

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

Orthotope Herztransplantation

**Ergebnisse einer retrospektiven Analyse aller
am Deutschen Herzzentrum München durchgeführten Herztransplantationen
im Zeitraum Mai 1981 bis Januar 2004**

Armin Beierlein

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. Holper
2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 27.03.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006 angenommen.

*Gewidmet meinen Eltern, Claudia und Lisa
in Liebe und Dankbarkeit*

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	6
1.1. Entwicklung der Herztransplantation	6
1.2. Situation am Deutschen Herzzentrum München	7
1.3. Zielsetzungen	9
2. Patienten und Methodik	10
2.1. Auswahl der Patienten	10
2.2. Datenerhebung und Auswertung	10
2.3. Einteilung der Patienten	11
2.4. Erläuterung relevanter Begriffe	12
2.4.1. NYHA-Klassifizierung	12
2.4.2. Dringlichkeitsstufen auf der Warteliste	13
2.4.3. Herzkatheteruntersuchungen	13
2.4.4. Kardiomyopathien	14
3. Ergebnisse	16
3.1. Präoperative Empfängerdaten	17
3.1.1. Indikation zur Herztransplantation	17
3.1.2. Alter und Geschlecht	19
3.1.3. NYHA-Status	21
3.1.4. Hämodynamik	21
3.1.5. Relevante Labordaten	22
3.1.6. Vor- und Begleiterkrankungen	23
3.1.7. Herzchirurgische Voroperationen und Überbrückungsverfahren („bridging“)	25
3.1.8. Medikation	29
3.1.9. Wartezeit und Hospitalisationsrate	31
3.2. Spenderdaten	34
3.2.1. Todesursache	34
3.2.2. Alter und Geschlecht	35
3.2.3. Vorausgegangene Reanimation	37
3.2.4. Katecholaminbedarf des Spenders	38
3.2.5. Ischämiezeit und Herkunft des Spenderorgans	39
3.3. Peri- und postoperativer Verlauf	42
3.3.1. Postoperativer Katecholaminbedarf	42
3.3.2. Immunsuppression	43
3.3.3. Infektionen	44
3.3.4. Leuko- und Thrombozytopenien	45
3.3.5. Rethorakotomien und Perikardiotomien	46
3.3.6. Nierenfunktion	47
3.3.7. Neurologische Störungen	48
3.3.8. Andere Komplikationen	49
3.4. Initiales postoperatives Outcome (IPO)	51
3.5. Langzeitergebnisse	54
3.5.1. Überlebensraten	54
3.5.2. Todesursachen (und Komplikationen)	55
3.5.3. 10-Jahres-Follow-Up	56

4. Diskussion	62
5. Zusammenfassung	72
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	73
7. Literaturverzeichnis	75
8. Anhang	86
8.1. Stammdaten der Patienten	86
8.2. Präoperative Voroperationen/Bridging-Verfahren	89
8.3. Todesursachen der Patienten der IPO-Gruppe V	90
8.4. Internetlinks	91
9. Danksagung	92

Verwendete Abkürzungen:

ACVB	=	Aortocoronarer-Venenbypass
AHF	=	Angeborener Herzfehler
AICD	=	automatic implantable cardioverter-defibrillator
AMD	=	arterieller Mitteldruck
ALG	=	Antilymphozyten-Globulin
AOm	=	aortaler Mitteldruck
ATG	=	Antithymozyten-Globulin
BIVAD	=	biventricular assist device
CMV	=	Cytomegalievirus
CPR	=	Cardio-pulmonale Reanimation
CVVHDF	=	(dt.) kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
DCMP	=	dilatative Kardiomyopathie
DHM	=	Deutsches Herzzentrum München
DSO	=	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EF	=	(linksventrikuläre) Ejektionsfraktion
ET	=	Eurotransplant Foundation Leiden, Niederlande
HF	=	Herzfrequenz
HI	=	Herzindex
HIT	=	heparininduzierte Thrombozytopenie
HMV	=	Herzminutenvolumen
HTx	=	Herztransplantation
HU	=	High Urgency (Request)
IABP	=	intraaortale Ballonpumpe
ICMP	=	ischämische Kardiomyopathie
IPO	=	Initiales postoperatives Outcome
JÜR	=	Jahresüberlebensrate
JFR	=	Jahresfunktionsrate
KHK	=	Koronare Herzerkrankung
LAm	=	Linksatrialer Mitteldruck
LVAD	=	leftventricular assist device
LVEDV	=	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	=	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	=	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MA	=	Mittlerer arterieller (Blut)Druck
MOD	=	multi organ donor
NYHA	=	New York Heart Association
PAm	=	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PAR	=	Pulmonalarteriöler Widerstand
PTCA	=	perkutane transluminale k(c)oronare Angioplastie
RAm	=	rechts-atrialer Mitteldruck
RCMP	=	restriktive Kardiomyopathie
RR	=	Non-invasive Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
RVAD	=	rightventricular assist device
SAB	=	Subarachnoidalblutung
SHT	=	Schädelhirntrauma
SM	=	(Herz-) Schrittmacher
SUR	=	Special Urgency Request
SVR	=	(dt.) Systemischer (Gefäß-) Widerstand
TVP	=	Transplantatvaskulopathie
VSD	=	Ventrikelseptumdefekt
[22]	=	Literaturstelle (s. 7. Literaturverzeichnis)
{43}	=	Patientennummer (s. 8.1. Stammdaten der Patienten)

1. Einleitung

„Gemeinsam (mit meiner Frau) noch ein bisschen die Welt sehen, das wäre schön.“

KLAUS HEINRICH IST PHYSIKER
UND WURDE AM 9. JULI 2000 IM DHM ERFOLGREICH HERZTRANSPLANTIERT [88].

1.1. Entwicklung der Herztransplantation

Dass heute die Herztransplantation als standardmäßige Behandlungsoption der terminalen Herzinsuffizienz ihre gefestigte Stellung besitzt [67, 78, 82], ist eine Erfolgsgeschichte seit Beginn des letzten Jahrhunderts: 1905 verpflanzten Guthrie und der spätere Nobelpreisträger Carrel in Chicago heterotop das erste (Hunde-) Herz zur Studie ihrer Gefäßnähte [12]. Mann et al. beschrieben 1933 bei ihrer Versuchsreihe an der Mayo-Klinik u. a. zuerst die histologischen Befunde einer Abstoßungsreaktion [54]. Bis 1956 führten noch Marcus et al. in Chicago, Demikhov in der Sowjetunion und Downie in Kanada heterotope Herztransplantationen durch, wobei eine maximale Überlebenszeit der Versuchstiere von 32 Tagen erreicht wurde [20, 27, 55].

In der folgenden Zeit wurde von verschiedenen Gruppen, nach Einführung der Herz-Lungen-Maschine durch Gibbon [34], erstmals die orthotope Herztransplantation im Tierversuch durchgeführt (Webb et al., Goldberg et al., Cass et al.). Dabei wurden u. a. zusätzliche Erkenntnisse zur Myokardprotektion des Spenderherzens gewonnen [13, 35, 98]. 1960 publizierten Lower und Shumway in Stanford die erste erfolgreiche orthotope Herztransplantation mit völliger Rekonvaleszenz des Versuchstieres. Fünf von acht Tieren lebten zwischen 6 und 21 Tagen [51]. 1964 wagten Hardy et al. in Jackson (ungeplant) die erste Xenotransplantation. In Ermangelung eines allogenen Spenderorgans implantierte er einem 68jährigen Patienten ein Schimpansenherz, welches jedoch nicht den Kreislauf aufrecht zu halten vermochte. Der Patient verstarb eine Stunde nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses an einer akuten Abstoßungsreaktion [37]. In allen Versuchsreihen dieser Zeit gelang eine kontinuierliche Innovation der chirurgischen Techniken, jedoch wurden sie v. a. durch die nicht beherrschbaren immunologischen Vorgänge limitiert. 1965 gelang Lower und Shumway zusammen mit Dong schließlich die Einführung einer immunsuppressiven Intervention mit 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin und Methylprednisolon. Als diagnostisches Kriterium setzten sie die Amplitudenhöhe des

abgeleiteten Oberflächen-EKGs ein. In dieser Weise behandelte Versuchstiere überlebten bis zu 250 Tagen [52].

Am 2. Dezember 1967 implantierte Barnard dem 54jährigen Louis Washkansky am Groote Schuur Hospital in Kapstadt/Südafrika zum ersten Mal das Herz eines verstorbenen 24jährigen weiblichen Unfallopfers. Der Patient verstarb nach 18 Tagen an einer Pneumonie [3]. Es folgte eine große Euphorie und bis Ende 1968 wurden 102 Herztransplantationen in 17 Ländern durchgeführt. Die mittlere Überlebenszeit betrug jedoch nur 29 Tage, was eine Ernüchterung und einen fast völligen Rückgang der Transplantationsaktivitäten über etwa eine Dekade zur Folge hatte. Limitierendes Hauptproblem war die Abstoßung des Transplantats und die mangelhaften diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion derselben sowie Infektionen [16, 17, 101]. Erst die von Caves entwickelte transvenöse Endomyokardbiopsie und die histologische Einstufung zur Diagnostik der Abstoßungsreaktion durch Billingham 1973/74 sowie die Einführung des Cyclosporins 1981 brachten den endgültigen Durchbruch [7, 8, 14, 15, 69].

Insgesamt erfolgten von 1963 bis einschließlich 2003 in Deutschland 7.865 Herztransplantationen. Nach Niere (48.927 Organübertragungen) und Leber (10.090) ist das Herz das am dritthäufigsten transplantierte Organ. Es folgen Pankreas- (1.932 Eingriffe) und 1.649 Lungentransplantationen [24].

1.2. Situation am Deutschen Herzzentrum München

Seit 1966 wurde an der Chirurgischen Universitätsklinik München in Zusammenarbeit mit dem Institut für Chirurgische Forschung die experimentelle Herztransplantation unter Zenker v. a. durch Klinner, Sebening, Brendel und Meisner intensiv vorangetrieben [10, 57, 85, 101, 102]. 1969 führten sie die zwei ersten orthotopen Allotransplantationen in Deutschland durch: Beide Empfänger verstarben am ersten postoperativen Tag. Beim ersten transplantierten Herzen führte eine unfallbedingte Thrombose der rechten Koronararterie zum Myokardinfarkt und verhinderte somit den Erfolg dieses Eingriffes. Im zweiten Fall war eine nicht bekannte korrigierte Transposition der großen Arterien beim Empfänger Ursache dafür, dass das transplantierte Herz so eingenäht werden musste, dass es nach verschlossenem

Brustkorb in seiner Pumpfunktion beeinträchtigt war. [9, 48, 84, 86, 102]. Pichlmayr führte Forschungen zur immunsuppressiven Monotherapie durch [72], Mandler widmete sich weiter Studien über die Organkonservierung [58]. Struck besuchte in den 70er Jahren das Stanford Medical Center in Kalifornien/USA und brachte seine Eindrücke in das Münchener Projekt, auch im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 37 (Restitution und Substitution innerer Organe) der Deutschen Forschungsgemeinschaft, mit ein [89]. In der Zeit von 1976 bis 1981 wurde am neu errichteten Deutschen Herzzentrum München, welches im April 1974 seinen Betrieb aufnahm [25], viermal die Indikation zur HTx gestellt. In Ermangelung von Spenderorganen kam es jedoch nicht zur Operation [48, 81].

Dass enge internationale Kontakte gepflegt wurden zeigte u. a. auch die telefonische Einladung Barnards an Brendel und Kollegen der weltweit ersten Herztransplantation beizuwohnen. Eine enge Kooperation zwischen Kapstadt und München gab es auch in Fragen der Immunsuppression [9].

Am 7. Mai 1981 führten dann Struck und Sebening am Deutschen Herzzentrum München die erste erfolgreiche orthotope Herztransplantation in Deutschland durch [90].

Seit diesem Zeitpunkt wurden am DHM bis zu Beginn des Jahres 2004 insgesamt 171 Eingriffe dieser Art vorgenommen.

Pro Jahr werden in Deutschland an z. Zt. 25 Zentren zwischen 400 und 500 HTx durchgeführt, in den letzten Jahren jedoch mit abnehmender Tendenz (<400 HTx/Jahr) [24]. Im Gebiet von Eurotransplant (welches Österreich, Deutschland, die Benelux-Länder sowie seit Januar 2000 Slowenien umfasst) wurden vergleichsweise im Jahr 2002 an 38 Zentren insgesamt 598 Herztransplantationen durchgeführt [29].

Das Deutsche Herzzentrum München verfügt infolge seiner überaus frühen Transplantationsaktivität über einen Erfahrungsschatz von über 20 Jahren. Des Weiteren ergibt sich aus dem fast unverändert durchgeführten Immunsuppressionsschema sowie infolge des kontinuierlichen prä- und postoperative Managements eine gute Vergleichbarkeit des Kollektivs. Zusätzlich ergab sich während dieser zwei Dekaden eine Kontinuität der Operationstechnik bei einer kleinen Anzahl an Operateuren.

1.3. Zielsetzungen

Es wurden bereits zahlreiche Einzelveröffentlichungen am Deutschen Herzzentrum München zur HTx publiziert [u. a. 36, 49, 67, 68, 90, 100]. Eine zusammenfassende Übersicht der Transplantationsaktivitäten am DHM, v. a. aus herzchirurgischer Sicht, erfolgte bisher jedoch noch nicht. Die vorliegende Arbeit soll diese Lücke schließen. Neben der Auswertung, Darstellung und Diskussion der routinemäßig erhobenen prä-, peri- und postoperativen Daten sowie Langzeitergebnissen sollten verschiedene Einzelfragestellungen beleuchtet werden:

- A) (Langzeit-) Überleben in Abhängigkeit vom Spendergeschlecht mit besonderer Berücksichtigung der weiblichen Spenderorgane.
- B) (Langzeit-) Überleben in Abhängigkeit von der Ischämiezeit des Spenderorgans sowie des Spenderalters.
- C) Einfluss eines Spenderorgans mit/ohne cardiopulmonaler Reanimation in der Anamnese auf das (Langzeit-) Überleben.
- D) Darstellung der Langzeitergebnisse 10 Jahre nach HTx (10-Jahres-Follow-Up).

2. Patienten und Methodik

2.1. Auswahl der Patienten

Im Berichtszeitraum Mai 1981 bis zum 1. Januar 2004 wurden am Deutschen Herzzentrum München 171 Herztransplantationen bei 165 Patienten durchgeführt. Bei 6 Patienten wurde eine Re-Transplantation notwendig.

Diese Arbeit umfasst o. g. Patientengruppe. Gemeinsames Kriterium aller Patienten war die positive Indikationsstellung zur HTx und deren Durchführung am Deutschen Herzzentrum München. Zuvor erfolgte die präoperative kardiologische Abklärung durch die 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar bzw. durch die Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am DHM, in Ausnahmefällen auch durch andere geeignete Häuser. Die Anmeldung zur Transplantation erfolgte dann durch die Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des DHM. Die Patienten wurden anhand des geführten Diagnoseregisters ermittelt. Die Auswertung erfolgte retrospektiv an Hand der Krankenakten. Die Daten der in die Analyse einbezogenen Patienten geht aus der Tabelle 8.1 im Anhang hervor.

2.2. Datenerhebung und Auswertung

Bei unseren Patienten wurden die persönlichen Daten, ihr präoperativer Status (Anamnese mit Medikation, Voroperationen und Begleiterkrankungen, körperliche Untersuchung mit Vitalparameter, Indikationsdiagnose, Wartezeit, Dringlichkeitsstufe, NYHA-Klassifizierung, Einsatz überbrückender Maßnahmen) inkl. weiterführender Untersuchungsergebnisse (Herzkatheterwerte und -befunde, infektiologische und weitere laborchemische Befunde, HLA-Typisierung, weitere apparative Befunde), Daten zum operativen und postoperativen Verlauf (Ischämie-, Reperfusion- und OP-Zeit, Medikation inkl. Immunsuppressionsschema, Komplikationen, Verweildauer, Todesursachen) sowie jährliche Nachsorgeuntersuchungen bis fünf Jahre nach HTx, zusätzlich noch einmal zehn Jahre nach HTx erfasst. Des weiteren erfolgte eine Dokumentation der Spenderprofile (u. a. Alter,

Geschlecht, Größe, Gewicht, Todesursache, CMV-Status, vorausgegangene CPR, Katecholamingabe bei Explantation, Entnahmeort).

Alle Daten wurden den Patientenakten am DHM entnommen. Die Erfassung und statistische Auswertung erfolgte mittels der Programmsysteme Microsoft® EXCEL 97 und SPSS® V. 10 auf einem PC. Dabei wurden standardisierte Testverfahren (Median, Mittelwertberechnung, Standardabweichung, lineare Regression) durchgeführt [95].

Die Nachsorge erfolgte in der Regel durch Prof. Dr. B. Permanetter zunächst an der Herzinsuffizienz-/Herztransplantationsambulanz des Klinikums rechts der Isar, später an den Krankenhäusern Wasserburg bzw. Fürstfeldbruck sowie durch die Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Hause. Weniger als 9% unserer Patienten wurden durch andere Einrichtungen nachbetreut. Falls uns keine Arztbriefe über den weiteren Verlauf bzw. Verbleib vorlagen, wurden diese schriftlich/telefonisch bei den Hausärzten erfragt (z. B. Todestage und Todesursachen). Der Erhebungszeitraum endet mit Datum des 1. Januars 2004.

2.3. Einteilung der Patienten

Neben der Langzeitüberlebensrate unseres Patientenkollektivs bzw. der Langzeitfunktionsrate der Spenderorgane stellte sich aus herzchirurgischer Sicht die Frage nach Faktoren, welche das initiale Operationsergebnis hinsichtlich der Funktionsrate des Spenderorgans bzw. der Rekonvaleszenz des Empfängers beeinflussen (siehe auch Kapitel 1.3). Zu diesem Zweck definierten wir folgende Einteilung zum initialen postoperativen Outcome (IPO):

<i>IPO-Gruppe I</i>	Komplikationsloser Verlauf bzw. Auftreten von Komplikationen, welche nicht interventionsbedürftig waren. Keine (zusätzl.) Einschränkungen/Residuen bei Entlassung/Verlegung.
<i>IPO-Gruppe II</i>	Auftreten von Komplikationen, welche interventionsbedürftig waren. Keine (zusätzl.) Einschränkungen/Residuen bei Entlassung/Verlegung.
<i>IPO-Gruppe III</i>	Auftreten von Komplikationen, welche interventionsbedürftig waren. Einschränkungen/Residuen bei Entlassung/Verlegung.
<i>IPO-Gruppe IV</i>	Peri- bzw. postoperative Indikation zur sofortigen Re-HTx.
<i>IPO-Gruppe V</i>	Peri- bzw. postoperativer Exitus letalis.

Tabelle 2.1: Kriterien zur Einteilung des Initialen postoperativen Outcomes (IPO) unserer Patienten nach HTx. Festgestellt am erstmaligen Entlassungstag nach HTx aus der herzchirurg. Klinik des DHM.

Diese soll den Zustand des Patienten bei Entlassung/Verlegung aus dem DHM unmittelbar nach HTx klassifizieren.

Daneben erfolgt eine Einteilung des Patientenkollektives nach Alters- und Geschlechterverteilung, NYHA-Klasse, Diagnosegruppe und Zeiträumen, sowie in Abhängigkeit von Spenderkriterien. Dabei werden Daten aus allen fünf o. g. Gruppen verwendet.

2.4. Erläuterung relevanter Begriffe

2.4.1. NYHA-Klassifizierung

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach den klinischen Kriterien der New York Heart Association (NYHA, 1945) und den hämodynamischen Kriterien nach Roskamm und Reindell [76]. Die klinischen und hämodynamischen Stadien können im Einzelfall voneinander abweichen:

NYHA-Klasse	Klinischer Befund	Hämodynamischer Befund
I	Keine Beschwerden bei normaler Belastung.	Erhöhte Füllungsdrücke unter Belastung Normales Herzzeitvolumen
II	Keine Beschwerden in Ruhe und bei leichter Belastung, aber bei normaler Belastung.	Erhöhte Füllungsdrücke bereits in Ruhe Normales Herzzeitvolumen
III	Keine Beschwerden in Ruhe, aber bei leichter Belastung.	Normales Herzzeitvolumen, jedoch unzureichender Anstieg unter Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe, Verstärkung bei leichter Belastung.	Erniedrigtes Ruheherzzeitvolumen

Tabelle 2.2: NYHA-Kriterien modifiziert nach Roskamm und Reindell

Es soll darauf hingewiesen werden, dass es innerhalb des Betrachtungszeitraums zu tiefgreifenden Weiterentwicklungen in der konservativen Therapie der Herzinsuffizienz, v. a. der Patienten im der NYHA-Klasse III, gekommen ist, stellvertretend sei die Therapie mit ACE-Hemmern genannt, was insofern eine begrenztere Vergleichbarkeit der verschiedenen präoperativen Situationen im Laufe der Jahre zur Folge hat.

2.4.2. Dringlichkeitsstufen auf der Warteliste

Stellten sich während der Wartezeit eines HTx-Kandidaten Komplikationen ein, z. B. in Form einer therapieresistenten kardiopulmonalen Dekompensation der Herzinsuffizienz, so sahen und sehen die Statuten von Eurotransplant (ET) eine Möglichkeit zur Änderung des Dringlichkeitsstatus (s. u.) des gelisteten Patienten vor:

T (transplantable): normale (dringliche) Transplantationsnotwendigkeit

NT (not transplantable): gelisteter Patient, welcher aus medizinischen Gründen z. Zt. nicht transplantiert werden könnte (z. B. aktueller Infekt)

HU (High Urgency Request): sehr dringliche Transplantationsnotwendigkeit, d. h. drohender Organverlust; Re-Evaluierung nach 7 Tagen notwendig

Bis zum Jahr 2000 konnte jedes Zentrum Patienten über das jeweilige Transplantationszentrum bei ET als „HU“ melden. Es mussten dabei spezielle Kriterien erfüllt und Angaben an ET übermittelt werden. Die bei ET im folgenden auflaufenden Spenderangebote mussten zuerst den Zentren mit derart gelisteten Patienten angeboten werden. Bis zum gleichen Jahr gab es noch den sog. „SUR“-Status (*Special Urgency Request*), d. h. jedes Zentrum konnte aus dringlich medizinischen Gründen einen Patienten mit diesem Status bei ET melden. Andere Zentren konnten „ihre“ Spenderorgane diesem Patienten anbieten (im Vergleich zu HU-Patienten bestand jedoch keine Verpflichtung!). Seit 2000 wurden beide Statusmeldungen zum sog. „German-HU“ zusammengefasst. Die auf diesem Status gemeldeten Patienten müssen durch eine unabhängige und von ET autorisierte thorakale Auditgruppe validiert werden [22]. An dieser Stelle kann aber nicht weiter auf die aufwändigen ET-Allokationskriterien eingegangen werden, welche auch ständig aktualisiert und angepasst werden mussten. [11, 28, 79].

In dieser Arbeit wurden, neben den normal gelisteten Patienten (T-Status), HU- und SUR-Patienten (bis auf eine Ausnahme) zusammengefasst betrachtet.

2.4.3. Herzkatheteruntersuchungen

Bei allen Patienten erfolgte präoperativ eine Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung. Folgende Werte wurden im Rahmen dieser Arbeit erfasst: Ergänzend

werden hier Berechnungsformeln, Einheiten und Normalwerte (in Ruhe) angegeben [47, 53, 73]:

- o Pulmonalarterieller Mitteldruck (PAm): 10-22 mmHg
- o Herzindex (HI) = $HMV/Körperoberfläche$: 2,8-4,2 l/min./m²
- o Pulmonalarteriolärer Widerstand (PAR) = $(PAm-LAm) \cdot 80/HMV$: 45-120 dyn·s·cm⁻⁵
- o Systemischer Widerstand (SVR) = $(Aom-RAm) \cdot 80/HMV$: 900-1400 dyn·s·cm⁻⁵
- o Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) = $(LVEDV-LVESV)/LVEDV$: 64-80%
- o Rechtsatrialer Mitteldruck (RAm): 1-5 mmHg
- o Mittlerer arterieller Druck (MA): 70-105 mmHg (i. d. R. invasiv gemessen)
- o Blutdruck systolisch/diastolisch (RR): $\leq 139/\leq 89$ mmHg
- o Herzfrequenz (HF): 60-100 min.⁻¹

2.4.4. Kardiomyopathien

Die heterogene Gruppe der Kardiomyopathien bildet die hauptsächliche Grunderkrankung einer terminalen, medikamentös-therapierefraktären Herzinsuffizienz, bei der eine HTx erwogen wird, wobei seit Beginn der 90er Jahren die Patienten mit dem terminalen Zustand einer KHK annähernd gleich auf liegen [42, 49]. 1995 wurde eine neue WHO-Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien vorgestellt, in der die Kardiomyopathien als Myokarderkrankungen definiert werden, die mit einer Herzfunktionsstörung einhergehen. Es werden folgende Formen unterschieden: Dilatative, hypertrophe, restriktive, arrhythmogene rechtsventrikuläre, spezifische (z. B. die ischämische) und unklassifizierbare Kardiomyopathien. In unserem Patientenkollektiv lag zu 90,6 % eine Kardiomyopathie als Grunderkrankung vor. An dieser Stelle sollen daher kurz die aufgetretenen Formen erläutert werden [47, 75]:

DILATATIVE KARDIOMYOPATHIE (DCMP):

Kennzeichnend ist eine Dilatation des linken und/oder rechten Ventrikels mit begleitender schwerer Einschränkung der Pumpfunktion. Jederzeit kann es zu Herzrhythmusstörungen, thrombembolischen Ereignissen und plötzlichem Herztod kommen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Hauptmanifestationsalter liegt um das 50. Lebensjahr. Die Ätiologie ist nicht hinreichend geklärt. Diskutiert werden infektiöse, (auto)immunologische bzw. genetische, toxische und apoptotische Mechanismen. Die idiopathische (dilatative) Kardiomyopathie tritt am häufigsten auf

[30]. Neuere Studien konnten 16 Krankheitsgene als Auslöser in bis zu einem Viertel der Fälle identifizieren [83].

ISCHÄMISCHE KARDIOMYOPATHIE (ICMP):

Die ICMP zeichnet sich durch eine kardiale Dysfunktion des nichtischämischen oder des nicht direkt infarktgeschädigten Myokards aus. Sie wird nach Richardson et al. [75] den spezifischen Kardiomyopathien zugeordnet. Davon abzugrenzen sind streng genommen die ischämischen Herzerkrankungen, bei denen, im Gegensatz zur reinen ICMP, die Pumpfunktionsstörung auf das infarktgeschädigte Myokard zurückzuführen ist. In dessen Folge kann es auch zu dilatativen Verlaufsformen kommen. Mischbilder sind möglich. In dieser Arbeit sind diese Krankheitsbilder, wie allgemein üblich, unter dem Begriff ischämische Kardiomyopathie zusammengefasst betrachtet worden.

RESTRIKTIVE KARDIOMYOPATHIE (RCMP):

Die RCMP zeichnet sich durch eine eingeschränkte diastolische Füllung und reduziertem diastolischem Volumen des linken und/oder rechten Ventrikels mit normaler oder annähernd normaler systolischer Funktion und Wandstärken aus. Die Füllungsbehinderung der Kammern bedingt in der Folge eine Dilatation der Vorhöfe. Eine pulmonale Hypertonie ist häufig. Man unterscheidet eine idiopathische und eine spezifische Form, welche definitionsgemäß den spezifischen Kardiomyopathien zuzuordnen ist. Darunter fallen z. B. die kardiale Amyloidose, die Endomyokardfibrose sowie die Löffler'sche Endokarditis.

HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE (HCMP):

Bei der HCMP ist eine links- und/oder rechtsventrikuläre Hypertrophie charakteristisch, welche meist asymmetrisch ist und das interventrikuläre Septum einschließt. Typischerweise ist das linksventrikuläre Volumen normal oder reduziert. In einer Minderzahl der Krankheitsfälle tritt durch die Hypertrophie der Myozyten eine Subaortenstenose auf. Man spricht dann von einer hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie. Eine autosomal dominante Vererbung ist überwiegend die Ursache. Arrhythmien sowie vorzeitiger plötzlicher Herztod treten häufig auf.

3. Ergebnisse

Am Deutschen Herzzentrum München wurden im Berichtszeitraum (7. Mai 1981 bis 1. Januar 2004) 171 Herztransplantationen bei 165 Patienten durchgeführt. Alle wurden orthotop nach der (modifiz.) Technik von Shumway & Lower operiert [38, 45, 51]. Die folgende Grafik zeigt die Operationsaktivität am DHM pro Jahr, vergleichsweise sind die deutschlandweiten Transplantationszahlen hinzugefügt [23, 24]:

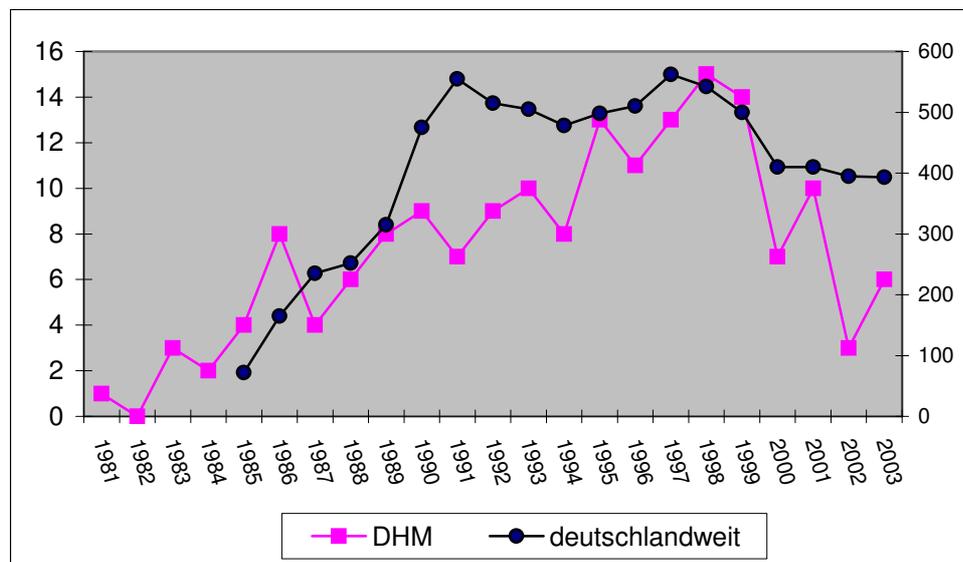


Abbildung 3.1: Anzahl HTx/Jahr am Deutschen Herzzentrum München und deutschlandweit

Seit 1988 ist eine insgesamt deutlich zunehmende Tendenz der Transplantationsaktivität zu verfolgen. Diese Entwicklung ist auch bei den Zahlen für ganz Deutschland zu beobachten [23]. Unserer Meinung nach hat sich spätestens seit diesem Zeitpunkt die Akzeptanz der HTx als Therapieoption auch bei Betroffenen und ihren betreuenden (Haus-) Ärzten durchgesetzt. Es sei darauf hingewiesen, dass es in den folgenden Jahren durch die vermehrte Anmeldung zur Transplantation zu deutlichen Engpässen kam und noch kommt, da die verfügbaren Spenderorgane nicht ebenso in diesem Maß angestiegen sind [97]. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass diese Arbeit jene Patienten, welche auf der Warteliste verstarben oder infolge nicht mehr gegebener Indikation zur HTx (z. B. infolge kardialer Verbesserung) abgemeldet wurden, unberücksichtigt lässt. Seit 1997 sinkt die Zahl der HTx und

Neuanmeldungen, auch bundesweit, wieder [24, 42, 81]. Die Gründe liegen u.a. in den optimierten konservativen Therapiemöglichkeiten und der auch damit veränderten Indikationsstellung zur HTx, dem verbesserten Einsatzes von sog. Assist-Systemen zur mechanischen Ventrikelunterstützung sowie im unerwartet persistierenden Mangel an Spenderorganen, obwohl durch die Einführung des Transplantationsgesetzes im Jahre 1997 weitgehend Rechtssicherheit geschaffen worden ist [79]. Jedoch scheint die Diskussion im Vorfeld bei der breiten Bevölkerung eine tiefe Skepsis gegenüber der Transplantationsmedizin nur verstärkt zu haben.

