

## 7. Ergebnisse

In unserer Studie haben wir insgesamt 704 Herzmuskelbiopsien untersucht, die von 210 Patienten stammen, auf deren Basis die endgültige Auswertung geschah. Die Tabelle 6 legt die Geschlechtsverteilung der untersuchten Population dar.

**Tabelle 7** Geschlechtsverteilung

	Häufigkeit	in Prozent (%)
Männer	164	78,1
Frauen	46	21,9
gesamt	210	100

Alter bei HTx/ Jahren	Männer	Frauen	Signifikanz ( $p < 0,05$ )	gesamt
Mittelwert/ Standardabweichung	42 +/-16,6	37 +/-18,9	ns*	38 +/-18,2
Median	44	38		39

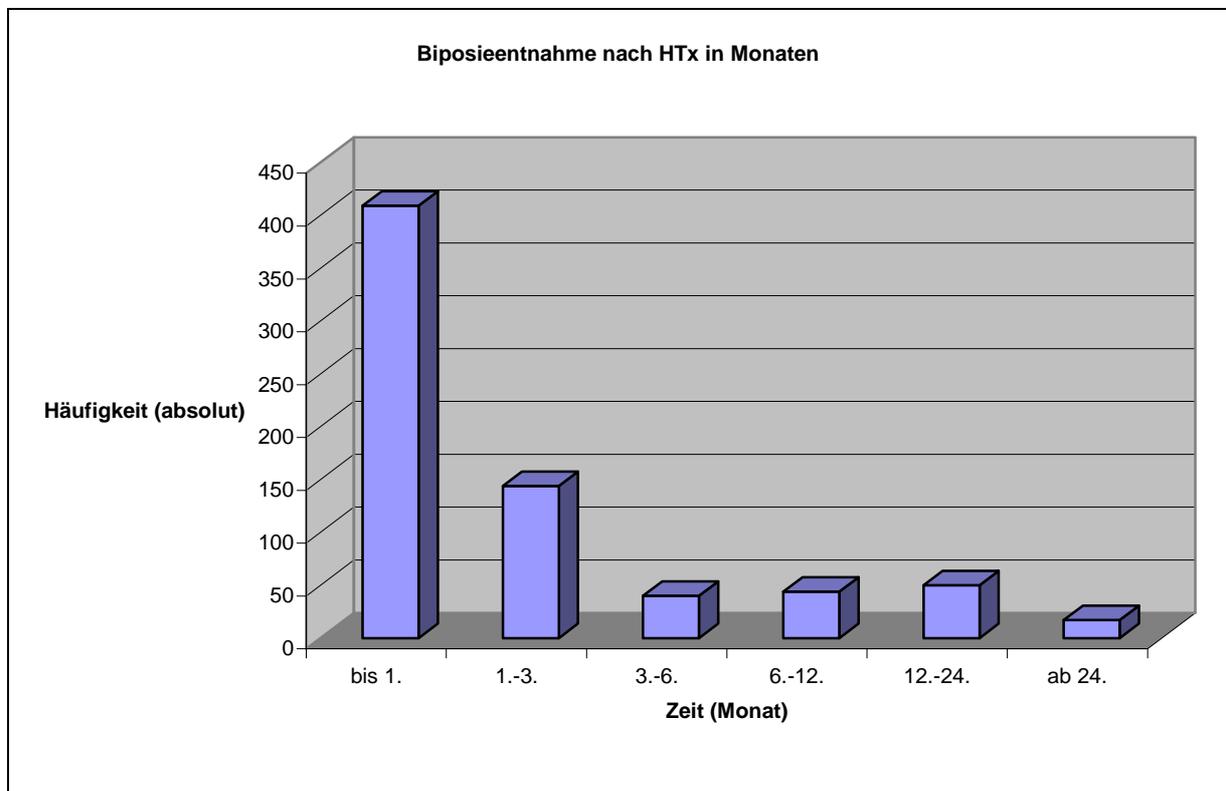
\*ns= nicht signifikant

Während des Beobachtungszeitraumes sind 36 Todesfälle aufgetreten (25 Männer, 11 Frauen).

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden bei allen herztransplantierten Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten Herzmuskelbiopsien entnommen.

**Tabelle 8** Biopsieentnahmezeit nach HTx in Monaten

Monat	Biopsieentnahme (gesamt)	in Prozent (%)
bis 1.	409	57,6
1. – 3.	144	20,5
3. – 6.	40	5,7
6. – 12.	44	6,2
12. – 24.	50	7,1
ab 24.	17	2,9
gesamt	704	100,0



**Abb. 3** Biopsieentnahmezeit nach HTx in Monaten

## 7.1. Auswertung der Parameter

### 7.1.1 HLA DR

Von den untersuchten 704 Biopsien zeigten insgesamt 63% (n= 441) der Biopsien keine Anzeichen einer Abstoßung. 13% (n= 58) dieser Biopsien zeigten keinerlei HLA DR-Aktivität und etwa 87% der Biopsien wiesen eine unterschiedliche HLA DR-Expression auf.

Im Gegensatz wurde in 37% (n= 263) der Biopsien eine Abstoßungsreaktion festgestellt. In nahezu 96% der Biopsien mit Rejektionszeichen konnte eine HLA DR-Expression nachgewiesen werden. Lediglich 4% der Biopsien waren frei von HLA DR-Aktivität (Abb. 4). Starke HLA DR-Expression (HLA DR 2) kam häufiger in Biopsien mit nachgewiesener Abstoßungsreaktion vor. Auch in Fällen mit fehlender Abstoßungsreaktion ist eine HLA DR-Aktivität bestimmbar. Hervorzuheben ist, dass keine bis geringe HLA DR-Expression (HLA DR 0 und HLA DR 1) im Vergleich überwiegend in Biopsien nachweisbar sind, die keine Abstoßungsreaktionen zeigen.

