

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I-Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck**

**Der Einfluss der Immunsuppression auf den
funktionellen und morphologischen Koronarstatus
nach orthotoper Herztransplantation**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**vorgelegt von Paraskevi Petrakopoulou
aus Komotini, Griechenland**

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichtserstatter:

PD Dr. med. M. Weis

Mitberichtserstatter:

**Prof. Dr. med. J. Eberle
Prof. Dr. med. K. Theisen**

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:**

Dr. med. M. Muscholl

Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

17.03.2005

INHALTSVERZEICHNIS:

1. Einleitung

| | |
|--|----|
| 1.1 Hintergrund | 5 |
| 1.2 Pathogenese der Transplantatvaskulopathie | 6 |
| 1.3 Diagnostik der Transplantatvaskulopathie | 8 |
| 1.4 Immunsuppression und Transplantatvaskulopathie | 10 |
| 1.5 Endothelin-1 | 12 |
| 1.6 Hypothese und Fragestellungen | 14 |

2. Patienten und Methoden

| | |
|--|----|
| 2.1 Patienten | 15 |
| 2.2 Methoden | 17 |
| 2.2.1 <i>Testsubstanzen</i> | 17 |
| 2.2.2 <i>Quantitative Koronarangiographie</i> | 19 |
| 2.2.3 <i>Koronarflussgeschwindigkeit, Koronarflussreserve und Bestimmung der absoluten Durchflussmenge</i> | 19 |
| 2.2.4 <i>Intravaskulärer Ultraschall</i> | 21 |
| 2.2.5 <i>Bestimmung von Endothelin-1</i> | 22 |
| 2.3 Studienprotokoll | 23 |
| 2.4 Statistik | 26 |

3. Ergebnisse

| | |
|---|----|
| 3.1 Allgemeine Patienten-Charakteristika | 27 |
| 3.2 Mikrozirkulation | 29 |
| 3.2.1 <i>Messungen der koronaren Flussgeschwindigkeit in Ruhe</i> | 29 |
| 3.2.2 <i>Endothelunabhängige Vasomotorik</i> | 30 |
| 3.2.3 <i>Endothelabhängige Vasomotorik</i> | 33 |
| 3.3 Epikardiale Leitungsgefäße | 36 |
| 3.3.1 <i>Messungen der Gefäßweite in Ruhe</i> | 38 |
| 3.3.2 <i>Endothelunabhängige Reaktion</i> | 37 |
| 3.3.3 <i>Endothelabhängige Reaktion</i> | 40 |
| 3.4 Intravaskulärer Ultraschall | |
| 3.4.1 <i>Mittlere Intima-, Gefäß- und Lumenfläche</i> | 43 |

| | |
|--|----|
| <u>4. Diskussion</u> | |
| 4.1 Funktionelle Koronarveränderungen | 48 |
| 4.1.1 <i>Endothelabhängige Änderung</i> | 48 |
| 4.1.2 <i>Endothelunabhängige Änderung</i> | 51 |
| 4.2 Strukturelle Koronargefäßveränderung | 52 |
| 4.3 Vaskuläres Remodeling | 54 |
| 4.4 Calcineurin-Inhibierung, TGF- β und Thrombozytenaktivität | 55 |
| 4.5 Immunsuppressive Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Sirolimus | 56 |
| 4.6 Studienlimitationen | 57 |
| | |
| <u>5. Zusammenfassung</u> | 58 |
| | |
| <u>6. Abkürzungsverzeichnis</u> | 60 |
| | |
| <u>7. Literaturverzeichnis</u> | 62 |

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Nach Ausschöpfung aller pharmakologischen und interventionellen Therapieansätze hat sich die Herztransplantation in den letzten dreißig Jahren zu einer etablierten Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Nach dem Verzeichnis der Gesellschaft für Herz und Lungentransplantation wurden inzwischen weltweit über 73000 Herzen transplantiert.⁽²⁷⁾

Hauptkomplikationen in der Frühphase nach der Transplantation sind Infektionen und Abstoßungsreaktionen. Das Risiko einer akuten Abstoßung ist in den ersten drei Monaten nach der Operation am größten. Die Entwicklung einer chronischen Abstoßungsreaktion in Form der Transplantatvaskulopathie (**TVP**), einer akzelerierten Koronarsklerose, stellt zurzeit die Hauptursache für die späte Morbidität und Mortalität nach einer orthotopen Herztransplantation dar.^(54,10) Die Prävalenz der TVP beträgt, gesichert durch jährliche Koronarangiographien nach der Herztransplantation, 10-15% im ersten Jahr, 15-25% im zweiten Jahr und 35-50% im fünften Jahr.⁽⁶¹⁾

Die TVP ist eine besondere Form der koronaren Herzerkrankung, welche die epikardialen, myokardialen und mikrovaskulären Arterien und Venen des Spenderorgans befällt. Es handelt sich um eine Kombination von spenderübertragener Atherosklerose und de novo entstandenen Läsionen nach der Transplantation.⁽³³⁾ In der frühen Phase ist die TVP durch eine koronare Intimaproliferation charakterisiert und manifestiert sich später als Stenosierung der epikardialen und mikrovaskulären Gefäße.⁽⁴⁾ Die rasch fortschreitenden koronarsklerotischen Veränderungen führen zu Gefäßverengungen bzw. Verschlüssen, welche durch das funktionell denervierte Herz von den Patienten nicht im Sinne einer Angina pectoris-Symptomatik verspürt werden. Die erste klinische Manifestation der Vaskulopathie ist oftmals eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz, Arrhythmien oder der plötzlicher Herztod durch Ischämie.⁽⁶⁴⁾ Die rechtzeitige Diagnose der TVP wird erschwert durch (1) den Mangel einer typischen Angina pectoris Symptomatik im denervierten Spenderorgan, (2) eine geringe Sensitivität der Koronarangiographie, (3) die Beteiligung kleiner intramyokardialer Gefäße und (4) das Auftreten von funktionellen Koronarveränderungen unabhängig von morphologischen Veränderungen.⁽⁶⁵⁾

Aufgrund entscheidbarer histopathologischen Unterschiede lässt sich die TVP von der konventionellen Arteriosklerose abgrenzen (**Tab. 1**).

| | TVP | Arteriosklerose |
|-------------------------------------|---|---|
| Angiographische Lokalisation | diffus, proximal+distal; Seitenäste mitbetroffen | eher fokal, proximal betont; Seitenäste eher verschont |
| Intimaproliferation | exzentrisch & konzentrisch | häufiger exzentrisch |
| Kalziumablagerung | selten | häufig |
| Elastica interna | intakt | zerstört |
| Inflammation | häufig | selten |
| Dauer der Entwicklung | Monate | Jahre |

Tab. 1: Koronare Arteriosklerose versus TVP (abgeändert nach Billingham⁽⁴⁾). Die Tabelle gibt einen Überblick über histopathologische Unterschiede zwischen koronarer Arteriosklerose und TVP.

1.2 Pathogenese der TVP

Trotz zahlreicher Studien bleibt die Pathogenese der TVP immer noch relativ unklar. Da selektiv nur das Gefäßsystem des Spenderorgans betroffen ist, ist eine allogenen-abhängige Genese wahrscheinlich (**Abb.1**).^(45,1) Das koronare Endothel ist als Antigen-präsentierende Zellschicht in der Entstehung der TVP von großer Bedeutung. Gleichzeitig ist das Endothel das Effektororgan der stimulierten T-Lymphozyten und aktivierten Monozyten.⁽⁶³⁾ Die Endothelaktivierung verstärkt die inflammatorische Antwort und vermittelt die Invasion von Dendritischen Zellen und Leukozyten. Das resultierende Netzwerk von Dendritischen Zellen, Makrophagen, Leukozyten, Endothel- und glatten Muskelzellen produziert eine Vielzahl von Zytokinen: u.a. Interleukin-1, -2, -6 und Tumornekrosefaktor (**TNF**). Diese Zytokine, zusammen mit verschiedenen Wachstumsfaktoren, stimulieren die Bildung von Bindegewebsproteinen und die Migration von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand.⁽⁶⁴⁾ Die Neointimabildung nach Herztransplantation kann offensichtlich auch durch Empfängerzellen (zirkulierenden Vorläuferzellen) verstärkt werden.⁽⁵⁶⁾

Neben alloimmun-abhängigen Faktoren sind nicht-allogenabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression der TVP relevant. Escobar et al.⁽¹²⁾ konnten mit Hilfe des sensitiven intravaskulären Ultraschalls darstellen, dass Cholesterin-, LDL-Cholesterin-, Triglyzeridblutwerte und Spenderalter sowie die Zeit nach der Transplantation unabhängige zusätzliche Prädiktoren des Schweregrads der Vaskulopathie sind. Dieses Ergebnis konnte durch Pethig et al.⁽⁵⁰⁾ bestätigt werden, wobei der LDL-Cholesterin-Spiegel scheinbar am engsten mit einer wesentlichen Progression der Vaskulopathie korreliert. Weitere, die TVP beeinflussende Faktoren sind: Geschlecht, arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes und Spender-Charakteristika sowie eine Cytomegalie-Virus-Infektion (**CMV**).⁽³⁹⁾