3.1. Präoperative Empfängerdaten

3.1.1. Indikation zur Herztransplantation

Die Indikation zur HTx besteht bei terminaler, medikamentös-therapierefraktärer und kardiochirurgisch nicht angehbarer Herzinsuffizienz, wenn die Lebenserwartung des Patienten voraussichtlich nur noch einige Monate beträgt [38, 49] sowie bei ausgeschlossenen Kontraindikationen (s. Tabelle 3.1), wobei viele Kriterien noch Gegenstand der Diskussion sind [21, 60, 79]. Bei Säuglingen bzw. Kleinkindern müssen zusätzl. Kontraindikationen beachtet werden [67]. Allgemein wird die Einzelfallentscheidungskompetenz des betroffenen Zentrums betont.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fixierte pulmonale Hypertonie ($>400 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$) ▪ Floride/chronische Infektion bzw. Sepsis ▪ Akute Lungenembolie ▪ Fortgeschrittene irreversible hepatische und/oder renale Insuffizienz ▪ Nicht kurativ behandelte Tumorerkrankung (bei kurativer Therapie mindestens fünfjährige Rezidivfreiheit) ▪ Systemerkrankungen (wie z. B. Amyloidose) ▪ Fortgeschrittene chronische Lungenerkrankung ▪ Fortgeschrittene zerebrale/periphere arterielle Gefäßerkrankungen ▪ Wiederholter Nachweis von „präformierten zytotoxischen Antikörpern“ in höherer Konzentration ▪ Aktive Suchterkrankung (Nikotin, Alkohol, sonstige Drogen) ▪ Eingeschränkte Compliance

Tabelle 3.1: Kontraindikationen zur Herztransplantation [49, 67, 79]

Bei den 171 Herztransplantationen lagen folgende Indikationen zu Grunde: 98 Patienten litten an einer dilatativen Kardiomyopathie (s. 2.4.4). Im weiteren litten 48

Patienten an einer sog. ischämischen Kardiomyopathie, 7 bzw. 2 Patienten an einer restriktiven bzw. hypertrophen Kardiomyopathie (s. ebenso 2.4.4) und 6 Patienten an den Folgen eines angeborenen Herzfehlers. In 10 Fällen lagen andere (sonstige) Indikationen (s. u.) zugrunde:

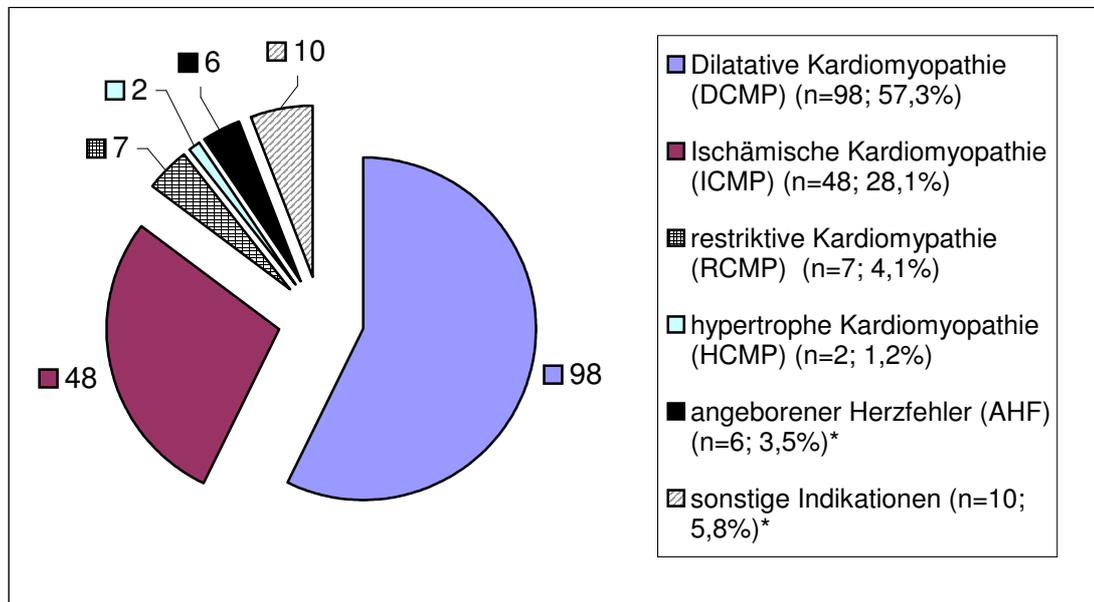


Abbildung 3.2: Operationsindikationen der HTx-Patienten (*weitere Erläuterungen im Text)

Bei den sonstigen Indikationen (zu denen im weiteren auch die RCMP-, HCMP und AHF-Fälle gerechnet werden) handelte es sich im einzelnen bei jeweils einem Patienten um eine terminale Myokardinsuffizienz auf dem Boden eines rheumatischen Mehrklappenvitiums {16}, um eine diffuse KHK mit therapieresistenter AP-Symptomatik {67}, um ein RV-low-output-Syndrom nach ACVB-OP auf dem Boden einer ischämischen Herzerkrankung {109}, um einen epikardialen lipomatösen Tumor der linksventrikulären Seitenwand mit Infiltration des Septums mit arrhythmogener (konsekutive, therapierefraktäre, ventrikuläre Tachykardien) Auswirkung bei normaler linksventrikulärer Funktion und unauffälligen Koronargefäßen. {144}. Bei den übrigen sechs Fällen handelt es sich um Retransplantationen, wobei diese bei 4 Patienten infolge eines primären Graftversagens unmittelbar notwendig wurde {60, 86, 88, 142}, bei einem Patienten nach 32 Tagen infolge einer akuten, medikamentös nicht beherrschbaren Abstoßung {30}. Eine weitere Retransplantation wurde infolge einer terminalen Myokardinsuffizienz bei schwerer Transplantatsklerose nach HTx vor über 10 Jahren notwendig {19 bzw. 107}. Die Erläuterungen zu den Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind folgender Tabelle zu entnehmen:

HTx-Nr.	Sex	Alter	Indikation
83	♂	39 J.	Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße (TGA) bei Situs inversus totalis.
130	♀	17 J.	d-TGA mit VSD und left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO). Z. n. Ballonatrioseptostomie, Senning-OP, VSD-Direktverschluß, Resektion LVOTO, Re-OP mit Beseitigung einer pulmonalvenösen Obstruktion, Trikuspidalklappenplastik, Pulmonalarterienbanding. Konsekutiv: myokardiales Versagen beider Ventrikel.
147	♀	19 J.	Single ventricle vom LV-Typ (double inlet left ventricle), subvalvuläre Pulmonalstenose, Vorhofseptumdefekt, L-Mal-position der großen Arterien (L-TGA): Z. n. ap-Shunt, Z. n. Perikardektomie bei V. a. Perikarditis constrictiva, Z. n. Ligatur d. Pulmonalarterienhauptstammes und Trikuspidalklappen-De-Vega-Anuloplastik
153	♂	47 J.	Kongenitale korrigierte Transposition der großen Arterien, Abgang des R. interventrikularis anterior aus der re. Koronararterie.
159	♂	59 J.	Kongenitale korrigierte Transposition der großen Gefäße (CCTGA) und Anomalie der Koronararterienabgänge; 05/2001 low-output-Syndrom bei biventrikulärer Herzinsuffizienz.
171	♂	25 J.	Transposition der großen Arterien mit Ventrikelseptumdefekt, Aortenisthmusstenose und offenem Ductus Botalli; Z. n. embolischem Myokardinfarkt mit konsekutiver rechtsventrikulärer Dysfunktion sowie Ausbildung eines Aneurysmas mit rezidivierenden Dekompensationen.

Tabelle 3.2: Erläuterungen zu den Patientin mit AHF und Indikation zur HTx

Bei allen sechs Patienten aus Tabelle 3.2 lag eine terminale Herzinsuffizienz zugrunde. Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei 85 von 100 Patienten eine DCMP oder ICMP als Grunderkrankung bei der Indikationsstellung zur HTx vorlag.

3.1.2. Alter und Geschlecht

Die Altersspanne des untersuchten Kollektivs ist wie folgt: Der jüngste Patient wurde mit 8 Jahren {104}, der älteste mit 67 Jahren {134} transplantiert. Im Mittel waren die Patienten $46 \pm 12,9$ Jahre alt. Die Altersverteilung ist Abbildung 3.3 zu entnehmen:

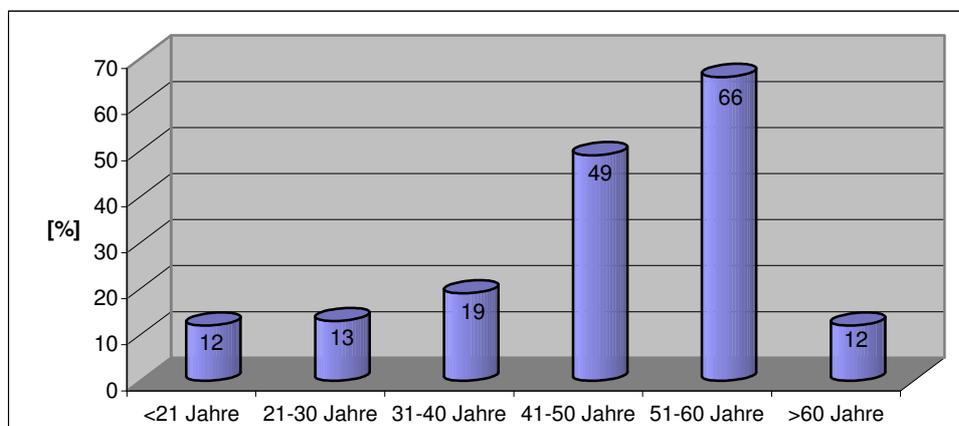


Abbildung 3.3: Altersverteilung der HTx-Patienten (mit Angabe der Anzahl n)

Ein deutlicher Unterschied ergab sich bei der Betrachtung der Indikationsgruppen: Während in der DCMP-Gruppe der Altersmittelwert $44,6 \pm 13,4$ Jahre beträgt, ist er in der ICMP-Gruppe mit $51,4 \pm 8,1$ Jahren deutlich höher. Dies ist wohl auch (neben der PTCA) auf die Möglichkeit zur operativen Myokardrevaskularisation und die daraus folgende Aufschubzeit bis zur HTx zurückzuführen. Insgesamt ist auch in unserem Kollektiv die obere Altersgrenze tendenziell im Verlauf großzügiger ausgelegt worden:

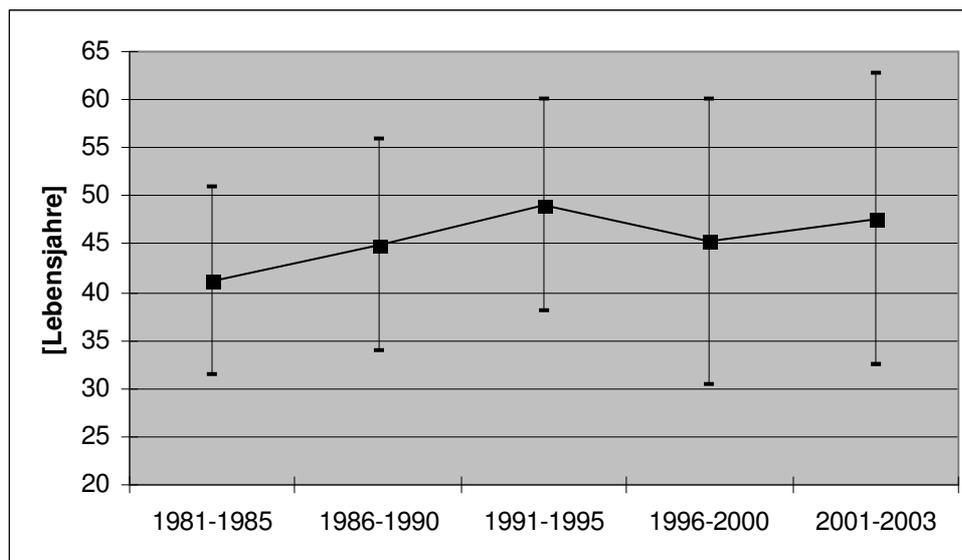


Abbildung 3.4: Altersverlauf (Mittelwerte und Standardabweichung) unserer HTx-Patienten

Während man v. a. zu Beginn der Transplantationsaktivitäten u. a. von einer erhöhten Komplikationsrate bei Patienten, welche älter als 60 Jahre sind, ausging, hat sich dies bis zum heutigen Tage relativiert [97]. Mittlerweile liegt es im Ermessen des transplantierenden Zentrums: Als Alterslimit werden z. T. 70 Jahre akzeptiert. Das DHM transplantierte den ersten über sechzigjährigen Patienten 1995.

Bei 140 Transplantationen (einschließlich der 6 Re-HTx) handelte es sich um männliche, bei 31 um weibliche Patienten (18,1%). Dies ergibt ein Verhältnis Männer zu Frauen von 4,5 : 1. Bei der Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen haben Frauen in der DCMP- bzw. in der Gruppe der übrigen Indikationen einen Anteil von 24,5% bzw. 16,0%. In der ICMP-Gruppe sind jedoch nur 4 von 48 Patienten weiblich, somit liegt der Frauenanteil in dieser Patientengruppe nur bei 6,3%.

3.1.3. NYHA-Status

Der klinische präoperative Zustand der Patienten wurde wie allgemein üblich mit Hilfe der Klassifikation der New York Heart Association eingeteilt (s. 2.4.1).

Bei 65 Patienten (38%) lag ein NYHA-Stadium III, bei der Mehrzahl jedoch ein NYHA-Stadium IV (n=105; 61%) vor. Eine Patientin litt an einem Tumor der linksventrikulären Seitenwand mit Infiltration des Septums. Dabei kam es zu konsekutiv-therapierefraktären, ventrikulären Tachykardien bei normaler linksventrikulärer Funktion und unauffälligen Koronarien ohne kardiale Dekompensationsereignisse.

3.1.4. Hämodynamik

Die Erhebung objektiver hämodynamischer Parameter mittels Links- und Rechts-herzkatheterisation ist obligat im Rahmen der Vorbereitungen zur HTx bzw. war bereits fast vollständig im Rahmen der Diagnosestellung oder Indikationsüberprüfung im Vorfeld erfolgt.

Wir erfassten in unserer Datenbank die unter 2.4.3 genannten Parameter. Als erschwerend erwies sich, dass z. T. verschiedene Verfahren im Laufe der Jahrzehnte Anwendung fanden (z. B. Thermodilutions- und Sauerstoffverbrauchsmessungsmethode zur HMV-Bestimmung; EF teils non-invasiv mittels transthorakaler/-ösophagealer Echokardiographie, teils invasiv mittels Ventrikulographie ermittelt, tlw. ohne Quantifizierung mit „low“-Angabe), tlw. Untersuchungen verschiedener Häuser verglichen werden mussten und nicht alle Parameter zum gleichen Zeitpunkt erhoben wurden (z. T. mussten alte Daten zu Gunsten neuerer, jedoch erhoben im Rahmen einer klinischen Verschlechterung des Patienten, erfasst werden). Problematisch ist ebenso, dass bei nicht allen Patienten alle Parameter bestimmt werden konnten (z. B. auch bei der Therapie mit mechanischen Unterstützungssystemen). Im folgenden sind die gemessenen hämodynamischen Parameter unseres Kollektivs zusammengefasst:

Parameter	Mittelwert	Median
Herzfrequenz [min^{-1}]	$83 \pm 15,3$	83
systolischer Blutdruck [mmHg]	$100 \pm 14,9$	100
diastolischer Blutdruck [mmHg]	$64 \pm 11,7$	63
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	$75 \pm 12,2$	75
Pulmonalarterieller Mitteldruck [mmHg]	$31 \pm 10,1$	30

SVR [$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$]	1514 ± 449	1498
PAR [$\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$]	218 ± 88	208
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	$20 \pm 9,9$	19
Herzindex [$\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$]	$2,0 \pm 0,51$	1,9

Tabelle 3.3: Zusammenfassung hämodynamischer Parameter vor HTx

Es lässt sich feststellen, dass unser gesamtes Patientenkollektiv die Zeichen der terminalen Herzinsuffizienz mit niedrigen Druckwerten im großen Kreislauf (systolischer/diastolischer Blutdruck und mittlerer arterieller Druck) und ausgeprägt eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF, HI) aufweist.

Die etwas erhöhten Werte im pulmonalen Kreislauf (PAR und pulmonalarterieller Mitteldruck) sind i. S. einer pulmonalvenösen Stauungskomponente zu interpretieren, wobei bei keinem Patienten eine fixierte pulmonale Hypertonie nachgewiesen wurde, welches auch eine Kontraindikation zur HTx darstellt.

3.1.5. Relevante Labordaten

Routinemäßig erfolgten bei allen Patienten umfassende laborchemische Untersuchungen inklusive virologischem und bakteriologischem Screening. Besondere Aufmerksamkeit legten wir auf die präoperative Nierenfunktionskontrolle orientierend an Hand des Kreatinin-Wertes im Serum:

Kreatininwerte präoperativ	n	Anteil (%)
<1,5 mg/dl	112	68,3
1,5-2,0 mg/dl	23	14,0
>2,0 mg/dl	29	17,7

*Bei drei der o. g. Patienten kam ein Nierenersatzverfahren zum Einsatz (s. Text).
Bei sieben Patienten {7, 9, 13, 14, 31, 86, 113} waren keine Werte dokumentiert.*

Tabelle 3.4: Präoperativer Kreatininwert im Serum

Werte >1,5 mg/dl entsprechen dem Stadium IIB der chronischen Niereninsuffizienz nach Sarre (Stadium der kompensierten Retention [74]), die weitere Unterteilung bei 2,0 mg/dl erfolgte durch uns. Im Mittel betrug der präoperative Kreatininwert $1,54 \pm 0,66$ mg/dl (Median 1,3 mg/dl).

Zwei Patienten {154, 165} wurden unmittelbar präoperativ einer Hämofiltrationstherapie (Kreatininwert präoperativ 1,8 bzw. 2,3 mg/dl) und ein Patient {159} einer CVVHD (Kreatininwert präoperativ 0,9 mg/dl) unterzogen.

Zusätzlich erhoben wir den serologischen CMV-Status unserer Patienten: Dabei zeigte sich bei 99 Patienten (60%) ein positives Ergebnis bezügl. des CMV-IgG bei negativem CMV-IgM i. S. eines Durchseuchungstiters. Bei 66 Patienten war die Testung des Antikörperstatus negativ.

Die Auswertung des Hepatitisserologie wurde wegen unvollständiger Daten und nicht vergleichbarer, uneinheitlicher Befunde (wechselnde Laboratorien und Titerbewertungen) als nicht sinnvoll erachtet. Postoperativ (alle Patienten erhielten Blutprodukte) trat nach unseren Analysen keine Virushepatitiserkrankung auf.

3.1.6. Vor- und Begleiterkrankungen

Wir erfassten neben den vorgenannten Befunden wie NYHA-Klasse etc. relevante Vor- und Begleiterkrankungen, dazu im Speziellen das Vorhandensein von Stoffwechselstörungen (v. a. Diabetes mellitus oder Osteoporose), Angina pectoris-Symptomatik, arteriellem Hypertonus sowie Herzrhythmusstörungen (darunter wurden erfasst Vorhofflimmern, mono-/polymorphe ventrikuläre Extrasystolen, sonstige brady-/tachykarde Herzrhythmusstörungen, atrioventrikuläre Blockierungen), v. a. wenn diese eine Indikation zur Implantation eines Herzschrittmacher- oder AICD-Systems darstellten.

Unberücksichtigt blieb die Anzahl der kardialen Dekompensationsereignisse, die Quantifizierung der aufgetretenen Mitralklappeninsuffizienz, ein Schenkelblockbild im EKG sowie Befunde ohne kardiologischen bzw. kardiochirurgischen Bezug.

Herzchirurgische Voroperationen (bzw. Thorakotomien) werden in 3.1.7 zusammenfassend dargestellt.

Die Ergebnisse sind zusammengefasst und nach Indikationsgruppen getrennt der folgenden Tabelle zu entnehmen:

	DCMP-Gruppe		ICMP-Gruppe		"Sonstige"-Gruppe		Gesamt	
	n=98	%	n=48	%	n=25	%	n=171	%
Anzahl (Anteil)								
Herzrhythmusstörungen	55	56,1	21	43,8	18	72,0	94	54,97
... mit SM-Implantation	15	15,3	1	2,1	7	28,0	23	13,45
... mit AICD-Implantation	9	9,2	8	16,7	1	4,0	18	10,53
Z. n. Reanimation (ein- oder mehrmalig)	13	13,3	14	29,2	0	0,0	27	15,79
Verdacht auf Z. n. Myokarditis	9	9,2		0,0	0	0,0	9	5,26
Z. n. Myokarditis (gesichert)	9	9,2		0,0	1	4,0	10	5,85
Dialyseverfahren	3	3,1	0	0,0	3	12,0	6	3,51
pAVK	5	5,1	2	4,2	0	0,0	7	4,09
Z. n. Herzinfarkt	3	3,1	43 ¹	89,6	4 ²	16,0	50	29,24
... einmalig	3	3,1	22	45,8	3	12,0	28	16,37
... Re-Infarkt	0	0,0	11	22,9	1	4,0	12	7,02
... > 2 Infarktgeschehen	0	0,0	10	20,8	0	0,0	10	5,85
diabetische Stoffwechsellage	12	12,2	10	20,8	7	28,0	29	16,96
Osteoporose	1	1,0	0	0,0	3	12,0	4	2,34
Angina pectoris	3	3,1	12	25,0	1	4,0	16	9,36
Hypertonie	6	6,1	7	14,6	2	8,0	15	8,77

Hinweis: Je eine Myokardischämie ¹auf dem Boden eines Kawasaki-Syndroms {104} ²embolischer Genese {171}

Tabelle 3.5: Überblick über relevante Vor-/Begleiterkrankungen bzw. Ereignisse

Es zeigt sich, dass bei mehr als der Hälfte aller Patienten eine Herzrhythmusstörung auftrat, welche bei knapp jedem 4. Patienten mit einer Herzschrittmacher- oder AICD-Systemimplantation behandelt werden musste. Entsprechend dem Krankheitsbild mussten in der ICMP-Gruppe nur ein Patient mit einem Herzschrittmacher-, jedoch acht Patienten mit einem AICD-Aggregat versorgt werden. Ebenso ist der Anteil an reanimationspflichtigen Ereignissen in der ICMP-Gruppe mehr als doppelt so hoch wie in der DCMP-Gruppe, während sich in den übrigen Fällen keine CPR-Behandlung in der Anamnese fand. Diese Tatsachen lassen sich evtl. aus dem häufigeren Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen in Folge einer kardialen Ischämie erklären, welche zu 86% in der ICMP-Gruppe auftraten. Re-Infarktereignisse traten fast ausschließlich in der ICMP-Gruppe auf.

Eine Myokarditis konnte in neun Fällen (9%) als Genese einer DCMP gesichert werden, in neun weiteren Fällen ergaben sich (anamnestische) Hinweise.

Eine Osteoporose wurde in Anbetracht der Langzeitbeobachtung (steroidinduzierte Osteoporose unter immunsuppressiver Therapie) in die Erhebung aufgenommen. Präoperativ bestand bei nur vier Patienten eine Osteoporose. Die Diagnose wurde klinisch-radiologisch gestellt, Spontanfrakturen insbesondere Impressionsfrakturen

der Wirbelsäule fanden sich nicht. Die betroffenen Patienten waren zwischen 44 und 60 Jahre alt {16, 66, 115}.

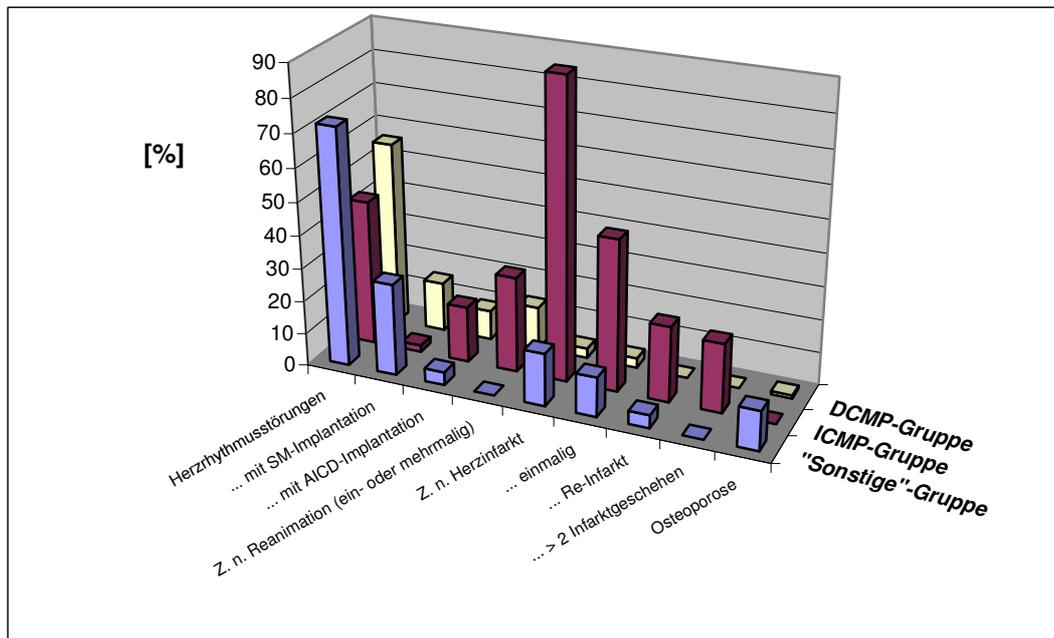


Abbildung 3.5: Gruppenanteilige Vor- und Begleiterkrankungen (Auswahl)

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie ergab sich aus Vorbefunden. Zum Zeitpunkt der Indikationsstellung wies kaum ein Patient hypertensive Blutdruckwerte auf (s. a. 3.1.4). In wie weit eine (sekundäre) DCMP oder KHK Folge einer (langjährigen) hypertensiven Herzerkrankung war, lies sich an Hand der uns zugänglichen Daten nicht sicher beantworten.

3.1.7. Herzchirurgische Voroperationen und Überbrückungsverfahren („bridging“)

Zahlreiche Patienten wurden, bevor als ultima ratio die HTx erwogen wurde, z. T. mehreren kardiochirurgischen Voroperationen (bzw. Thorakotomien) unterzogen. Bei einigen Patienten war infolge der medikamentös nicht mehr ausreichend aufrecht zu erhaltenden Kreislauffunktion eine mechanische Ventrikelunterstützung (engl. sog. ‚Assist device‘-Systeme) indiziert. Dabei kann ein isoliertes Rechts- oder Linksherzversagen, aber auch eine globale Herzinsuffizienz vorliegen. Es stehen zahlreiche Systeme verschiedener Hersteller zur links- (LVAD), rechts- (RVAD) und biventrikulären (BIVAD) Unterstützung, implantierbar oder extrakorporal, zur

Verfügung. Daneben existiert die geringer invasive Methode zur intraortalen Gegenpulsation (IABP). Dabei ist jedoch, im Gegensatz zu den vorgenannten Systemen, eine ausreichende Restfunktion des Herzens Voraussetzung. Der Einsatz zur assistierten Zirkulation kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen: Zur Überbrückung bis zur HTx, bis zur Verbesserung/Erholung einer (passageren) Organdysfunktion, bis zur Implantation eines Langzeitunterstützungssystems oder (falls technisch möglich) dauerhaft. Durch diese „assist devices“ können Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz über Tage und sogar länger als 1 Jahr am Leben gehalten werden [41, 49, 62, 70, 79].

In unserem Kollektiv kamen diese Systeme bei acht Patienten i. S. einer „bridge-to-transplant“-Therapie meist unter notfallmäßiger Listung (HU/SUR; s. 2.4.2) bei Eurotransplant zum Einsatz. Zusätzlich wurde die Behandlung mit einem AICD-System in diese Erfassung einbezogen.

Tabelle 3.6 zeigt die Häufigkeiten der genannten Behandlungsoptionen in unserem Kollektiv präoperativ:

	DCMP-Gruppe		ICMP-Gruppe		"Sonstige"-Gruppe		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AICD-Überbrückung	9	9,2%	8	16,7%	1	4,0%	18	10,5%
herzchirurg. Voroperation	6	6,1%	18	37,5%	12	48,0%	36	21,1%
Überbrückungssysteme	0	0,0%	2	4,2%	6	24,0%	8 ^A	4,7%
Gesamt	15	15,3%	28	58,3%	19	76,0%	62	36,3%

^{A)} Zum Einsatz kam jeweils zweimal ein LVAD-, ein BIVAD- und ein IABP-System sowie jeweils einmal ein RVAD sowie eine IABP in Kombination mit einem RVAD.