**Tabelle 9** HLA DR-Verteilung in Abhängigkeit zur Rejektion

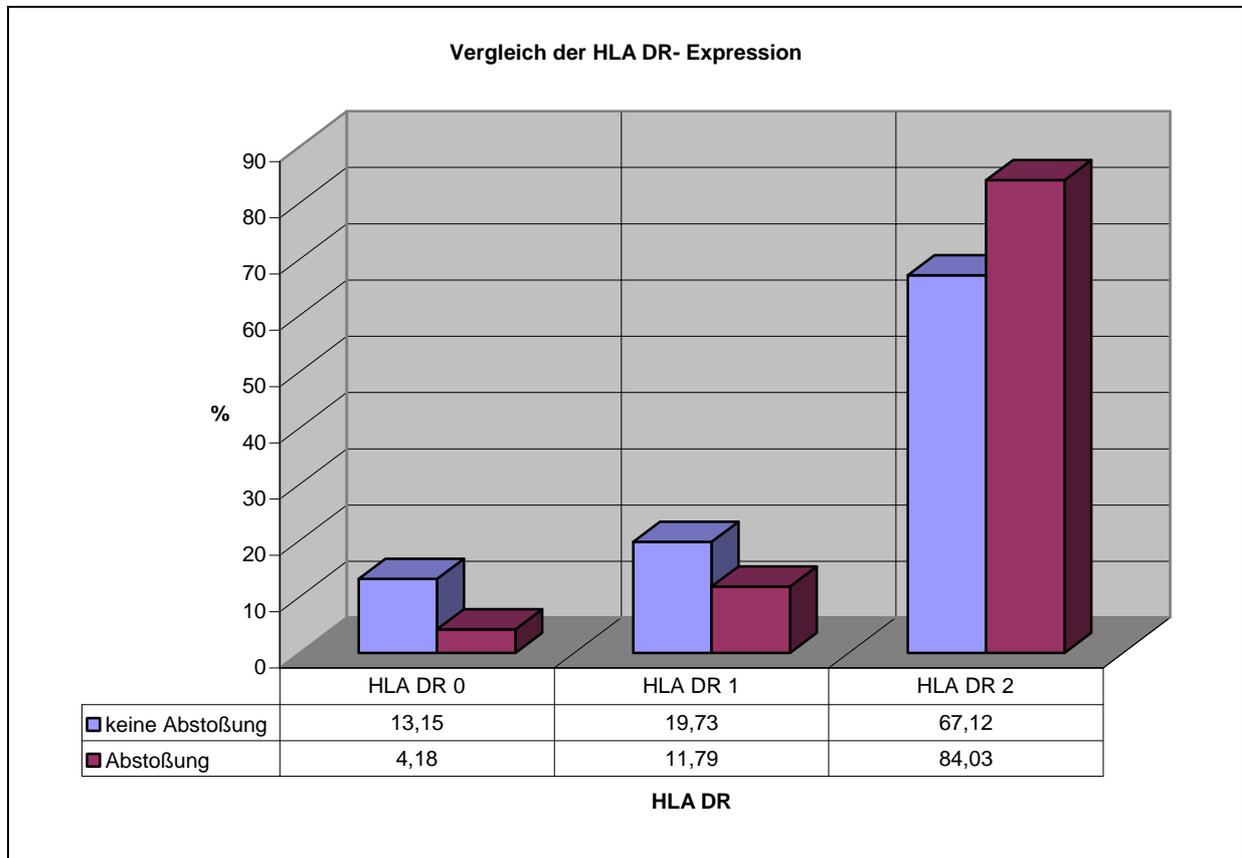
	HLA DR 0	HLA DR 1	HLA DR 2	Gesamt
Rejektion	4% (n=11)	12% (n=31)	84% (n=221)	100% (n=263)
Keine Rejektion	13% (n=58)	20% (n=87)	67% (n=296)	100% (n=441)

(HLA DR 0: fehlende Expression, HLA DR 1: diskrete bis geringe Expression, HLA DR 2: starke bis sehr starke Expression)

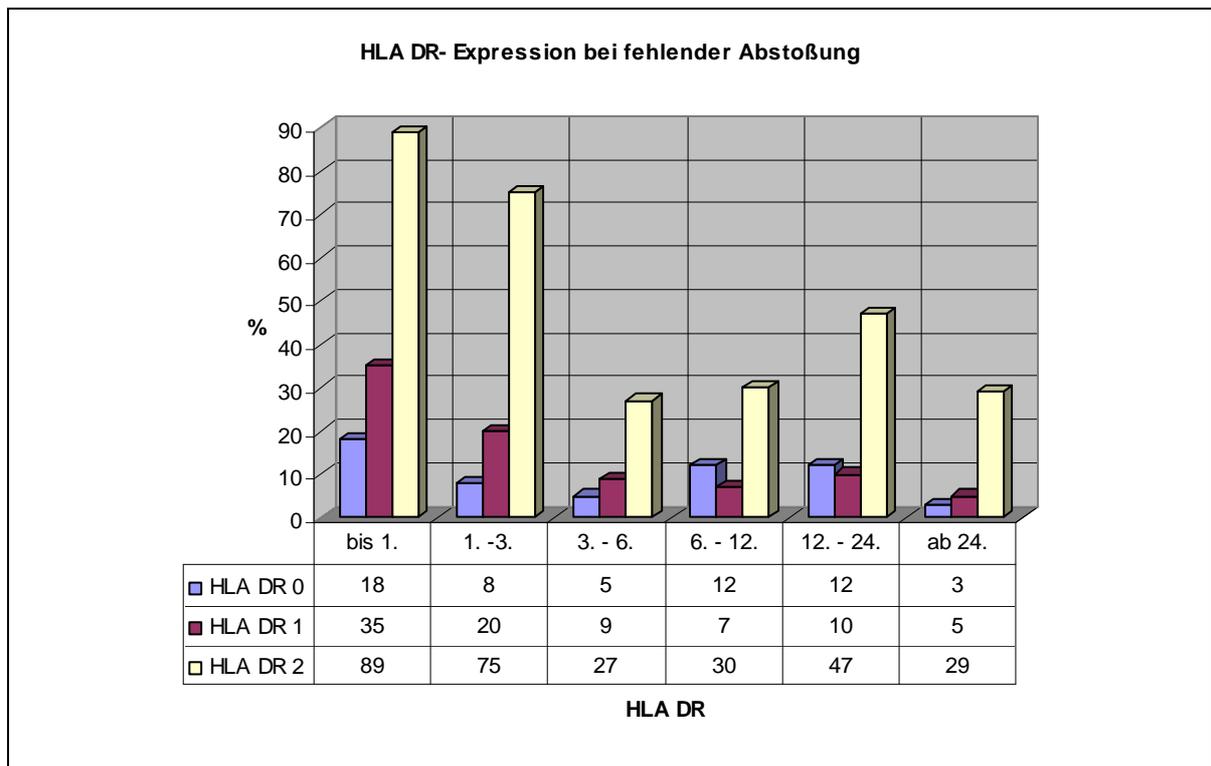
**Tabelle 10** Verteilung der HLA DR-Expression in Bezug zur Rejektion nach Zeit

Monate nach HTx	Rejektion	
	HLA DR-Expression	Keine HLA DR-Expression
bis 1.	66	3
1.-3.	85	3
3.-6.	41	2
6.-12.	24	2
12.-24.	21	1
ab 24.	15	0
gesamt	252	11

Erfolgt eine selektive Betrachtung der Biopsien mit Zeichen der Rejektion, so fand sich in allen Beobachtungszeiträumen ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) zwischen den Untersuchungsgruppen (HLA DR-Expression vs. fehlende HLA DR-Expression).