Unabhängig von den zur Endothelaktivierung führenden Faktoren, bezieht sich die Kaskade der darauffolgenden Ereignisse auf unspezifische „response to injury“ Mechanismen.⁽²⁴⁾

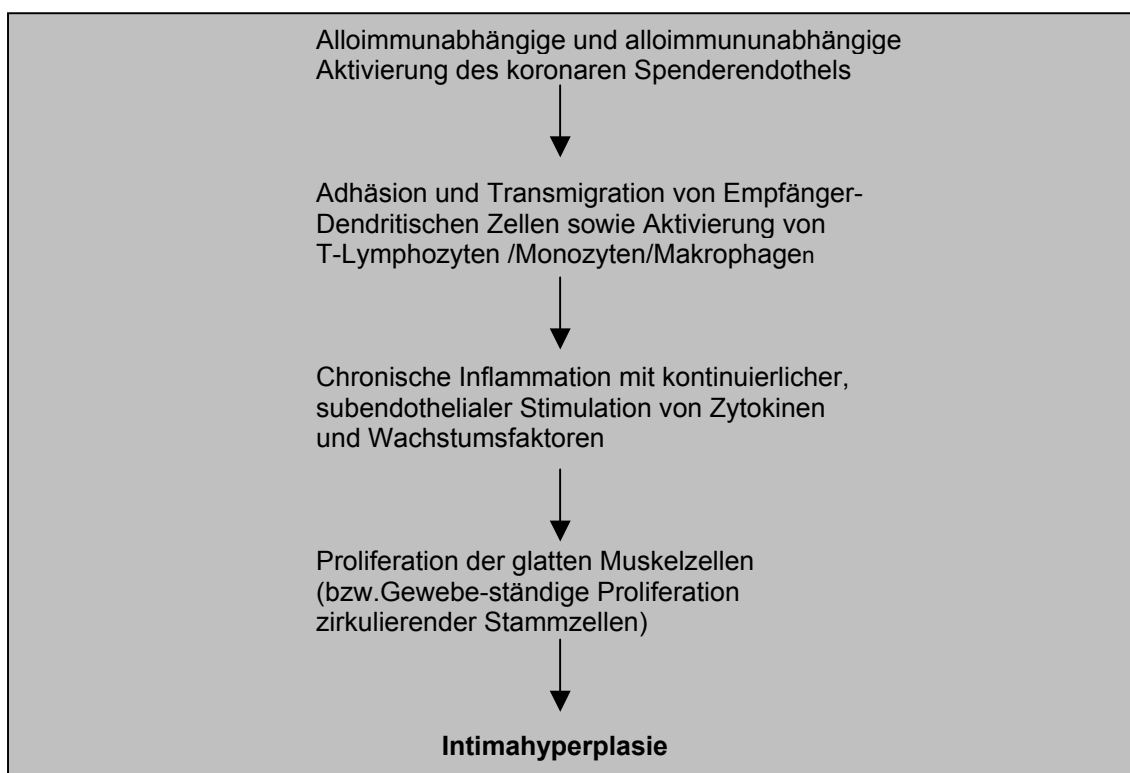


Abb. 1: Immunologische Reaktionen im Rahmen der TVP-Entstehung. Dendritische Zellen, T-Lymphozyten und Monozyten migrieren, mit Hilfe von endothelialen Adhäsionsmolekülen, in die subendotheliale Schicht. Dort stimulieren sie verschiedene Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die zur Progredienz der Vaskulopathie beitragen.

1.3 Diagnostik der TVP

Angiographisch sind die typischen Veränderungen der TVP durch die diffuse Arteriopathie erst im fortgeschrittenem Stadium zu erkennen. Eine weit höhere Sensitivität für morphologischen Veränderungen kann mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) erreicht werden.⁽³⁶⁾

Pethig et al.⁽⁵⁰⁾ konnten mit Hilfe des IVUS nachweisen, dass die Progression der TVP durch einen kontinuierlichen Anstieg der Intimahyperplasie charakterisiert ist. Die stärkste Zunahme der Intimaverdickung findet sich im ersten Jahr nach Transplantation, im weiteren Verlauf kommt es zu einer langsam progredienten koronaren Intimaverdickung.⁽⁴⁶⁾ Der Grad der Lumenverengung wird jedoch nicht nur vom Anstieg der Intimafläche sondern insbesondere auch vom Prozess des koronaren Remodelings beeinflusst.

Die Pathobiologie des koronaren Gefäßremodelings im Rahmen der TVP ist noch unklar.^(5,32) Remodeling kann, als Antwort auf die lokale Plaqueakkumulation, in Form von kompensatorischer Gefäßerweiterung (positives Remodeling) und/oder fokaler Gefäßkontraktion (negatives Remodeling), entstehen. Die Versuche von Glacov et al. ergaben 1987 folgenden Vorschlag: in der nativen Koronararteriosklerose können die Gefäße sich erweitern, wenn die Plaque-Fläche bis zu einem bestimmten Stenosegrad ansteigt. In Gefäßen mit späterer Verminderung des vaskulären Lumens, konnte eine signifikante Assoziation von Arterien-Größe und Plaque-Fläche dargestellt werden.⁽²¹⁾

Eine IVUS-Studie in de novo atherosklerotischen Koronararterien von Gerber et al.⁽¹⁸⁾ konnte die initiale These von Glacov et al.⁽²¹⁾ bestätigen. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Stenose der linken Koronararterie von <40%, die Lumenfläche nicht signifikant kleiner ist als bei Patienten ohne Plaque der linken Koronararterie. Demgegenüber kam es ab einem Stenosegrad von >40% zu einer signifikanten Abnahme der Lumenfläche. Diese Daten zeigen, dass ein kompensatorisches vaskuläres Remodeling in frühen Läsionen die Lumengröße bewahren kann. Falls das Plaqueswachstum fortschreitet und somit mehr als 40% der Schnittfläche einnimmt, versagt dieser kompensatorische Mechanismus und die Lumenfläche nimmt im weiteren deutlich ab.

In den frühen Stadien der koronaren Plaqueentwicklung wird somit das Remodeling als ein wichtiger adaptiver Prozess erkannt, der einen konstanten Blutfluss ins Myokard

aufrechthält. Neben der kompensatorischen Erweiterung zeigen sich jedoch auch vasokonstriktive Veränderungen, ein zweiter wichtiger Mechanismus des Remodelings.^(48,42) Der pathophysiologische Hintergrund des negativen Remodelings ist unklar. Ein möglicher Grund für das negative Remodeling ist der Anstieg an lokalen Scherkräften, Vasokonstriktoren und inflammatorischen Prozessen.⁽¹⁹⁾ Die pathophysiologischen Zusammenhänge des koronaren Remodelings im Rahmen der TVP sind weitgehend unbekannt.⁽²⁰⁾

Neben der rein morphologischen Betrachtungsweise des Koronargefäßsystems sind zunehmend auch funktionelle Aspekte in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Endotheliale Funktionsstörungen können den strukturellen Manifestationen der koronaren Arteriosklerose vorausgehen und sind offensichtlich auch von pathogenetischer Relevanz.⁽⁷⁰⁾ Das Endothel stellt ein zentrales Organ dar, welches nicht nur als dünne Zellschicht eine Barrierefunktion zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand übernimmt, sondern auch wesentliche parakrine Funktionen ausübt. Das Endothel reguliert den Gefäßtonus durch Freisetzung u.a. von Stickstoffmonoxid (**NO**), Endothelium-Derived-Hyperpolarizing-Factor (**EDHF**), Prostazyklin und Endothelin. Die Freisetzung von NO aus dem Endothel ist der entscheidende Wirkmechanismus verschiedener gefäßrelaxierender Substanzen wie Acetylcholin (**ACH**), Histamin und Substanz P. Die Entdeckung der zentralen Rolle des Endothels für die Regulation der Myokarddurchblutung wurde 1980 von Furchgott und Zawadski⁽¹⁷⁾ eingeleitet, als sie zeigen konnten, dass ACH bei geschädigtem Endothel zu einer arteriellen Vasokonstriktion anstatt Vasodilatation führt. Nach der Herztransplantation ist die Fähigkeit der epikardialen Koronararterien zur Dilatation auf ACH-Gabe mehrheitlich bereits ein Jahr nach Transplantation abgeschwächt.⁽¹³⁾ Zur Charakterisierung dieser Regulationsmechanismen auch in der Mikrozirkulation stehen heutzutage invasive Methoden zur intrakoronaren Flussmessung zur Verfügung, die eine direkte Beurteilung der physiologischen Effekte pharmakologischer Testsubstanzen erlauben.