Tabelle 3.6: Häufigkeit verschiedener präoperativ notwendiger invasiver Therapieoptionen (nähere Erläuterungen im Text)

Wie schon unter 3.1.6 dargestellt liegt der Einsatz eines AICD-Systems in der ICMP-Gruppe im Vergleich zu den beiden übrigen Patientengruppen deutlich höher. Erwähnenswert ist zusätzlich, dass das erste AICD-Aggregat in unserem HTx-Kollektiv im August 1994 durch das Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen {85} implantiert wurde, im Januar 1995 erfolgte die erste Versorgung eines späteren HTx-Patienten durch das DHM {89}.

Bei den 6 herzchirurgischen Voroperationen in der DCMP-Gruppe handelte es sich ausschließlich um die Korrektur von Klappenfehlern. In dieser Gruppe kam es zu keinem Einsatz eines Überbrückungssystems, wohl infolge des (meist langsamen) chronischen Fortschreitens und des etwas jüngeren Patientenguts.

In der ICMP-Gruppe kam es in 13 Fällen zu vorausgegangenen koronarvaskulären Revaskularisationseingriffen (Stenting und/oder PTCA wurden unberücksichtigt gelassen), in weiteren 4 Fällen in Kombination mit einer Aneurysmektomie. Bei einem Patienten kam es im Abstand von 4,3 Jahren zu zwei ACVB-Operationen, bei einem weiteren Patienten musste 3 Tage nach einer Bypass-Operation eine Pericardektomie durchgeführt werden, ein Patient wurde einer Arnulfschen-OP unterzogen. Der Einsatz einer IABP wurden bei einem Patienten (trotz ACVB-OP im Vorjahr) notwendig, darunter Vorstellung zur HTx. Bei einem anderen Patienten war infolge einer KHK mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und rezidivierenden Linksherzdekompensationen die Implantation eines LVAD (Novacor) notwendig, wobei die Aggregattasche 8 Tage später einer Revision unterzogen werden musste. Wegen ausbleibender Erholung wurde der Patient nach weiteren 6 Wochen als SUR gemeldet und nach 11 Tagen Wartezeit transplantiert.

In der Gruppe der sonstigen Indikationen zeichnet sich ein sehr heterogenes Bild ab: 4 Patienten wurden aufgrund AHF zahlreichen Korrekturoperationen unterzogen. Bei 2 Patienten war eine Re-HTx notwendig: bei einem Patienten nach 32 Tagen infolge zwei schwerer Abstoßungsreaktionen, bei dem anderen Patienten nach mehr als 10 Jahren infolge einer Pericarditis constrictiva sowie eines Vorderwandinfarktes auf dem Boden einer schweren TVP. Bei 3 Fällen einer RCMP war bei zwei Patienten eine Perikardektomie (bei einem bestand ein Z. n. Aortenklappenersatz) und bei dem dritten Patienten eine Mitralklappenplastik wegen Mitralinsuffizienz sowie nach 12 Jahren eine weitere Probethorakotomie notwendig. Bei jeweils einem Patienten waren folgende Voreingriffe vorgenommen worden: Eine Mitralklappenkommissurotomie sowie nach 10 Jahren ein kombinierter Mitral- und Trikuspidalklappenersatz auf dem Boden eines rheumatischen Mehrklappenitiums, eine 5fach- und nach 5 Jahren eine 3fach-ACVB-OP mit anschließender Denervierung nach Arnulf sowie bei einer Patientin mit einem linksventrikulären Tumor eine explorative Thorakotomie mit Teilresektion zur histologischen Sicherung.

Bei 6 Patienten dieser Gruppe war der Einsatz eines mechanischen Überbrückungssystems notwendig: Bei 4 Patienten infolge primären Graftversagens nach HTx und notfallmäßigem „bridging“ als HU-Patient bis zur Re-HTx, welche bei allen innerhalb von 0 bis 6 Tagen durchgeführt werden konnte, dabei kam zweimal ein BIVAD-, einmal ein LVAD- und einmal ein RVAD-Aggregat in Kombination mit einer IABP zum Einsatz. Bei einem 20jährigen Pat. mit kogenital-korrigierter Transposition der

großen Gefäße (CCTGA) kam es (Z. n. multiplen Vor-OPs) nach einem septischen Schock mit Multiorganversagen, intubationspflichtiger respiratorischer Insuffizienz und konsekutiver terminaler Niereninsuffizienz zu einem low-output-Syndrom mit biventrikulärer Herzinsuffizienz, welche (neben Tracheostoma- und PEG-Anlage) eine IABP-Implantation notwendig machte. Er wurde in der Folge erfolgreich transplantiert. Bei dem letzten Patienten war nach einer erneuten ACVB-OP nach 10 Jahren unmittelbar intraoperativ ein Rechtsherzversagen mit low-output-Syndrom aufgetreten, welches mit einem RVAD behandelt werden musste. Wegen ausbleibender Erholung der kardialen Insuffizienz erfolgte nach einer Woche eine Anmeldung als SUR-Patient zur HTx. Bei den sechs vorgenannten Assist-device-Systemen kamen ausschließlich Abiomed®-Geräte zum Einsatz.

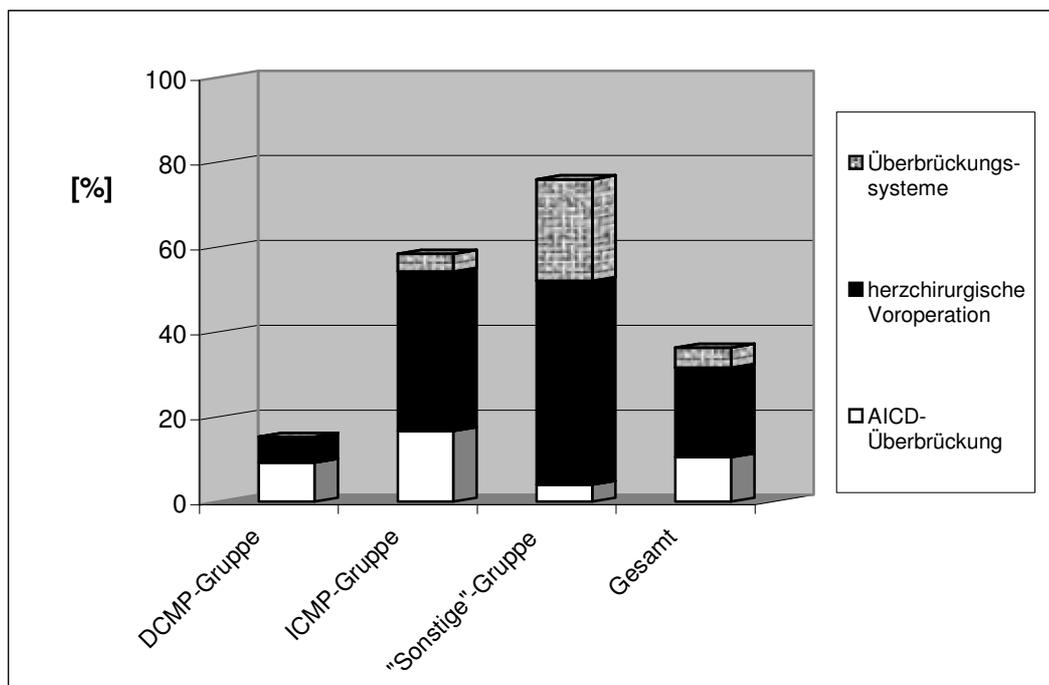


Abbildung 3.6: Einsatz von Überbrückungs- und AICD-Systemen sowie Häufigkeit herzthoraxchirurgischer Voroperationen innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen.

Insgesamt kam es in der „Sonstigen“-Gruppe in 76,0% der Fälle zu überbrückenden Maßnahmen oder kardiochirurgischen Voroperationen. Selbst wenn man die vier notfallmäßigen Re-HTx unberücksichtigt lässt, ist der Anteil mit 60% immer noch höher als in der ICMP- (58,3 %) oder DCMP-Gruppe (15,3%). Insgesamt betrachtet waren 62 der vorgenannten Maßnahmen präoperativ notwendig geworden, wobei die herzchirurgischen Voroperationen den Großteil darstellten. Eine „bridging“-Therapie

war mit 4,7% eher selten notwendig und stellte eine eindrucksvolle Ausnahmesituation dar. Eine Liste mit Details der einzelnen Voroperationen und Überbrückungsverfahren ist im Anhang unter 8.2 aufgeführt. Ein sog. Kunstherz im engeren Sinn (TAH = *total artificial heart*) kam bei den hier betrachteten HTx-Patienten am DHZ München im Betrachtungszeitraum nicht zum Einsatz.

3.1.8. Medikation

DIURETIKA

In der DCMP-Gruppe bzw. der ICMP-Gruppe wurden jeweils alle Patienten mit mind. einem Diuretikum behandelt, in der „Sonstigen“-Gruppe 80%. Neben Furosemid als Hauptdiuretikum fanden hauptsächlich noch Etacrynsäure, Hydrochlorothiazid und Spironolacton Verwendung. Die Verordnung letztgenannter Substanzen blieb zugunsten einer steigenden Furosemidgabe im Laufe der Zeit in etwa stabil. Die mittlere Furosemiddosis betrug 535 mg, wobei in der DCMP- bzw. ICMP-Gruppe niedrigere Durchschnittswerte (542 bzw. 414 mg) als in der „Sonstigen“-Gruppe (651 mg) zu finden sind.

β-REZEPTOREN-BLOCKER

Bei dieser Medikamentengruppe sehen wir einen deutlichen Anstieg der Verordnungshäufigkeit ab Beginn der neunziger Jahre. Auch hier zeigten neuere Studien eine geringere Hospitalisationsrate wegen Dekompensationsereignissen sowie eine Reduktion der Gesamtleblichkeit und der plötzlichen Herztodrate herzinsuffizienter Patienten im Stadium NYHA II-IV unter β-Blocker-Therapie [41]. Da diese Therapie nur bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz (möglichst durch erfahrene Zentren) eingeleitet werden darf, ist daraus die insgesamt niedrigere Verordnungshäufigkeit zu erklären [21]. Innerhalb der drei Gruppen gab es keine nennenswerten Differenzen.

ACE-HEMMER

Insgesamt wurden 74% unserer Patienten mit einem ACE-Hemmer behandelt. Dieser vergleichsweise niedrige Wert lässt sich aus folgenden Umständen erklären: In der sehr heterogenen „Sonstigen“-Gruppe wurde nur jeder dritte mit einem ACE-Hemmer behandelt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Gruppe die notfallmäßigen Re-

HTx-Patienten erfasst wurden, bei welchen eine solche Medikation (neben dem Einsatz eines mechanischen Unterstützungssystems) nicht sinnvoll erschien. Daneben zeigt sich, dass zu Beginn der Transplantationsaktivität nur sehr wenige Patienten mit ACE-Hemmern behandelt wurden. Dem folgt ein sprunghafter Anstieg ab etwa Mitte der achtziger Jahre zeitgleich mit der Publikation der ersten Ergebnisse zur Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern (s. Abbildung 3.8 und Abbildung 3.9), u. a. in der 1987 veröffentlichten skandinavischen CONSENSUS-Studie [41, 91].

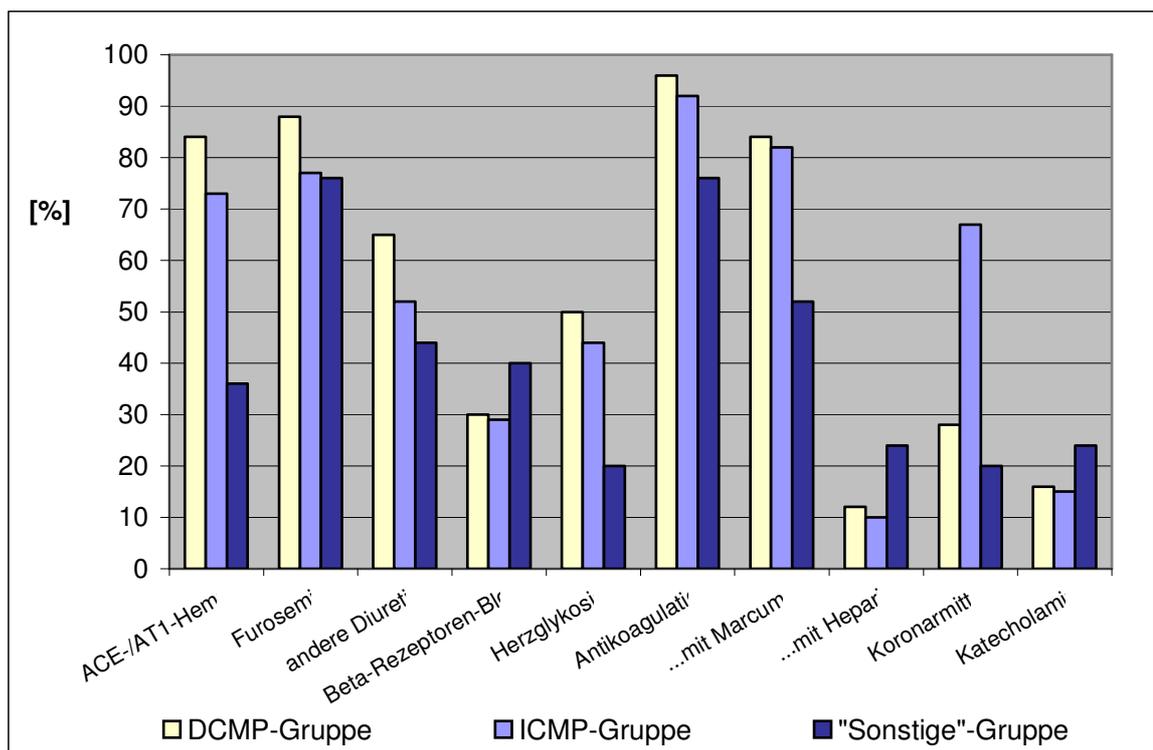


Abbildung 3.7: Gruppenanteilige Vormedikation in Prozent (Auswahl)

HERZGLYKOSIDE

Herzglykoside wurden im Verlauf auffallend zurückhaltender verordnet. Ist zu Beginn noch jeder HTx-Kandidat mit Digitalispräparaten behandelt worden, so sank dies bis Ende der neunziger Jahre auf unter 30 %. Dies ist ggf. zum einen auf die, wie o. g., zunehmend etablierte Rolle der β -Blocker zurückzuführen, zum anderen ist nicht eindeutig, ob die günstigen Wirkungen einer Herzglykosidtherapie auch bei gleichzeitiger β -Blocker-Gabe erhalten bleiben [41]. Herzglykoside haben darüber hinaus keinen Einfluss auf die Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten [92].

WEITERE MEDIKAMENTE

Mehr als 9 von 10 Patienten wurden antikoaguliert, i. d. R. mit Phenprocoumon. Der Einsatz von Heparin erfolgte ausschließlich im stationären Bereich.

Lipidsenker wurden im Verlauf der Jahre vermehrt verordnet. In der ICMP-Gruppe ca. doppelt so häufig als in den beiden anderen Gruppen (35% zu 13% in der DCMP- bzw. 20% in der letzten Gruppe).

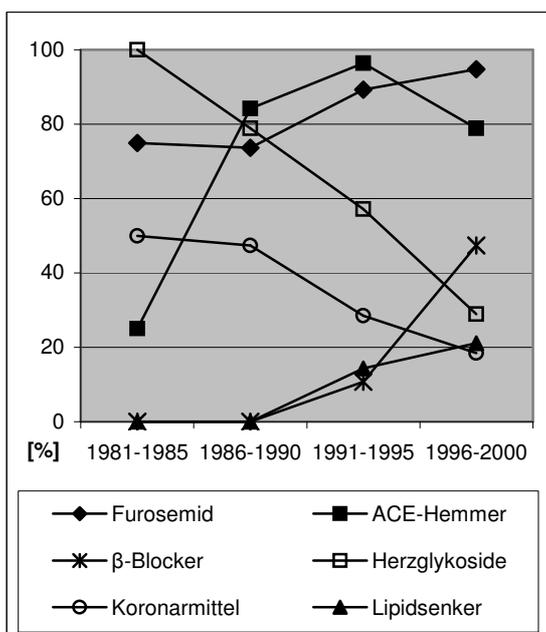


Abbildung 3.8: Medikation bei DCMP

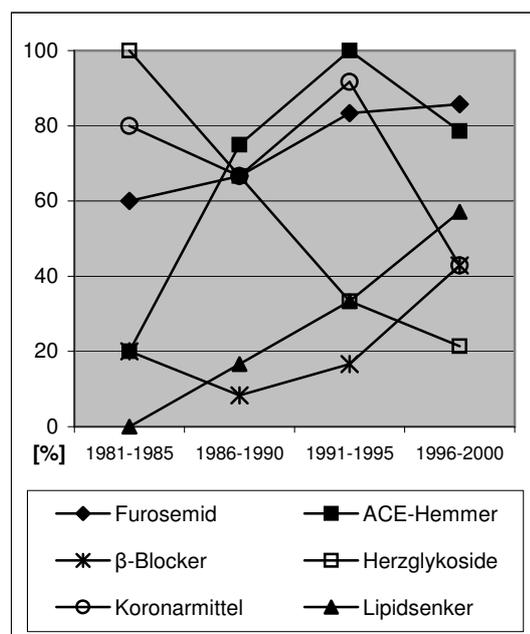


Abbildung 3.9: Medikation bei ICMP

Mit unter „Koronarmittel“ subsumierten Nitratpräparaten wurden überwiegend (50%) ICMP-Patienten behandelt. Insgesamt nimmt die Verordnungshäufigkeit dieser Substanzgruppe tendenziell ab.

Eine Katecholamintherapie fand ausschließlich unter intensivmedizinischen Bedingungen statt: Bei 29 (von 55) Intensivpatienten kamen Katecholamine zum Einsatz, davon bei 6 HU- und 12 SUR-Patienten. In Einzelfällen kamen in jüngeren Jahren Phosphodiesterasehemmer wie Amrinon (Wincoram[®]) oder Enoximon (Perfan[®]) passager zum Einsatz.

3.1.9. Wartezeit und Hospitalisationsrate

Alle Patienten wurden vom DHZ über das Transplantationszentrum München der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) bei Eurotransplant angemeldet. Über

das Datum der Anmeldung und somit Aufnahme in die HTx-Warteliste bei Eurotransplant konnte die Wartezeit errechnet werden. Der Median der 147 normal gelisteten Patienten ohne Berücksichtigung von Sterbefällen und „De-Listings“ während der Wartezeit betrug 152 Tage. Die kürzeste Wartezeit betrug einen, die längste 955 Tage. 37% der Patienten hatten eine Wartezeit von <3 Monaten, 18% von 3 - 6 Monaten, 22% von 6 – 12 Monaten sowie 22% der Patienten von > 12 Monaten, davon warteten jedoch nur 4 Patienten (=2,7%) länger als 2 Jahre. Somit erhielten 78,2% unserer mit normaler Dringlichkeit gelisteten Patienten innerhalb eines Jahres ein Spenderorgan. 24 Patienten (=14%) wurden entweder sofort oder im Verlauf ihrer Wartezeit mit besonderer Dringlichkeit (HU oder SUR) gelistet. Im letzteren Fall blieb die vorangegangene Wartezeit als normalgelisteter HTx-Kandidat unberücksichtigt. Ebenso muss auch erneut angemerkt werden, dass erfolgreiche HU/SUR-Meldungen, welche also nicht in eine HTx mündeten, nicht berücksichtigt wurden. In unserem Kollektiv wurden 8 Patienten als HU-Fälle gemeldet, dabei betrug die Wartezeit zwischen 1-3 Tagen (Mittelwert 1,9 Tage). 16 Patienten wurden als SUR bei ET gemeldet, hierbei betrug die Wartezeit 2-12 Tage (Mittelwert 5,7 Tage; s. a. 2.4.2.). In den letzten Jahren zeigte sich auch in unserem Kollektiv eine tendenziell deutliche Verlängerung der Wartezeit.

Ein interessantes Faktum fand sich bei der Auswertung der Statusentwicklung unserer HTx-Kandidaten unmittelbar präoperativ bzgl. der Frage ob der Patient ambulant oder stationär, und hier wiederum, ob er auf Normalstation geführt werden konnte oder ob Intensivpflichtigkeit bestand. Die Details sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Statusentwicklung der HTx-Patienten unmittelbar präoperativ:			
	ambulant	stationär <i>gesamt, davon intensivpflichtig</i>	
	n (%)	n (%)	n (%)
1981-1985	1 (10,0 %)	9 (90,0%)	2 (22,2 %)
1986-1990	1 (2,9 %)	34 (97,1%)	12 (35,3 %)
1991-1995	15 (31,9 %)	32 (68,1%)	12 (37,5 %)
1996-2000	26 (43,3 %)	34 (56,7%)	23 (67,6 %)
2001-2003	12 (63,2%)	7 (36,8%)	6 (85,7%)
Gesamt	55 (32,2 %)	116 (67,8%)	55 (47,4 %)

Tabelle 3.7: Statusentwicklung der HTx-Patienten unmittelbar präoperativ

Es ergibt sich aus o. g. Daten, dass der Anteil ambulant zu führender HTx-Kandidaten im Vergleich der 80er- zu den 90er-Jahren deutlich gestiegen ist. Ebenso stieg, in der 2. Hälfte der neunziger Jahre besonders deutlich, der Anteil der intensivpflichtigen stationären Patienten. Kritisch ist anzumerken, dass eine gewisse „Positivselektion“ vorgenommen wird, wenn man jene Patienten, welche auf der Warteliste starben oder abgemeldet wurden, nicht in die Überlegungen einbezieht. Unserer Meinung nach ist bei dem im Laufe der Jahre veränderten Procedere zur Anmeldung folgende Entwicklung zu beobachten: Aufgrund wohl noch geringer Erfahrung wurden in den frühen Jahren bis etwa 1987 die HTx-Kandidaten erst dann kurzfristig zur OP vorbereitet und angemeldet, wenn der Gesundheitszustand des Patienten diese „ultima ratio-Entscheidung“ erforderte. Diese Wartezeit verbrachte er dann in stationärer Behandlung [77]. Heute entzerrt sich das Vorgehen durch eine vorausschauende Indikationsstellung und Anmeldung. Durch die Fortschritte der konservativen Therapie sind die Patienten länger ambulant zu führen und werden bei Dekompensationsereignissen später hospitalisiert, was den erhöhten Intensivanteil erklärt. Als zusätzliche Problematik zeigt sich, dass infolge der stagnierenden Spenderzahl ein immer größerer Anteil der Transplantationen zwangsläufig bei hämodynamisch instabilen Patienten durchgeführt werden muß, während stabilisierte Patienten zunehmend zu „Dauerwartelistenpatienten“ werden [21]. Folgende Graphik veranschaulicht die geschilderte Entwicklung:

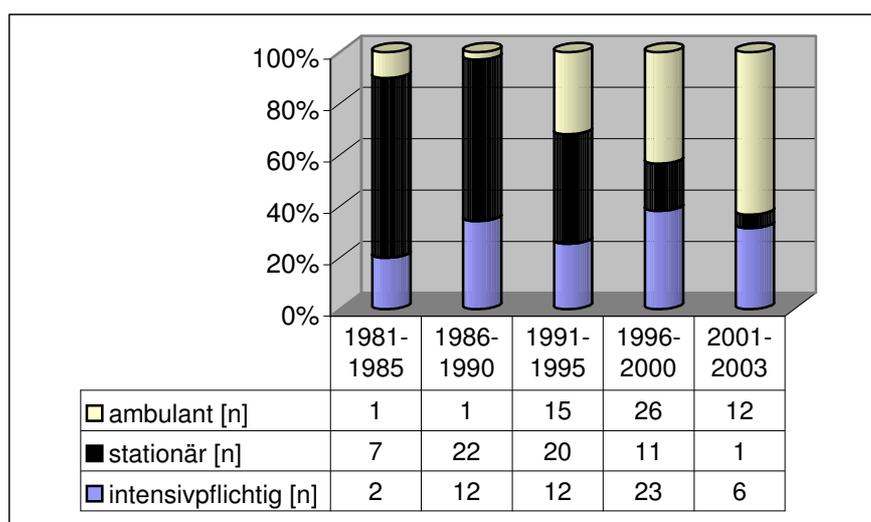


Abbildung 3.10: Statusentwicklung der Patienten unmittelbar vor HTx

3.2. Spenderdaten

Die Informationen über die einzelnen Spender wurden den Operationsberichten der explantierenden Teams sowie den Eurotransplant-necro-heart-reports und Eurotransplant-donor-information-forms entnommen. Bei Unvollständigkeit konnten mit Hilfe der Unterlagen des Transplantationszentrums München der DSO weitgehend alle Daten ermittelt werden. Alle Organentnahmen wurden durch angereiste Operateure des DHM vorgenommen, lediglich in einem HU-Fall {60} wurde das Organ freundlicherweise durch ein Team einer auswärtigen Universitätsklinik entnommen. Kein Spender wies eine der anerkannten Kontraindikationen auf [67].

3.2.1. Todesursache

Bei 67% lag eine traumatische Todesursache (isoliertes Schädelhirntrauma, Suizid, Polytrauma) des Spenders vor. Eine Hirnblutung (Subarachnoidalblutung oder andersartige cerebrale Einblutung) lag in 27% der Fälle vor. Den sonstigen Todesursachen lagen ein Status asthmaticus, ein cerebrales Krampfleiden, ein cerebraler Tumor, vier Schlaganfälle (Hirnembolie, zwei A. cerebri media-Infarkte, A. carotis interna-Verschuß), zweimal hypoxischer Hirnschaden nach anaphylaktischen Schock sowie eine CO- bzw. Rauchgasvergiftung bei Wohnungsbrand zugrunde.

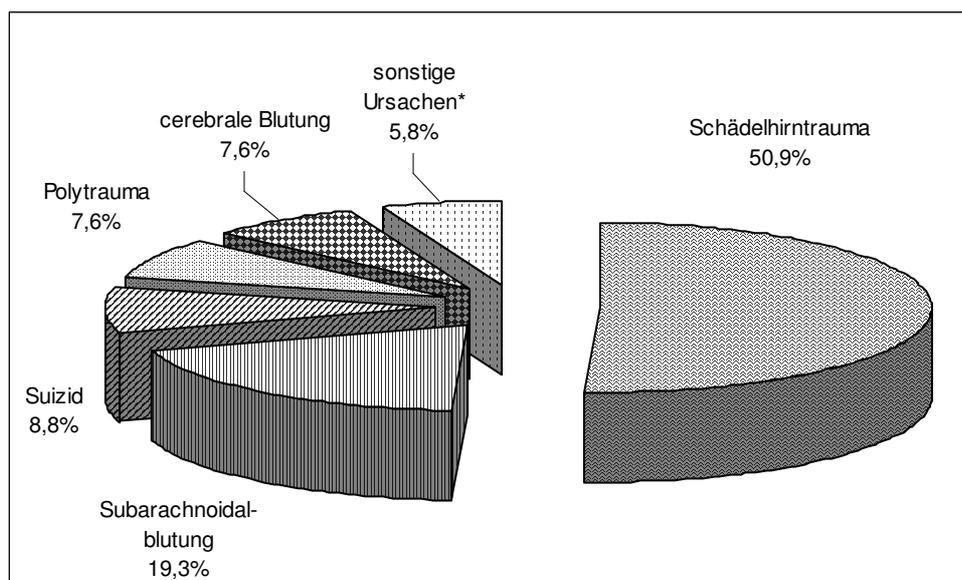


Abbildung 3.11: Todesursachen der Spender (*Erläuterungen im Text)

3.2.2. Alter und Geschlecht

Durchschnittliches Spenderalter war $30,6 \pm 11,7$ Jahre, der jüngste Spender war 12, der älteste 61 Jahre alt. Die Altersverteilung der Spender zeigt Tabelle 3.8:

Alter des Spenders	n	%
< 20 Jahre	36	21,1
20 bis 29 Jahre	51	29,8
30 bis 39 Jahre	39	22,8
40 bis 49 Jahre	33	19,3
50 bis 59 Jahre	11	6,4
> 60 Jahre	1	0,6

Tabelle 3.8: Altersstruktur der Organspender

Desweiteren sollte das (Langzeit-) Überleben in Beziehung zum Spenderalter untersucht werden. Abbildung 3.12 zeigt die Funktionsdauer aller transplantierten Herzen in Beziehung zum Alter des Spenders (mit eingefügter linearer Regressionsgerade; $p > 0,05$).

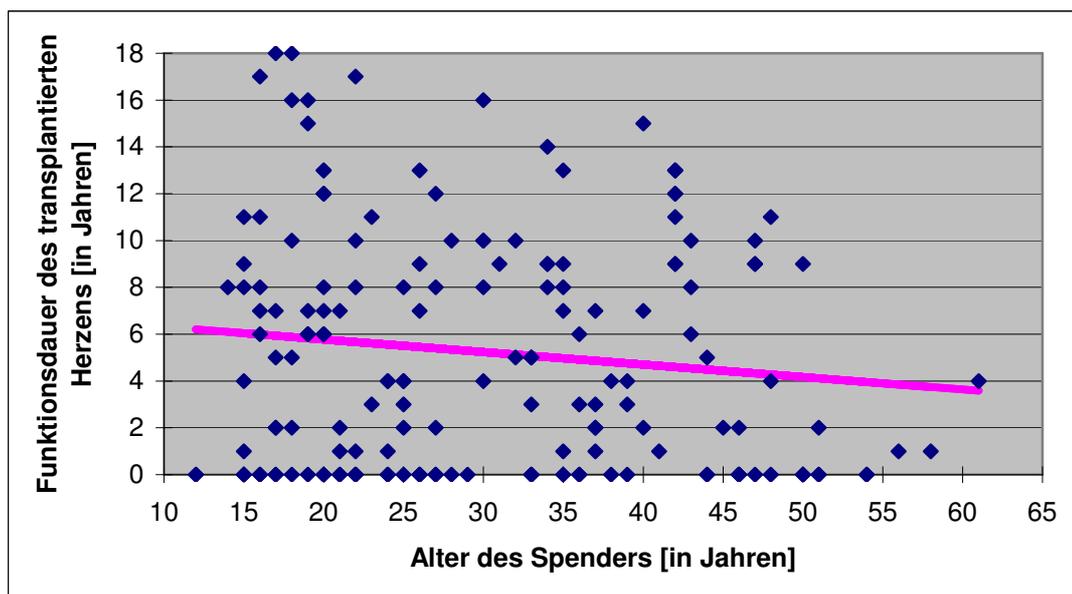


Abbildung 3.12: Scatterplot mit linearer Regressionsgeraden bezügl. Spenderalter zur Funktionsdauer aller transplantierten Herzen (zum Stichtag).