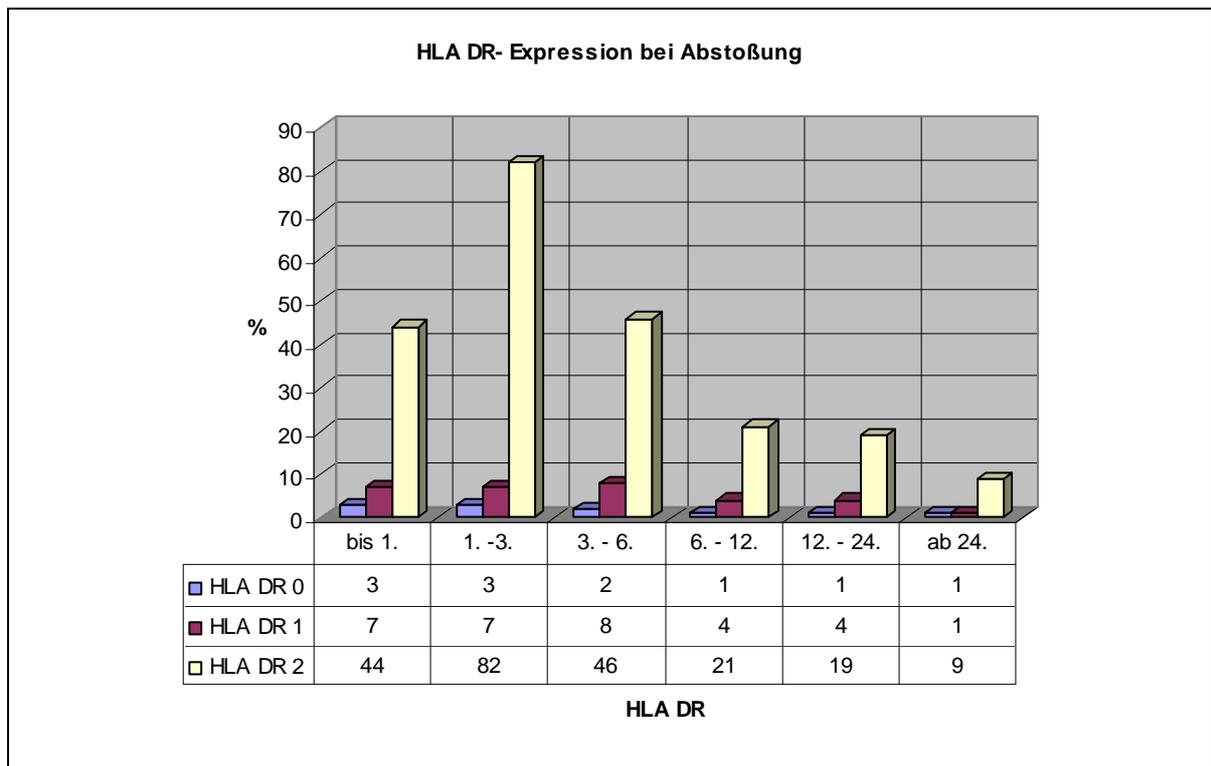


**Abb. 4** Vergleich der HLA DR-Expression bei Abstoßung und fehlender Abstoßung  
(HLA DR 0: fehlende Expression, HLA DR 1: diskrete bis geringe Expression, HLA DR 2: starke bis sehr starke Expression)



**Abb. 5** HLA DR-Verteilung bei fehlender Abstoßung nach Zeit  
(HLA DR 0: fehlende Expression, HLA DR 1: diskrete bis geringe Expression, HLA DR 2: starke bis sehr starke Expression)

Die Abbildung 5 führt die Verteilung der HLA DR-Reaktionen bei Biopsien auf, die lichtmikroskopisch keine Abstoßungsreaktionen zeigen. Es ist zu beobachten, dass die starke bis sehr starke HLA DR-Expression in den ersten drei Monaten post HTx nachzuweisen ist. Die HLA DR-Expression ist um das erste bzw. zweite Jahr post HTx erneut stark.

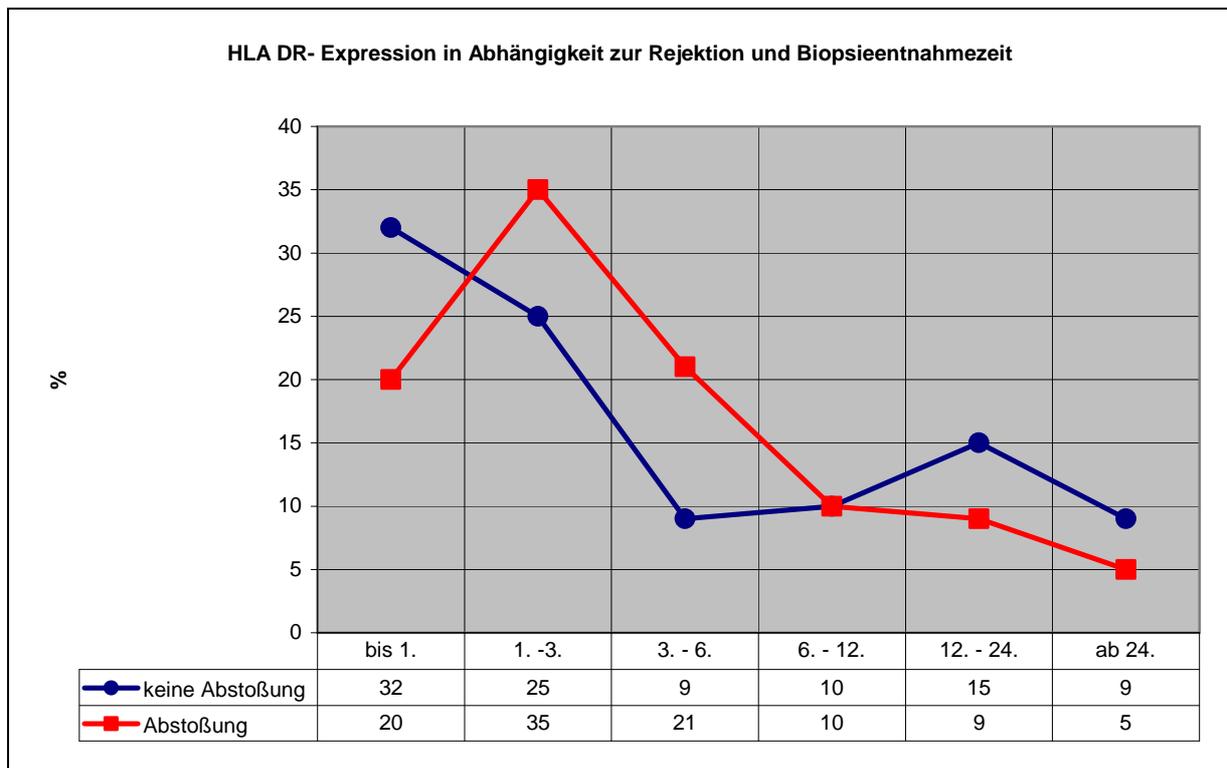


**Abb. 6** HLA DR-Verteilung bei Abstoßung nach Zeit  
(HLA DR 0: fehlende Expression, HLA DR 1: diskrete bis geringe Expression, HLA DR 2: starke bis sehr starke Expression)

Die starke HLA DR-Expression in Biopsien mit nachgewiesener Abstoßungsreaktion ist vor allem zwischen dem 1. und 3. Monat post HTx nachweisbar mit anschließender Abnahme der Häufigkeit. Biopsien mit fehlender HLA DR-Expression bleiben in der Minderzahl.

Die nachfolgende Abbildung legt die Beziehung der HLA DR-Expression bei Abstoßung im Vergleich zu fehlender Abstoßung dar.

Es ist eindeutig, dass bis zum 1. Monat post HTx eine starke HLA DR-Expression auch bei fehlender Abstoßung nachweisbar ist. Allerdings ist auch eine deutliche Abnahme im weiteren Beobachtungszeitraum festzustellen. Im Gegensatz dazu ist die HLA DR-Expression bei Abstoßung zwischen dem 1. und 3. Monat am stärksten. Biopsien mit Rejektionszeichen zeigen vorwiegend eine HLA DR-Aktivität zwischen dem 1. und 12. Monat post HTx.