1.4 Immunsuppression und TVP

Während die Bekämpfung der akuten Abstoßungsepisoden mit Hilfe neuerer immunsuppressiver Therapieregime sehr erfolgreich ist, sind Behandlungsformen für die chronische Abstoßung nur beschränkt verfügbar. In letzter Zeit berichten mehrere Arbeitsgruppen über den Verzicht von Steroiden bei Langzeittransplantatierten. Als Standardimmunsuppression gelten derzeit Cyclosporin A (**CYA**) oder Tacrolimus (**TAC**) in Kombination mit Azathioprin (**AZA**) oder Mycophenolat Mofetil (**MMF**). Typische Nebenwirkungen der Immunsuppressiva sind metabolische Aberrationen wie Hypertonus, Dyslipidämie, Glucoseintoleranz.⁽¹⁴⁾

Cyclosporin und TAC sind Calcineurin-Inhibitoren welche mittels Hemmung der aktivierten T-Helferzellen die Produktion und Sekretion von verschiedenen Zytokinen, wie z.B. Interleukin-2, Interleukin-3, Interleukin-6, Interferon- γ und anderen Lymphokinen unterdrücken (**Abb. 2**). Dies führt zu einer indirekten Hemmung der Produktion, Differenzierung und Funktion verschiedener, an der Immunantwort beteiligter Zellen (Dendritische Zellen, B-Lymphozyten, Mastzellen, Granulozyten, Killerzellen, Makrophagen).

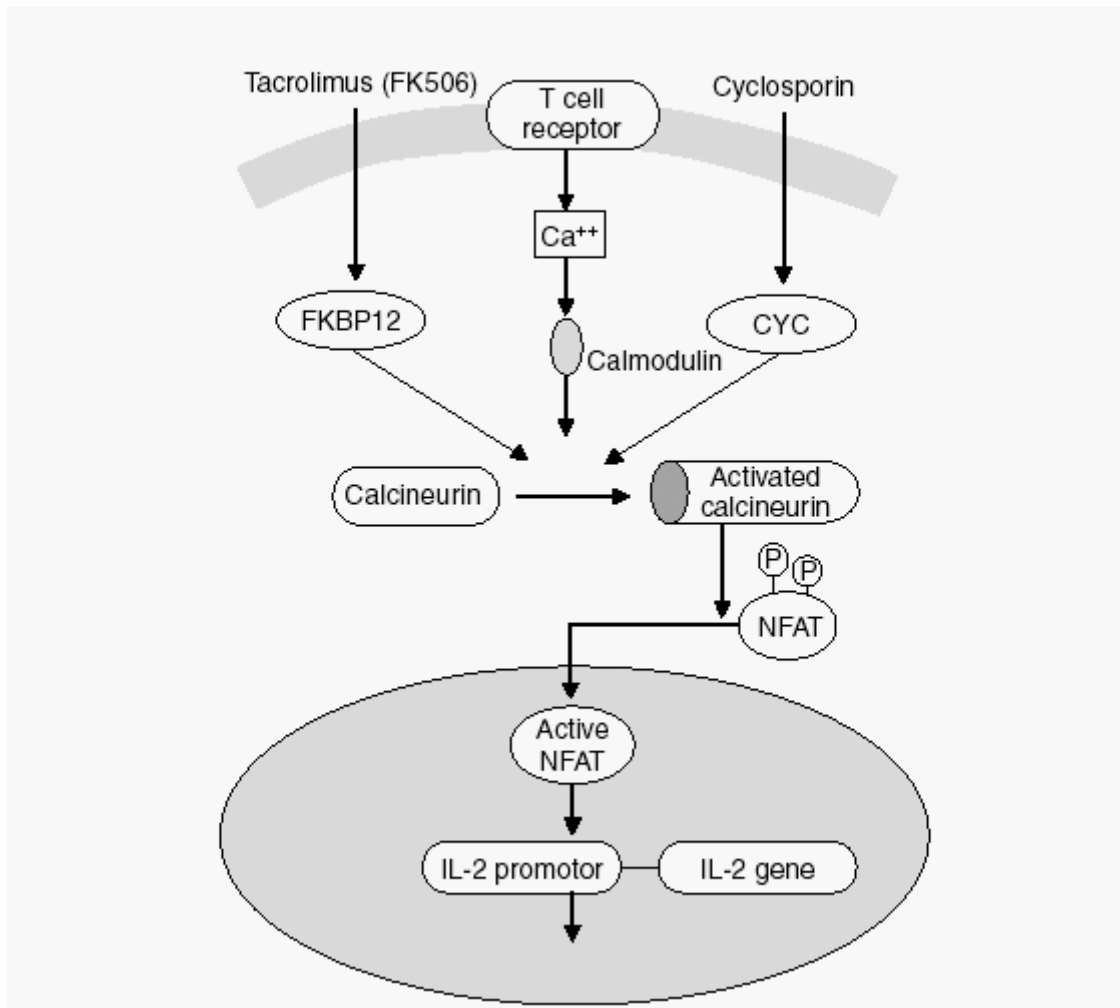


Abb. 2: Immunophilin-vermittelte Inhibition der T-Zell-Aktivierung. Die Stimulation des T-Zelle-Rezeptor-Komplexes führt zu Inositol 1,4,5-Triphosphat-vermitteltem Anstieg des intrazellulären Calcium-Spiegels und damit zur Interleukin (IL-2) Gen-Transkription. Tacrolimus (FK506) und Cyclosporin inhibieren diesen Prozess indem sie sich an den respektiven Immunophilinen, FKBP12 und Cyclophilin binden, und blockieren so die Calcium-Calmodulin-Proteinphosphatase, Calcineurin.

CYC: Cyclosporin, FK506: Tacrolimus, FKBP: FK506 binding protein, NFAT: Zellkernfaktor der aktivierten T-Zellen

In vitro und in vivo Studien konnten zeigen, dass die immunsuppressive Wirkung von TAC 10–100fach effektiver ist als die von CYA. TAC kann im Gegensatz zu CYA weitere zelluläre Aktivierungen hemmen, so z.B. die Aktivierung der NO-Synthase und Apoptose-Induktion und vermag die Wirkung von Kortikoiden auf diese Prozesse steigern.⁽⁵⁵⁾

Obwohl TAC und CYA als Basisimmunsuppressiva die Inzidenz der akuten Abstoßungsreaktion deutlich vermindern, bleibt die Inzidenz und Prävalenz der TVP erhöht.⁽⁴⁰⁾ Pham et al.⁽⁵²⁾ haben erstmals in einer klinischen Studie die Wirkung von TAC

und CYA bei Herztransplantierten Patienten im Langzeitverlauf verglichen. Die 1-Jahr-Überlebensrate war in den beiden immunsuppressiven Gruppen ähnlich, jedoch hatten Patienten mit TAC signifikant seltener akute und refraktäre Abstoßungsepisoden.

Unklar bleibt die Bedeutung der derzeitigen Langzeitimmunsuppression für die TVP. Das ideale Immunsuppressivum solle, neben Verhinderung der akuten Abstoßung, durch Endothelprotektion und Hemmung der Intimaproliferation, die chronische Abstoßung vermindern und gleichzeitig frei von metabolischen Nebenwirkungen sein.⁽⁶⁰⁾

1.5 Endothelin-1

Endothelin (**ET**) ist ein Peptid, das von zahlreichen Gewebezellen u.a. von Endothelzellen, Epithelzellen, Endothelzellen der Nierenglomeruli, Makrophagen, Monozyten und vaskulären glatten Muskelzellen produziert wird. Es handelt sich um einen höchst wirksamen endogenen Vasokonstriktor mit zusätzlichen mitogenen Eigenschaften.

Endothelin-1 (**ET-1**) ist die bis jetzt am besten charakterisierte der 3 Endothelin-Isoformen. ET-1 wird primär aus den Endothelzellen, durch ihre Schädigung z. B. in den frühen Atherosklerose-Stadien, freigesetzt. Die ET-1-Freisetzung kann durch Thrombin, Zytokine, freie Sauerstoffradikale und auf das Endothel wirkende Scherkräfte stimuliert werden. Das aus dem intaktem Endothel freigesetzte Stickstoffmonoxid (**NO**) verhindert die ET-1-Freisetzung und Neointima-Bildung. Die Tatsache, dass Makrophagen und Monozyten Endothelin produzieren und freisetzen, lässt vermuten, dass ET-1 zusätzlich eine wichtige Rolle bei inflammatorischen Prozessen spielt. ET-1 kann in die Blutbahn diffundieren und zirkulieren, um schließlich an spezifischen Oberfläche-Zellrezeptoren (ET-A- und ET-B-Rezeptor) zu binden (**Abb. 3**). ET-A-Rezeptoren werden z. B. auf den glatten Gefäßmuskelzellen gefunden. Durch ET-1-Bindung kommt es zur Kontraktion der Muskelzellen und zur Vasokonstriktion. Gleichzeitig kommt es zur Expression und Freisetzung von Faktoren, die zur Proliferation der glatten Muskelzellen und Intimahyperplasie führen.⁽⁷⁾ Frühere Studien unserer Arbeitsgruppe zeigten erhöhte Konzentrationen von zirkulierendem ET-1 in transplantierten Patienten, verglichen mit einem Normalkollektiv. Auch bei Patienten im frühen Stadium der nativen Atherosklerose zeigten sich erhöhte ET-1 Konzentrationen.^(22,66) Daher ist zu vermuten, dass ET-1 ein

Modulator der koronaren vaskulären Reaktivität und ein Mediator von frühen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen darstellt.

