinierter Anwendung, den Ausschluss einer TVP mit 80%-ger Sicherheit ermöglichen. Dieses genügt meist schon, um bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine HK-Untersuchung, die Routineangiographie, zumindest zeitweilig, nicht zwingend 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 mit 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, als bei denen ohne TVP waren, 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 AR 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 Hinterwand- und basalen Seitenwandbereich zeigte, in der gegenwärtigen Studie, keine relevanten Vorteile gegenüber der PW-TDI Aufzeichnung der radialen Wandbewegung im basalen Hinterwandbereich. Dieses lässt sich durch den diffusen Charakter der Koronargefäßläsionen 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, meist unabhängig davon, ob zusätzlich noch fokale Stenosen an den 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), entlang ihrer Gesamtlänge, diffus betroffen sind.

Aufgrund der raschen Progredienz der TVP gelingt es oft nicht, auch bei jährlich durchgeführten Angiographien, die Koronarstenosen rechtzeitig, noch vor dem Auftreten klinischer Ereignisse, zu entdecken. Nachdem in einer anderen in unserem Haus durchgeführten Studie gezeigt werden konnten, dass auch die Elektronenstrahltomographie (electron beam computed tomography = EBCT) die TVP Diagnose verbessern kann, jedoch allein auch nicht die Fähigkeit besitzt, die Existenz einer Koronarstenose zuverlässig vorherzusagen, haben wir einen Teil dieser Studie der Untersuchung der diagnostischen Vorteile und Zuverlässigkeit einer kombinierten Anwendung von EBCT und PW-TDI, für die Identifizierung von Patienten mit Koronarstenosen und das Timing der Herzkatheteruntersuchungen (HK), gewidmet. Die Ergebnisse zeigten, dass durch kombinierte Anwendung von EBCT und PW-TDI, der positiv prädiktive Wert dieser nichtinvasiven Untersuchungen auf ein Niveau gebracht werden kann, welches erlaubt, diejenigen Patienten zu selektieren, bei denen eine engmaschige angiographische Überwachung sinnvoll ist. Gleichzeitig erlaubt dieses kombinierte nichtinvasive „Screening“ den Ausschluss relevanter fokaler Stenosen bei fast 90% derjenigen Herzempfänger, die angiographisch auch tatsächlich keine Stenosen aufweisen und somit ermöglicht es auch eine Reduzierung der Zahl der Koronarangiographien, was für Patienten mit hohem Risiko für diese Untersuchung, besonders wichtig sein kann.

Das PW-TDI Verfahren erwies sich insgesamt als besonders geeignet für die Früherkennung von LV Funktionsstörungen bei akuter Abstoßungsreaktion oder bei Transplantatvaskulo-

pathie. Es zeigte sich diesbezüglich wesentlich sensitiver als die konventionelle Echokardiographie. Außerdem erwies sich das PW-TDI auch 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 erwies sich in unseren Untersuchungen als sehr hoch. Bei geübten Untersuchern lag die Variabilität der Messungen deutlich unter  $\pm 10\%$ , was darauf hinweist, dass die Reproduzierbarkeit der PW-TDI Messungen genügend hoch für einen zuverlässigen klinischen Gebrauch ist.