**Abb. 7** HLA DR-Expression in Abhängigkeit zur Rejektion und Biopsieentnahmezeit

Die Beschreibung der Zusammenhänge zwischen den qualitativen Daten lässt sich anhand einer Vierfeldertafel gut darstellen. Hierzu findet sich nachfolgend ein Risikovergleich der Parameter (HLA DR-Expression und fehlende HLA DR-Expression in Bezug zur Rejektion).

**Tabelle 11** Vierfeldertafel

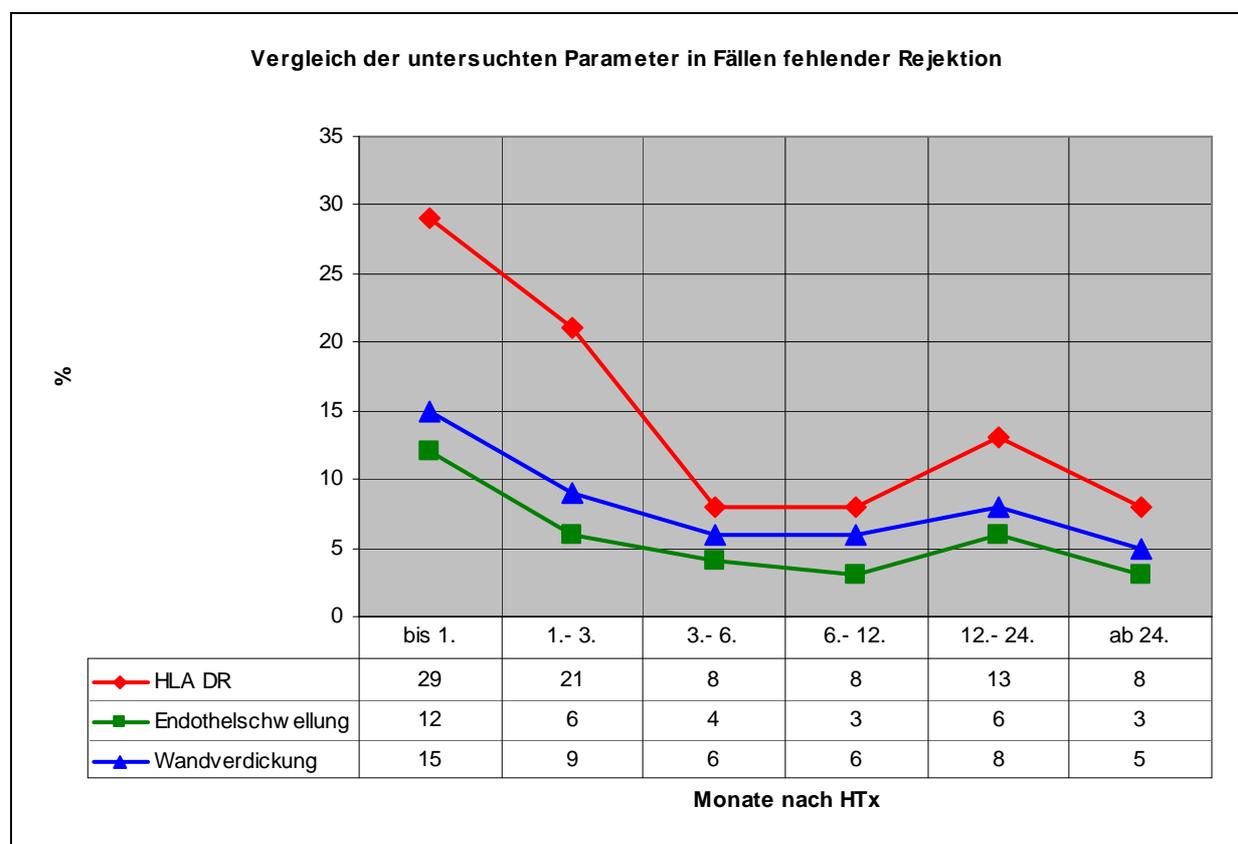
	Rejektion	Keine Rejektion	gesamt
Fehlende HLA DR-Expression	11	58	69
HLA DR-Expression	252	383	635
gesamt	263	441	704

Die Wahrscheinlichkeit bei fehlender HLA DR-Expression eine Rejektion zu entwickeln beträgt 16% und bei HLA DR-Expression 40%. Das heißt, die geschätzte Chance (odd) für das Eintreten des Ereignisses (Rejektion) beträgt bei fehlender HLA DR-Expression 1:5 und bei HLA DR-Expression 1:1,5.

Ferner lassen sich auch das relative Risiko und das Chancenverhältnis (odds ratio) ermitteln. Das relative Risiko für die Entstehung einer Rejektion durch HLA DR-Expression im Vergleich zur fehlenden HLA DR-Expression wird 2,5 geschätzt und das Chancenverhältnis beträgt 3,4.

Eine fehlende HLA DR-Expression reduziert die Entstehung einer Rejektion im Vergleich zur HLA DR-Expression 79% (,relative Risiko-Reduktion').

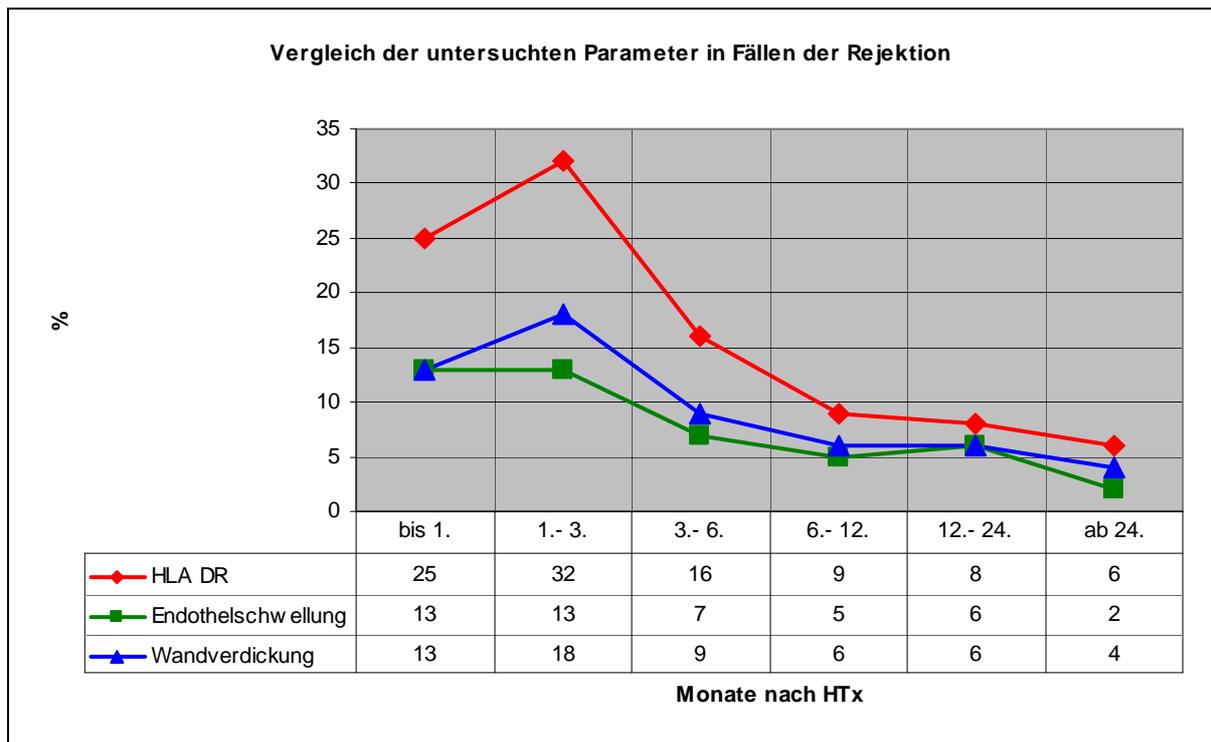
Es ist anzunehmen, dass eine Abhängigkeit zwischen der HLA DR-Expression, der Endothelschwellung und der Wandverdickung existiert. Hierzu wurde die HLA DR-Expression in Bezug zur Endothelschwellung und Wandverdickung gesetzt und analysiert. Die Abbildungen 8 und 9 demonstrieren eine interessante Korrelation zwischen der HLA DR-Expression der Endothelschwellung und der Wandverdickung.