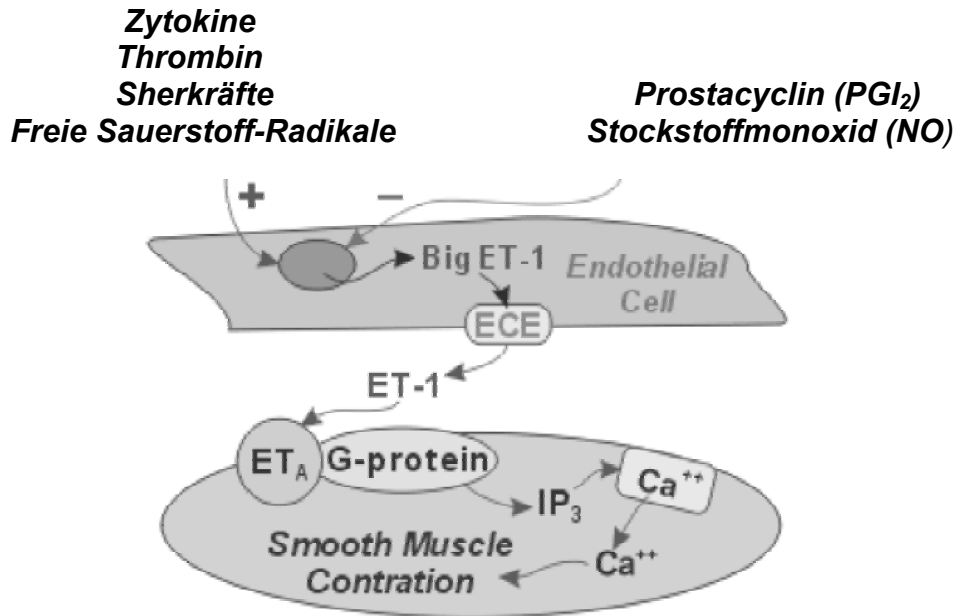


Abb. 3: Endothelin-1 (ET-1) wird primär vom vaskulären Endothel freigesetzt. Aus dem Endothelin- Vorläufer (prepro-ET bzw. Big-ET-1) entsteht mit Hilfe des Endothelin-Converting-Enzyms (ECE), das sich auf der Endothelzellmembran befindet, ET-1. ET-1 diffundiert anschließend in die Blutbahn und bindet an ET_A Rezeptoren der glatten Muskelzellen, führt damit zur Mobilisierung des intrazellulären Kalziums und zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen. (R. Klabunde PhD, Ohio University, USA)

1.6 Hypothese und Fragestellungen

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass die immunsuppressive Therapie eine pathophysiologische Bedeutung für die Entwicklung der TVP hat und dass CYA und TAC unterschiedliche Auswirkungen auf funktionelle und morphologische Koronarveränderungen nach Herztransplantation aufweisen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von zwei unterschiedlichen immunsuppressiven Regimen auf den morphologischen und funktionellen Koronarstatus zu untersuchen. Im Rahmen einer randomisierten und prospektiven Studie untersuchten wir die Veränderung des Koronarstatus bei 44 Patienten im ersten Jahr nach der Herztransplantation. Verglichen wurde eine Patientengruppe unter MMF+TAC-Immunsuppression, mit einer Gruppe unter MMF+CYA. In der frühen postoperativen Phase, bis zu 6 Monaten, wurde zusätzlich Methylprednisolon bzw. Prednisolon verabreicht. In beiden Gruppen wurde die epikardiale und mikrovaskuläre Endothel- und glatte Muskelzellfunktion, sowie die koronare Intimahyperplasie und der zirkulierende Endothelin-Spiegel 1 Monat und 1 Jahr nach der Herztransplantation bestimmt. Es sollte ermittelt werden, ob das Ausmaß der funktionellen und strukturellen Gefäßveränderungen nach der Transplantation bzw. die Progression derselben zwischen mit CYA- und TAC-behandelnden Patienten unterschiedlich ist.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten

Die Patienten wurden im Rahmen der randomisierten Immunsuppressionsstudie (TAC versus CYA) der Herzchirurgischen Klinik, Klinikum Großhadern, rekrutiert.

44 Patienten (8 weiblich, 36 männlich), ohne angiographisch nachweisbare Koronarstenosen > 50% und ohne akute Abstoßungsperiode bzw. Infektion wurden 1 Monat nach orthotoper Herztransplantation in die vorliegende Studie eingeschlossen. 22 Patienten erhielten eine Immunsuppression mit CYA plus Mycophenolat Mofetil, 22 weitere Patienten standen unter einer Behandlung mit TAC plus Mycophenolat Mofetil. Die Patienten erhielten eine standardisierte immunsuppressive Therapie bestehend aus 10-15ng/ml TAC und 2-4µg/ml Mycophenolat Mofetil oder 200-300ng/ml Cyclosporin und 2-4µg/ml Mycophenolat Mofetil.

Die Patienten wurden 1 Monat und 1 Jahr nach der orthotopen Herztransplantation während der routinemäßigen Herzkatheteruntersuchung untersucht. Bei 6 männlichen Patienten fanden die Untersuchungen in der Medizinischen Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität statt, die restlichen Patienten wurden in der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht.

Vor der geplanten Herzkatheteruntersuchung wurden alle Patienten aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Gefäßaktive Substanzen wurden mindestens 24 h vor der Herzkatheteruntersuchung abgesetzt. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der LMU-München genehmigt.

Patientencharakteristika:

Die folgenden Tabellen (Tab. 2 & 3) geben einen Überblick über relevante Charakteristika der Patienten. Aufgelistet sind neben Patienten- und Spendergeschlecht, Patienten und Spenderalter, die Zeitdauer nach der Herztransplantation, die Anzahl der behandelten Abstoßungsepisoden, die Ischämiezeit des Organs, der CMV-Status des Empfängers und des Spenders, eine durchgeführte CMV-Prophylaxe sowie der angiographische Koronarstatus 1 Monat nach Transplantation.

Tab. 2: Patienten unter CYA-Immunsuppression, 1 Monat nach Herztransplantation

| ANZ | EMP-GESCHL | EMP-ALTER | DIAGNOSE | SP-GESCHL | SP-ALTER | CMV-EMP | CMV-SP | ABS | KORO |
|-----|---------------------|--------------|----------|-----------|--------------|---------|--------|-------------|--------------------------|
| 1 | weiblich | 35 | ICM | weiblich | 36 | Neg | Pos | 0 | Unauffällig |
| 2 | männlich | 65 | DCM | männlich | 24 | Neg | Pos | 0 | Unauffällig |
| 3 | männlich | 54 | DCM | männlich | 27 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 4 | männlich | 33 | DCM | männlich | 43 | Neg | Pos | 1 | Unauffällig |
| 5 | männlich | 63 | DCM | männlich | 28 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 6 | männlich | 51 | ICM | männlich | 39 | Pos | Neg | 0 | LAD WUR |
| 7 | weiblich | 18 | DCM | weiblich | 19 | Neg | Neg | 1 | Unauffällig |
| 8 | männlich | 63 | ICM | männlich | 42 | Neg | Pos | 1 | LAD WUR |
| 9 | männlich | 55 | DCM | männlich | 50 | Pos | Pos | 0 | LAD prox 50% |
| 10 | männlich | 51 | ICM | weiblich | 62 | Neg | Pos | 1 | RCX - Plaque |
| 11 | männlich | 61 | ICM | männlich | 46 | Pos | Pos | 1 | Unauffällig |
| 12 | männlich | 73 | ICM | weiblich | 64 | Pos | Pos | 1 | Unauffällig |
| 13 | männlich | 62 | ICM | weiblich | 52 | Neg | Pos | 1 | LAD prox WUR |
| 14 | weiblich | 69 | DCM | weiblich | 27 | Neg | Neg | 1 | Unauffällig |
| 15 | männlich | 50 | ICM | weiblich | 53 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 16 | männlich | 48 | ICM | männlich | 30 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 17 | männlich | 56 | DCM | männlich | 39 | Neg | Pos | 0 | Unauffällig |
| 18 | männlich | 50 | DCM | männlich | 40 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 19 | weiblich | 59 | DCM | männlich | 62 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 20 | männlich | 65 | ICM | männlich | 47 | Neg | Neg | 1 | RCA- distal verschlossen |
| 21 | männlich | 51 | DCM | männlich | 36 | Neg | Neg | 1 | LAD-medial WUR |
| 22 | männlich | 56 | DCM | männlich | 44 | Pos | Neg | 1 | RCX 50% |
| | MITTEL WERTE | 54.00 | | | 41.36 | | | 0.55 | |

(EMP-GESCHL: Empfänger-Geschlecht, EMP-Alter: Empfänger-Alter, ICM: ischämische Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, ABS: Abstoßung, SP-ALTER: Spender-Alter, SP-GESCHL: Spender-Geschlecht, CMV-EM: CMV-Status-Empfänger, CMV-SP: CMV-Status-Spender (pos:positiv, neg:negativ), Koro: Koronarangiographie; WUR-Wandunregelmäßigkeiten; LAD- left anterior descending artery; RCA- right coronary artery)