Einschränkend ist hier festzustellen, dass das Altersprofil unserer Spenderherzen annähernd ideal ausgefallen ist: Nur 7% aller Spenderherzen kamen von 50jährigen oder älteren Spendern; drei von vier Spenderherzen kamen von Spendern jünger als 40

Jahre, womit eine eindeutigere Korrelation durch Einschluss älterer Spender sicherlich vermindert wurde. Betrachtet man ausschließlich Patienten, die nach mehr als 10 Jahren post-HTx nachuntersucht worden sind, so zeigt sich eine deutliche Korrelation ($p < 0,05$) der Funktionsdauer des Transplantatsorgans zum Spenderalter. Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch, dass fast 50% der Patienten, welche ein Spenderorgan aus der Gruppe der 50-59jährigen Spender erhielten, unmittelbar nach HTx verstarben (= IPO-Gruppe V), in den übrigen (jüngeren) Altersgruppen lag dieser Anteil zwischen 6 und 15%:

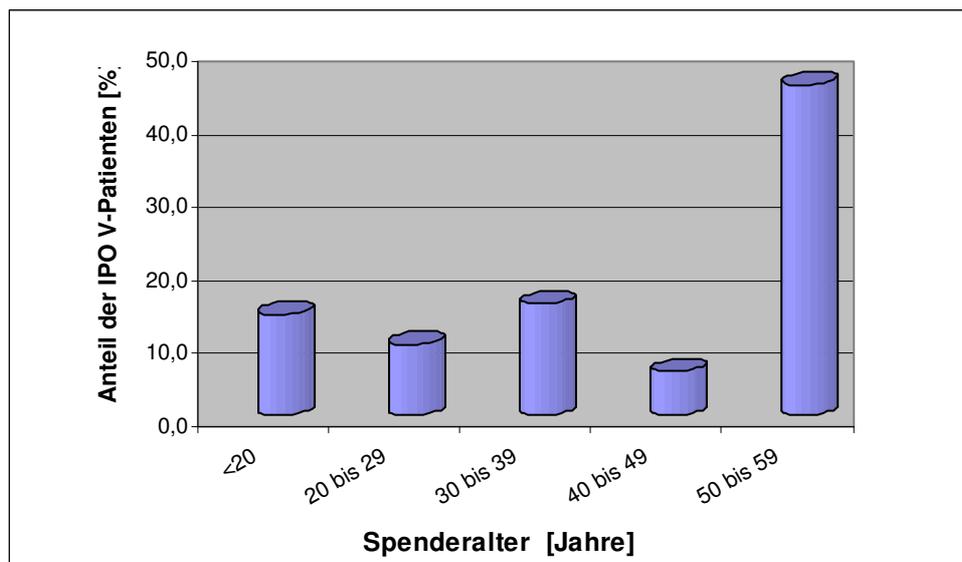


Abbildung 3.13: Anteil IPO V-Patienten in Bezug zum Spenderalter

Beim Geschlecht der Spender ergab sich annähernd ein 3:2 Verhältnis: 105 Spenderherzen entfielen auf männliche, 66 auf weibliche Spender. Es sollte das (Langzeit-) Überleben in Beziehung zum Spendergeschlecht unter besonderer Berücksichtigung der weiblichen Spenderorgane betrachtet werden: Berechnet man die unterschiedliche „Funktionsdauer“ der Spenderorgane, so ergab sich im Kollektiv aller Spenderherzen zum Stichtag folgendes Ergebnis: Ein Spenderorgan arbeitet im Durchschnitt 5,4 Jahre ($\pm 5,1$ Jahre; min. 0 bis max. 18,2 Jahre). Betrachtet man nur die männlichen Spenderherzen ergab sich ein Mittelwert von 6,5 Jahren ($\pm 5,5$; 0-18,2), bei weiblichen Spenderherzen jedoch nur von 3,6 Jahren ($\pm 3,1$; 0-13,6). Es zeigt sich somit eine deutliche Differenz bei allerdings großer Streuung. Daher erfolgte eine Betrachtung der Funktionsdauer aller Spenderherzen im Verlauf: Während männliche Spenderherzen eine unmittelbare postoperative Funktionsrate (=Patient konnte entlassen werden) von 88,6% (93 von 105 Patienten) zeigten, betrug

diese bei Patienten mit weiblichen Spenderorganen nur 77,3% (51 v. 66). Nach einem Jahr betrug die Überlebensrate mit männlichen Spenderherzen 73,1% (76 v. 104) zu 64,5% mit weiblichen (40 v. 62), nach fünf Jahren mit männlichen Spenderorganen 64,4% (56 v. 87), zu 52,3% mit weiblichen (23 v. 44). Nach 10 Jahren lebten noch 54,4% (31 von 57) der Patienten mit männlichen Spenderorganen, jedoch nur 28,9% der Patienten mit einem weiblichen Spenderorgan (4 von 14 Empfängern):

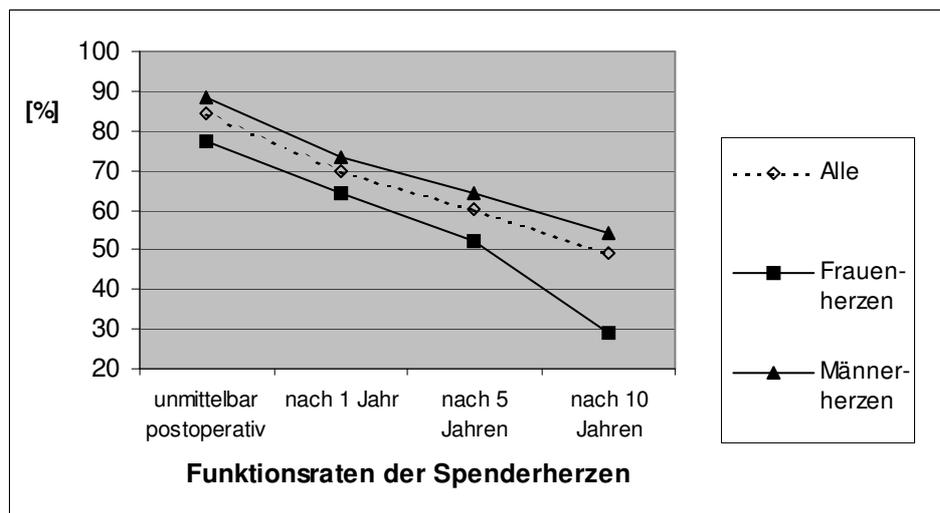


Abbildung 3.14: Funktionsraten im Verlauf aller Spenderherzen nach Spendergeschlecht

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass bis zum Beginn des Jahres 1991 nur 8 von 44 transplantierten Herzen weibliche Spender hatten. Zusammenfassend erscheint in unserem Kollektiv somit die kurz- und langfristige Funktionsdauer eines weiblichen Spenderorgans eingeschränkt. In Anbetracht der geringen Fallzahl ist dies allenfalls als Hinweis und im weiteren aber als Grund für weitere Untersuchungen anzusehen.

3.2.3. Vorausgegangene Reanimation

Bei 11 Spendern fand sich eine cardiopulmonale Reanimation in der unmittelbaren Vorgeschichte, bei 146 Spendern fand keine CPR statt, bei 14 konnten keine genauen Angaben gefunden werden. In Anbetracht der niedrigen Fallzahl schien eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. Aus den zusammengefassten Ergebnissen jener 11 Patienten, welche ein Spenderorgan mit einer CPR in der Anamnese erhalten hatten, sind jedoch einige Feststellungen als berichtenswert anzusehen: Zum einen

kam es in vier Fällen zum unmittelbaren postoperativen Exitus (d. h., es konnte keine Entlassung des Patienten erreicht werden; entsprechend 37% versus 12% im restlichen Kollektiv). In einem dieser Fälle wurde die vorausgegangene CPR (unter gleichzeitig hoher Applikation von Arterenol) als mögliche direkte Ursache angesehen. Dieser Patient verstarb am Folgetag, die drei anderen nach 20, 32 bzw. 71 Tagen. In vier Fällen kam es zu, im überwiegenden Teil passageren, Herzrhythmusstörungen unmittelbar postoperativ (36,4% zu 20,5%). Bei drei Patienten kam es zu wiederholten Transplantatreaktionen (27,3% zu 3,5%). Neben den vier unmittelbar verstorbenen Patienten verstarb ein weiterer nach 34 Tagen infolge einer schweren akuten Abstoßungsreaktion Grad 4 (zusätzlich pulmonale CMV-Infektion), ein weiterer nach genau 3 Jahren im therapierefraktären Kammerflimmern, ein weiterer nach mehr als 5 Jahren im kardiogenen Schock. Vier Patienten waren am Stichtag noch am Leben. Die durchschnittliche Funktionsdauer dieser elf Organe betrug (zum Stichtag) 2,9 Jahre. Insgesamt ist der Verdacht zu äußern, dass eine vorausgegangene CPR als Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung des Spenderorgans zu werten ist mit einhergehender erhöhter zu erwartender Komplikationsrate.

3.2.4. Katecholaminbedarf des Spenders

Die Mehrzahl der Spender (80,1%) wurde mit Katecholaminen behandelt. Dabei kamen nach unseren Erkenntnissen nur niedrige bis mittlere Dosierungen zum Einsatz. Eine genauere Quantifizierung war anhand der uns vorliegenden Unterlagen meist nicht möglich. Unter den 137 Katecholaminanwendungen fand sich in 86 Fällen eine Monotherapie mit Dopamin, in 21 Fällen mit Noradrenalin, in einem Fall mit Dobutamin und in zwei Fällen mit Adrenalin. Die übrigen Patienten erhielten Kombinationstherapien, in der überwiegenden Mehrzahl ein weiteres Sympathomimetikum neben Dopamin. 34 Spender waren nicht katecholaminpflichtig.

Bei einem Vergleich der Funktionszeiten der Spenderorgane („graft survival“), welche vor der Transplantation mit Katecholaminen behandelt wurden zu den Spenderorganen ohne Katecholaminvorbehandlung, fand sich eine konstant niedrigere Funktionsrate der erstgenannten Gruppe (siehe Abbildung 3.15). Dieser Beobachtung schwächt sich im Verlauf jedoch ab: 86 von 132 (= 65,2%) Spenderherzen (zum Stichtag) mit Katecholaminvorbehandlung erreichten das (vollendete) erste Jahr nach HTx, bei den Spenderherzen ohne Katecholaminvorbehandlung waren dies 30 von 34

(= 88,2%). Nach 5 Jahren zeigt sich ein Verhältnis von 57,3% gegenüber 76,2% (63 von 110 versus 16 von 21 Spenderherzen) und nach 10 Jahren von 47,4% (27 von 57) versus 57,1% (8 von 14):

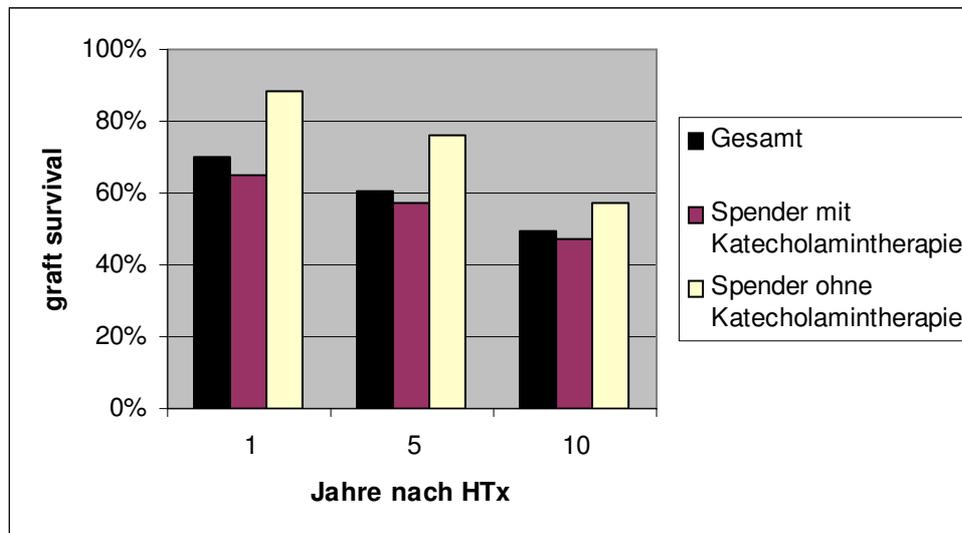


Abbildung 3.15: Vergleich der Funktionsraten der Spenderorgane 1, 5 und 10 Jahren nach HTx („graft survival“) von Spendern mit und ohne Katecholamintherapie.

Interessant ist ebenso, dass alle Empfänger mit einem nicht-katecholaminvorbehandelten Spenderherzen die initiale postoperative Phase überlebten und entlassen werden konnten (32 Empfänger IPO-Gruppe I oder II, nur zwei Patienten gehörten zur IPO-Gruppe III).

3.2.5. Ischämiezeit und Herkunft des Spenderorgans

Die Ischämiezeit des Spenderorgans, also der Zeitraum zwischen Explantation und Aufnahme der Zirkulation im Empfängerorganismus, wurde bei jedem Patienten minutengenau erfasst und anhand der OP- und Eurotransplantberichte sowie im Entlassbrief dokumentiert. Der Mittelwert lag in unserem Kollektiv bei 185 ± 55 Minuten.

Am schnellsten konnte ein Herz (aus München) innerhalb von 88 Minuten implantiert werden. Am längsten dauerte es bei einem Organ aus Patra (Griechenland) für einen HUR-/SUR-Empfänger: 434 Minuten. Diese Patientin ist zum Stichtag sechseinhalb Jahre nach HTx wohlauf.

83% aller Spenderherzen konnten innerhalb der international geforderten „acceptable cold ischemia time (CIT)“ [28] von weniger als 4 Stunden transplantiert werden (16 Organe innerhalb von 2 Stunden, 68 innerhalb von 2-3 Stunden und 57 innerhalb von 3-4 Stunden). 30 Spenderorgane überschritten dieses Zeitfenster, wobei 25 davon vor Ablauf der 5. Stunde transplantiert werden konnten, drei weitere in der Folgestunde, siehe dazu Abbildung 3.16. Diese Grafik zeigt in einer zweiten Kurve den steigenden Anteil an unmittelbar postoperativ verstorbenen Patienten mit zunehmender Dauer der Ischämiezeit:

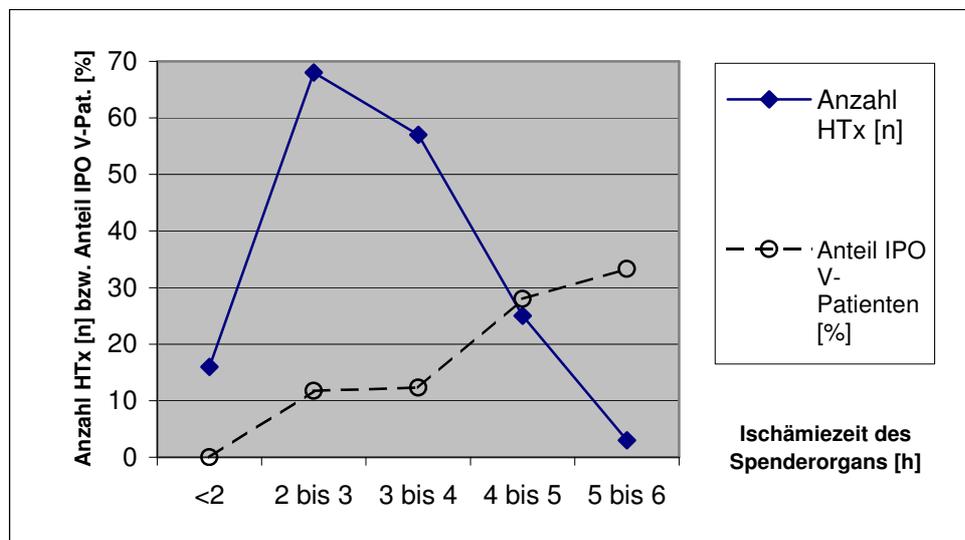


Abbildung 3.16: Anzahl der HTx aufgeschlüsselt nach Ischämiezeit des Spenderorgans; Anteil der unmittelbar postoperativ verstorbenen (IPO-V) Patienten in Abhängigkeit von der Ischämiezeit des Spenderorgans

Abbildung 3.17 zeigt einen Scatterplot zur Funktionsdauer des Spenderorgans zum Stichtag in Abhängigkeit von der Ischämiezeit des Spenderorgans. Die eingezeichnete lineare Regressionsgerade zeigt dazu eine deutliche Korrelation ($p < 0,05$).

Allgemein kann auch in diesem Kollektiv gezeigt werden, dass eine steigende Ischämiezeit, v. a. über die international anerkannte 4-Stunden-Grenze, zu einer Verschlechterung des Transplantationsergebnisses führt. Unserer Kollektiv zeigt eine nur kleine Anzahl an akzeptierten Spenderorganen, welche eine Ischämiezeit größer als vier Stunden zu erwarten lies.

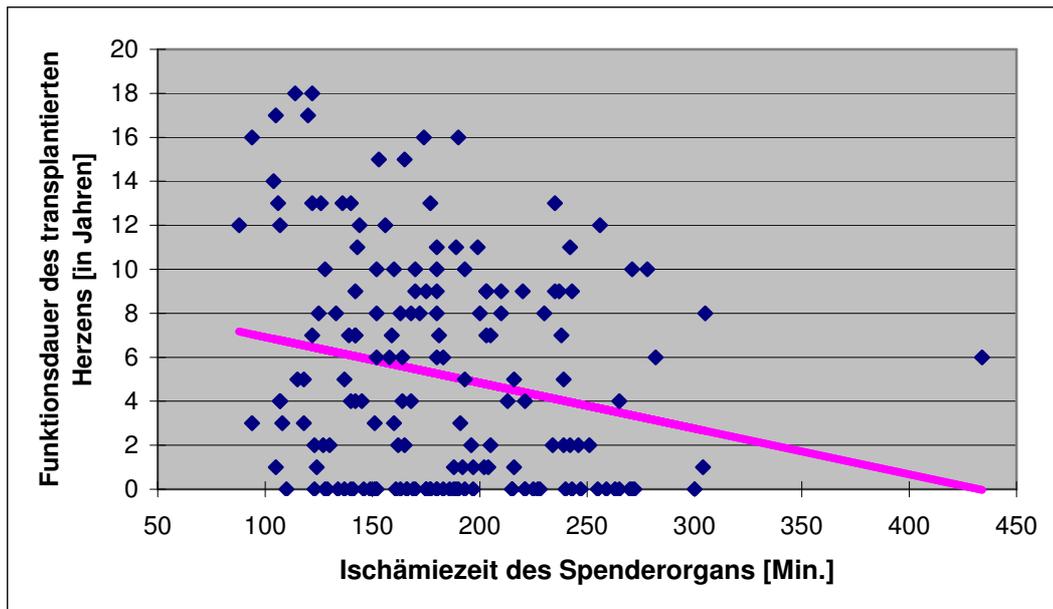


Abbildung 3.17: Scatterplot mit linearer Regressionsgeraden bezügl. Einfluß der Ischämiezeit zur Funktionsdauer aller transplantierten Herzen (zum Stichtag)

Es erfolgte zusätzlich die Erfassung der Herkunftsorte, also in welchem Ort das Spenderorgan explantiert wurde. Dies ergab folgendes Einzugsgebiet: 30 Spenderherzen kamen aus München, 40 aus anderen südbayerischen Krankenhäusern. 28 Organe kamen aus Nordbayern, 51 aus dem übrigen Bundesgebiet und 22 aus dem europäischen Ausland (9 aus Österreich, 4 aus den Niederlanden, je 3 aus Belgien und Griechenland sowie je ein Spenderorgan aus Frankreich und Slowenien).

Damit kommen nur 69 Organe (41%) aus dem „lokalen“ DSO-Gebiet (=DSO-Region „Bayern“ ohne jene Landkreise, für deren primäre Versorgung die Herzzentren Würzburg, Erlangen-Nürnberg oder Regensburg zuständig sind). Die größte Entfernung betrug 2100 km (Athen/Griechenland), die geringste 3 km (Universitätsklinikum Innenstadt). Der rechnerische Mittelwert beträgt 288 km, der Median jedoch nur 170 km.

3.3. Peri- und postoperativer Verlauf

Die Betrachtung des peri- und postoperativen Verlaufs umfasst den Zeitraum ab Beginn der Operation bis zur Entlassung aus dem DHM. Dabei sollten neben der Erfassung von Standardparametern v. a. Komplikationen dokumentiert werden.

Die Mehrzahl der Operationen dauerte zwischen drei und fünf Stunden, die durchschnittliche OP-Dauer betrug 296 Minuten (minimal 180 Min., maximal 730 Min.). Die nach der Implantation notwendige Reperfusion des Spenderherzens dauerte durchschnittlich 59 ± 24 Minuten. Bei 41 HTx (24,0%) war eine initiale Schrittmacherstimulation des Spenderherzens notwendig. Diese konnte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nach kurzer Zeit noch auf der Intensivstation beendet werden. 63 Patienten konnten noch am Operationstag, 82 am ersten und 6 am zweiten postoperativen Tag extubiert werden. Diese geschah somit bei fast 9 von 10 Patienten. Jeweils ein Patient wurde am 3., 5., 6., 8. und 18. postoperativen Tag extubiert. Zwei Patienten waren tracheotomiert, konnten postoperativ jedoch vom Respirator entwöhnt werden. Vier Patienten wurden wegen einer sofortigen Re-HTx nicht extubiert und neun Patienten verstarben beatmet. Die Liegezeiten unterlagen einer großen Varianz: Durchschnittlich verbrachte ein Patient 12 Tage auf der Intensivstation (Median 9 Tage), diese Dauer rangierte von 0 bis 125 Tage. Insgesamt verbrachte ein Patient durchschnittlich 21 Tage (Median 15 Tage) im DHM. Die maximale Dauer betrug 126 Tage. Auch wenn man die Patienten, bei denen eine Re-HTx notwendig wurde und die während des Aufenthalts verstarben, unberücksichtigt lässt, so zeigen sich unwesentlich veränderte Mittelwerte und Mediane der Liegedauer. Allgemein ist zu festzustellen, dass ein Patient den Großteil auf der Intensiv- bzw. Intermediate-care-Station verbringt, bevor er auf Normalstation verlegt wird. Von dort erfolgt in der Regel die rasche Entlassung bzw. Verlegung in die nachbetreuende (Rehabilitations-) Klinik innerhalb weniger Tage.

3.3.1. Postoperativer Katecholaminbedarf

Bei fast allen Patienten (98,8%) war postoperativ im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung die (meist passagere) Gabe von Katecholaminen (Sympathomimetika) infolge der Flüssigkeitsüberladung nach Einsatz der Herz-Lungen-

Maschine sowie zur Optimierung der Funktion des denervierten Herzens notwendig. Lediglich zwei Patienten {14, 153} benötigten keine solche Therapie.

In 95,9% kam Dopamin zum Einsatz, bei 33 Patienten allein, in 131 Fällen in Kombination mit weiteren Substanzen. Mehr als die Hälfte aller Patienten (50,9%) erhielten die Kombination aus Dopamin und Dobutamin (z. B. Dobutrex®). In 42 Fällen (24,6%) wurde Norepinephrin (z. B. Arterenol®) und in 7 Fällen Epinephrin (z. B. Suprarenin®) eingesetzt.

3.3.2. Immunsuppression

Am DHM erfolgte über die gesamte Beobachtungsdauer der Einsatz eines kontinuierlichen Immunsuppressionsschemas, welches nur in Ausnahmefällen verlassen wurde. Folgende Substanzen wurden wie folgt verabreicht:

Glucocorticoide, meist Methylprednisolon (z. B. Urbason®), kamen bereits präoperativ (mit 1g i. v.) zum Einsatz. Die Gabe erfolgte auch peri- (500 mg i. v.) und postoperativ (100-125 mg i. v.) sowie im Rahmen der lebenslangen Basisimmunsuppression (dann initial 1 mg/kg Prednisolon p. o.), jedoch mit dem Ziel der Dosisersparung (bis zum Absetzen) zur Reduktion bzw. Vermeidung von steroid-induzierten Nebenwirkungen.

Das *Antithymozyten-Globulin* vom Kaninchen (z. B. ATG-Fresenius®) kam als Induktionstherapie überbrückend unmittelbar postoperativ (5 mg/kg i. v.) bis zur Aufsättigung von Cyclosporin (i. d. R für max. 7 Tage) zum Einsatz.

Frühpostoperativ wurde *Cyclosporin A* (z. B. Sandimmun®), angepasst an Kreislaufsituation und Nierenfunktion des Patienten (1-2 mg/kg mit Zielspiegel 250-350 ng/ml), sowie *Azathioprin* (z. B. Imurek®; 1,5 mg/kg), angepasst an die Zahl der peripheren Leukozyten (Zielwert ca. 6.000/mm³), gegeben und komplettieren die lebenslang durchgeführte Dreifachbasisimmunsuppression, wie sie in den meisten Zentren weltweit in dieser Zeitperiode angewandt wurde [19, 50, 64, 65, 78, 97, 103]. In 151 Fällen wurde bei den betrachteten Patienten oben skizziertes Schema durchgeführt.

In 5 „frühen“ Fällen {2-6} wurde kein Azathioprin gegeben und bei 3 dieser 5 Patienten auf eine Induktionstherapie mit ATG verzichtet. Vier dieser Patienten verstarben im Mittel nach 67,5 Tagen, der fünfte Patient nach knapp 2 Jahren.

In einem einzigen Fall kam das Antilymphozyten-Globulin (ALG, Pressimmun®) zum Einsatz, dabei handelte es sich um einen Patienten mit Z. n Re-HTx infolge einer Abstoßung {30}. Er verstarb 28 Tage nach Retransplantation an einer schweren, therapieresistenten Abstoßungsreaktion.

In einem Fall {157} kam, neben Cyclosporin und dem Steroid, statt Azathioprin Mycophenolatmofetil als zytotoxische Substanz zum Einsatz. Dieser Patient ist zum Stichtag bei guter Gesundheit.

In 9 Fällen kam es wegen einem (per-) akuten Exitus letalis oder notwendigen Re-HTx intraoperativ oder innerhalb von 48 Stunden nicht zur Etablierung des Standardschemas {59, 85, 87, 107, 109, 127, 135, 142, 147}.

In den vier übrigen Fällen verzögerten bzw. verhinderten verschiedene postoperative Komplikationen die Durchführung des Standardschemas. Die Patienten verstarben im Mittel 20 Tage nach HTx.

Zur Kontrolle der immunsuppressiven Wirkung erfolgte, neben der Bestimmung des Cyclosporinspiegels und engem Monitoring weiterer Parameter (z. B. Oberflächen-EKG, Blutbild), routinemäßig am 7. postoperativen Tag eine Endomyokardbiopsie [4, 77]: V. a. in den frühen Jahren wurde jede histologisch gesicherte Abstoßungsreaktion ab Grad 1A nach Billingham [6] mindestens mit der Intensivierung der Basisimmunsuppression, meistens noch zusätzlich mit einem Steroidbolus i. v. behandelt. Die Ergebnisse in unserem Kollektiv waren wie folgt:

Biopsie am 7. Tag postoperativ	Anzahl [%]	Steroidbolus
Grad 0 (n. ISHLT)	134 (78,4%)	0
Grad 1A (n. ISHLT)	7 (4,1%)	5
Grad 1B (n. ISHLT)	6 (3,5%)	6
Grad 2 (n. ISHLT)	3 (1,8%)	3
nicht durchgeführt (da zuvor verstorben)	21 (12,3%)	1

Tabelle 3.9: Histologische Ergebnisse der 1. postoperativen Endomyokardbiopsie

3.3.3. Infektionen

Im postoperativen Verlauf traten bei 65 Patienten (38,0%) mindestens eine, insgesamt 90 Infektionsfälle, auf. In 8 Fällen führten diese noch in der initialen postoperativen Phase zum Tode des Patienten (Infektionsletalität 8,8%). Problematisch erwies sich

bei der retrospektiven Auswertung u. a. die Einschätzung der Schwere der Infektion sowie tlw. ihre Lokalisation. Berücksichtigt wurden nur klinisch manifeste bzw. behandlungsbedürftige Infektionen, d. h. Routineabstriche ohne therapeutische Konsequenz blieben unerfasst. Bei den erfassten Infektionen handelte es sich häufig um pulmonale bzw. Wundinfektionen. Das Erregerspektrum zeigt Tabelle 3.10:

Erregerspektrum	Fälle
Bakterielle Infektionen:	43 (48%*)
<i>Staphylokokken</i>	18
<i>Streptokokken</i>	5
<i>Enterokokken</i>	4
<i>Enterobacteriaceae (davon Klebsiella 8, Salmonella 2, E. coli 4, Moraganella, Proteus mirabilis 1)</i>	16
Virale Infektionen:	23 (26%*)
<i>Zytomegalievirus (CMV)</i>	7
<i>weitere Herpesviren</i>	15
<i>sonstige Viren</i>	1
Mykotische Infektionen:	11 (12%*)
<i>Candida</i>	10
<i>Aspergillus</i>	1
Infektion mit unbekanntem Erreger	13 (14%*)

Tabelle 3.10: Erregerspektrum bei den postoperativ aufgetretenen Infektionen mit Anzahl der aufgetretenen Fälle (prozentualer Anteil).*

Bei allen aufgetretenen sieben CMV-Infektionsfällen lag entweder beim Spender oder beim Empfänger eine positive CMV-Serologie vor.

Die ursprünglich geplante Darstellung der antibiotischen Therapieregime musste wegen der ungenügenden Differenzierung zwischen protokollmäßiger prophylaktischer antimikrobieller Therapie [67, 103] von der erregergezielten, antibiogrammgerechten Therapie sowie der nicht ausreichenden Validierung des Therapieerfolgs als wenig sinnvoll bzw. wegweisend angesehen werden.

3.3.4. Leuko- und Thrombozytopenien

Leukopenien (definiert als <4000 Zellen/ μl) bzw. Thrombopenien (definiert als $<50000/\mu\text{l}$) treten nach HTx v. a. als Folge der immunsuppressiven Medikation auf (medikamentös-toxische Ursache) [49, 77]. Es wurden ausschließlich solche induzierten Ereignisse erfasst:

Bei 23 Patienten (13,5%) trat 30 mal eine Leukopenie auf; in 11 bzw. 9 Fällen traten diese in der 1. bzw. 4. Woche auf. Die leukopenische Phase dauerte zwischen einem und maximal neun Tagen (MW 3,5 Tage). Bei einem Patienten {1} trat zwischen dem 21. bis 80. postoperativen Tag an 39 Tagen eine Leukopenie auf (unbekannt:11).