**Abb. 8** Vergleich der untersuchten Parameter in Fällen fehlender Rejektion

Im Falle der fehlenden Abstoßung ist über die Beobachtungszeit eine stetige, konforme Abnahme der HLA DR-Expression, der Endothelschwellung sowie der Wandverdickung zu verzeichnen.

Auch in Fällen der Rejektion ist ein konformer Verlauf der Parameter festzuhalten. Man beobachtet allerdings die deutliche Zunahme zwischen dem 1. und 3. Monat nach HTx.



**Abb. 9** Vergleich der untersuchten Parameter in Fällen der Rejektion

### 7.1.2. Wandverdickung

46% der Biopsien mit Zeichen fehlender Abstoßung zeigen keine Wandverdickung. Eine geringfügige Wandverdickung ist in 39% der Biopsien und eine starke Wandverdickung in 15% der Biopsien zu beobachten.

In Fällen mit nachgewiesener Abstoßung liegen in 54% der Biopsien keine Wandveränderungen vor. 28% dieser Biopsien fallen durch eine geringfügige Wandverdickung und 18% durch eine starke Wandverdickung auf.

**Tabelle 12** Grad der Wandverdickung in Abhängigkeit nach Rejektion

	WAN 0	WAN 1	WAN 2	Gesamt
Keine Rejektion	46% (n=204)	39% (n=172)	15% (n=65)	100% (n=441)
Rejektion	54% (n=143)	28% (n=72)	18% (n=48)	100% (n=263)

(WAN 0: Gefäßwand nicht verdickt, WAN 1: Gefäßwand geringfügig verdickt, WAN 2: Gefäßwand stark verdickt)

Die Abbildung10 stellt die Verteilung der Wandverdickung in Abhängigkeit zur Rejektion und Zeit post HTx dar. Eine nahezu stetige Abnahme der Wandverdickung über den gesamten Beobachtungszeitraum ist zu verzeichnen.

Im Falle der Rejektion ist die Wandverdickung hauptsächlich zwischen dem 1. und 3. Monat nachweisbar. Über ein Drittel der in diesem Zeitraum entnommenen Biopsien zeigen Wandveränderungen. Im ersten Monat sind nur in 6% der in diesem Zeitraum entnommenen Biopsien Wandverdickung zu verzeichnen.

Die folgende Abbildung sowie die Tabelle ermöglichen einen Vergleich zwischen Rejektion und fehlender Rejektion in Bezug auf die Wandverdickung zu ziehen.

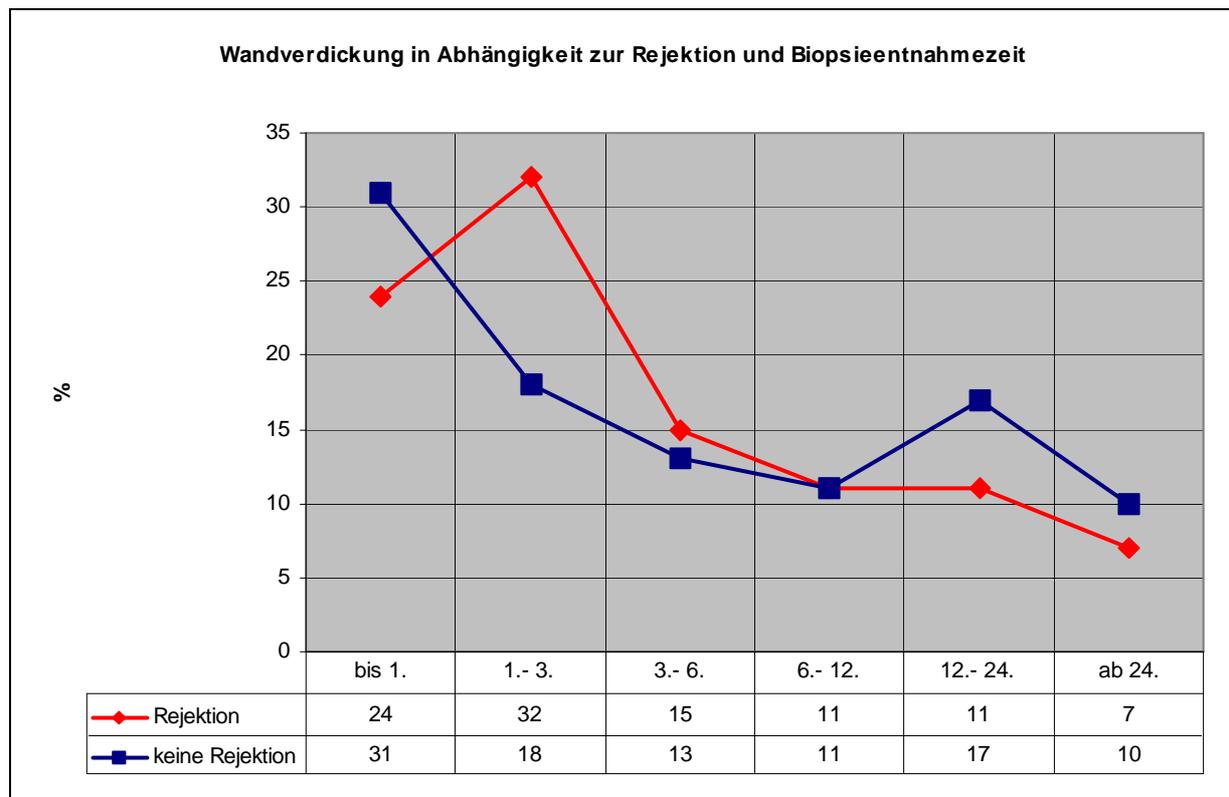
In Biopsien mit fehlender Abstoßung nimmt die Häufigkeit der Wandverdickung nach anfänglichen Werten von etwa 60% im 1. Monat post HTx stetig ab.