Tab. 3: Patienten unter TAC-Immunsuppression, 1 Monat nach Herztransplantation

| ANZ | EMP-GESCHL | EMP-ALTER | DIAGNOSE | SP-GESCHL | SP-ALTER | CMV-EMP | CMV-SP | ABS | KORO |
|-----|---------------------|--------------|----------|-----------|--------------|---------|--------|-------------|----------------------|
| 1 | männlich | 61 | ICM | männlich | 20 | Neg | Pos | 0 | Unauffällig |
| 2 | Weiblich | 63 | ICM | weiblich | 61 | Neg | Neg | 1 | Unauffällig |
| 3 | Weiblich | 57 | DCM | weiblich | 37 | Neg | Pos | 0 | Unauffällig |
| 4 | männlich | 63 | ICM | männlich | 57 | Neg | Neg | 1 | Unauffällig |
| 5 | männlich | 54 | ICM | männlich | 39 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 6 | männlich | 58 | ICM | weiblich | 57 | Pos | Pos | 0 | Unauffällig |
| 7 | männlich | 55 | ICM | männlich | 14 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 8 | männlich | 55 | DCM | männlich | 38 | Pos | Neg | 1 | LAD Muskelbrücke |
| 9 | männlich | 59 | ICM | weiblich | 49 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 10 | männlich | 60 | ICM | männlich | 16 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 11 | männlich | 57 | ICM | männlich | 38 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| 12 | männlich | 60 | DCM | weiblich | 28 | Pos | Pos | 0 | Unauffällig |
| 13 | Weiblich | 18 | DCM | weiblich | 57 | Neg | Pos | 0 | WUR in LAD und RCX |
| 14 | männlich | 40 | DCM | weiblich | 29 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 15 | männlich | 47 | DCM | männlich | 19 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 16 | männlich | 60 | ICM | männlich | 21 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 17 | männlich | 51 | ICM | männlich | 63 | Neg | Neg | 0 | WUR in LAD, RCA, RCX |
| 18 | Weiblich | 58 | DCM | weiblich | 15 | Pos | Pos | 0 | Unauffällig |
| 19 | männlich | 64 | ICM | männlich | 31 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 20 | männlich | 51 | ICM | männlich | 52 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 21 | männlich | 17 | DCM | weiblich | 37 | Neg | Neg | 0 | Unauffällig |
| 22 | männlich | 68 | ICM | weiblich | 31 | Pos | Neg | 0 | Unauffällig |
| | MITTEL WERTE | 53.45 | | | 36.77 | | | 0.14 | |

(EMP-GESCHL: Empfänger-Geschlecht, EMP-Alter: Empfänger-Alter, ICM: ischämische Kardiomyopathie, DCM: dilatative Kardiomyopathie, ABS: Abstoßung, SP-ALTER: Spender-Alter, SP-GESCHL: Spender-Geschlecht, CMV-EMP: CMV-Status-Empfänger, CMV-SP: CMV-Status-Spender (pos:positiv, neg:negativ), Koro: Koronarangiographie; WUR-Wandunregelmäßigkeiten; LAD- left anterior descending artery; RCA- right coronary artery, RCX: Ramus circumflexus)

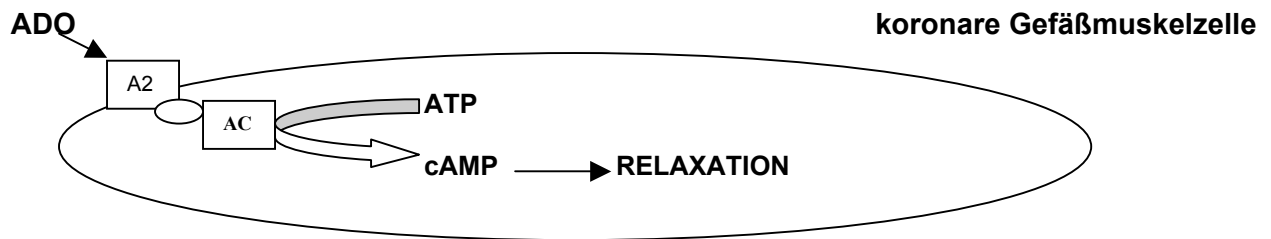
2.2 Methoden

Es erfolgten funktionelle Messungen zur Bestimmung der endothelabhängigen und endothelunabhängigen koronaren Vasomotorik der epikardialen (quantitative Koronarangiographie) und mikrovaskulären Gefäße (intrakoronare Doppleruntersuchung). Strukturelle Koronargefäßveränderungen wurden mittels Koronarangiographie und intravaskulärem Ultraschall ermittelt.

2.2.1 Testsubstanzen

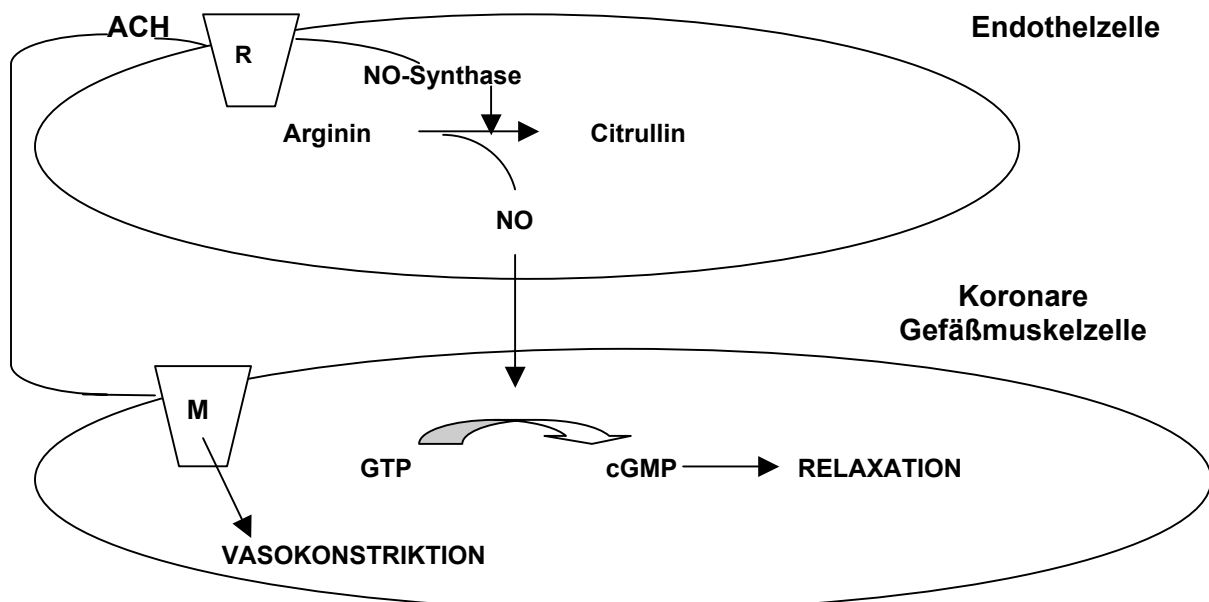
Die Bestimmung der endothelunabhängige Vasodilatation wurde durch intrakoronare Gabe von Adenosin (**ADO**) durchgeführt. ADO stimuliert an der glatten Muskulatur der

Koronarien den Adenosin A2-Rezeptor. Der daraus resultierende Anstieg des cAMP wirkt relaxierend.



AC: Adenylatcyclase
A2: Adenosin-Rezeptor

Die Fähigkeit der endothelabhängigen Erweiterung der epikardialen Gefäße wurde mit Hilfe von ACH bestimmt. Diese Substanz vermag über endotheliale Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) die glatte Muskulatur mit Angriff an einem muskarinergen M2-Rezeptor zu dilatieren. NO diffundiert in die glatte Gefäßmuskelzelle und stimuliert dort die lösliche Guanylatcyclase. Der Anstieg des intrazellulären cGMP relaxiert das Gefäß, hauptsächlich über eine Verminderung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Jedoch kann ACH bei vorliegender Endotheldysfunktion direkt über muskarinerge M1-Rezeptoren auf koronaren Gefäßmuskelzellen angreifen und dort eine Gefäßkonstriktion vermitteln.



M: muskarinischer Rezeptor; GC:Guanylatcaclase; cGMP: cyclic GMP

Die dritte Substanz, die verwendet wurde, Nifedipin (**NIF**), gehört als Dihydropyridin zu den Kalziumantagonisten. Nifedipin verhindert den Durchtritt von Kalzium durch die

entsprechenden Kanäle der glatten Muskulatur und wirkt damit weitgehend endothelunabhängig. Nifedipin vermindert den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und führt zur Vasodilatation.

2.2.2 Quantitative Koronarangiographie

Die Koronarangiographie erfolgte standardisiert gemäß der Technik nach Judkins mit Punktion der rechten Arteria femoralis.

Die Angiographie wurde mit einem biplanen Aufnahmesystem in einer linksschrägen (LAO) und rechtsschrägen (RAO) Position mit adäquaten kranialen und kaudalen Projektionswinkeln durchgeführt. Zur jeweiligen Kontrastmittelinjektion wurden 10 ml eines nichtionischen Kontrastmittels (SOLUTRAST, Bracco-Byn-Gulden, 78467 Konstanz DEUTSCHLAND) verwendet.