Bei 72 Patienten (42,1%) trat in 83 Fällen eine Thrombopenie auf: In 92,8% (=77 Fällen) trat diese in den ersten 6 Tagen auf, dies ist sicherlich v. a. zurückzuführen auf die Hämodilution sowie auf die extrakorporale Zirkulation. Die thrombopenische Phase dauerte zwischen einem und maximal 13 Tagen (MW 4,4 Tage). Bei einem Patienten {98} trat zwischen dem 36. bis 73. postoperativen Tag für 38 Tage eine Thrombopenie unklarer Genese auf. In jeweils einem Fall wurde eine nicht-medikamenteninduzierte Autoimmunthrombozytopenie {160} und eine heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) vom Typ II {165} als ursächlich vermutet (unbekannte Verläufe: 14). Die Primärmaßnahme bestand in der Reduktion der Immunsuppressiva (v. a. Cylosporin und Azathioprin), solange keine Kontraindikationen (z. B. Status der Endomyokardbiopsie, V. a./manifeste Abstoßungsreaktion) dem entgegen standen. In letztgenanntem Fall erfolgte das Absetzen von Heparin.

Als weitere Ursachen können z. B. Sepsis, verkürzte Thrombozytenlebensdauer durch Alloantikörper nach Bluttransfusion oder allergisch induzierte Antikörper durch Medikamente, Verbrauchskoagulopathie etc. einer Leuko- bzw. Thrombopenie zugrunde liegen.

3.3.5. Rethorakotomien und Perikardiotomien

Bei 51 Patienten (=29,8%) war eine Rethorakotomie oder Perikardiotomie im Laufe seines Aufenthalts im DHM nach HTx notwendig. Bei 5 Patienten (3%) war ein zweiter (einmal ein dritter) Eingriff vonnöten. Dies waren im einzelnen: 40 mal eine Pericardiotomia inferior bei 35 Patienten (zwischen dem 2. und 34. post-operativen Tag; 31 davon innerhalb der ersten 2 Wochen), vier erneute (Re-)HTx {59, 85, 87, 141} sowie 13 Rethorakotomien bei folgenden 12 Patienten:

Maßnahmen, ggf. Diagnose, postoperativer Tag des Eingriffs {HTx-Nummer):

- Blutstillung bei Nachblutung und Entfernung eines faustgroßen Thrombus im Bereich der Aorta ascendens und des rechten Vorhofs am OP-Tag {61}
- Sternumrefixation und Spüldrainageneinlage am 5. postoperativen Tag {80}
- Wunddebridement und Abszeßräumung, Spüldrainageneinlage, Sternumrefixation bei eitriger Mediastinitis und Thoraxwandabszedierung am 41. postoperativen Tag {98}
- Interner Herzmassage am OP-Tag {109}

- Rethorakotomie mit Hämatomausräumung bei Hämatoperikard und Tamponade unter Einsatz der Herzlungenmaschine am 2. postoperativen Tag {118}
- Übernähung von Lungenlecks bei aufgetretenem Hautemphysem {126}
- V. a. Kompression und Nachblutung (zweimalige Rethorakotomie) {127}
- Sternumrefixation (komplikationslose) am 14. postoperativen Tag {133}
- V. a. Hämatothorax am OP-Tag {135}
- Hämatomausräumung bei Hämatoperikard/-thorax am 35. postoperativen Tag {145}
- Thoraxdrainagen bds. bei Pneumothorax bds. (1. postop. Tag); Sternumrefixation bei Instabilität am 9. Tag postoperativ, dabei Übernähung Lungenfistel linksseitig {158}
- Sternumrefixation am 7. Tag postoperativ bei Z. n. CPR {160}

7 Patienten, bei welchen eine o. g. Thorakotomie durchgeführt werden musste, verstarben noch im Verlauf des Aufenthalts (58%), fünf konnten entlassen werden. Bei den Patienten, welche ausschließlich ein Pericardiotomia inferior bekamen lag die unmittelbar postoperative Letalität bei 17% (6 von 35 Patienten verstarben). Von den vier Patienten, welche unmittelbar retransplantiert werden mussten, verstarb einer im Verlauf des Aufenthalts.

Insgesamt ist eine Rethorakotomie mit einem ungünstigeren initialen postoperativen Outcome (IPO) verbunden gewesen, ähnlich der Ergebnisse nach konventionellen herzchirurgischen Eingriffen.

3.3.6. Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wird frühpostoperativ fast regelhaft zum einen durch den Eingriff selbst, zum anderen v. a. durch die Gabe von Cyclosporin A beeinträchtigt [49, 79].

In 125 postoperativen Fällen musste ein Diuretikum (in den zugrunde liegenden Fällen kam ausschließlich Furosemid zum Einsatz) zur Behandlung der initialen Hypervolämie nach extrakorporaler Zirkulation und der passageren Oligurie eingesetzt werden. Nur bei elf Patienten war kein Einsatz eines Diuretikums notwendig.

In 35 Fällen bei 34 Patienten (inkl. nach einer Re-HTx) kamen technische Blutreinigungsverfahren wie die klassische Hämodialyse und -filtration sowie kontinuierlichen Verfahren (z. B. die CVVHD) zum Einsatz. 13 Patienten, die so behandelt werden mussten, verstarben auf der Intensivpfleeinheit (38,2 %). Die Todesursachen waren hauptsächlich Infektionen bzw. Herzversagen (nur in einem Fall lag eine Abstoßungsreaktion vor), somit ist die Nierenfunktionsstörung am ehesten im Rahmen einer zunehmenden kardialen (und später allgemeinen) Organinsuffizienz zu interpretieren [49].

Besondere Aufmerksamkeit legten wir auf die präoperative Nierenfunktionskontrolle orientierend an Hand des Kreatinin-Wertes im Serum und seine Rolle als „Risikofaktor“ zum postoperativen Einsatz maschineller blutreinigender Verfahren. Es zeigt sich (s. Tabelle 3.11), dass es ab dem Stadium IIa nach Sarre zu einem sprunghaften Anstieg der Notwendigkeit zum postoperativen Einsatz von maschinellen Blutreinigungsverfahren (Hämofiltration/-dialyse, CVVHDF) kommt:

Kreatininwert präoperativ	n (Anteil)	Postoperativer Einsatz von Blutreinigungsverfahren
<1,5 mg/dl	112 (68,3 %)	in 10 Fällen (= 8,9 %)
1,5-2,0 mg/dl	23 (14,0 %)	in 11 Fällen (= 47,8 %)
>2,0 mg/dl	29 (17,7 %)	in 14 Fällen (= 48,3 %)
unbekannt*	7	in 0 Fällen
* Patienten {7, 9, 13, 14, 31, 86, 113}		

Tabelle 3.11: Häufigkeit des postoperativen Einsatzes von Blutreinigungsverfahren in Bezug zum präoperativen Kreatininwert im Serum.

Drei Patienten waren bereits unmittelbar präoperativ von maschinellen Blutreinigungsverfahren abhängig {154, 159, 165}. Diese Behandlung musste auch postoperativ fortgesetzt werden.

Somit ist nach diesen Daten ein Serumkreatininwert >1,5 mg/dl als Anhalt für eine vermehrt auftretende schwerere postoperative Nierenfunktionsstörung anzusehen.

3.3.7. Neurologische Störungen

Bei 49 Patienten (28,7%) kam es zu 51 neurologischen Komplikationen sehr unterschiedlichen Schweregrades. Eine Einteilung gestaltete sich schwer und erschien z. T. pauschal. Dies waren im einzelnen:

In 17 Fällen ein Durchgangssyndrom, in jeweils fünf Fällen eine cerebrale Ischämie bzw. eine cerebrale Blutung. Von den letztgenannten zehn Patienten mussten neun mit neurologischen Residuen entlassen bzw. verlegt werden. Bis auf einen Patienten verstarben alle innerhalb des ersten Jahres.

Des weiteren fiel bei fünf Patienten ein passagerer Tremor auf (fragl. cylosporin-induziert?) und sechs Patienten gaben Kopfschmerzen an. In diesen Fällen fand sich kein fassbares auslösendes Korrelat.

Bei vier Patienten kam es zu einem unkomplizierten, generalisierten Krampfanfall, welche zumindest in zwei Fällen als hochverdächtig auf eine Cyclosporin-assoziierte Nebenwirkung betrachtet wurden. Nach Reduktion der Dosis trat kein weiteres Ereignis mehr auf. Die neurologisch-klinischen und technischen Untersuchungen verliefen blande.

In neun Fällen kam es zu weiteren zu z. T. sehr unspezifischen neurologischen Symptomen und Krankheiten, u. a. ein Guillain-Barré-Syndrom {63}. Zwei Patienten erlitten am ehesten Nebenwirkungen des Cyclosporins wie Schwindel, Sehstörungen, verlangsamte Auffassungsgabe, Parästhesien des Gesichts und der Hände {146} bzw. akustische und optische Halluzinationen {140}. Zwei weitere Patienten starben im Verlauf der unmittelbaren postoperativen Phase (septische Enzephalopathie {98} sowie V. a. reaktive Depression, Critical Illness Polyneuropathie, schwere generalisierte Muskelatrophie, V. a. cerebrale Hypoxie {145}).

3.3.8. Andere Komplikationen

Es traten noch weitere Komplikationen auf, welche jedoch nicht (unmittelbar) zum Tode bzw. zu einer Retransplantation führten (diese Fälle/Komplikationen werden unter 3.4 dargestellt). Dies waren im folgenden:

Art der Komplikation	Anzahl Patienten
Herzrhythmusstörungen*	35
Thoraxdrainage (b. Pneumothorax/Pleuraerguß)	5
Mechanische Überbrückungssysteme ¹	12
Wundheilungsstörungen	5
Hypertonus (meist passager; z. B. Cyclosporin-NW)	30
gastrointestinale Blutung	4
operative Intervention (keine Herzchirurgie) ²	4
zusätzl. Abstoßungsreaktionen ^{3*}	6

¹Zum Einsatz kamen 7x IABP, 3x BIVAD sowie je x LVAD u. RVAD/IABP: 6 Patienten starben, 4 Pat. wurden retransplantiert (s. 3.4) und 2 Pat. wurde das System wieder problemlos entfernt!

²Übernähung und Vagotomie bei perforiertem arzneiinduziertem Magencorpus {1}, Sigmaresektion nach Hartmann bei perforierter Sigmadivertikulose {108}, Tracheotomie {154} sowie bei Subduralhämatom Bohrlochtrepanation und Hämatomentlastung (zweimalig) {159}

³Bei 6 Patienten trat, nach Entnahme der 1. Biopsie, eine Abstoßungsreaktion auf (Grad 1B {Patient 15}; 2 {29}; 1B, 1B {97}; 1B, 1A {98}; 3A {104}; 1B, 1B, 1B {130}).

*Diese konnten alle erfolgreich beherrscht/therapiert werden, inkl. einer 45minütigen CPR bei einer elektromechanischen Dissoziation (EMD) unmittelbar 10 Minuten nach HTx {160}.

Tabelle 3.12: Übersicht über die weiteren aufgetretenen postoperativen Komplikationen

Tabelle 3.13 fasst im folgenden noch mal alle nennenswerten Komplikationen zusammen:

Art der Komplikation	Anzahl der Fälle [n]	Anteil der betroffenen Patienten [%]
Leukozytopenie ($<4.000/\mu\text{l}$)	30	13,5
Thrombozytopenie ($<50.000/\mu\text{l}$)	83	42,1
Rethorakotomie/Pericardiotomie:		
➤ Pericardiotomia inferior	40	10,5
➤ Re-HTx	4	2,4
➤ Rethorakotomie	13	7,0
Neurologische Störungen:		
➤ Cerebrale Ischämie/Blutung	10	5,8
➤ Durchgangssyndrom	17	9,9
➤ unkomplizierte, generalisierte epileptische Anfälle (V. a. cyclosporin-induz.?)	4	2,3
Herzrhythmusstörungen	35	20,5
Thoraxdrainage (bei Pneumothorax/Pleuraerguss)	5	2,9
Einsatz mechanischer Überbrückungssysteme:		
➤ Intraaortale Ballonpumpe (IABP)	8	4,7
➤ RV-/LV-/BIV-Assistenz-Systeme (Abiomed®)	5	2,9
Wundheilungsstörungen	5	2,9
arterielle Hypertonie	30	17,5
Abstoßungsreaktion bei der 1. Biopsie (ohne Rejektionen der IPO-Gruppe V)	16	9,4
Abstoßungsreaktionen bei weiteren Biopsien (ohne Rejektionen der IPO-Gruppe V)	6	3,5
Nierenfunktionsstörung (mit Einsatz von Blutreinigungsverfahren)	35	20,5
Infektionen (ohne Infektionen der IPO-Gruppe V)	82	33,3
Weitere Komplikationen:		
➤ fachfremde (nicht kardiochirurgische) Operation	4	2,3
➤ gastrointestinale Blutung	4	2,3
Komplikationen, welche zur Re-HTx führten (IPO-Gruppe IV)	4	2,3
Komplikationen, welche zum Exitus letalis führten (IPO-Gruppe V)	23	13,5

Tabelle 3.13: Übersicht über die peri- bzw. postoperativ aufgetretenen Komplikationen nach Herztransplantation am Deutschen Herzzentrum München 1981 bis 2003

3.4. Initiales postoperatives Outcome (IPO)

Wie unter 2.3 bereits dargestellt, definierten wir Gruppen zum initialen postoperativen Outcome (IPO), welche den Zustand eines Patienten bei Entlassung/Verlegung aus der herzchirurgischen Klinik des DHM unmittelbar nach HTx beschreiben:

Gruppe I umfasst jene Patienten, deren Krankheitsverlauf komplikationsfrei war bzw. bei denen nur solche Komplikationen auftraten, welche nicht interventionsbedürftig waren. Bei Entlassung bestanden keine (zusätzlichen) Einschränkungen oder Residuen. Darunter fielen z. B. passagere Leuko- und/oder Thrombozytopenien, passagere Hypertonie, Oligurie ohne Einsatz maschineller Blutreinigungsverfahren sowie leichte Durchgangssyndrome.

In *Gruppe II* wurde jene Krankheitsverläufe zusammengefasst, bei denen interventionsbedürftige Komplikationen auftraten, welche jedoch zu keinen (zusätzlichen) Einschränkungen oder Residuen bei Entlassung führten, wie z. B. das Auftreten einer Infektion, Abstoßungen, passagere An- oder Oligurie und Herzrhythmusstörungen sowie z. B. die Notwendigkeit einer Pericardiotomia inferior. Traten bei einem Patienten Komplikationen auf, welche interventionsbedürftig waren und Einschränkungen oder Residuen bei Entlassung zur Folge hatten, so wurden diese Patienten der *IPO-Gruppe III* zugeordnet. Darunter fielen z. B. (notfallmäßige) Verlegungen infolge Komplikationen, Herzrhythmusstörungen, Apoplexie, Niereninsuffizienz oder hypoxische Hirnschäden.

In der *Gruppe IV* wurden Patienten erfasst, bei welchen umgehend eine peri- oder postoperative Indikation zur Re-HTx gestellt (und durchgeführt) wurde.

Patienten, welche peri- bzw. unmittelbar postoperativ (=es konnte keine Entlassung aus dem DHZ erreicht werden) verstarben wurden der *Gruppe V* zugeordnet.

Anhand dieser Einteilung fand sich folgendes Ergebnis:

IPO-Gruppe	Anzahl [n]	Anteil [%]
I	38	22,2
II	87	50,9
III	19	11,1
IV	4	2,3
V	23	13,5

Tabelle 3.14: Initiales postoperatives Outcome aller HTx-Patienten am DHZ

Für unser Kollektiv zeigt sich im betrachteten Zeitraum folgender Werdegang:

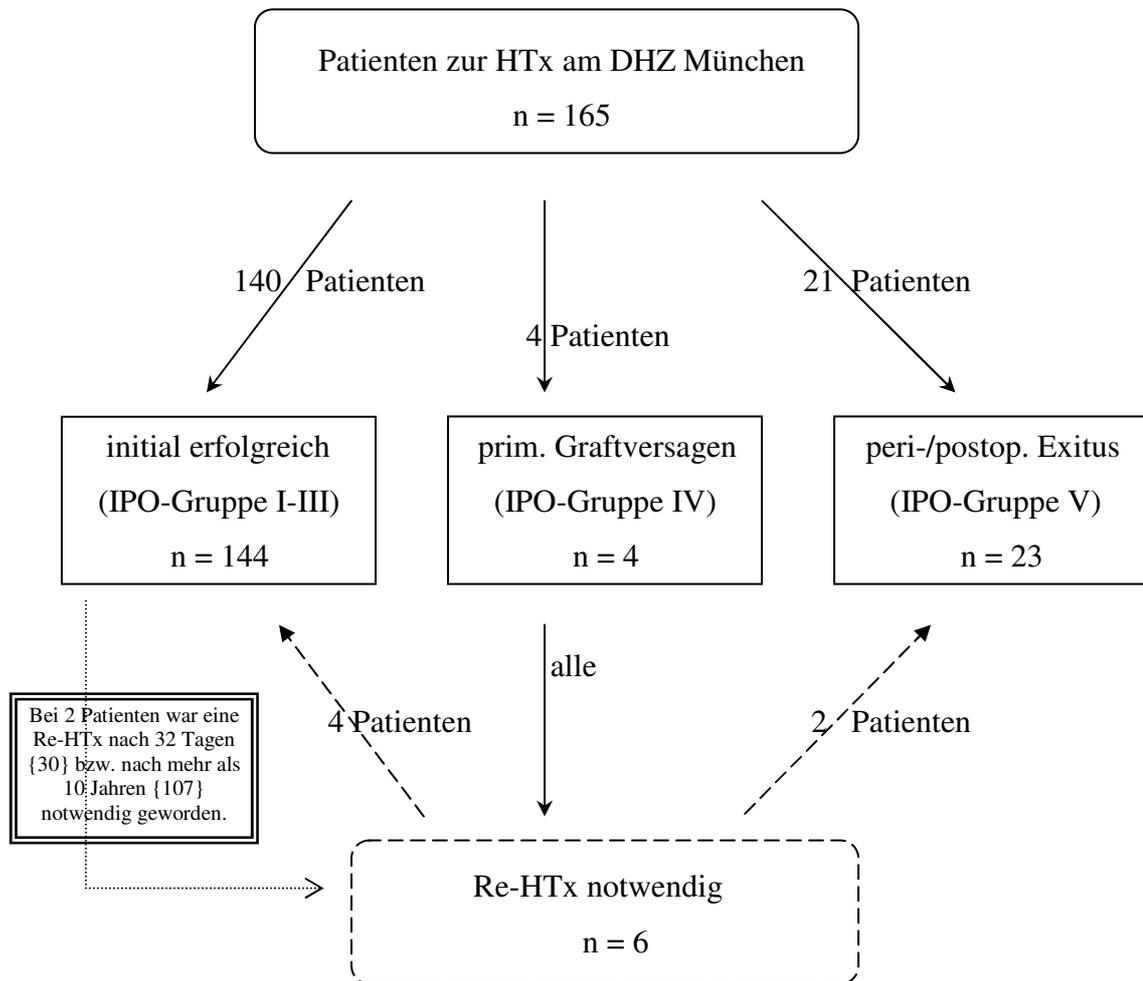


Abbildung 3.18: Werdegang aller Patienten, bei welchen eine Herztransplantation am Deutschen Herzzentrum München im Zeitraum 1981-2000 vorgenommen wurde

Somit verließen knapp drei von vier Patienten das DHZ ohne nennenswerte Komplikationen. In der IPO-Gruppe IV handelt es sich ursächlich ausschließlich um Fälle von primären Graftversagen bei denen ein Ventrikelversagen bereits intraoperativ auftrat. In allen vier Fällen wurden mechanische Unterstützungssysteme zur Überbrückung implantiert sowie unmittelbar ein HU-Status des Patienten bei Eurotransplant erwirkt. Drei Patienten konnten erfolgreich transplantiert werden (nachfolgend alle IPO-Gruppe II), ein Patient verstarb {142}.

Bei zwei weiteren Patienten war erst nach der Entlassung aus dem DHM eine Re-HTx notwendig: Bei einem Patienten bereits 32 Tage nach HTx infolge einer akuten, medikamentös nicht beherrschbaren Abstoßungsreaktion {29→30}. Er wurde initial erfolgreich retransplantiert. Erst nach mehr als 10 Jahren nach HTx war bei einem zweiten Patienten eine Re-HTx wegen einer schweren Transplantatsklerose notwendig {19→107}. Leider verstarb er unmittelbar infolge eines generalisierten, frühen Ischämieschadens des Spenderherzens.

Bei den Patienten der IPO-Gruppe V fanden sich folgende Todesursachen:

Die Mehrzahl der Patienten (11 von 23) verstarb an Versagen bzw. Funktionsstörungen des Transplantats („Herzversagen“), acht Patienten an nicht beherrschbaren Infektionen, wobei es sich um je eine Soor-, Staphylokokken- und Proteus mirabilis-Sepsis sowie um eine CMV-Reinfektion handelte. Bei den übrigen vier Todesfällen infolge einer Infektion konnte kein ursächlicher Keim isoliert werden. Drei Patienten verstarben an Abstoßungsreaktionen und ein weiterer im Multiorganversagen.

57 % der Patienten verstarben innerhalb von 10 Tagen nach HTx, bei den übrigen zehn Patienten zeigt sich eine große Streuung (Mittelwert 19 Tage; Median 9 Tage; Minimum bzw. Maximum 0 bzw. 126 Tage). Bei 9 Patienten (39,1 %) konnte eine Obduktion nähere Erkenntnisse über die Todesursache liefern.

Eine detaillierte Übersicht über die Abschlussbefunde der IPO-Gruppe V mit Todesursachen (ggf. durch Obduktion gesichert) und Überlebenszeiten zeigt eine Aufstellung im Anhang unter 8.3.

3.5. Langzeitergebnisse

Selbstverständlich wurden (und werden) alle Patienten nach Entlassung aus dem DHM einem engmaschigen Nachsorgeprozedere unterzogen [67], wobei die Hausärzte eine Schlüsselposition einnehmen.

Eine spezielle (kardiologische) Nachsorge unserer Patienten erfolgte in der Regel durch Prof. Dr. B. Permanetter in mindestens 3-6 monatlichen Abständen (bei Bedarf häufiger). Zunächst geschah dies in der Herzinsuffizienz-/Herztransplantationsambulanz des Klinikums rechts der Isar, später in den eingerichteten Spezialambulanzen an den Krankenhäusern Wasserburg am Inn bzw. später Fürstenfeldbruck sowie in unserer Transplantationsambulanz im Hause.

Weniger als 9% unserer Patienten wurden durch andere Einrichtungen (v. a. durch Wegzug bedingt) nachbetreut. Falls uns keine Arztbriefe über den weiteren Verlauf bzw. Verbleib vorlagen, wurden diese telefonisch/schriftlich bei den Hausärzten abgefragt (z. B. Todestage und -ursachen).

Insgesamt zeigt sich die Datenlage trotz der tlw. über 20 Jahre alten Akten recht vollständig. Dennoch konnte, trotz der zusätzlichen Auswertung einer umfassenden externen Datenbank, eine lückenlose Rekonstruktion aller Nachsorgeverläufe unserer Patienten nicht erzielt werden.

3.5.1. Überlebensraten

Es zeigen sich Überlebensraten nach Herztransplantation am Deutschen Herzzentrum München im betrachteten Untersuchungszeitraum zum Stichtag am 1. Januar 2004 von 73,0% nach einem, 62,7% nach fünf und 50,7% nach 10 Jahren. Nach 15 Jahren lebten von 28 Herztransplantierten mit neun Patienten noch 32,1%. Die 30-Tages-Sterblichkeit nach HTx lag in unserem Kollektiv bei 12,5%, das „survival-to-discharge“ lag bei 86,2%.

In Abbildung 3.19 sind unsere Überlebensraten nach HTx im Vergleich zu den Zahlen der International Society for Heart and Lung Transplantation aus dem Jahr 2001 [42] sowie zu einer Arbeit der Medizinischen Hochschule Hannover aus dem Jahr 1999 [32] dargestellt:

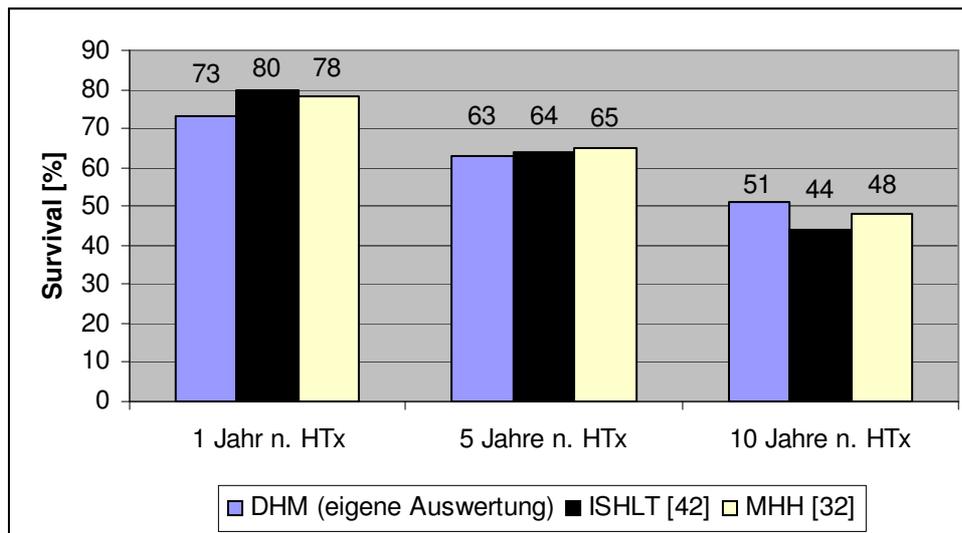


Abbildung 3.19: Überlebensraten 1, 5, und 10 nach HTx am Deutsches Herzzentrum München (DHM) im Vergleich zur ISHLT-Statistik 2001 [42] und Medizinische Hochschule Hannover (MHH) 1999 [32].

3.5.2. Todesursachen (und Komplikationen)

Zum 1. Januar 2004 lässt sich zum Verlauf der 171 Herztransplantationen folgendes feststellen: Bei 6 Patienten war eine Re-HTx (wie schon unter 3.4 dargestellt) notwendig, in 5 Fällen infolge einer Transplantatabstoßungen (davon 4 perakut) sowie in einem Fall infolge einer schweren diffusen Transplantatvaskulopathie. 79 Patienten waren zum o. g. Stichtag am Leben. Für die 86 verstorbenen Patienten ergaben sich folgende Todesursachen:

21 Patienten verstarben an Infektionen, davon ein Patient an einer HIV-Infektion. 22 Patienten verstarben an Herzversagen (inkl. „plötzlichem Herztod“) bzw. an bewiesenen oder angenommenen kardialen Rhythmusereignissen. Abstoßungsreaktionen waren in 8 Fällen die Todesursache, wobei diese Fälle i. d. R. innerhalb des ersten Jahres (und hier in 4 Fällen innerhalb des ersten Monats) eintraten. In einem Fall verstarb ein Patient nach über 16 Jahren an einer Abstoßungsreaktion! Cerebrale Blutungen waren in 3, cerebrale Ischämien in 2 Fällen die Todesursache. 9 Patienten verstarben auf Grund eines später diagnostizierten Tumorleidens, im Mittel nach 6,0 Jahren. Dabei handelte es sich dreimal um ein Bronchialcarzinom sowie jeweils einmal um ein Larynx-, ein Colon- und ein Ösophaguscarzinom. Je ein Patient verstarb an einem B-Zell-Lymphom bzw. an einem Burkitt-Lymphom, ein weiterer an

einem nicht weiter bezeichnetem Tumorleiden. Viermal war eine Transplantatvaskulopathie und in den sieben übrigen Fällen andere Ursachen (Ulkusblutung, Multiorganversagen, therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen nach Bypass-OP sowie ein postoperatives Multiorganversagen nach Entfernung eines Thrombus aus dem linken Vorhof, ungeklärte Todesursachen) ursächlich für den Tod des Patienten. Abbildung 3.20 zeigt die prozentuale Verteilung:

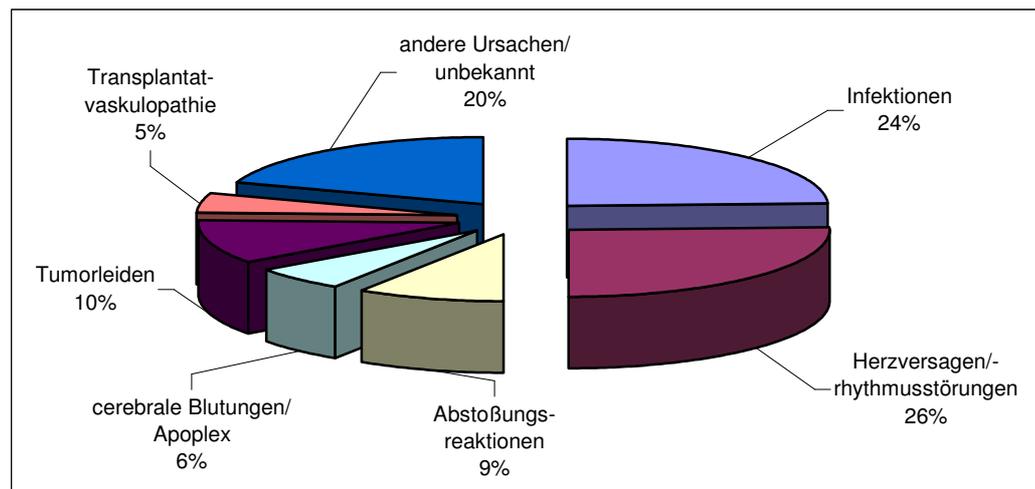


Abbildung 3.20: Todesursachen nach Herztransplantation (Deutsches Herzzentrum München im Zeitraum vom 07.05.1981 bis 01.01.2004).

3.5.3. 10-Jahres-Follow-Up

Nach 10 Jahren waren von 69 herztransplantierten Patienten noch 35 am Leben. Bei 34 von ihnen konnte eine ausführliche Durchuntersuchung vorgenommen werden (ein Patient war leider unbekannt verzogen). Es handelte sich dabei um 30 Männer und 5 Frauen, wobei anzumerken ist, dass es sich hierbei um fünf der sechs weiblichen Empfänger im Zeitraum 1981 bis 1994 handelt.

Bis auf wenige Einzelwerte konnte dieses 10-Jahres-Follow-up vollständig erfasst werden. Es zeigen sich dabei folgende Resultate:

KLINISCHER STATUS:

27 Patienten (79%) befanden sich klinisch in einem kardiopulmonal kompensierten/ beschwerdefreien Zustand (NYHA-Klasse I), vier Patienten wurden in NYHA-Klasse

II eingestuft. Zwei Patienten wiesen eine NYHA-III-Symptomatik auf: Ein Patient litt an einem therapieresistenten Perikarderguss bei persistierender CMV-Infektion {50}, der andere Patient infolge einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion als Folge eines Vorderwandinfarktes bei massiver TVP {70}. Ein Patient {19} befand sich wegen einer terminalen Myokardinsuffizienz auf dem Boden einer schweren Transplantatvaskulopathie unmittelbar vor der Retransplantation. Seine erhobenen Daten erfolgten im Rahmen der präoperativen Evaluierung (NYHA-Klasse IV).