Im Gegensatz hierzu ist die Wandverdickung mehrheitlich in Biopsien mit Zeichen einer Abstoßung zwischen dem 1.-3. Monat nachweisbar. In den folgenden Monaten bleibt die Wandverdickung in Biopsien mit Rejektionszeichen weiterhin präsent.

**Tabelle 13** Wandverdickung in Bezug zur Rejektion und Zeit post HTx

Biopsieentnahmezeit	keine Rejektion in % (n)	Rejektion in % (n)
bis 1. Monat	31 (70)	24 (35)
1.-3. Monat	18 (40)	32 (48)
3.-6. Monat	13 (28)	15 (23)
6.-12. Monat	11 (25)	11 (16)
12.-24. Monat	17 (39)	11 (16)
ab 24. Monat	10 (22)	7 (11)
gesamt	100 (224)	100 (149)
Keine Wandverdickung	(217)	(114)

Es ließen sich bei der Untersuchung der vaskulären Reaktion in beiden Gruppen (Rejektion vs. fehlende Rejektion) in Abhängigkeit von der Zeit nach HTx keine signifikanten Unterschiede feststellen.



**Abb. 10** Wandverdickung in Abhängigkeit zur Rejektion und Biopsieentnahmezeit

### 7.1.3. Endothelschwellung

In 34% der Biopsien ohne Zeichen der Abstoßung ist eine Endothelschwellung nachweisbar, 66 % der Biopsien zeigen keinerlei Endothelschwellung.

Im Vergleich hierzu sind 46% der Biopsien mit Zeichen der Rejektion durch die Endothelschwellung auffällig. 54% der Biopsien zeigen keine Schwellung des Endothels.

**Tabelle 14** Grad der Endothelschwellung in Abhängigkeit nach Rejektion

	EN 0	EN 1	Gesamt
Keine Rejektion	66% (n=290)	34% (n=151)	100% (n=441)
Rejektion	54% (n=141)	46% (n=122)	100% (n=263)

(EN 0: Endothelzellen nicht geschwollen, EN 1: Endothelzellen gering bis stark geschwollen)

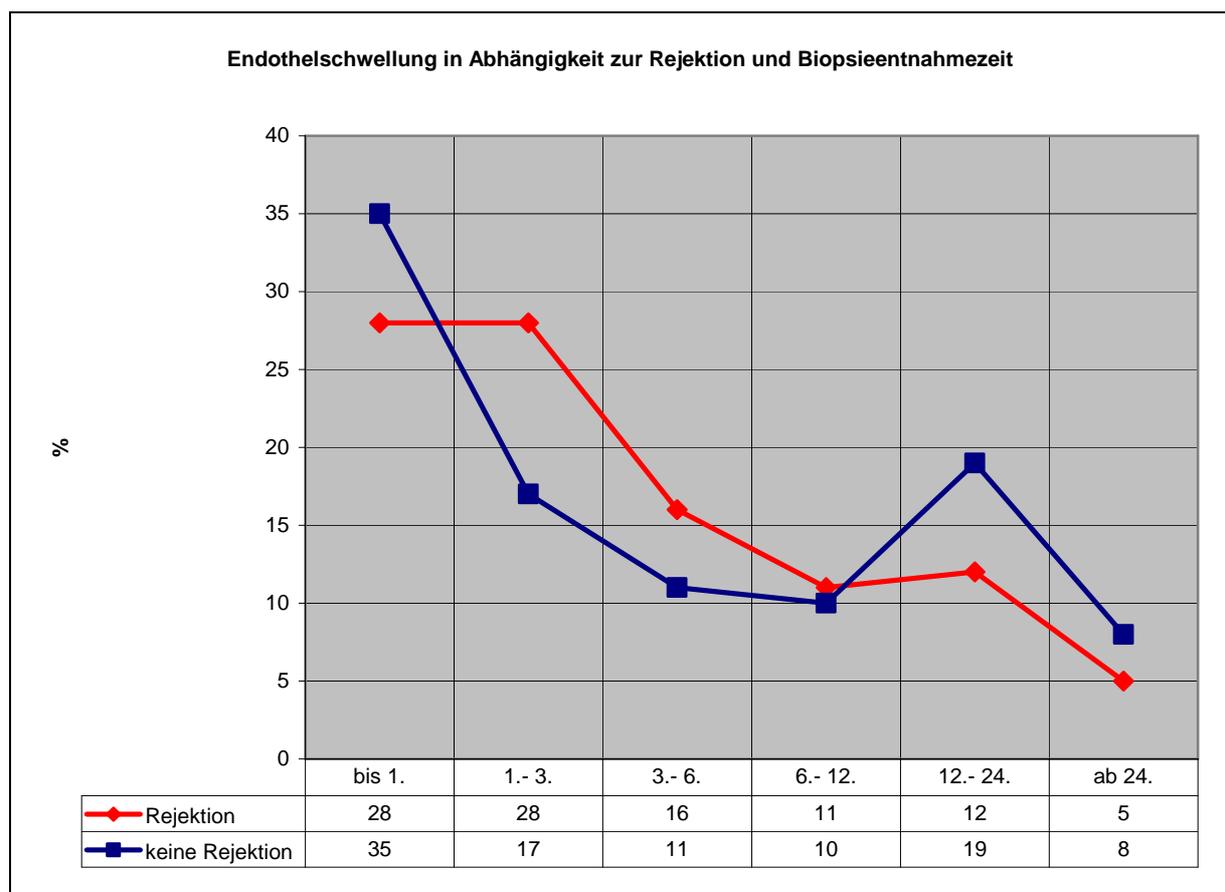
Eine Endothelschwellung ist in Biopsien ohne Abstoßungsreaktion überwiegend direkt post HTx nachweisbar, im weiteren Verlauf kommt es zum stetigen Rückgang. In der folgenden Abbildung und Tabelle wird die Endothelschwellung in Biopsien mit Rejektionszeichen bis zum dritten Monat post HTx am häufigsten beobachtet. Anschließend folgt eine mäßige Abnahme der Häufigkeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

In Fällen fehlender Abstoßung ist eine Endothelschwellung mehrheitlich mit 53% im ersten Monat post HTx präsent, ebenfalls aber mit stetigem Rückgang.