Die Koronargefäßweiten wurden vor und nach der Medikamentengabe angiographisch ermittelt. Die Angiographien erfolgten unter konstanten Projektionsbedingungen: die Position von Patient und Bildverstärker blieb während der Untersuchung unverändert. Die bei der Ausgangsangiographie verwendeten cineangiographischen Projektionswinkeln wurden registriert und kamen bei der Untersuchung ein Jahr später wieder zur Anwendung.

Die quantitative Auswertung der Angiogramme erfolgte standardisiert mit dem HICOR-System der SIEMENS-Anlage im Herzkatheter-Labor des Universitätsklinikums Großhadern. Die Weite der Koronargefäße wurde dabei an proximalen und distalen Abschnitten bestimmt.

Die Dicke des mitgefilmten Judkins-Katheters im Spitzenbereich (6F) diente der Umrechnung auf absolute Gefäßweiten. Die prozentuale Änderung des Durchmessers wurde nach der jeweiligen Medikamentengabe ermittelt.

2.2.3 Koronarflussgeschwindigkeit, Koronarflussbestimmung und Ermittlung der absoluten Durchflussmenge

Die Koronarreserve wurde durch Messung der Koronarflussgeschwindigkeit mit Hilfe eines intrakoronaren Dopplerdrahtes (FloWire, Doppler Guide Wire, Endosonics Corporation, Rancho Cordova, California 96570, USA) bestimmt. Die Koronarflussreserve ist ein Marker für die mikrovaskuläre Reaktivität. Die Messung der

Koronarflussgeschwindigkeit mit einem subselektiven Doppler-Katheter wurde erstmals durch R.F. Wilson vorgestellt.⁽⁶⁹⁾ Sie ist inzwischen eine etablierte, standardisierte Untersuchungsmethode. Die Koronarflussreserve errechnet sich als Quotient der maximalen Koronarflussgeschwindigkeit während der Erweiterung der Mikrozirkulation nach pharmakologischer Stimulation (durch Adenosin bzw. ACH bzw. Nifedipin) und der Ruheflussgeschwindigkeit (**Abb.4**).

Der FloWire Doppler-Führungsdraht von Cardiometrics ist ein steuerbarer Führungsdraht, mit einem Durchmesser von 0,014 inch und einem in der Spitze eingebauten 15-MHz-Ultraschalltransducer. Der Doppler-Draht überträgt gepulste Doppler Ultraschallwellen und empfängt die Rücksignale.

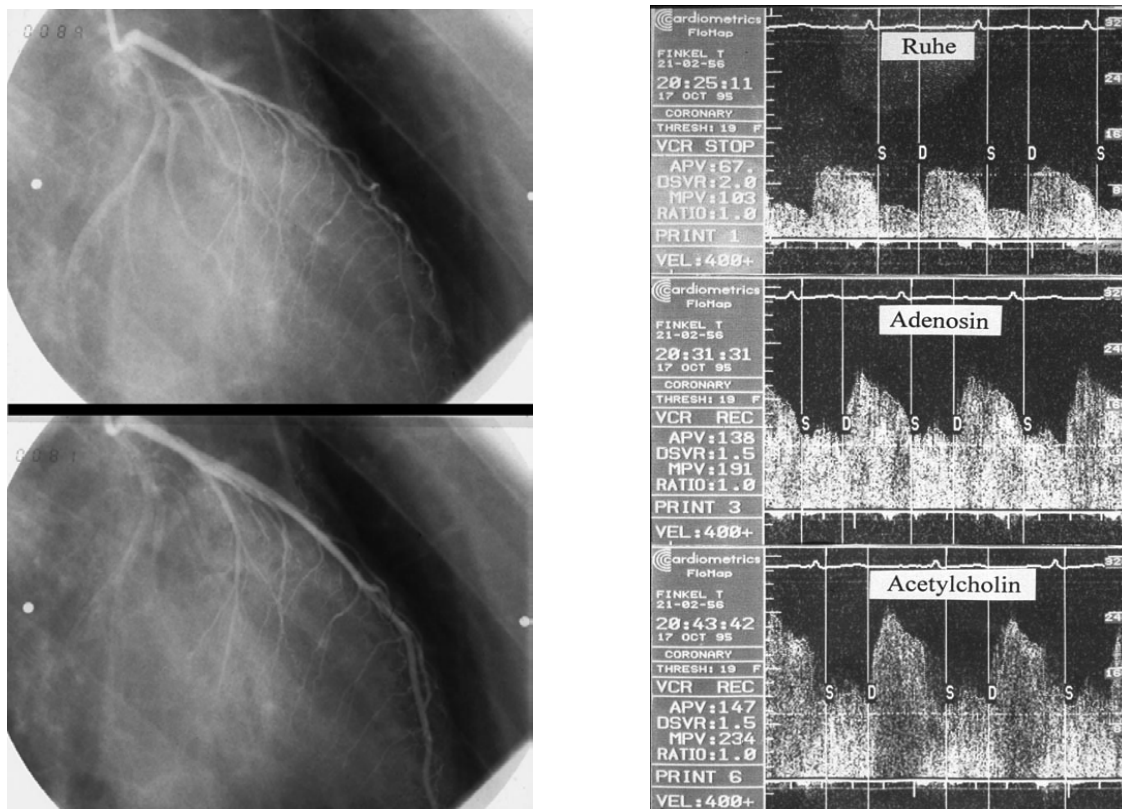


Abb. 4: Messung der intrakoronaren Flussgeschwindigkeit in der A. coronaria sinistra mit Hilfe des Doppler-Katheters, nativ und nach pharmakologischer Stimulation mit intrakoronarer Adenosin- und ACH-Infusion.

Parallele Darstellung der endothelunabhängigen/-abhängigen Zunahme der koronaren Flussgeschwindigkeit durch Erweiterung der Mikrozirkulation und der gleichzeitigen Weitenveränderung der epikardialen Gefäße in der quantitativen Koronarangiographie.

2.2.4 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Wie Angiographie-Pathologie-Korrelationsstudien bewiesen haben, kann die Koronarangiographie als Luminogramm die Ausprägung der Atherosklerose unterschätzen und weist somit eine begrenzte Sensitivität auf.⁽³¹⁾ Die begrenzte Sensitivität der Angiographie wird durch den kompensatorischen Remodeling-Prozess mit Lumenerhalt trotz deutlicher Intimaproliferation verstärkt.

Durch zunehmende Miniaturisierung und technische Fortentwicklung stehen seit Ende der 80er Jahre Ultraschallkatheter zur Verfügung, mit denen eine direkte intrakoronare Bildgebung möglich ist. Der IVUS hat in den letzten Jahren einen enormen Beitrag zum Verständnis von Morphologie und Pathophysiologie der koronaren Arteriosklerose geleistet. Mittels IVUS werden angiographisch nicht sichtbare Frühformen der Atherosklerose erfasst. So ist die häufig beobachtete Dreischichtung der koronaren Gefäßwand im intravaskulären Ultraschallbild bereits Ausdruck der Intimaverdickung, während bei histologisch unauffälligen Gefäßen ein homogener Wandaufbau im IVUS resultiert (**Abb. 5**).

Der von uns verwendete Endosonics VISIONS Five-64-F/X Katheter (3.0F) ist mit einer in der Katheterspitze eingebauten Ultraschallvorrichtung ausgestattet, durch welche Ultraschallwellen direkt auf die Innenwandungen der Blutgefäße des Patienten ausgesandt werden können, um auf diese Weise ein Bild des Gefäßes zu erhalten. Die Elemente des Ultraschall-Transducers sind über die gesamte Zirkumferenz platziert, so dass ein 360° Querschnittsbild entsteht. Das proximale Ende des Katheters wird mit dem „patient interface module“ (PIM) verbunden. Dieses Gerät regt die Elemente des Ultraschall-Transducers an, sodass Ultraschallwellen zu dem umgebenden Gewebe gesendet werden können. Gleichzeitig werden die resultierenden Rücksignale in dem PIM bearbeitet. Durch eine zweite Verbindung werden diese Rücksignale weiterhin an die Endosonics-Konsole übertragen. Dort entsteht, durch eine digitale Bearbeitung der Daten, ein hochauflösendes Bild der Gefäßwand.