INFEKTIONEN:

Nur bei einem Patienten fand sich zum Nachsorgezeitpunkt eine akute Infektion (persistierende CMV-Infektion mit therapieresistentem Perikarderguss). Die übrigen Patienten zeigten keine augenscheinlich erhöhte Infektanfälligkeit. Bei zwei Patienten zeigten sich Condylomata acuminata im Analbereich. Eine diesem Fall wegen der Immunsuppression begünstigte Infektion bzw. Reaktivierung durch humane Papillomviren (HPV) muss hier diskutiert werden.

STOFFWECHSEL:

Bei vier Patienten (12%) trat im Verlauf der Follow-up-Phase ein neuer Diabetes mellitus auf. Bei zwei weiteren Patienten bestand dieser schon präoperativ. Eine manifeste Osteoporose wurde bei sieben Patienten (21%) im Nachsorgeverlauf festgestellt, davon erlitt eine Patientin eine osteoporotische Spontanfraktur. Bei einem Patienten bestand bereits präoperativ eine Osteoporose. Diabetes mellitus und Osteoporose stellen als (v. a.) steroidinduzierte Nebenwirkungen in der Langzeitnachsorge von Transplantationspatienten ein großes Problem dar [79].

Bei 20 Patienten (59%) wurden hyperurikämische Werte festgestellt.

KARDIOVASKULÄRES SYSTEM:

Bei unseren Patienten traten innerhalb der 10 Jahre post-HTx vier cerebrale Insulte sowie eine kardiale Ischämie auf. Eine Mehrzahl der Patienten (n = 24; 71%) entwickelten im Verlauf eine arterielle Hypertonie, deren Entstehung hauptsächlich durch Cyclosporin über verschiedene Mechanismen begünstigt bzw. induziert worden ist [78]. Zusätzlich wird diese Entwicklung über die Denervationseffekte des implantierten Organs verstärkt [78, 80].

Bei sechs Patienten zeigten sich darüber hinaus nichtkardiale makroangiopathische Veränderungen, die zu operativen Interventionen führten: drei Fälle einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine, ein infrarenales sowie ein disseziierendes Aortenaneurysma der Aorta ascendens mit Aortenersatz-OP zehn bzw. zwei Jahre nach HTx sowie ein Z. n. Thrombendarteriektomie einer A. carotis interna-Stenose sieben Jahre nach HTx.

NIERENFUNKTION:

Bei 28 Patienten (82%) zeigt sich eine (kompensierte) chronische Niereninsuffizienz, welche ebenso fast ausschließlich als cyclosporininduziert angesehen werden kann [79]. Bei einem Patienten trat unter Immunsuppression eine terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz auf. Sechs Jahre nach HTx unterzog er sich erfolgreich einer Nierentransplantation [46].

Der Kreatininwert im Serum betrug im Mittel bei allen Patienten $1,62 \pm 0,5$ mg/dl (minimal 1,0 mg/dl, maximal 3,4 mg/dl).

NEOPLASIEN:

Die Entstehungswahrscheinlichkeit von Neoplasien ist bei Transplantationspatienten (als immunsuppressionassoziierte Erkrankung) erhöht und stellt ein bedeutsames Problem der Langzeitnachsorge dar [22, 79]. In acht Fällen erkrankten Patienten (24%) im Beobachtungszeitraum an einem Malignom (ein Prostatakarzinom, fünf maligne Hauttumore, zwei Bronchialkarzinome).

HÄMODYNAMIK:

Der Herzindex (HI) betrug im Mittel $2,94 \pm 0,6$ (minimal 1,7, maximal 3,9). Der Blutdruck war bei allen Patienten normotensiv (nach WHO-Klassifikation) eingestellt. Der aortale Mitteldruck betrug bei allen Patienten im Mittel 97 ± 11 mmHg. Nur bei drei Patienten lag der Mitteldruck mit 113 – 120 mmHg über der Normgrenze. Die durchschnittliche Herzfrequenz war mit 86 ± 18 min.⁻¹ infolge des Verlustes des tonisch-inhibierenden parasymphathischen Einflusses auf den Sinusknoten bei den denervierten Spenderorganen mäßig tachykard. Die Mittelwerte des rechtsatrialen Mitteldruckes (RAm) und des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAm) wurden mit $8,7 \pm 4,0$ mmHg und mit $22,1 \pm 5,5$ mmHg bei 20 untersuchten Patienten bestimmt.

Bei 8 (von 27) untersuchten Patienten wurde eine mittel- bis höhergradige Trikuspidalinsuffizienz gesehen.

Die Problematik bezüglich der Datenlage bzw. -erfassung der hämodynamischen Parameter ist bereits in Kapitel 3.1.4 ausführlich dargestellt worden.

IMMUNSUPPRESSION:

Bei 10 Patienten kam nach 10 Jahren die „klassische“ Dreifachtherapie (Cyclosporin, Azathioprin & Cortison), bei zwei Patienten eine modifizierte 3-fach-Immunsuppression zur Anwendung (jeweils einmal Tacrolimus (Prograf[®]) statt Cyclosporin sowie Mycophenolatmofetil (CellCept[®]) statt Azathioprin). Bei den 22 übrigen konnte in 17 Fällen das Steroid und in drei Fällen das Azathioprin „eingespart“ werden. Zwei Patienten wurden mit einer Cyclosporin-Monotherapie behandelt. Insgesamt besteht selbstverständlich immer die Intention der Dosisreduktion bei adäquater stady-state-Immunsuppression:

In Verlauf der betrachteten 10 Jahre konnte bei der fast allen Patienten die Cyclosporindosierung deutlich reduziert werden: Mittlere Dosis (pro Tag) beim 1-Jahres-follow-up: 284 ± 92 mg (mittlere gewichtsadaptierte Dosis 4,11 mg/kg KG); mittlere Dosis (pro Tag) beim 10-Jahres-follow-up: 170 ± 61 mg (mittlere gewichtsadaptierte Dosis 2,13 mg/kg KG).

Auch die Steroidgabe konnte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle substanziell reduziert werden, wobei das Ziel die Unterschreitung der Cushing-Schwelle darstellt: Bei 19 von 33 Patienten konnte das Steroid gänzlich abgesetzt werden. Bei den übrigen konnte die mittlere Dosis von $7,8 \pm 3,4$ mg pro Tag beim 1-Jahres-follow-up auf eine mittlere Dosis von $3,8 \pm 2,5$ mg pro Tag beim 10-Jahres-follow-up reduziert werden.

Die Anpassungen der Azathioprinindosierungen (in 44% erhöht, in 17% reduziert und in 39% unverändert; mittlere Dosis beim 1-Jahres-follow-up 51,5 mg vs. 69,4 mg pro Tag beim 10-Jahres-follow-up) muss im Kontext der o. g. überwiegenden Dosisenkungen von Cyclosporin und Prednisolon gesehen werden.

CHRONISCHE ABSTOßUNGSREAKTION/TRANSPLANTATVASKULOPATHIE (TVP):

Die progressive Lumeneinengung der Koronararterien im transplantierten Herzen wird als chronische Abstoßungsreaktion angesehen [5]. Bei der sog. Transplantatvaskulo-

pathie (auch „graft vascular disease“) handelt es sich histologisch um eine konzentrische Intimahyperplasie, dabei wird pathogenetisch eine Schädigung des oder eine Immunreaktion gegen das Koronarendothel angenommen, wobei weitere nicht-immunologische Faktoren diskutiert werden [5, 78]. Histologisch zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen einer TVP und atherosklerotischen Ablagerungen bei der koronaren Herzerkrankung [44]. Die unterschiedlichen Stenosearten der TVP werden nach Gao klassifiziert [33, 47].

Bei 13 unserer Patienten (38%) war koronarangiographisch eine TVP nachweisbar, davon bei vier Patienten in massiver Ausprägung, wobei in einem Falle eine Retransplantation und in drei Fällen eine invasive Koronarintervention mit PTCA & Stenting notwendig wurde.

BEGLEITMEDIKATION:

Abbildung 3.21 zeigt die verordnete Begleitmedikation (neben der immunsuppressiven Therapie) zum Zeitpunkt des 10-Jahres Follow-up:

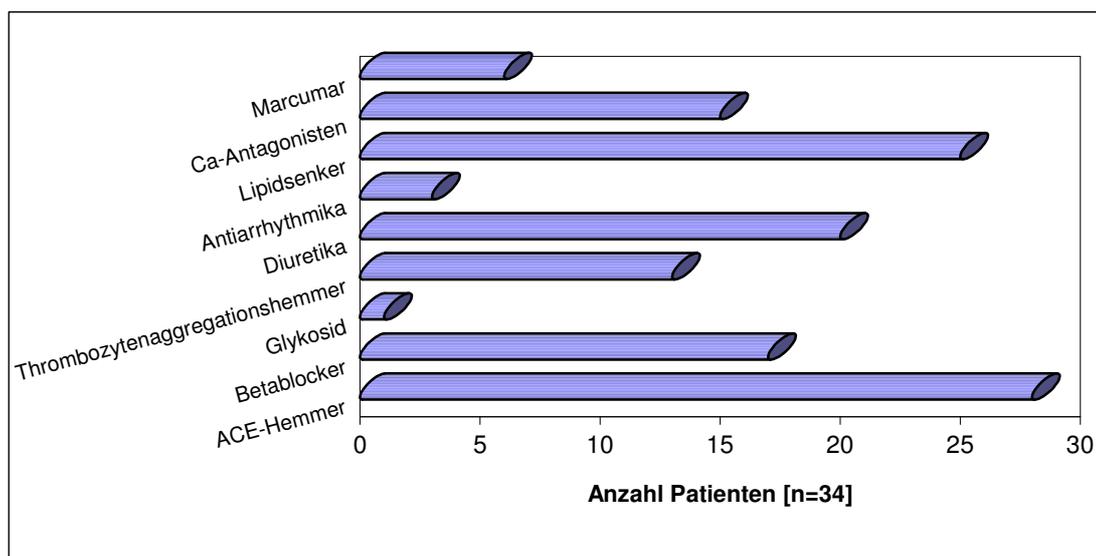


Abbildung 3.21: Begleitmedikation der Patienten zehn Jahre nach Herztransplantation (Deutsches Herzzentrum München im Zeitraum vom 07.05.1981 bis 01.01.2004).

Dabei ist anzumerken, dass heute etablierte Medikamente wie z. B. die Gruppe der Statine oder der Calciumantagonist Diltiazem, welche nachweisbar positive Effekte in der Langzeitnachsorge nach HTx haben, erst 1994/95 eingeführt wurden. Die Begleitmedikation wurde v. a. zur antihypertensiven Therapie (ACE-Hemmer,

Betablocker, Diuretika) sowie zur Prävention bzw. Therapie der TVP (Lipidsenker, Calciumantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer) verordnet.

KÖRPERGEWICHT:

Nur drei Patienten zeigten eine Reduzierung ihres Körpergewichts zwischen 3 und 10 kg im Vergleich zur präoperativen Erhebung. Bei einem Patienten wurde nach 10 Jahren kein Gewicht erhoben. Alle übrigen Patienten (88%) nahmen deutlich an Gewicht zu, im Durchschnitt um 15,5 kg (minimal 2 kg, maximal 34 kg). Dies ist teilweise mit der Steroidtherapie zu begründen, wobei eine evtl. präoperativ bestehende „kardiale Kachexie“ unberücksichtigt blieb.

EKG/HERZSCHRITTMACHER:

In 20 Ruhe-EKGs fand sich ein kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock. In 3 Fällen wurden Schrittmachersysteme implantiert.

4. Diskussion

Die Einjahresletalität bei terminaler Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV beträgt, auch nach Einführung neuer medikamentöser Optionen (genannt sei hier stellvertretend die Gruppe der ACE-Hemmer), 30-40% und ist somit der Prognose einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung vergleichbar [78, 79]. Mit der Herztransplantation steht ein mittlerweile bewährtes, alternatives Therapiekonzept zur Verfügung, bei dessen Etablierung und Weiterentwicklung das Deutsche Herzzentrum München einen nicht unerheblichen Beitrag in den letzten mehr als 30 Jahren leisten konnte [48, 57, 90, 102].

Mit der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick über die Ergebnisse der am DHM von 1981 bis Januar 2004 durchgeführten 171 Herztransplantationen gegeben werden. Dabei stand weniger eine spezielle Fragestellung im Vordergrund, viel mehr sollten die vorliegenden Ergebnisse zusammengefasst und mit der Literatur diskutiert werden.

Unsere Patienten wiesen ein durchschnittliches Alter von $46 \pm 12,9$ Jahren auf, der Anteil weiblicher Empfänger lag bei 18,1%. Damit unterscheidet sich unser Krankengut kaum von dem (inter-)nationaler Arbeiten [32, 42, 61, 77, 94]. Ein deutlicher Altersunterschied ergab sich bei der Betrachtung der Indikationsgruppen: In der DCMP-Gruppe beträgt der Altersmittelwert $44,6 \pm 13,4$ Jahre, in der ICMP-Gruppe ist dieser mit $51,4 \pm 8,1$ Jahren deutlich höher. Dies ist auf die Möglichkeit der operativen Myokardrevaskularisation und die daraus folgende Aufschubzeit bis zur HTx ebenso wie auf die im letzten Jahrzehnt zunehmend liberaler gehandhabte Altersgrenze zurückzuführen [42]. Während man v. a. zu Beginn der Transplantationsaktivitäten u. a. von einer erhöhten Komplikationsrate bei Patienten, welche älter als 60 Jahre sind, ausging, hat sich dies bis zum heutigen Tage relativiert [49, 97]. Insgesamt ist auch in unserem Kollektiv die obere Altersgrenze tendenziell im Verlauf großzügiger ausgelegt worden: Unser ältester Patient war bei HTx 67 Jahre alt. Zum Vergleich: Weniger als 33% aller US-Zentren transplantierten 1996 Patienten, welche älter als 65 Jahre waren [21].

Als Indikation zur HTx lag in 57,3% aller Fälle eine DCMP zu Grunde, nur 28,1% der transplantierten HTx-Kandidaten befanden sich im Endstadium einer KHK (einer sog. ICMP). 14,6% der Fälle entfiel auf andere Indikationen und Retransplantationen.

Damit zeigt sich hier (noch) nicht die allgemein beobachtete Zunahme von HTx infolge einer ICMP, was z. B. mit den anders gelagerten spezialisierten Operationsschwerpunkten des DHM sowie der sehr frühen Transplantationsaktivität zusammenhängen kann [42, 49, 94, 97].

Nahezu alle Patienten befanden sich bei Indikationsstellung im NYHA-Stadium IV (61%) oder III (38%) bei Abwesenheit von anerkannten Kontraindikationen zur HTx [60, 78, 97].

Das hämodynamische Profil unseres Patientenkollektivs wies die Zeichen der terminalen Herzinsuffizienz mit niedrigen Druckwerten im großen Kreislauf (systolischer/diastolischer Blutdruck und mittlerer arterieller Druck) und ausgeprägt eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auf, wobei die Durchschnittswerte für Herzindex und (linksventrikulärer) Ejektionsfraktion mit 1,9 l/min./m² bzw. 19% die allgemeinen Indikationsgrenzen zur HTx erfüllen. Eine fixierte pulmonale Hypertonie als anerkannte Kontraindikation lag bei keinem Empfänger vor [21, 79, 97].

Bei dem Einsatz von mechanischen Überbrückungsverfahren zeigt sich im Vergleich zu anderen Zentren eine gewisse Zurückhaltung: Im Zeitraum 1990-1999 wurden im DHM von 108 Empfängern nur 6 mit einem Assist-device-System überbrückend therapiert (davon 4 Patienten infolge primären Graftversagens nach HTx zum notfallmäßigem „bridging“ zur Re-HTx), im Vergleichszeitraum waren es am Universitätsklinikum Münster 92 von 242 Patienten (inkl. 5 Herz-Lungen-Transplantationen) [79]. Jedoch gehört das DHM zu der Mehrzahl der Zentren, welche über diese Therapieoption verfügen [21]. Bei den herzchirurgischen Voroperationen waren in unserem Kollektiv 21% voroperiert, vergleichsweise bei Miller et al. 35%. Dies ist erklärbar durch den in dieser Studie überwiegenden Anteil (>50%) an Patienten mit einer ICMP mit wahrscheinlich dementsprechenden koronaren Revaskularisationsmaßnahmen im Vorfeld [61].

Bei der medikamentösen Therapie der Transplantationskandidaten zeigen unsere Zahlen im wesentlichen Übereinstimmung mit den nationalen und internationalen Vorgehensweisen: die Therapie mit Vasodilatoren (insbes. ACE-Hemmern) wie auch Diuretika (hier v. a. Furosemid) wird in großer Mehrzahl als Standard angesehen. Beim Einsatz von β -Rezeptoren-Blocker zeigen sich deutsche wie auch US-Zentren (noch) deutlich zurückhaltender, jedoch zeigen neuere Studien eine geringere Hospitalisationsrate wegen Dekompensationsereignissen sowie eine Reduktion der Gesamtleblichkeit und der plötzlichen Herztodrate herzinsuffizienter

Patienten im Stadium NYHA II-IV unter β -Blocker-Therapie [41]. In unserem Kollektiv nahm die Verordnung dieser Substanzklasse im Verlauf der Jahre deutlich zu und zeigte damit eine Gegenläufigkeit zur Verordnung von Digitalispräparaten. Dies ist ggf. zum einen auf die, wie o. g., zunehmend etablierte Rolle der β -Blocker zurückzuführen, zum anderen ist nicht eindeutig, ob die günstigen Wirkungen einer Herzglykosidtherapie auch bei gleichzeitiger β -Blocker-Gabe erhalten bleiben [41]. Herzglykoside haben darüber hinaus keinen Einfluss auf die Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten [92]. Ihr standardmäßiger Einsatz erscheint nach unserer Meinung somit zumindest fraglich [21, 60, 79].

Die Wartezeit entspricht, infolge der zentralen Verteilung durch ET, der anderer Zentren [78]. Den Anteil extrem kritischer Patienten (mit i.v. Katecholaminzufuhr, Beatmung etc.) gibt von Scheidt mit ~ 5-10% an. Am DHM waren 14% (n=24) der 171 Transplantationskandidaten zuletzt als SUR/HU-Status gemeldet, somit ist der Anteil kritischer Patienten in unserem Patientengut doch deutlich höher [78]. Auch sahen wir in unserem Kollektiv eine anteilmäßige stetige Zunahme der intensivpflichtigen HTx-Kandidaten. Diese Entwicklung führt Deng auf die stagnierende Spenderzahl zurück, womit die zur Verfügung stehenden Organe jenen (hämodynamisch instabilen) Patienten, welche am stärksten davon profitieren, implantiert werden [21].

Die erfassten Todesursachen der Organspender zeigen eine sehr ähnliche Verteilung verglichen mit einem großen US-Kollektiv [61]: In mehr als der Hälfte der Fälle war die Todesursache ein (Schädel-Hirn-) Trauma sowie bei ca. jedem 4. Spender ein cerebrovaskuläres Ereignis. Abweichend waren 22% der US-Spender Opfer von Schusswunden, demgegenüber waren in unserem Kollektiv „nur“ 9% Selbsttötungsopfer.

Das durchschnittliche Spenderalter ($30,6 \pm 11,7$ Jahre) entsprach internationalen Vergleichsdaten [61]. Wir konnten eine tendenziell kürzere Funktionsdauer des Spenderherzens mit steigendem Alter des Spenders aufzeigen, wobei einschränkend festzustellen ist, dass das Altersprofil unserer Spenderherzen annähernd ideal ausgefallen ist, womit eine eindeutigere Korrelation durch Einschluss älterer Spender sicherlich vermindert wurde. Dennoch verstarben fast 50% der Patienten, welche ein Spenderorgan aus der Gruppe der 50-59jährigen Spender erhielten, unmittelbar nach HTx, in den übrigen (jüngeren) Altersgruppen lag dieser Anteil nur bei 6-15%.

Hosenpud et al. fanden eine erhöhte Einjahresletalität bei einem Spenderalter >50 Jahre [43], folgerichtig postuliert v. Scheidt ein Spenderalter von 50-55 Jahren als relative Kontraindikation [78]. Eine altersentsprechende Organübertragung eines z. B. 65jährigen Spenderorgans für einen 60-70jährigen Empfänger wird aber als akzeptabel angesehen [2, 79]. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen konnten verschiedene Arbeiten das (zunehmende) Spenderalter als Risikofaktor einer erhöhten (Früh-) Mortalität identifizieren [42, 96]. Fraund et al. dagegen fanden keinen Einfluß des Spenderalters auf das Langzeitüberleben [32]. Trotzdem müssen in den letzten Jahren (infolge des Spendermangels) vermehrt Organe älterer Spender transplantiert werden [24, 42]. Beim Geschlecht zeigt sich ein vergleichbares Übergewicht männlicher zu weiblicher Spender [61]. Wir konnten in unserem Kollektiv eine verminderte mittlere Transplantatfunktionsdauer für weibliche ($3,6 \pm 3,1$ Jahre) im Vergleich zu männlichen ($6,5 \pm 5,5$ Jahre) Spenderorganen aufzeigen. Zusätzlich sahen wir auch eine deutlich verminderte kurzfristige (unmittelbar postoperativ 73,3% vs. 88,6% bzw. 1 Jahr nach HTx 64,5% vs. 73,1%) und langfristige (10 Jahre nach HTx 28,9% vs. 54,4%) Überlebensrate weiblicher Spenderherzen im Vergleich zu männlichen Spenderorganen. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Hosenpud et al., welche einen weiblichen Spender als Risikofaktor für eine erhöhte Einjahresletalität [43] sowie die Konstellation weiblicher Spender/männlicher Empfänger als Risikofaktor für eine erhöhte Ein- und Fünfjahresmortalität identifizierten [42]. Dagegen fanden zwei Arbeiten aus Hannover keinen Einfluss des Spendergeschlechts auf die Frühmortalität [96] oder das Langzeitüberleben [32]. Ein interessantes Faktum fanden Opelz et al.: Bei optimaler HLA-Kompatibilität zeigte sich (erwartungsgemäß) das beste Transplantatüberleben, wobei diese Ergebnisse unabhängig vom Spendergeschlecht und -alter waren [66]. Immunologische Faktoren scheinen somit bei der Erklärung dieses Sachverhalts wohl eine untergeordnetere Rolle zu spielen. Smart et al. fanden unerklärlicherweise weibliche (und schwarze) Spender als Risikofaktor für gehäufte Infektionen [87].

Eine cardiopulmonale Reanimation fand sich bei 11 unserer Spender in der unmittelbaren Anamnese. In unseren Ergebnissen zeigten sich verschiedene Hinweise auf eine erhöhte Komplikationsrate nach HTx möglicherweise auf dem Boden einer strukturellen Herzschiädigung nach CPR: Es findet sich nach CPR eine erhöhte Rate an postoperativen Herzrhythmusstörungen (36% versus 21%) und wiederholten

Abstoßungsreaktionen (27% vs. 4%). Die unmittelbare postoperative Mortalität war mit 36,4% mehr als dreimal so hoch wie im restlichen Kollektiv (11,6%). Das mittlere „graft survival“ dieser Organe betrug 2,9 Jahre (Gesamtkollektiv: $4,5 \pm 4,4$ Jahre). In der internationalen Literatur wird, auch in Anbetracht des zunehmenden Organmangels, eine Reanimationsbehandlung des Spenders, wenn sie nicht repetitiv oder länger dauernd (>30 min.) notwendig war, nur als relative Kontraindikation betrachtet [2, 56, 78, 79].

Hohe Katecholamindosierungen in der unmittelbaren Explantationsphase (d. h. Dopamin >20 µg/kg KG/min. länger als 24 h bzw. vergleichbare Dosierungen anderer positiv inotroper Substanzen) gelten als Kontraindikation [2, 78]. Daher akzeptieren Zentren nur geringe Mengen an Katecholaminen bei der Therapie des Spenders, da die Frühmortalität des Empfängers signifikant mit der Dosis steigt [56, 96]. Es zeigte sich auch bei unseren Empfängern eine konstant schlechtere Funktionsrate („graft survival“) nach 1, 5 und 10 Jahren jener Spenderherzen, welche mit Katecholaminen vorbehandelt waren, im Vergleich zu den 34 Spenderherzen ohne jegliche Katecholaminvorbehandlung. Deren Empfänger überlebten auch alle die initiale postoperative Phase. Leider war eine dosisbezogene Untersuchung nicht möglich.

Übereinstimmend mit verschiedenen Publikationen, welche einen Ischämiezeit abhängigen Anstieg der Mortalität zeigen konnten, ließ sich auch in dieser Arbeit aufzeigen, dass eine steigende Ischämiezeit, v. a. über der von ET geforderten „acceptable cold ischemia time“ von 4 Stunden, zu einem verminderten „graft survival“ führt [28, 42, 43, 96].

Beim peri- und unmittelbar postoperativen Management nach HTx lässt sich überwiegend Übereinstimmung im Vergleich mit dem Vorgehen anderer deutscher HTx-Zentren feststellen [39, 50, 77, 79, 97]. Bei der Immunsuppression setzten wir, wie auch die überwiegende Mehrzahl in dieser Zeitperiode, die klassische 3fach-Immunsuppression mit Cyclosporin A, Steroiden und Azathioprin sowie eine zytolytische Induktionstherapie mit ATG ein [43, 49, 50, 103]. Auch die anstehenden Neuerungen im immunsuppressiven Regime (Myocophenolatmofetil anstelle von Azathioprin; Tacrolimus (FK 506) anstelle von Cyclosporin) veranlassten uns zur abschließenden Betrachtung dieses dreiundzwanzigjährigen Zeitraumes im Rahmen dieser Arbeit [78].

38% der HTx-Empfänger wiesen mindestens eine klinisch manifeste Infektion auf, wobei die peri- bzw. unmittelbar postoperative Infektionsletalität in unserem Kollektiv 9% betrug. Unmittelbar postoperativ war auch bei uns die Infektion eine der beiden häufigsten Todesursachen: einer von drei Patienten verstarb infolge einer (meist pulmonalen) Infektion. Dies deckt sich mit internationalen Ergebnissen: 31-37% Infektionen im ersten Jahr nach HTx; Infektionsletalität 12-13% [45, 61]. Als Erreger zeigten sich in unserem Kollektiv mit meist bakteriellen (inkl. bedeutenden gram-negativen Erregern) vor viralen (besonders CMV und Herpesviren) und dann mykotischen Infektionen vergleichbare Spektren, jedoch ohne Auftreten einer Protozoeninfektion [61, 77, 87, 97].

Bezüglich der renalen Funktion zeigten unsere HTx-Kandidaten, dass es bei einem präoperativ erhöhten Kreatininwert im Serum von $>1,5$ mg/dl unmittelbar postoperativ zu einem auffallend vermehrten Einsatz maschineller Blutreinigungsverfahren kommt. In dieser Weise behandelte Patienten wiesen im folgenden eine hohe Letalität (38,2%) auf. Die vergleichbare Datenlage hierzu ist unbefriedigend, jedoch sehen die Mehrzahl der US-Zentren einen präoperativen Kreatininwert von $>2,0$ mg/dl als eine Kontraindikation an [60]. Eine milde, passagere renale Insuffizienz stellte sich auch bei der Mehrzahl unserer Patienten ein [49, 79]. Die häufigste neurologische Störung war in unserem Kollektiv ein Durchgangssyndrom, wobei meist eine „Postperfusionspsychose“ vorgelegen haben könnte [49].

Bei den 23 Patienten, welche unmittelbar peri- bzw. postoperativ verstarben (=IPO-Gruppe V), lagen folgende Todesursachen zu Grunde: In 11 Fällen Versagen bzw. Funktionsstörungen des Transplantats („Herzversagen“), acht Patienten starben an nicht beherrschbaren Infektionen, drei Patienten verstarben an Abstoßungsreaktionen und ein weiterer im Multiorganversagen. Die 30-Tages-Mortalität lag bei 12,5%. Vergleichswerte aus Hannover zeigen ähnliche (12,6%) Ergebnisse [96].

Die Überlebensraten aller unserer Patienten 1, 5 und 10 Jahre nach HTx betragen 73,0%, 62,7% und 50,7%. Nach 15 Jahren lebten von 28 Herztransplantierten mit neun Patienten noch 32%. Vergleichsdaten aus Hannover (MHH), München-Großhadern und von der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) zeigen 1-Jahresüberlebensraten von 78,3 bis 80%, 5-Jahresüberlebensraten von 62-65% und 10-Jahresüberlebensraten zwischen 43 und 48% [24, 32, 42, 56].

Damit zeigt sich für das betrachtete Kollektiv ein hervorragendes mittel- und langfristiges outcome. Bezüglich der etwas niedrigeren 1-Jahresüberlebensrate ist anzumerken, dass die operative Technik der HTx wie auch die unmittelbare postoperative Betreuung eher keine bedeutsame Ursache für diesen Umstand darstellen, auch ablesbar an der nicht ungünstigeren 30-Tages-Mortalität am DHM. Am ehesten ist der bereits oben dargestellte höhere Anteil initial kritischer HTx-Kandidaten ursächlich für die gegenüber anderen Zentren etwas niedrigere Überlebensrate nach einem Jahr.

Nach 10 Jahren waren von 69 herztransplantierten Patienten noch 35 am Leben, davon konnten 34 nachuntersucht werden: Es befanden sich 91% in sehr gutem (NYHA-Klasse I; n=27) oder in gutem (NYHA-Klasse II; n=4) klinischen Zustand. Vergleichsdaten zeigen nur Werte bis 81% [32, 82]. Infektionen spielen bei HTx-Patienten nach den ersten 12 Monaten keine hervorzuhebende Rolle mehr. So traten auch bei unseren Patienten im Langzeitverlauf andere Probleme, wie z. B. Malignome, arterieller Hypertonus, chronische Niereninsuffizienz und die Transplantatvaskulopathie, in den Vordergrund [71]. Bezüglich der Morbidität von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (18%) und Osteoporose (21%) fanden sich vergleichbare Häufungen [42, 78]. Diese Erkrankungen stellen als (v. a.) steroidinduzierte Nebenwirkung während der Langzeitnachsorge von HTx-Patienten ein großes Problem dar [79]. Eine arterielle Hypertonie lies sich nach 10 Jahren bei 71% unserer Patienten feststellen. Von Scheidt beschreibt, dass sich eine transplantationsassoziierte Hypertonie unter Verwendung von Cyclosporin A, bedingt durch einen erhöhten Gefäßwiderstand, regelhaft entwickelt, in 70-90% ist diese behandlungsbedürftig [78, 94]. Scherrer et al. und von Scheidt et al. identifizierten daneben Denervationseffekte des transplantierten Herzens als zusätzliche Ursache [80, 93].