**Tabelle 15** Endothelschwellung in Bezug zur Rejektion und Zeit post HTx

Biopsieentnahmezeit	keine Rejektion in % (n)	Rejektion in % (n)
bis 1. Monat	35 (53)	28 (34)
1.-3. Monat	17 (26)	28 (34)
3.-6. Monat	11 (17)	16 (19)
6.-12. Monat	10 (15)	11 (14)
12.-24. Monat	19 (28)	12 (15)
ab 24. Monat	8 (12)	5 (6)
gesamt	100 (151)	100 (122)
Keine Endothelschwellung	(290)	(141)

Auch die selektive Betrachtung der Endothelschwellung zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

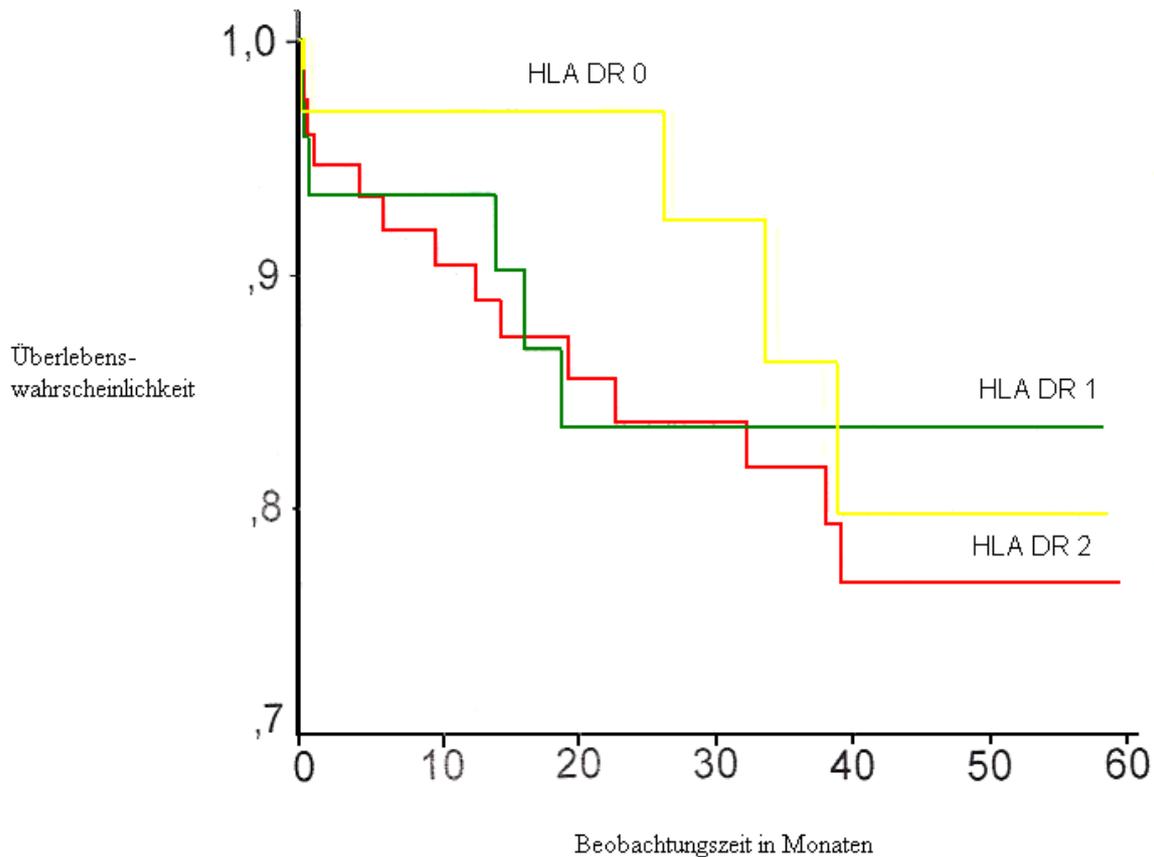


**Abb. 11** Endothelschwellung in Abhängigkeit zur Rejektion und Biopsieentnahmezeit

Erwähnenswert ist, dass sich ab dem 12. Monat nach HTx der Beobachtungsabschnitt über 12 Monate erstreckt. Somit imponieren in den Abbildungen zwischen dem 12. und 24. Monat Maximum-Werte, die falsch-positive Ergebnisse suggerieren.

## 7.2. Überlebensanalyse

### 7.2.1. HLA DR



gelb: keine HLA DR-Expression (HLA DR 0)

grün: diskrete bis geringe HLA DR-Expression (HLA DR 1)

rot: starke bis sehr starke HLA DR-Expression (HLA DR 2)

**Abb. 12** Überlebensfunktion: HLA DR-Expression

Eine fehlende HLA DR-Expression in den Myokardbiopsien zeigt einen günstigen Einfluss auf das Überleben. In diesem Fall beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum 24. Monat post HTX konstant 97%.

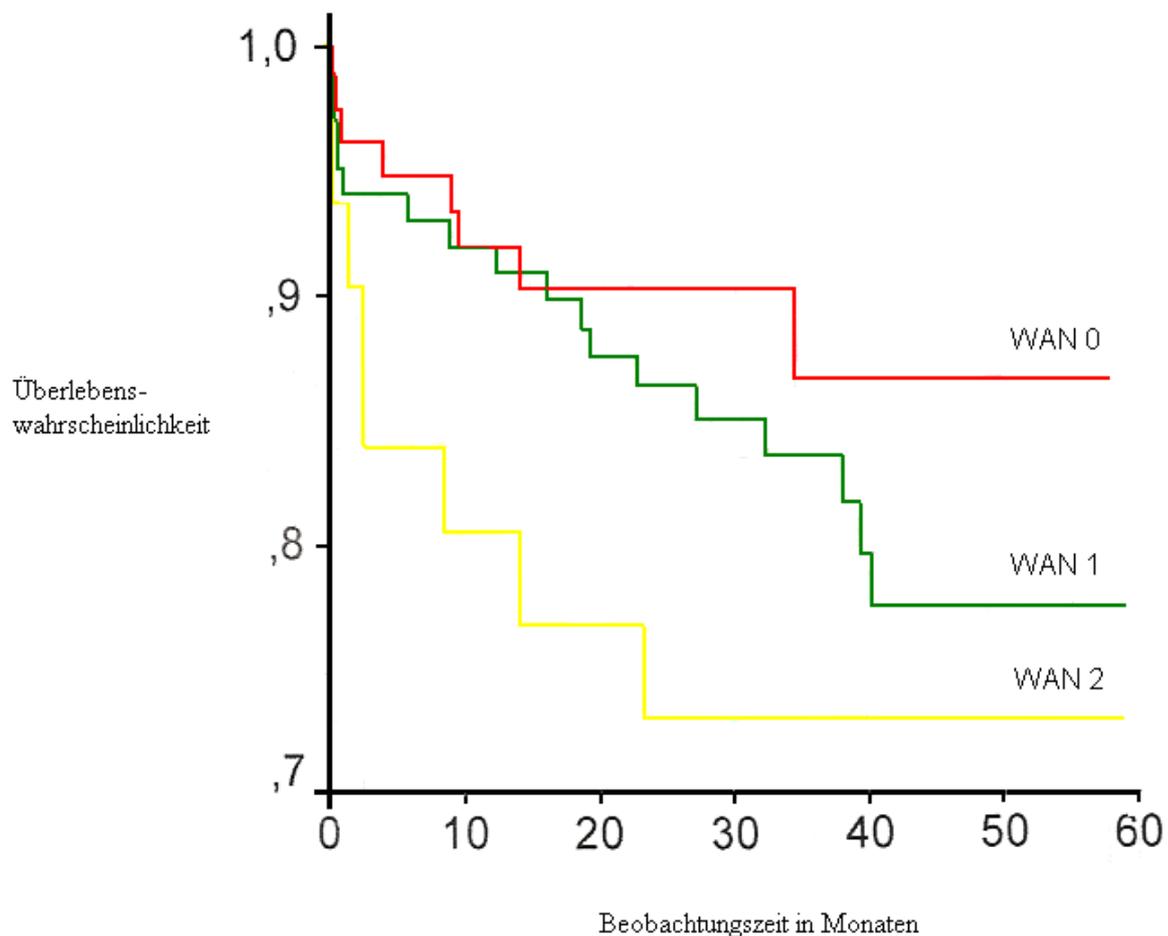
Geringe und positive HLA DR-Expressionen zeigen in den ersten 30 Monaten einen eher gleich günstigen Einfluss auf das Überleben.