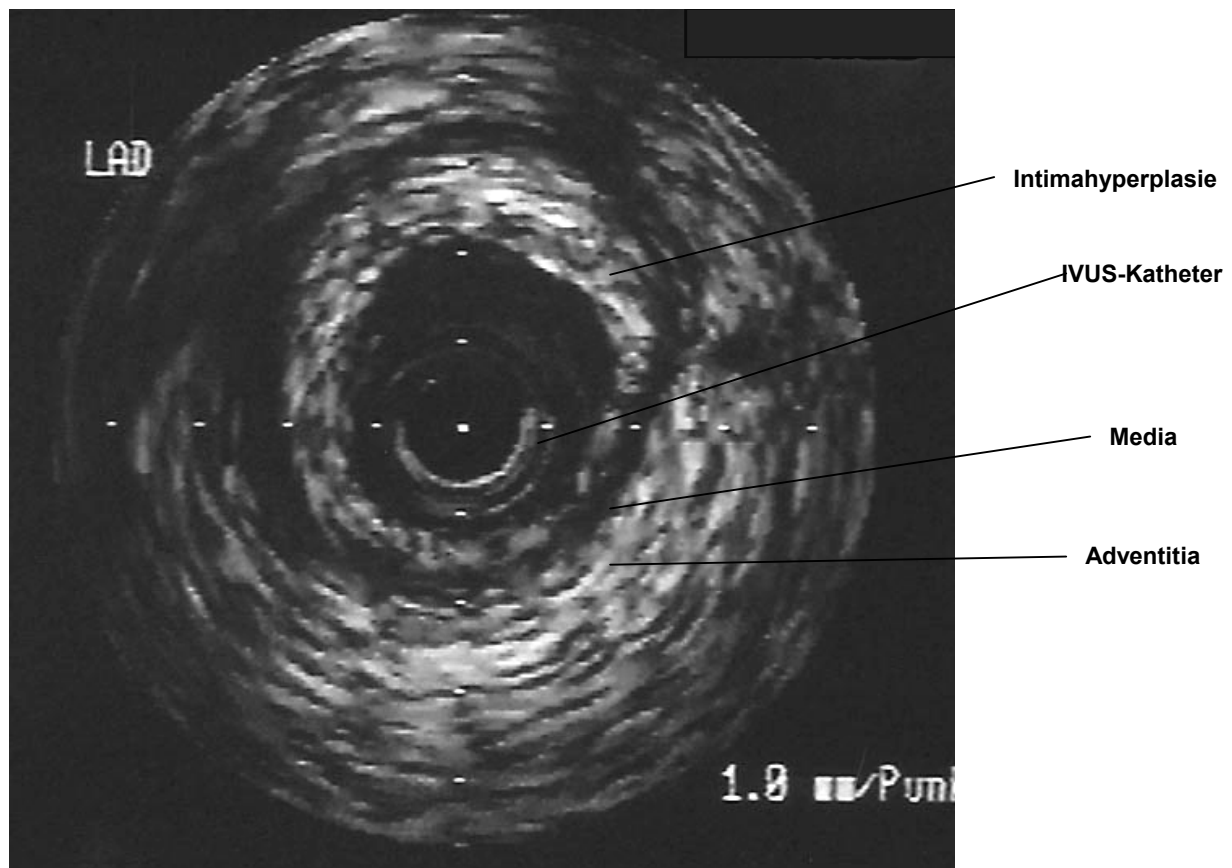


Abb. 5: Morphologische Darstellung der Dreischichtung der koronaren Gefäßwand des ramus interventricularis anterior im intravaskulären Ultraschallbild. Die zirkuläre graue Fläche ist Ausdruck der Hyperplasie der Intimaschicht der Gefäßwand als Zeichen der TVP. Die Grenze zur Media ist durch den schwarzen Ring dargestellt.

2.2.5 Bestimmung von Endothelin-1

Plasma-Proben wurden vor jeder Testung der vasomotorischen Reaktion der Koronargefäße abgenommen und direkt auf Eis gesetzt. Anschließend wurden sie zentrifugiert und bis zur Untersuchung bei -80°C aufbewahrt. Endothelin-1 wurde durch Sep-Pak C18 Kartuschen extrahiert (Waters Eschborn, Deutschland), mit 10ml 0,1% Trifluoressigsäure (**TFA**) gewaschen und danach mit 5ml 60% Acetonitril/0,1% TFA eluiert. Die Eluate wurden für den Radioimmunoassay tiefgefroren und später im Radioimmunoassay-Puffer gelöst. Für die Radioimmunoassay Analyse wurde der Endothelin-Antikörper 2428 (Medor, Herrsching, Germany) den Proben und den Standards zugegeben (Bindungsaffinität: Endothelin-1 100%; Endothelin-2 73%; Endothelin-3 31%; big Endothelin 13%).

2.3 Studienprotokoll / Herzkatheter-Untersuchung

Zunächst wurde nach einer Laevokardiographie eine diagnostische Koronarangiographie, um makroskopisch sichtbare Koronargefäßstenosen auszuschließen, durchgeführt. Nach Gabe von 5000 IE Heparin wurde der Doppler-Flowwire, durch einen diagnostischen 6F Führungskatheter im linken Hauptstamm positioniert. Der Katheter wurde mit einem Aufzeichnungsgerät verbunden (FloMap Ultrasound System, CARDIOMETRICS, California, USA). Es wurde darauf geachtet, dass der Katheter in einer stabilen Position liegt um ein artefaktfreies, phasisches Flussgeschwindigkeitssignal zu erhalten. Die Koronarflussgeschwindigkeit wurde im folgenden kontinuierlich registriert.

Nach der Ruhemessung erfolgte eine Applikation von 6mg Adenosin (ADREKAR, SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, FRANCE) aufgelöst in 10 ml 0,9% NaCl, intrakoronar über 5 min ($160\mu\text{g}/\text{min}$). Nach einer fünfminütigen Pause erfolgte wiederum eine Ruheflussmessung, die als Ausgangspunkt vor der intrakoronaren Applikation von ACH galt. 20mg ACHchlorid in Pulverform (MIOCHOL, CIBA Visions Vertrieb GmbH, 63762 Großostheim DEUTSCHLAND) wurden in 2 ml aufgezogen und auf 50ml mit 0,9 % NaCl aufgefüllt. Von der Lösung wurden 12,5ml bis auf 50ml mit NaCl weiterverdünnt, entsprechend einer Endkonzentration von $0,1\text{mg}/\text{ml}$. Die ACH-Gabe erfolgte dann mit zwei unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten, $1\mu\text{g}/\text{min}$ und $30\mu\text{g}/\text{min}$, jeweils über 5 min. Schließlich wurden 0,2mg Nifedipin (ADALAT, Bayer Vital GmbH, Deutschland) als Bolus intrakoronar appliziert. Nach jeder Medikamentengabe schloss sich eine Kontrollangiographie zur Beurteilung der epikardialen Weitenänderung in jeweils gleicher Einstellung an.

Während der gesamten Untersuchung wurden die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck und die Koronarflussgeschwindigkeit sowie ein EKG aufgezeichnet.

Direkt nach der Testung der verschiedenen Substanzen und Messung der koronaren Flussgeschwindigkeit, wurde mittels eines intravaskulären Ultraschalls die besondere Morphologie der Gefäßwand und des Gefäßlumens untersucht. Nach Entfernung des Doppler-Katheters wurde der Ultraschall-Katheter (Visions Five-64 F/X, Endosonics Corporation, CA, USA) durch einen 6F Führungskatheter (CORDIS Corporation, Florida, USA) im linken Hauptstamm positioniert. Kurz davor wurden 5000IE Heparin und $100\mu\text{g}$ Nitroglycerin als Bolus intrakoronar verabreicht. Die Katheterspitze wurde vorgeschoben

und im distalen Abschnitt des Ramus interventricularis anterior und/oder des Ramus circumflexus der linken Koronararterie positioniert. Es erfolgte ein langsamer manueller Rückzug des Katheters bis zum Ostium der linken Koronararterie. Gleichzeitig wurden koronarangiographisch Informationen über die genaue Lokalisation des Katheters gewonnen. Während des Rückzugs wurden die Bilder auf die Festplatte des IVUS-Geräts gespeichert um eine weitere offline Analyse und Auswertung zu ermöglichen. Für die IVUS-Auswertung wurden 10 randomisierte Stellen des untersuchten Gefäßes ausgewählt. Dort wurde jeweils die Fläche der Intimaschicht der Gefäßwand, des Gefäßlumens und die gesamte Gefäßfläche bestimmt. Aus diesen 10 randomisierten Stellen wurde der jeweilige Mittelwert für Intimafläche, Gefäßlumen und Gefäßfläche berechnet.

Die folgende **Abb. 6** gibt einen schematischen Überblick über durchgeführte Untersuchungen in den Koronararterien.