Malignome nehmen ebenso eine besondere Bedeutung in der Langzeitnachsorge ein [71], da die Entstehungswahrscheinlichkeit bei Transplantationspatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht ist, wobei kutane Neoplasien führend sind [79, 82, 103]. In unserem Kollektiv traten fünf Hauttumore sowie ein Prostata- und zwei Bronchialkarzinome, jedoch kein Lymphom innerhalb dieser 10 Jahre auf (24,2%). Fraund et al. berichten über 13,7% Malignomfälle (ausgenommen Hauttumore!) 10 Jahre nach HTx, Hosenpud et al. über 8,8% beim 5-Jahres Follow-

up. Nach von Scheidt beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neoplasie nach HTx 1-2%/Jahr [32, 42, 78]. Olivari und Mitarbeiter fanden Hinweise für ein niedrigeres Risiko für eine lymphoproliferative Erkrankung bei Herz- bzw. Herzlungentransplantierten, welche, wie im betrachteten Kollektiv, die klassische Dreifachimmunsuppression mit Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon erhalten haben [63, 64].

Die renale Funktion ist in unserem Kollektiv mit einem mittleren Kreatininwert von $1,62 \pm 0,5$ mg/dl nur mäßig beeinträchtigt und mit anderen Ergebnissen vergleichbar, insbesondere wurde nur ein Patient dialysepflichtig (mit nachfolgender erfolgreicher NTx), wobei anzumerken ist, dass dieser Patient bereits vor HTx einen Kreatininwert von 3,3 mg/dl aufwies. Diese Tatsache zeigt, dass die cyclosporininduzierte chronische Nierenschädigung als relevantes Langzeitproblem durch optimale Dosisanpassung (mit Hilfe konsequenter Wirkstoffspiegelmessung) minimiert werden kann [32, 64, 71, 79].

Bei den hämodynamischen Werten zeigt sich mit Werten von 86 ± 18 /min. keine nennenswerte Ruhetachykardie infolge Verlustes des parasympathischen Einflusses auf den Sinusknoten infolge der Denervation [78, 93], was zum einen auf die Therapie u. a. mit Betarezeptorenblockern und zum anderen auf die kompensierte klinische Gesamtsituation der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt zurückzuführen ist. Der mittlere rechtsatriale und pulmonalarterielle Mitteldruck sowie auch die systolischen Funktionsparameter zeigen sich, wie in Vergleichsuntersuchungen, im (oberen) Normbereich, was zeigt, dass die myokardiale Funktion kein nennenswertes Problem der Langzeitnachsorge darstellt [56, 94].

Bei der Immunsuppression nimmt der Umfang der ursprünglich meist eingesetzten Dreifachtherapie mit zeitlichem Abstand von der HTx ab. V. a. bei unkomplizierten Verläufen wird eine steroidfreie Zweifachtherapie angestrebt. So konnte bei den betrachteten Patienten in über der Hälfte der Fälle im 10-Jahresverlauf das Steroid abgesetzt werden. Bei den mittleren Tagesdosierungen konnten sogar vergleichsweise niedrigere Mengen etabliert werden [32, 65, 71, 78, 94].

Bei 13 unserer Patienten (38%) war 10 Jahre post-HTx koronarangiographisch eine TVP nachweisbar. In der Literatur wird eine Inzidenz von 5-10(-20)% pro Patientenjahr angegeben [44, 59, 78]. Verschiedene Untersuchungen zeigen weit

gestreute Ergebnisse von 42% nach 5 Jahren, 60% nach 7 Jahren aber auch 35-53% nach 10 Jahren [5, 18, 32, 94]. Die progressive Lumeneinengung der Koronararterien im transplantierten Herzen wird als chronische Abstoßungsreaktion angesehen [5]. Bei der TVP (auch „graft vascular disease“) handelt es sich histologisch um eine konzentrische Intimahyperplasie mit deutlichen Unterschieden zu arteriosklerotischen Ablagerungen bei KHK. Pathogenetisch werden Immunreaktion gegen das Koronarendothel und weitere nicht-immunologische Faktoren diskutiert [5, 44, 78]. V. a. letztere scheinen einer medikamentösen Therapie mittels Statinen zugänglich, wodurch bereits eine geringere Inzidenz der TVP gezeigt werden konnte [46, 99].

Auch bei der Mehrzahl unserer Patienten konnte im Verlauf der Nachbeobachtungszeit eine deutliche Gewichtszunahme verzeichnet werden, was wir u. a. auf die Steroidtherapie sowie ggf. auf eine verbesserte Lebensqualität zurückführen [60, 79]. Ebenso sahen wir in der Mehrzahl der Fälle einen inkompletten oder kompletten Rechtsschenkelblock im EKG [40].

Bei der Begleitmedikation wurden v. a. Substanzen zur Prävention der TVP (Calciumantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmer, Statine) sowie zur antihypertensiven Therapie (Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Diuretika) verordnet, wobei infolge der frühen Transplantationsaktivität teilweise noch nicht alle heute üblichen Standardmedikamente eingeführt waren [32, 46, 71, 99].

Zusammenfassend konnte ein sehr gutes Langzeitergebnis unserer Patienten 10 Jahre nach HTx erreicht werden.

Insgesamt zeigt sich am Deutschen Herzzentrum München ein mit internationalen und nationalen Zentren vergleichbares Patientenkollektiv. Die postoperativen Ergebnisse entsprechen den in der Literatur berichteten Resultaten. Im Vorgehen bei Auswahl und (Re-) Evaluation der Kandidaten, der Durchführung der operativen und postoperativen Phase sowie Spenderauswahl und Nachsorgemanagement zeigt sich eine übereinstimmende Vorgehensweise mit der Mehrzahl der (deutschen) HTx-Zentren.

Die limitierte Operationsaktivität am DHM liegt u. a. in der zahlenmäßigen Begrenzung der Spenderorgane begründet. Neben einer anhaltend intensiven Aufklärung der Bevölkerung sind verstärkte Bemühungen zwischen den beteiligten Verbänden, Körperschaften und Behörden anzustreben, um die Spenderbereitschaft

weiter zu steigern. Weitere neue technologische, kardiochirurgische wie auch pharmakologische Innovationen sind in Zukunft zu erhoffen, um die „Wartelistenletalität“ von z. Zt. ca. 20-30% weiter zu senken und die postoperativen Ergebnisse weiter zu verbessern [1, 24, 26, 31, 36, 49, 60, 78, 82].

5. Zusammenfassung

Am Deutschen Herzzentrum München wurden im Berichtszeitraum (7. Mai 1981 bis 1. Januar 2004) 171 Herztransplantationen bei 165 Patienten durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Aufarbeitung der präoperativen Vorbereitungsphase, der Spenderprofile und der unmittelbaren perioperativen sowie kurz- und langfristigen postoperativen Ergebnisse aller o. g. Patienten anhand der Krankenakten, einer EDV-gestützten Nachsorgedatenbank und teilweise telefonischer bzw. schriftlicher Rückfragen bei den behandelnden Hausärzten.

Bei 98 Patienten lag eine DCMP und bei 48 eine ICMP als Indikation zur HTx zugrunde. Bei den 25 übrigen Fällen handelte es sich um sonstige Grunderkrankungen sowie 6 Retransplantationen. Bei 140 Eingriffen handelte es sich um männliche, bei 31 um weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von $46 \pm 12,9$ Jahren.

Es zeigten sich 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach HTx von 73%, 63% und 51%. Nach 10 Jahren waren von 69 herztransplantierten Patienten noch 35 am Leben. Bei diesen sahen wir bei guter Lebensqualität sehr erfreuliche Langzeitergebnisse.

Daneben konnten wir eine tendenziell kürzere Funktionsdauer des Spenderherzens mit steigendem Alter des Spenders aufzeigen. Bei der Betrachtung der mittleren Transplantatfunktionsdauer ließ sich mit $3,6 \pm 3,1$ Jahre für weibliche im Vergleich zu $6,5 \pm 5,5$ Jahre für männliche Spenderorgane eine deutliche Differenz feststellen. Eine steigende Ischämiezeit führte bei unseren Patienten zu einem verminderten „graft survival“. Daneben zeigten sich in unseren Ergebnissen verschiedene Hinweise auf eine erhöhte Komplikationsrate nach HTx, wenn das Organ von einem erfolgreich reanimierten Spender stammte, was möglicherweise auf eine strukturelle Herzschiädigung zurückzuführen ist.

Insgesamt wurde am Deutschen Herzzentrum München ein mit internationalen und nationalen Zentren vergleichbares Patientenkollektiv behandelt. Die Ergebnisse entsprechen dem internationalen Standard. Im Vorgehen bei Auswahl und (Re-) Evaluation der Kandidaten, der Durchführung der operativen und postoperativen Phase sowie Spenderauswahl und Nachsorgemanagement zeigt sich eine übereinstimmende Vorgehensweise mit der Mehrzahl der (deutschen) Herztransplantationszentren.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

Abbildung 3.1: Anzahl HTx/Jahr am Deutschen Herzzentrum München und deutschlandweit	16
Abbildung 3.2: Operationsindikationen der HTx-Patienten (*weitere Erläuterungen im Text).....	18
Abbildung 3.3: Altersverteilung der HTx-Patienten (mit Angabe der Anzahl n)	19
Abbildung 3.4: Altersverlauf (Mittelwerte und Standardabweichung) unserer HTx-Patienten.....	20
Abbildung 3.5: Gruppenanteilige Vor- und Begleiterkrankungen (Auswahl)	25
Abbildung 3.6: Einsatz von Überbrückungs- und AICD-Systemen sowie Häufigkeit herzthoraxchirurgischer Voroperationen innerhalb der einzelnen Indikationsgruppen.	28
Abbildung 3.7: Gruppenanteilige Vormedikation in Prozent (Auswahl).....	30
Abbildung 3.8: Medikation bei DCMP.....	31
Abbildung 3.9: Medikation bei ICMP	31
Abbildung 3.10: Statusentwicklung der Patienten unmittelbar vor HTx.....	33
Abbildung 3.11: Todesursachen der Spender (*Erläuterungen im Text).....	34
Abbildung 3.12: Scatterplott mit linearer Regressionsgeraden bezügl. Spenderalter zur Funktionsdauer aller transplantierten Herzen (zum Stichtag).	35
Abbildung 3.13: Anteil IPO V-Patienten in Bezug zum Spenderalter	36
Abbildung 3.14: Funktionsraten im Verlauf aller Spenderherzen nach Spendergeschlecht	37
Abbildung 3.15: Vergleich der Funktionsraten der Spenderorgane 1, 5 und 10 Jahren nach HTx („graft survival“) von Spendern mit und ohne Katecholamintherapie.	39
Abbildung 3.16: Anzahl der HTx aufgeschlüsselt nach Ischämiezeit des Spenderorgans; Anteil der unmittelbar postoperativ verstorbenen (IPO-V) Patienten in Abhängigkeit von der Ischämiezeit des Spenderorgans	40
Abbildung 3.17: Scatterplott mit linearer Regressionsgeraden bezügl. Einfluß der Ischämiezeit zur Funktionsdauer aller transplantierten Herzen (zum Stichtag).....	41
Abbildung 3.18: Werdegang aller Patienten, bei welchen eine Herztransplantation am Deutschen Herzzentrum München im Zeitraum 1981-2000 vorgenommen wurde	52

Abbildung 3.19: Überlebensraten 1, 5, und 10 nach HTx am Deutsches Herzzentrum München (DHM) im Vergleich zur ISHLT-Statistik 2001 [42] und Medizinische Hochschule Hannover (MHH) 1999 [32].	55
Abbildung 3.20: Todesursachen nach Herztransplantation (Deutsches Herzzentrum München im Zeitraum vom 07.05.1981 bis 01.01.2004).	56
Abbildung 3.21: Begleitmedikation der Patienten zehn Jahre nach Herztransplantation (Deutsches Herzzentrum München im Zeitraum vom 07.05.1981 bis 01.01.2004)...	60

TABELLENVERZEICHNIS:

Tabelle 2.1: Kriterien zur Einteilung des Initialen postoperativen Outcomes (IPO) unserer Patienten nach HTx. Festgestellt am erstmaligen Entlassungstag nach HTx aus der herzchirurg. Klinik des DHM.	11
Tabelle 2.2: NYHA-Kriterien modifiziert nach Roskamm und Reindell	12
Tabelle 3.1: Kontraindikationen zur Herztransplantation [49, 67, 79]	17
Tabelle 3.2: Erläuterungen zu den Patientin mit AHF und Indikation zur HTx	19
Tabelle 3.3: Zusammenfassung hämodynamischer Parameter vor HTx	22
Tabelle 3.4: Präoperativer Kreatininwert im Serum	22
Tabelle 3.5: Überblick über relevante Vor-/Begleiterkrankungen bzw. Ereignisse	24
Tabelle 3.6: Häufigkeit verschiedener präoperativ notwendiger invasiver Therapieoptionen (nähere Erläuterungen im Text)	26
Tabelle 3.7: Statusentwicklung der HTx-Patienten unmittelbar präoperativ	32
Tabelle 3.8: Altersstruktur der Organspender	35
Tabelle 3.9: Histologische Ergebnisse der 1. postoperativen Endomyokardbiopsie	44
Tabelle 3.10: Erregerspektrum bei den postoperativ aufgetretenen Infektionen mit Anzahl der aufgetretenen Fälle (prozentualer Anteil*)	45
Tabelle 3.11: Häufigkeit des postoperativen Einsatzes von Blutreinigungsverfahren in Bezug zum präoperativen Kreatininwert im Serum	48
Tabelle 3.12: Übersicht über die weiteren aufgetretenen postoperativen Komplikationen	49
Tabelle 3.13: Übersicht über die peri- bzw. postoperativ aufgetretenen Komplikationen nach Herztransplantation am Deutschen Herzzentrum München 1981 bis 2003	50
Tabelle 3.14: Initiales postoperatives Outcome aller HTx-Patienten am DHZ	51

7. Literaturverzeichnis

1. Athanasuleas,C.L., Stanley,A.W.H., Buckberg,G.D., Dor,V., DiDonato,M., Blackstone,E.H., and the RESTORE group: Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myokardial infarction. *J Am. Coll. Cardiol.* 37 (2001) 1199-1209
2. Baldwin,J.C., Anderson,J.L., Boucek,M.M., Bristow,M.R., Jennings,B., Ritsch,M.E., Jr., Silverman,N.A.: 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 2: Donor guidelines. *J Am. Coll. Cardiol.* 22 (1993) 15-20
3. Barnard,C.N.: The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S. Afr. Med. J* 41 (1967) 1271-1274
4. Billingham,M.E.: Endomyocardial biopsy diagnosis of acute rejection in cardiac allografts. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 33 (1990) 11-18
5. Billingham,M.E.: Pathology and etiology of chronic rejection of the heart. *Clin. Transplant.* 8 (1994) 289-292
6. Billingham,M.E., Cary,N.R., Hammond,M.E., Kemnitz,J., Marboe,C., McCallister,H.A., Snovar,D.C., Winters,G.L., Zerbe,A.: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant.* 9 (1990) 587-593
7. Billingham,M.E., Caves,P.K., Dong,E.Jr., Shumway,N.E.: The diagnosis of canine orthotopic cardiac allograft rejection by transvenous endomyocardial biopsy. *Transplant. Proc.* 5 (1973) 741-743
8. Borel,J., Feurer,C., Gubler,H.U., Stahelin,H.: Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* 6(4) (1976) 468-475

9. Brendel,W.: Erste Münchner Kontakte mit der Herztransplantation. *Fortschr. Med.* 101 (1983) 2007-2008, 2053
10. Brendel,W., Land,W.: [Surprising results of intravenous therapy using antilymphocyte serum in organ transplantations]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 93 (1968) 2309-2313
11. Buijzer,E.d.: Eurotransplant Medical Staff. *Persönliche Mitteilung*(2000)
12. Carrel,A., Guthrie,C.C.: The transplantation of veins and organs. *Am. J. Med* 10 (1905) 1101-1102
13. Cass,M.H., Brock,R.: Heart excision and replacement. *Guys. Hosp. Rep.* 108 (1959) 285-290
14. Caves,P.K., Stinson,E.B., Billingham,M.E., Rider,A.K., Shumway,N.E.: Diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66 (1973) 461-466
15. Caves,P.K., Stinson,E.B., Billingham,M.E., Shumway,N.E.: Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 1 (1974) 821-826
16. Cooley,D.A., Bloodwell,R.D., Hallman,G.L., Nora,J.J., Harrison,G.M., Leachman,R.D.: Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Ann. Thorac. Surg.* 8 (1969) 30-46
17. Cooley,D.A., Messmer,B.J., Hallman,G.L., Leachman,R.D., Rochelle,D.G.: Technique and results of human heart transplantation. *Langenbecks Arch. Chir* 326 (1969) 5-24
18. Costanzo,M.R., Naftel,D.C., Pritzker,M.R., Heilman,J.K., III, Boehmer,J.P., Brozena,S.C., Dec,G.W., Ventura,H.O., Kirklin,J.K., Bourge,R.C., Miller,L.W.: Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database. *J Heart Lung Transplant.* 17 (1998) 744-753

19. Cremer,J., Wahlers,T., Fieguth,H.G., Schafers,H.J., Albes,J., Kemnitz,J., Haverich,A.: Abstoßungsprophylaxe und -Therapie mit OKT3 Versus ATG. *Z. Transplantationsmed* 3 (1991) 39-44
20. Demikhov,V.P.: Experimental transplantation of vital organs. *Consultans' Bureau, New York*(1962)
21. Deng,M.C.: für die Arbeitsgruppe "Thorakale Organtransplantation" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung: Indikationen, Kontraindikationen und differentialtherapeutische Alternativen der Herztransplanatation. *Z Kardiol* 85 (1996) 519-527
22. Deng,M.C., De Meester,J.M., Scheld,H.H.: Development of cardiac transplant policy in Germany. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 48 (2000) 183-185
23. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): Organspende und Transplantation in Deutschland 1998, Neu-Isenburg, 1999, 4. Bericht
24. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO): Organspende und Transplantation in Deutschland 2003, Neu-Isenburg, 2004
25. Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern: Festschrift anlässlich der 25-Jahr-Feier, München, 1999
26. Doenst,T., Schlensak,C., Beyersdorf,F.: Ventrikelrekonstruktion bei ischämischer Kardiomyopathie. *Dtsch. Arztebl.* 101 (2004) A570-576 [Heft 9]
27. Downie,H.G.: Homotransplantation of the dog heart. *AMA. Arch. Surg.* 66 (1953) 624-636
28. Eurotransplant International Foundation: Thoracic organ recipient. In: "Eurotransplant Manual", ET (Hrsg.), Leiden, version June 6, 2002, 1-41
29. Eurotransplant International Foundation: Statistics for heart transplantations 2002, Leiden, 2003, <http://www.eurotransplant.nl/statistics/heart02.html>

30. Felker,G.M., Thompson,R.E., Hare,J.M., Hruban,R.H., Clemetson,D.E., Howard,D.L., Baughman,K.L., Kasper,E.K.: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N. Engl. J Med.* 342 (2000) 1077-1084
31. Franke,I.: Kunstherz verleiht bis zu zwölf Stunden Mortalität. *Dtsch. Arztebl.* 99 (2002) A 3156
32. Fraund,S., Pethig,K., Franke,U., Wahlers,T., Harringer,W., Cremer,J., Fieguth,H.G., Oppelt,P., Haverich,A.: Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment? *Heart* 82 (1999) 47-51
33. Gao,S.Z., Alderman,E.L., Schroeder,J.S., Silverman,J.F., Hunt,S.A.: Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am. Coll. Cardiol.* 12 (1988) 334-340
34. Gibbon,J.H.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37 (1954) 171-180
35. Golberg,M., Berman,E.F., Akman,L.C.: Homologous transplantation of the canine heart. *J. Int. Coll. Surg.* 30 (1958) 575-586
36. Haas,F., Böhm,J., Wottke,M., Schwaiger,M., Lange,R.: Revaskularisation als Alternative zur Herztransplantation: Deutliche Risikoverminderung durch präoperative Vitalitätsbestimmung. *Z Kardiol* 91 (Suppl 1) (2002) 156
37. Hardy,J.D., Kurrus,F.D., Chavez,C.M., Neely,W.A., Eraslan,S., Turner,M.D., Fabian,L.W., Labecki,T.D.: Heart transplantation in man: Developmental studies and report of a case. *JAMA* 188 (1964) 1132-1140
38. Haverich,A.: Herz- und Herz-Lungen-Transplantation. In: "Kirschners allgemeine und spezielle Operationslehre - Band VI, Teil 2: Herzchirurgie", Borst,H.G., Bircks,W. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1991, 2. Auflage, 541-560

39. Haverich,A., Dammenhayn,L., Albes,J., Ziemer,G., Schmid,C., Wahlers,T., Schafers,H.J., Wagenbreth,I., Borst,H.G.: Heart transplantation: intraoperative management, postoperative therapy and complications. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 38 (1990) 280-284
40. Heublein,B., Haverich,A., Borst,H.G.: Long-term follow-up after orthotopic heart transplantation. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 38 (1990) 285-290
41. Hoppe,U.C., Erdmann,E., für die Kommission Klinische Kardiologie: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 90 (2001) 218-237
42. Hosenpud,J.D., Bennett,L.E., Keck,B.M., Boucek,M.M., Novick,R.J.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant.* 20 (2001) 805-815
43. Hosenpud,J.D., Bennett,L.E., Keck,B.M., Fiol,B., Boucek,M.M., Novick,R.J.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth Official Report-1998. *J Heart Lung Transplant.* 17 (1998) 656-668
44. Hosenpud,J.D., Shipley,G.D., Wagner,C.R.: Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant.* 11 (1992) 9-23
45. Kirklin,J.W., Barratt-Boyes,B.G.: Cardiac Surgery, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, 1993, Second Edition
46. Kobashigawa,J.A., Katznelson,S., Laks,H., Johnson,J.A., Yeatman,L., Wang,X.M., Chia,D., Terasaki,P.I., Sabad,A., Cogert,G.A., .: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N. Engl. J Med.* 333 (1995) 621-627
47. Krakau,B.: Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathertertechniken, Thieme, Stuttgart, New York, 1999, 3. Auflage

48. Land,W.: Herztransplantation (Historischer und aktueller Stand in München). In: "Transplantationszentrum München 1976-1982", Land,W. (Hrsg.), Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1982, 132-139
49. Lange,R.: Herzchirurgie. In: "Chirurgie", Siewert,J.R. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, 7. Auflage, 359-423
50. Loebe,M., Hetzer,R., Schuler,S., Hummel,M., Friedel,N., Weng,Y., Schiessler,A.: Herztransplantation - Indikation und Ergebnisse. *Zentralbl. Chir* 117 (1992) 681-688
51. Lower,R.R., Shumway,N.E.: Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg. Forum* 11 (1960) 18-19
52. Lower,R.R., Shumway,N.E.: Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery* 58 (1965) 110-119
53. Löllgen,H.: Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik, Ciba-Geigy Verlag, Wehr/Baden, 1995, 2. Nachdruck
54. Mann,F.C., Priestley,J.T., Markowitz,J., Yater,W.M.: Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch. Surg* 26 (1933) 219-224
55. Marcus,E., Wong,S.N.T., Luisada,A.A.: Homologous heart grafts: Transplantation of the heart in dogs. *Surg. Forum* 2 (1951) 212-217
56. Meiser,B.M., von Scheidt,W., Weis,M., Bohm,D., Kur,F., Koglin,J., Reichenspurner,H., Uberfuhr,P., Reichart,B.: Heart transplantation--state of the art today. *Herz* 22 (1997) 237-252
57. Meisner,H., Gams,E., Hagl,S., Ring,J., Schmidt-Habelmann,P., Sebening,F., Struck,E.: [Experimental experiences with heart transplantation]. *Langenbecks Arch. Chir* 322 (1968) 668-674
58. Mendler,N.: Die Konservierung des Herzens zur Transplantation, Habilitationsschrift, München, 1977

59. Miller,L.W.: Transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 11 (1992) S1-S4
60. Miller,L.W., Kubo,S.H., Young,J.B., Stevenson,L.W., Loh,E., Costanzo,M.R.: Report of the consensus conference on candidate selection for Heart Transplantation-1993. *J Heart Lung Transplant.* 14 (1995) 562-571
61. Miller,L.W., Naftel,D.C., Bourge,R.C., Kirklin,J.K., Brozena,S.C., Jarcho,J., Hobbs,R.E., Mills,R.M.: Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant.* 13 (1994) 381-392
62. Morales,D.L.S., Catanese,K.A., Helman,D.N., Williams,M.R., Weinberg,A., Goldstein,D.J., Rose,E.A., Oz,M.C.: Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 119 (2000) 251-259
63. Olivari,M.T., Diekmann,R.A., Kubo,S.H., Braunlin,E., Jamieson,S.W., Ring,W.S.: Low incidence of neoplasia in heart and heart-lung transplant recipients receiving triple-drug immunosuppression. *J Heart Transplant.* 9 (1990) 618-621
64. Olivari,M.T., Kubo,S.H., Braunlin,E.A., Bolman,R.M., Ring,W.S.: Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation* 82 (1990) IV276-IV280
65. Opelz,G.: Multicenter evaluation of immunosuppressive regimens in heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *Transplant. Proc.* 29 (1997) 617-619
66. Opelz,G., Wujciak,T.: The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N. Engl. J Med.* 330 (1994) 816-819
67. Overbeck,M.: Herztransplantation im Kindesalter. In: "Klinische Kinderkardiologie", Schumacher,G., Hess,J., Bühlmeier,K. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, 3. Auflage, 534-540

68. Overbeck,M.: German Heart Centre, Munich: from the first successful heart transplant in Germany in 1981 to today. In: "Clinic for Cardiovascular Surgery and Institute of Anaesthesiology, Annual Report 1999-2002", Lange,R., Libera.P. (Hrsg.), Munich, 2003, 20-21
69. Oyer,P.E., Stinson,E.B., Jamieson,S.W., et al.: One year experience with Cyclosporin A in clinical heart transplantation. *Heart Transplant.* 4 (1982) 285-290
70. Pennington,D.G., McBride,L.R., Peigh,P.S., Miller,L.W., Swartz,M.T.: Eight years' experience with bridging to cardiac transplantation. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 107 (1994) 472-480
71. Pethig,K., Dengler,T.J., Mohacsi,P., Deng,M.C., Wahlers,T.: Langzeitbetreuung nach Herztransplantation - eine Bestandsaufnahme. *Z. Kardiol.* 89 (2000) 93-99
72. Pichlmayr,R., Brendel,W., Zenker,R.: Erfahrungen mit heterologen Antilymphozytenserem beim Menschen. *Munch. Med. Wochenschr.* 110 (1968) 893
73. Pinger,S.: Repetitorium Kardiologie, Novartis Pharma Verlag, Wehr, 1996
74. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: de Gruyter, Berlin, 2002, 259. Auflage
75. Richardson,P.e.al.: Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 93 (1996) 841-842
76. Rosskamm,H., Rendell,H.: Herzkrankheiten, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1989, 3. Auflage, 449
77. Schafers,H.J., Haverich,A., Wahlers,T., Herrmann,G., Frimpong-Boateng,K., Fieguth,H.G., Kemnitz,J., Borst,H.G.: Herztransplantation - Postoperatives Management. *Z. Kardiol.* 76 (1987) 259-268

78. Scheidt,W.V.: Herztransplantation. In: "Klinische Kardiologie", Erdmann,E., Beuckelmann,D.J., Böhm,M., Hanrath,P., Meyer,J., Steinbeck,G. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000, 5. Auflage, 1338-1373
79. Scheld,H.H., Deng,M.C., Hammel,D., and Schmid,C.: Leitfaden Herztransplantation, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2001, 2. Auflage
80. Scherrer,U., Vissing,S.F., Morgan,B.J., Rollins,J.A., Tindall,R.S., Ring,S., Hanson,P., Mohanty,P.K., Victor,R.G.: Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N. Engl. J Med.* 323 (1990) 693-699
81. Schmid,C., Schmitto,J.D., and Scheld,H.H.: Herztransplantation in Deutschland, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2003
82. Schmid,F.X., Hengstenberg,C., Völkel,S., Birnbaum,D.: Chirurgische Therapieoptionen bei schwerer Herzinsuffizienz. *Dtsch. Arztebl.* 101 (2004) A 429-435 [Heft 7]
83. Schönberger,J., Zimmer,M., Ertl,G.: Genetik der dilatativen Kardiomyopathie. *Dtsch. Arztebl.* 101 (2004) A 1099-1105 [Heft 16]
84. Sebening,F., Gams,E., Klinner,W., Meisner,H., Schmidt-Habelmann,P., Struck,E.: Zur Transplantation des Herzens. *Langenbecks Arch. Chir* 325 (1969) 731-740
85. Sebening,F., Hagl,S., Meisner,H., Pichlmayr,R., Schmidt-Habelmann,P., Struck,E.: [On the technic and physiology of heterotopic heart transplants]. *Z. gesamte exp. Med.* 146 (1968) 320-328
86. Sebening,F., Klinner,W., Meisner,H., Schmidt-Habelmann,P., Struck,E., Spelsberg,F.: [Report on the transplantation of a human heart]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 94 (1969) 883-889
87. Smart,F.W., Naftel,D.C., Costanzo,M.R., Levine,T.B., Pelletier,G.B., Yancy,C.W., Jr., Hobbs,R.E., Kirklin,J.K., Bourge,R.C.: Risk factors for

- early, cumulative, and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant.* 15 (1996) 329-341
88. Steinkohl,S.: Mit neuem Herz zur Arbeit. *Süddeutsche Zeitung* 56 (2000) 44
89. Struck,E.: Sechs Jahre klinische Herztransplantation. Erfahrungen am Stanford Medical Center, 45. Kolloquium des Sonderforschungsbereichs (SFB) 37, München, 6-12-1975
90. Struck,E., König,E., Hagl,S., Land,W., Richter,J., Albert,E., Angstwurm,H., Billing,J., Doring,G., Feifel,G., Gokel,J., Gossner,W., Hammer,C., Klein,U., Meisner,H., Meyendorf,R., Schmidt-Habelmann,P., Seling,B., Sebening,F.: [Heart transplantation: successful treatment of postoperative complications. Case report with 19 months' follow-up]. *Herz* 7 (1982) 406-423
91. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J Med.* 316 (1987) 1429-1435
92. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J Med.* 336 (1997) 525-533
93. von Scheidt,W., Böhm,M., Schneider,B., Autenrieth,G., Erdmann,E.: Cholinergic baroreflex vasodilatation: defect in heart transplant recipients due to denervation of the ventricular baroreceptor. *Am. J Cardiol.* 69 (1992) 247-252
94. von Scheidt,W., Ziegler,U., Kemkes,B.M., Reichart,B., Erdmann,E.: Long-term myocardial function after heart transplantation. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 41 (1993) 156-162
95. Wagenpfeil,S., Rohlmann,F.: Medizinische Statistik in Microsoft Excel, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (Direktor: Prof. Dr. A. Neiß), München, 1999