Nach 12 Monaten beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei geringer HLA DR-Expression noch 94% und bei HLA DR-Expression noch 90%.

Auffällig ist die rapide Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit ab dem 36. Monat bei fehlender HLA DR-Expression.

Ab dem 36. Monat zeigt die geringe HLA DR-Expression weiterhin eine 83%ige und die starke HLA DR-Expression nur noch 75%ige Überlebenswahrscheinlichkeit.

### 7.2.2. Wandverdickung



rot: keine Wandverdickung (WAN 0)  
grün: geringfügige Wandverdickung (WAN 1)  
gelb: starke Wandverdickung (WAN 2)

**Abb. 13** Überlebensfunktion: Wandverdickung

Wir sehen einen rapiden Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit in Fällen mit stark verdickter Gefäßwand nach 3 Monaten. Nach 3 Monaten beträgt das Überleben nur noch 84%.

Im Vergleich beträgt das Überleben bei fehlender und geringfügiger Wandverdickung (WAN 0 und WAN 1) noch etwa 95%.

Die nicht veränderte Gefäßwand (WAN 0) korreliert in unserer Studie günstiger mit dem Überleben als die geringfügig bzw. stark verdickte Gefäßwand (WAN 1 und 2).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 36 Monaten bei

WAN 0	86,5%
WAN 1	83,5%
WAN 2	73%

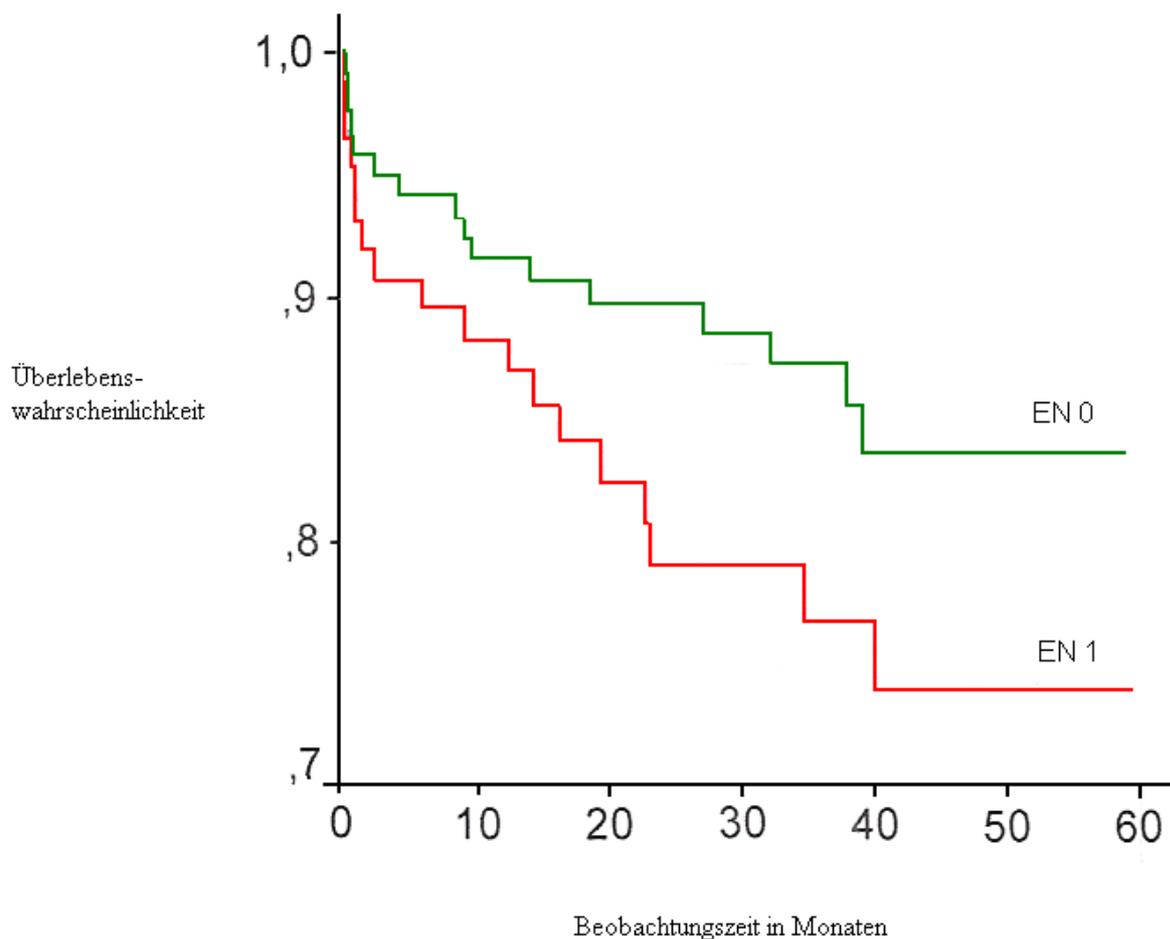
	$\beta$	Standardfehler von $\beta$	Signifikanz	$\exp(\beta)$
WAN 0 vs. 2	-0,427	0,425	0,315	0,652
WAN 1 vs. 2	-0,862	0,502	0,086	0,422

Wir sehen, dass eine fehlende Wandverdickung einen günstigen Einfluss auf die Überlebenszeit hat ( $\beta < 0$ ), dieser aber statistisch nicht gesichert werden kann ( $p=0,315$ ).

Das Risiko von Patienten mit starken Gefäßwandveränderungen (WAN 2) gegenüber solchen ohne Gefäßwandveränderungen ist erhöht [ $\exp(\beta)= 0,652$ ].

Zudem ist das Risiko von Patienten mit starken Wandveränderungen im Gegensatz zu Patienten mit geringfügigen Wandveränderungen ebenfalls erhöht [ $\exp(\beta)=0,422$ ].

### 7.2.3. Endothelschwellung



grün: unauffällige Endothelzellen (EN 0)

rot: Endothelzellen prominent bis stark geschwollen (EN 1)

**Abb. 14** Überlebensfunktion: Endothelschwellung

Die Überlebenskurven lassen unmissverständlich erkennen, dass Transplantate mit unauffälligen Endothelzellen eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen als die mit auffälligen Endothelzellen (prominent bis stark geschwollen).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach

	EN 0	EN 1
12 Monaten	92%	89%
24 Monaten	90%	79%
36 Monaten	88 %	77%.

	$\beta$	Standardfehler von $\beta$	Signifikanz	$exp(\beta)$
EN 0 vs. EN 1	-0,550	0,344	0,110	0,577

Wir sehen im Vergleich beider Gruppen, dass unauffällige Endothelzellen zwar mit  $\beta < 0$  (-0,550) einen günstigen Einfluss auf die Überlebenszeit ausüben, dieser aber nicht statistisch gesichert werden kann ( $p=0,110$ ).