96. Wahlers,T., Cremer,J., Fieguth,H.G., Dammenhayn,L., Albes,J., Schafers,H.J., Haverich,A., Borst,H.G.: Donor heart-related variables and early mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 10 (1991) 22-27
97. Wahlers,T., Pethig,K., Fieguth,H.G., Demertzis,S., Hausen,B., Mügge,A., Wolpers,K., Heublein,B., Borst,H.G.: Herztransplantation - Indikation, Ergebnisse und Perspektiven. *Internist* 37 (1996) 283-288
98. Webb,W.R., Howard,H.S., Neely,W.A.: Practical methods of homologous cardiac transplantation. *J Thorac. Surg.* 37 (1959) 361-366
99. Wenke,K., Meiser,B., Thiery,J., Nagel,D., von Scheidt,W., Steinbeck,G., Seidel,D., Reichart,B.: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 96 (1997) 1398-1402
100. Willert,A., Overbeck,M., Lange,R.: Psychischer und sozialer Status bei Langzeitüberlebenden nach Herztransplantation. *Transplantationsmedizin Supplement* (2001) 129
101. Zenker,R., Klinner,W., Sebening,F.: Betrachtungen zur Transplantation des Herzens [Heart transplantation]. *Langenbecks Arch. Chir* 326 (1969) 1-4
102. Zenker,R., Klinner,W., Sebening,F., Meisner,H., Schmidt-Habelmann,P., Struck,E., Beer,R., Messmer,K., Rudolph,W., Schauer,A.: [Heart transplantation, possibilities and problems]. *Munch. Med. Wochenschr.* 111 (1969) 749-754
103. Zimmermann,R.: für die Arbeitsgruppe Thorakale Organtransplantation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie: Herztransplantation: Nachsorge und Rehabilitation. *Z Kardiol* 85 (1996) 67-77

8. Anhang

8.1. Stammdaten der Patienten

HTx-Nr.	Initialen	Geschlecht	Geburtsdatum	OP-Datum	HTx-Indikation	Status zum 01.01.2004
1	E. Z.	männlich	19.10.1944	07.05.1981	ICMP	verstorben 10.10.1984
2	J. P.	männlich	01.08.1936	13.06.1983	ICMP	verstorben 18.10.1983
3	E. K.	männlich	03.08.1932	19.07.1983	ICMP	verstorben 21.08.1983
4	O. E.	männlich	14.10.1942	04.10.1983	DCMP	verstorben 09.10.1983
5	R. R.	männlich	19.09.1935	22.01.1984	DCMP	verstorben 10.05.1984
6	J. S.	männlich	15.03.1955	25.04.1984	DCMP	verstorben 09.04.1986
7	G. Z.	männlich	30.08.1945	06.03.1985	ICMP	verstorben 19.08.1998
8	M. U.	männlich	23.08.1937	22.04.1985	ICMP	verstorben 29.04.1985
9	E. W.	männlich	20.12.1930	12.07.1985	DCMP	lebend
10	E. J.	männlich	14.10.1961	21.09.1985	DCMP	lebend
11	A. M.	männlich	07.03.1953	17.02.1986	DCMP	verstorben 20.04.1988
12	O. V.	männlich	25.11.1965	09.03.1986	DCMP	verstorben 01.12.2002
13	H. L.	männlich	30.12.1944	21.03.1986	RCMP	lebend
14	H. K.	männlich	13.08.1950	26.05.1986	ICMP	lebend
15	G. M.	männlich	09.06.1936	24.06.1986	ICMP	verstorben 13.04.1987
16	E. H.	männlich	16.11.1936	02.09.1986	TMKI	verstorben 01.08.1999
17	W. H.	männlich	24.12.1940	01.11.1986	DCMP	verstorben 10.10.1999
18	K. K.	männlich	28.09.1937	27.11.1986	ICMP	verstorben 28.10.2003
19	F. F.	männlich	29.05.1938	23.01.1987	ICMP	<i>Re-HTX 02.04.1997</i>
20	H. S.	männlich	16.06.1937	10.02.1987	ICMP	verstorben 13.02.1987
21	W. B.	männlich	08.08.1929	19.10.1987	ICMP	lebend
22	K. F.	männlich	14.04.1931	12.11.1987	DCMP	verstorben 19.12.1987
23	W. B.	männlich	16.01.1948	09.03.1988	DCMP	verstorben 28.09.1989
24	K. N.	männlich	05.12.1938	24.05.1988	ICMP	lebend
25	M. R.	männlich	11.08.1965	06.06.1988	DCMP	verstorben 24.06.1988
26	J. R.	männlich	10.01.1934	09.07.1988	ICMP	verstorben 15.09.1992
27	N. M.	männlich	12.09.1934	25.10.1988	ICMP	verstorben 13.05.1997
28	J. P.	männlich	23.07.1944	22.11.1988	DCMP	lebend
29	K. M.	männlich	01.01.1948	09.01.1989	DCMP	<i>Re- HTX 10.02.1989</i>
30	K. M.	männlich	01.01.1948	10.02.1989	GVHR	verstorben 10.03.1989
31	H. N.	männlich	20.10.1934	08.03.1989	ICMP	lebend
32	R. W.	weiblich	13.06.1949	21.06.1989	DCMP	verstorben? 01.01.2001
33	D. R.	männlich	31.07.1945	14.07.1989	DCMP	verstorben 13.10.1990
34	W. E.	männlich	07.07.1932	27.07.1989	DCMP	verstorben 19.01.1997
35	E. R.	männlich	03.12.1935	16.10.1989	ICMP	verstorben 26.02.1998
36	B. R.	männlich	02.10.1929	19.11.1989	ICMP	verstorben 28.10.1999
37	M. R.	weiblich	10.01.1937	01.03.1990	DCMP	lebend
38	F. N.	männlich	10.06.1931	28.03.1990	DCMP	lebend
39	R. S.	männlich	25.07.1936	30.04.1990	DCMP	verstorben? 12.10.1990
40	J. A.	männlich	03.09.1968	06.06.1990	DCMP	lebend
41	G. G.	männlich	09.12.1956	27.06.1990	ICMP	lebend
42	W. V.	männlich	16.12.1934	23.09.1990	DCMP	verstorben 22.07.2003
43	G. K.	männlich	13.02.1937	14.11.1990	DCMP	lebend
44	S. G.	männlich	21.10.1952	28.11.1990	DCMP	verstorben 08.12.1990
45	R. H.	männlich	19.01.1964	05.12.1990	DCMP	lebend
46	J. P.	männlich	04.09.1940	15.03.1991	DCMP	verstorben 20.10.2002
47	M. S.	männlich	07.05.1972	03.06.1991	DCMP	verstorben 20.09.1999
48	G. O.	weiblich	30.03.1939	18.06.1991	DCMP	lebend
49	A. G.	männlich	28.01.1937	09.07.1991	ICMP	verstorben 19.05.2000
50	M. H.	männlich	14.09.1962	28.07.1991	DCMP	verstorben 09.07.2002
51	M. R.	männlich	24.02.1940	16.09.1991	DCMP	lebend

52	J. L.	männlich	25.02.1933	05.11.1991	DCMP	verstorben 12.05.1999
53	K. B.	männlich	20.07.1954	17.01.1992	DCMP	verstorben 27.07.2000
54	W. V.	männlich	28.01.1935	26.01.1992	DCMP	lebend
55	H. B.	männlich	05.05.1943	15.03.1992	ICMP	verstorben 19.10.2000
56	F. N.	männlich	13.04.1937	12.05.1992	DCMP	verstorben 21.04.2001
57	M. S.	weiblich	31.05.1933	19.06.1992	DCMP	lebend
58	M. K.	männlich	19.03.1936	29.07.1992	DCMP	verstorben 01.03.2002
59	J. S.	männlich	22.06.1939	02.10.1992	DCMP	<i>Re-HTX 02.10.1992</i>
60	J. S.	männlich	22.06.1939	02.10.1992	GVHR	verstorben? 01.01.2001
61	K. H.	männlich	06.12.1952	29.11.1992	DCMP	lebend
62	K. R.	männlich	20.03.1939	16.02.1993	DCMP	verstorben 25.11.2002
63	J. B.	männlich	19.06.1964	17.05.1993	DCMP	lebend
64	T. H.	weiblich	12.02.1935	06.07.1993	DCMP	lebend
65	J. R.	männlich	26.09.1934	13.07.1993	DCMP	lebend
66	F. H.	männlich	10.02.1942	24.07.1993	DCMP	verstorben 14.10.2002
67	W. B.	männlich	19.11.1942	19.08.1993	KHK	verstorben 20.01.1996
68	A. E.	weiblich	05.09.1936	01.10.1993	RCMP	verstorben 10.11.1993
69	R. S.	männlich	28.03.1934	27.10.1993	DCMP	lebend
70	I. K.	männlich	11.06.1946	30.11.1993	DCMP	lebend
71	R. K.	männlich	23.09.1932	13.12.1993	ICMP	lebend
72	V. B.	weiblich	20.08.1933	22.04.1994	RCMP	verstorben 01.05.1994
73	W. S.	männlich	16.04.1961	07.06.1994	DCMP	verstorben 02.10.2000
74	D. G.	männlich	16.08.1947	27.06.1994	DCMP	lebend
75	D. M.	männlich	06.06.1940	26.07.1994	ICMP	lebend
76	A. B.	männlich	14.10.1944	03.08.1994	DCMP	lebend
77	H. F.	männlich	25.02.1940	19.09.1994	ICMP	lebend
78	G. H.	männlich	08.08.1950	19.11.1994	DCMP	verstorben 23.03.1997
79	C. T.	weiblich	07.12.1949	26.11.1994	DCMP	lebend
80	G. K.	männlich	22.05.1932	05.01.1995	ICMP	lebend
81	M. M.	weiblich	05.03.1939	23.01.1995	ICMP	lebend
82	F. M.	männlich	02.03.1932	01.02.1995	ICMP	verstorben 01.09.1995
83	J. R.	männlich	18.07.1955	27.05.1995	AHF	verstorben 18.06.1995
84	A. F.	männlich	22.10.1977	19.05.1995	DCMP	lebend
85	M. B.	männlich	20.03.1937	11.07.1995	ICMP	<i>Re- HTX 11.07.1995</i>
86	M. B.	männlich	20.03.1937	13.07.1995	LV failure	verstorben 17.08.1995
87	E. R.	männlich	10.08.1946	09.08.1995	ICMP	<i>Re- HTX 09.08.1995</i>
88	E. R.	männlich	10.08.1946	09.08.1995	GVHR	verstorben 12.08.2000
89	M. N.	männlich	15.09.1943	12.10.1995	ICMP	verstorben 30.10.1995
90	M. M.	männlich	20.02.1968	24.10.1995	DCMP	verstorben 24.10.1998
91	M. K.	weiblich	22.04.1941	30.10.1995	DCMP	lebend
92	D. W.	männlich	28.07.1944	14.11.1995	DCMP	lebend
93	J. W.	männlich	06.12.1935	14.01.1996	ICMP	lebend
94	H. M.	männlich	21.12.1942	31.01.1996	DCMP	lebend
95	R. H.	männlich	11.03.1945	09.02.1996	ICMP	lebend
96	K. K.	weiblich	07.04.1971	08.03.1996	DCMP	lebend
97	G. A.	männlich	14.01.1939	09.05.1996	ICMP	lebend
98	A. B.	männlich	26.10.1937	22.05.1996	DCMP	verstorben 03.08.1996
99	K. S.	männlich	22.09.1951	25.09.1996	DCMP	lebend
100	H. E.	männlich	25.08.1945	10.10.1996	DCMP	verstorben 19.02.1997
101	J. Z.	weiblich	17.03.1984	27.10.1996	DCMP	verstorben 09.01.2001
102	S. B.	weiblich	27.02.1946	09.11.1996	DCMP	lebend
103	U. K.	weiblich	11.07.1948	13.12.1996	DCMP	verstorben 09.01.1997
104	M. G.	männlich	26.05.1988	10.01.1997	ICMP	verstorben 30.04.1998
105	F. T.	männlich	29.02.1948	15.01.1997	DCMP	lebend
106	W. K.	männlich	10.12.1952	12.03.1997	DCMP	verstorben 14.02.2002
107	F. F.	männlich	29.05.1938	02.04.1997	TMKI	verstorben 02.04.1997
108	F. G.	männlich	26.08.1936	16.04.1997	DCMP	verstorben 12.10.1997
109	L. K.	männlich	27.12.1949	06.05.1997	RV failure	verstorben 06.05.1997
110	B. S.	weiblich	26.04.1961	20.06.1997	DCMP	lebend
111	H. S.	weiblich	14.11.1941	06.07.1997	DCMP	lebend

112	J. G.	männlich	13.06.1950	19.07.1997	ICMP	verstorben 23.08.1997
113	H. F.	männlich	24.09.1954	21.07.1997	ICMP	lebend
114	N. B.	männlich	31.01.1952	09.09.1997	DCMP	verstorben 16.01.1998
115	R. B.	männlich	27.08.1953	05.11.1997	RCMP	lebend
116	M. U.	männlich	18.07.1957	19.11.1997	DCMP	lebend
117	I. C.	männlich	01.02.1968	11.01.1998	ICMP	verstorben 13.02.1998
118	U. T.	männlich	17.02.1959	31.01.1998	DCMP	verstorben 22.02.1998
119	M. C.	männlich	12.04.1980	31.01.1998	DCMP	lebend
120	M. S.	männlich	19.03.1937	11.02.1998	ICMP	lebend
121	R. A.	weiblich	28.12.1937	27.02.1998	DCMP	verstorben 01.04.1999
122	J. W.	männlich	10.11.1954	23.03.1998	DCMP	lebend
123	R. B.	weiblich	11.07.1938	14.04.1998	DCMP	verstorben 24.04.2000
124	H. P.	männlich	21.09.1945	26.04.1998	DCMP	verstorben 03.09.2000
125	A. S.	männlich	16.03.1951	08.06.1998	DCMP	lebend
126	M. G.	weiblich	13.04.1949	26.06.1998	ICMP	verstorben 17.07.1998
127	E. L.	weiblich	23.12.1938	17.07.1998	DCMP	verstorben 18.07.1998
128	P. S.	männlich	31.05.1955	31.07.1998	ICMP	verstorben 15.08.1998
129	H. G.	männlich	23.04.1935	23.10.1998	ICMP	lebend
130	D. B.	weiblich	25.09.1981	14.11.1998	AHF	verstorben 16.12.1998
131	N. T.	männlich	01.03.1954	21.11.1998	DCMP	verstorben 14.01.2000
132	K. F.	weiblich	19.01.1944	13.02.1999	DCMP	verstorben 25.09.1999
133	C. C.	männlich	06.12.1944	13.03.1999	DCMP	lebend
134	N. H.	männlich	26.08.1931	19.04.1999	DCMP	verstorben 27.05.1999
135	K. S.	männlich	27.02.1945	23.04.1999	ICMP	verstorben 23.04.1999
136	C. B.	männlich	15.09.1984	12.05.1999	DCMP	lebend
137	H. D.	männlich	27.03.1943	20.05.1999	DCMP	lebend
138	J. F.	männlich	24.11.1954	09.06.1999	DCMP	verstorben 16.09.1999
139	H. M.	männlich	17.06.1948	27.06.1999	ICMP	lebend
140	M. W.	männlich	12.12.1945	11.07.1999	ICMP	lebend
141	J. M.	männlich	14.03.1936	16.07.1999	DCMP	<i>Re-HTX 22.07.1999</i>
142	J. M.	männlich	14.03.1936	22.07.1999	RV failure	verstorben 23.07.1999
143	K. N.	männlich	11.11.1942	26.08.1999	DCMP	lebend
144	P. P.	weiblich	04.11.1967	01.09.1999	LV-NPL	lebend
145	J. B.	männlich	06.03.1976	09.12.1999	RCMP	verstorben 14.04.2000
146	S. E.	weiblich	16.06.1966	13.05.2000	DCMP	lebend
147	M. K.	weiblich	17.09.1980	09.06.2000	AHF	verstorben 09.06.2000
148	C. K.	weiblich	05.04.1989	15.06.2000	DCMP	verstorben 19.05.2001
149	K. H.	männlich	25.12.1953	09.07.2000	DCMP	lebend
150	U. W.	männlich	05.09.1942	16.07.2000	DCMP	lebend
151	T. F.	männlich	22.05.1952	28.09.2000	DCMP	lebend
152	B. G.	männlich	05.01.1952	27.11.2000	DCMP	verstorben 10.12.2002
153	G. K.	männlich	24.04.1953	06.01.2001	AHF	lebend
154	P. T.	männlich	26.05.1936	08.01.2001	DCMP	verstorben 28.01.2001
155	R. F.	männlich	07.03.1937	02.02.2001	DCMP	verstorben 17.09.2001
156	A. J.	männlich	03.01.1940	14.02.2001	HCMP	lebend
157	F. H.	männlich	04.11.1955	03.04.2001	DCMP	lebend
158	A. B.	männlich	13.03.1941	07.05.2001	ICMP	lebend
159	F. G.	männlich	05.11.1981	14.08.2001	AHF	verstorben 15.10.2001
160	H. R.	männlich	10.02.1939	19.10.2001	ICMP	lebend
161	S. B.	weiblich	10.05.1981	02.12.2001	DCMP	lebend
162	E. M.	männlich	24.07.1943	28.12.2001	RCMP	verstorben 04.01.2002
163	W. F.	männlich	04.04.1944	23.01.2002	ICMP	lebend
164	S. M.-S.	weiblich	23.11.1965	31.05.2002	DCMP	lebend
165	R. G.	männlich	26.08.1944	27.09.2002	DCMP	lebend
166	F. M.	männlich	17.11.1949	18.01.2003	RCMP	lebend
167	E. N.	weiblich	01.01.1950	29.03.2003	DCMP	lebend
168	B. F.	weiblich	28.03.1980	15.05.2003	DCMP	lebend
169	D. H.	männlich	02.04.1951	09.06.2003	ICMP	lebend
170	G. S.	männlich	24.07.1951	25.07.2003	HCMP	lebend
171	M. F.	männlich	17.05.1978	19.09.2003	AHF	lebend

8.2. Präoperative Voroperationen/Bridging-Verfahren

	Herzchirurgische Voroperation u./o. Einsatz eines Überbrückungssystems („bridge-to-transplant“) {Patient bzw. HTx-Nr.}	HU/SUR
DCMP-Gruppe	Mitralklappenersatz mit Björk-Shiley-Prothese auf dem Boden eines rheumatischen Mitralklappenverschlusses und De Vega-Plastik der Trikuspidalklappe (DHM 07/1985) {54}	nein
	Zweimaliger Aortenklappenersatz (01/1990 Björk-Shiley, 06/1981 durch Bioprothese, Klinikum der Universität Erlangen-Nürnberg) {61}	nein
	Aortenklappenersatz (Björk Shiley, Zentralklinik Bad Berka 07/1989) {62}	nein
	Aortenklappenersatz wegen Aortenstenose (Björk Shiley Disk-Prothese, DHM 1975) {105}	nein
	Aortenklappenreersatz 1992 wegen Malfunktion einer 1978 implantierten Bioklappe (Marseille/Frankreich) {133}	nein
	Z. n. Aortenklappen-/Aorta-ascend.-Ersatz mit BS-Conduit-31 wegen Aorteninsuffizienz III° mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bei V. a. Marfan-Syndrom (1983), AICD-Implantation 12/1999 {149}	nein
ICMP-Gruppe	Arnulfsche OP (04/1978, Universität Münster) {3}	nein
	Z. n. einmaliger Aortocoronarer-Venenbypass-Operation (ACVB-OP) {18, 20, 35, 41, 71, 75, 93, 126, 129, 139, 158}	ja {75}
	Z. n. zweimaliger ACVB-OP (3fach ACVB 06/1989, Salzburg; 2fach ACVB 10/1993, Salzburg) {89}	nein
	Z. n. Bypass-OP mit IMA zur LAD und ACVB zum RCX (08.11.1995, DHM), Z. n. Pericardiotomie (11.11.1995) {95}	ja
	ACVB-OP und Aneurysmektomie {19, 21, 27, 82}	ja {82}
	1fach-ACVB (11/1987, Bad Krozingen), IABP-Implantation (Frühjahr 1988 Klinikum rechts der Isar) {24}	nein
	Implantation LV-Assist-Device (Novacor, DHM 22.02.1999); Rethorakotomie und Revision der Aggregattasche, Blutstillung (DHM, 02.03.1999) {135}	ja
„Sonstige“-Gruppe	Mitralklappenkommissurotomie 05/1964 auf dem Boden eines rheumatischen Mehrklappenverschlusses, Mitralklappen-/Trikuspidalklappenersatz 04/1974, Z. n. Lungenbiopsie u. intraoperativer Druckmessung DHM 08/1986 {16}	nein
	Z. n. zweimaliger lebensbedrohlicher Abstoßung nach HTx (DHM 09.01.1989) {30}	nein
	Z. n. HTx und Implantation eines BIVAD (Abiomed BSV 5000 am 02.10.1992, DHM) {60}	ja
	Z. n. 5fach-ACVB (1986, Klinikum d. Universität Erlangen-Nürnberg) & 3fach-ACVB mit Denervierung nach Arnulf (DHM 1991) {67}	nein
	Perikardektomie (DHM 05/1985) {72}	nein
	Z. n. HTx und Implantation eines LVAD (Abiomed am 11.07.1995, DHM) {86}	ja
	Z. n. HTx und Implantation eines BIVAD (Abiomed BSV 5000 am 06.08.1995, DHM) {88}	ja
	Z. n. HTx (Nr. 19) am 23.01.1987 (DHM) {107}	nein
	Z. n. ACVB (06/1987, Bad Neustadt), Z. n. ACVB mit RVAD-Implantation (Abiomed am 29.04.1997, DHM) {109}	ja
	Mitralklappenplastik wegen Mitralklappeninsuffizienz 1985, Probethorakotomie 1997 {115}	nein
	BAS (10/1981), Senning-OP, VSD-Direktverschluß, Resektion LVOTO (02/1982, DHM), Re-OP (07/1997, DHM) mit Beseitigung einer pulmonalvenösen Obstruktion, Trikuspidalklappenplastik, Pulmonalarterienbanding {130}	nein
	Z. n. HTx und Implantation eines Abiomed-Rechts-Unterstützung (RVAD) & IABP (16.07.1999, DHM) {142}	ja
	Z. n. explorativer Thorakotomie und Lipom-Teilresektion linker Ventrikel zur histologischen Sicherung (DHM, 06/1998) {144}	nein
	Z. n. ap-Shunt (07.08.1985), Z. n. Perikardektomie bei V. a. Perikarditis constrictiva (03.11.1995, DHM), Z. n. Ligatur des Pulmonalarterienhauptstammes & Trikuspidalklappen-De-Vega-Anuloplastik (28.03.2000, DHM) {147}	ja
	Z. n. Resektion einer Coarctation der Aorta mit Anlage einer End-zu-End-Anastomose und Ligation eines Ductus arteriosus apertus (5. postnataler Tag); kongenitaler AV-Block III°, SM-Implantation; Z. n. prothetischem Klappenersatz (ATS #31) in funktioneller Mitralklappenposition sowie Patchverschluß eines ASD und Pulmonalklappenplastik (funktionelle Aortenposition) 02/1997; Z. n. IABP-Implant. (20.05.2001, DHM) {159}	nein
	Z. n. AKE bei Aortenstenose 1977, Z. n. Perikardektomie 1995 bei Perikarditis constrictiva {162}	nein
	20.05.1978 Koarktation-Resektion und End-zu-End-Anastomose, Ligatur und Durchtrennung des Ductus, 08.07.1978 Banding der A. pulmonalis, 04.10.1979 Vorhofumlagerung nach Mustard, Verschluß des VSD u. Debanding, 12.06.2001 Wechsel des Mustard-Baffle-Patches und TK-Ersatz, Implantation eines DDDR-SM-Systems bei Sick-Sinus-Syndrom {171}	ja

8.3. Todesursachen der Patienten der IPO-Gruppe V

HTx-Nr.	Abschlussbefund	Todesursache	Obduktion?	Überlebenszeit [d]
3	Versagen der zentralen Regulation mit Einklemmung u. hämorrhagischer Infarzierung von Brücke und Mittelhirn bei metastatischer Soorsepsis (u. a. Myokard); keine Abstoßungsreaktion!	Infektion (Candida)	Ja	33
4	Todesursache Herzversagen, evtl. Elektrolytentgleisung infolge Dialysebehandlung (?) (...), keine Abstoßungsreaktion, Reizleitungssystem histologisch unauffällig.	Herzversagen	Ja	5
8	(...) rechtsseitiges Herzversagen bei geringgradig vorgeschädigtem Spenderherzen und erhöhtem intrapulmonalem Druck.	Herzversagen	Ja	7
20	Herz-/Kreislaufversagen (nach AV-Blockierung).	Herzversagen	Nein	3
25	Herzkreislaufversagen bei degenerativer Myocardverfettung, Herdpneumonien und akuter Pankreatitis.	Infektion/ Herzversagen (Erreger unbek.)	Ja	18
44	Therapieresistente Rechtsherzinsuffizienz infolge fixierter pulmonaler Widerstandserhöhung.	Herzversagen	Nein	10
72	(...) prolongiertes Transplantatversagen bzw. eine Abstoßungsreaktion.	Abstoßungsreaktion	Nein	9
98	Multiorganversagen bei hämatogener und lokaler Sepsis des Mediastinums und Pleuren beidseits.	Infektion (Staph. aureus)	Nein	73
107	Generalisierter, früher Ischämieschaden d. Herzens (OP-Zeit? Ischämiezeit?).	Herzversagen	Ja	0
109	Spenderherz zu groß; auf ICU dann Versagen der Pumpfunktion.	Herzversagen	Nein	0
118	(...) fulminant verlaufenden Sepsis.	Infektion (Erreger unbek.)	Nein	22
126	Akute CMV-Reinfektion.	Infektion (CMV)	Nein	21
127	General ischemic failure in relation to reanimation and high arterenol-dose of donor?! (Kein Graftversagen)	Herzversagen	Nein	1
128	Therapieresistentes Herz-/Kreislaufversagen bei septischen Multiorganversagen.	Infektion (Erreger unbek.)	Nein	15
130	Herzversagen bei akuter zellulärer Transplantatabstoßung Grad 3A nach ISHT.	Abstoßungsreaktion	Ja	32
134	Niereninsuffizienz, akute untere GI-Blutung mit V. a. Dünndarmblutungsquelle, Aspirationspneumonie.	Infektion/MOV? (Erreger unbek.)	Nein	38
135	Tod im septischen Multiorganversagen (Anm.: Infektion bestand bereits präop.!).	Infektion (Erreger unbek.)	Nein	0
138	Biventrikulären Insuffizienz. Eine akute Abstoßungsreaktion konnte ausgeschlossen werden (...).	Herzversagen	Ja	7
142	Elektromechanische Entkopplung; keinerlei Anhalt für eine Abstoßungsreaktion oder Myokarditis. Keine Gefäßveränderungen, keine Thrombosen.	Herzversagen	Ja	1
145	Multiorganversagen	MOV	Nein	126
147	Herzversagen bei akuter zellulärer Transplantatabstoßung.	Abstoßungsreaktion	Nein	0
154	Zeichen der Sepsis, pseudomembranöse Colitis des gesamten Colons, nekrotisierende Pankreatitis.	Infektion (Proteus mirabilis)	nein	20
162	Rechtsventrikuläres Versagen bei V. a. relative pulmonale Hypertonie bei bestehenden Pulmonalsklerosierungen sowie bei längerer Ischämiezeit erschwerte Erholung des rechten Ventrikels.	Herzversagen	ja	7

8.4. Internetlinks

- Collaborativ Transplant Study (CTS), Universität Heidelberg, Deutschland
<http://www.ctstransplant.org>

- Deutsches Herzzentrum München, Deutschland
<http://www.dhm.mhn.de>

- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO), Neu Isenburg, Deutschland
<http://www.dso.de>

- Deutsche Transplantationsgesellschaft e. V. (DTG), Deutschland
<http://www.d-t-g-online.de>

- Eurotransplant International Foundation, Leiden, Niederlande
<http://www.eurotransplant.nl>

- International Society for Heart and Lung Transplantation, Addison, TX/USA
<http://www.ishlt.org>

- National Library of Medicine (PubMed-database), Bethesda, MD/USA
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

9. Danksagung

- Ich danke Herrn **Prof. Dr. med. Rüdiger Lange**, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit sowie Herrn **Prof. Dr. med. Klaus Holper**, stellvertretender Direktor der Klinik, für die freundliche Überlassung des Themas.
- Desweiteren möchte ich mich besonders bei Herrn **Dr. med. univ. Matthias Overbeck**, Oberarzt an der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, für die hervorragende Betreuung und die tatkräftige Unterstützung bedanken.
- Mein Dank gilt auch Herrn **Dr. med. Detlev Bösebeck**, Geschäftsführender Arzt der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) in München, sowie Frau **Christel Schulz** (†), Frau Keul und Frau Lusinska vom Transplantationszentrum München der DSO für die große Hilfsbereitschaft.
- Herrn **Prof. Dr. med. Bernhard Permanetter**, Chefarzt der Abteilung für Kardiologie und Herztransplantationsnachsorge der Kreisklinik Fürstfeldbruck, Dank für die Unterstützung bei der Erfassung der Nachsorgeuntersuchungen.
- Herrn **Dr. med. Rainer Haseneder**, Herrn **Dr. med. Florian Castrop** und Herrn **Dr. med. Ulrich Gamringer** ein herzlicher Dank für die wertvolle Hilfe bei allen EDV-Problemen.
- Ein besonderer Dank meinen Eltern, **Dres. med. Setiati und Gerd Beierlein**, die mir ein schönes und sorgenfreies Medizinstudium ermöglichten.
- Und v. a. danke ich meiner geliebten Ehefrau **Lisa Beierlein** für ihre unendliche Geduld und Unterstützung während dieser ganzen Zeit.