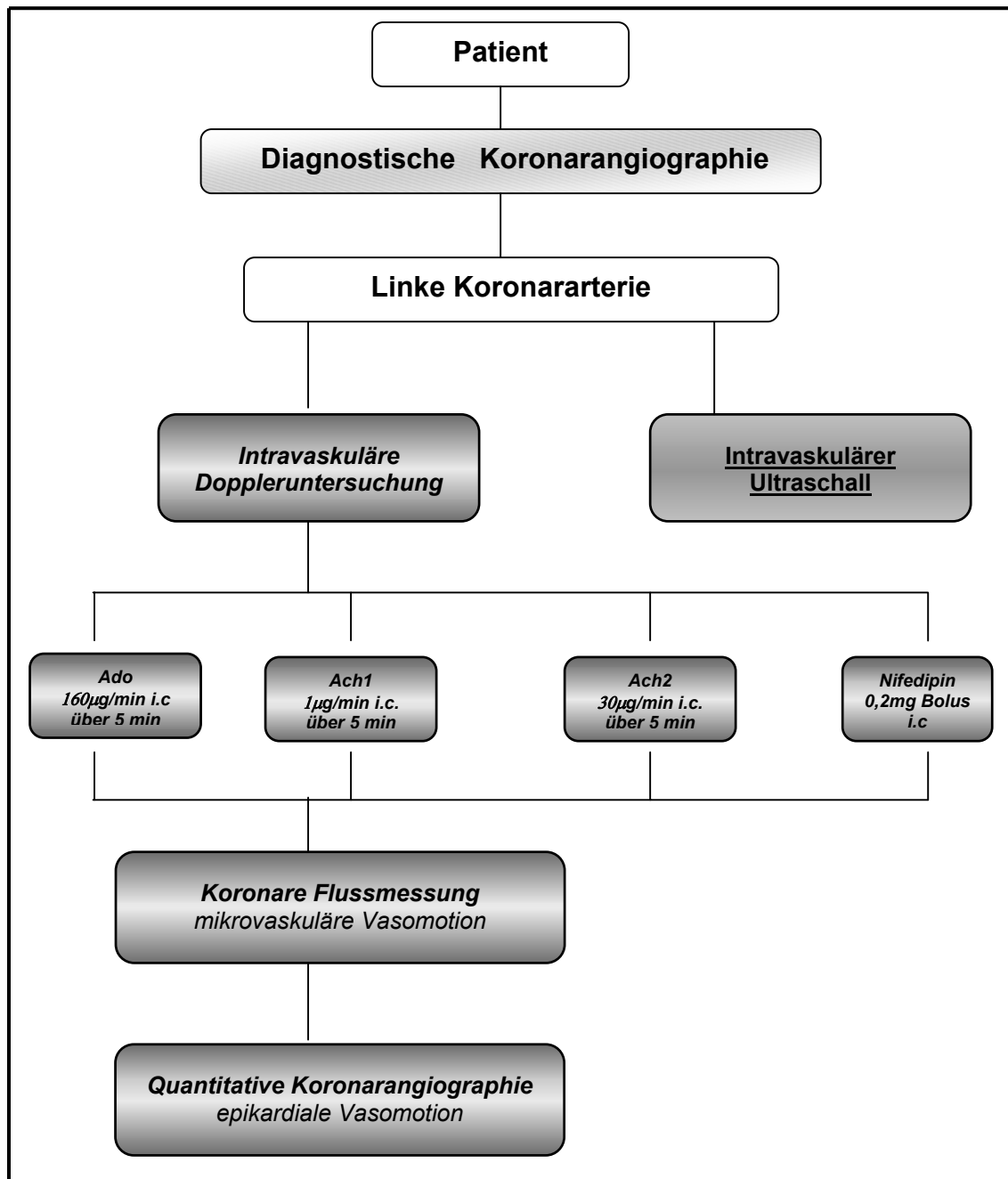


Abb. 6: Schematische Darstellung der funktionellen und morphologischen Koronarmessungen in der linken Koronararterie. Die endothelunabhängige Vasomotion wurde durch Adenosin und Nifedipin, die endothelabhängige Vasomotorik durch ACH-Gaben bestimmt. Mittels intravaskulärem Ultraschall erfolgte eine morphologische Koronargefäßbeurteilung.

2.4 Statistik

Die koronare Flussreserve wurde als Verhältnis zwischen maximaler koronarer Flussgeschwindigkeit (cm/sec) nach pharmakologischer Stimulation und basaler Flussgeschwindigkeit ($CFR = F_p / F_b$) ermittelt, wobei F_p die maximale und F_b die basale Flussgeschwindigkeit ist. Die Gefäßreaktionen nach Medikamentengabe sind als prozentuale Veränderungen vom Ausgangswert ausgedrückt ($\% \text{ Änderung} = 100\% * (D_b - D_a / D_b)$), wobei D_a den Ausgangswert und D_b den Wert nach jeweiliger Medikamentenapplikation darstellt.

Die Prüfung auf gleiche Grundgesamtheiten erfolgte auf Basis der Varianzanalyse mit dem t-Test für unabhängige Stichproben bzw. mit dem t-Test für abhängigen Stichproben als paarweiser Vergleich. Die statistische Bearbeitung der Datei erfolgte mit Hilfe folgender Programme: Microsoft Excel Office 2000 und SPSS 10.0. Die t-Tests waren 2-seitig und eine statistische Signifikanz wurde bei einem Wahrscheinlichkeitslevel von 0,05 angenommen.

Alle Daten sind ausgedrückt als Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3. ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Patienten-Charakteristika

Die relevanten Patientencharakteristika wurden bereits im Kapitel Patienten und Methoden aufgelistet (siehe Kapitel 2.1, Tabelle 2&3). In der folgenden zusammenfassenden Tabelle 4 werden die Patientencharakteristika aus beiden Gruppen gegenübergestellt. Das Spender- und Empfänger-Geschlecht bzw. -Alter sind zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich des serologischen Mismatch-Status von CMV-seronegativem Empfänger von CMV-seropositivem Herzen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Im Gegensatz dazu ist die Anzahl der Abstoßepisoden nach einem und zwölf Monaten in der CYA-Gruppe signifikant höher als in der TAC-Gruppe.

| | <u>Gruppe 1</u> | <u>Gruppe 2</u> |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Immunsuppression | CYA/MMF | TAC/MMF |
| Tage nach der Transplantation | 37.64±14.53 369.00±19.68 | 43.90±25.15 355.65±23.67 |
| Empfängeralter (Jahre) | 54.00±12.59 | 53.45±13.12 |
| Spenderalter (Jahre) | 41.36±12.62 | 36.77±16.00 |
| Empfänger-Geschlecht (w/m) | 4/18 | 4/18 |
| Spender-Geschlecht (w/m) | 7/15 | 10/12 |
| Anzahl der Abstoßepisoden | | |
| 1 Monat | 0.55±0.60* | 0.14±0.35 * |
| 12 Monate | 0.68±0.48* | 0.18±0.39 * |
| Serologischer CMV-Mismatch (Empfänger neg & Spender pos) | 7/22 | 3/22 |

* $p < 0.05$

Tab. 4: Allgemeine Charakteristika der Patienten

Aus unterschiedlichen Gründen (Aufreten von Koronarspasmen, Arrhythmie-Ereignisse, Niereninsuffizienz, Tod oder technische Gründen) konnten nicht bei allen Patienten initial bzw. im Verlauf sämtliche Untersuchungen durchgeführt werden; die folgende Tabelle listet die Anzahl der nicht-durchgeführten Untersuchungen.

| | TAC 1M | TAC 12 M | CYA 1 M | CYA 12 M |
|-------------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| <i>Epik-Ado</i> | 8 | 9 | 3 | 10 |
| <i>Epik-Ach</i> | 8 | 9 | 6 | 11 |
| <i>Epik-Nif</i> | 6 | 9 | 4 | 10 |
| <i>KF-Ado</i> | 3 | 9 | 0 | 11 |
| <i>KF-Ach</i> | 3 | 9 | 4 | 12 |
| <i>KF-Nif</i> | 3 | 9 | 2 | 11 |
| <i>Int.Fläche</i> | 2 | 8 | 1 | 12 |

Tab 5: Bei den o. g. Patienten wurde eine koronare Flussmessung oder ein intravaskulärer Ultraschall nicht durchgeführt.

Epik-Ado, Epik-Ach, Epik-Nif: epikardiale Gefäßdurchmesser-Messung nach Adenosin-, ACH- und Nifedipin-Gabe / KF-Ado, KF-Ach, KF-Nif: Koronarfluss-Messung nach Adenosin-, ACH- und Nifedipin-Gabe / Int.Fläche: Intimafläche-Messung im intravaskulären Ultraschall

Im Ergebnisteil ist die Anzahl der tatsächlich durchgeführten Untersuchungen für jeden Parameter getrennt aufgeführt.

2. Mikrozirkulation

3.2.1 Messungen der koronaren Flussgeschwindigkeit in Ruhe

In der TAC-Gruppe betrug, im ersten postoperativen Monat, die Koronarflussgeschwindigkeit in Ruhe $28,23 \pm 11,51 \text{ cm/sec}$. Zwölf Monate nach der Herztransplantation ergab sich der Mittelwert der Flussgeschwindigkeit mit $28,15 \pm 10,46 \text{ cm/sec}$ unverändert (**Abb. 7**).

Die Ruheflussgeschwindigkeit in der CYA-Gruppe war vergleichbar mit der TAC-Gruppe und zeigte sich im Verlauf nicht signifikant verändert, $32,00 \pm 12,68 \text{ cm/sec}$ versus $36,00 \pm 13,78 \text{ cm/sec}$ nach 12 Monaten (**Abb. 7**).

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|---------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (cm/sec) | 27,21 | 28,61 | -0,68 |
| Standard Error | 2,38 | 2,81 | 3,17 |
| Standardabweichung | 10,37 | 10,14 | 10,99 |
| Anzahl | 19 | 13 | 12 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|---------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (cm/sec) | 31,27 | 36 | 4,00 |
| Standard Error | 2,50 | 4,16 | 4,25 |
| Standardabweichung | 11,70 | 13,78 | 14,11 |
| Anzahl | 22 | 11 | 11 |

Tab. 6: Koronare Ruheflussgeschwindigkeit in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung sowie die Anzahl der Messungen der Flussgeschwindigkeit im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

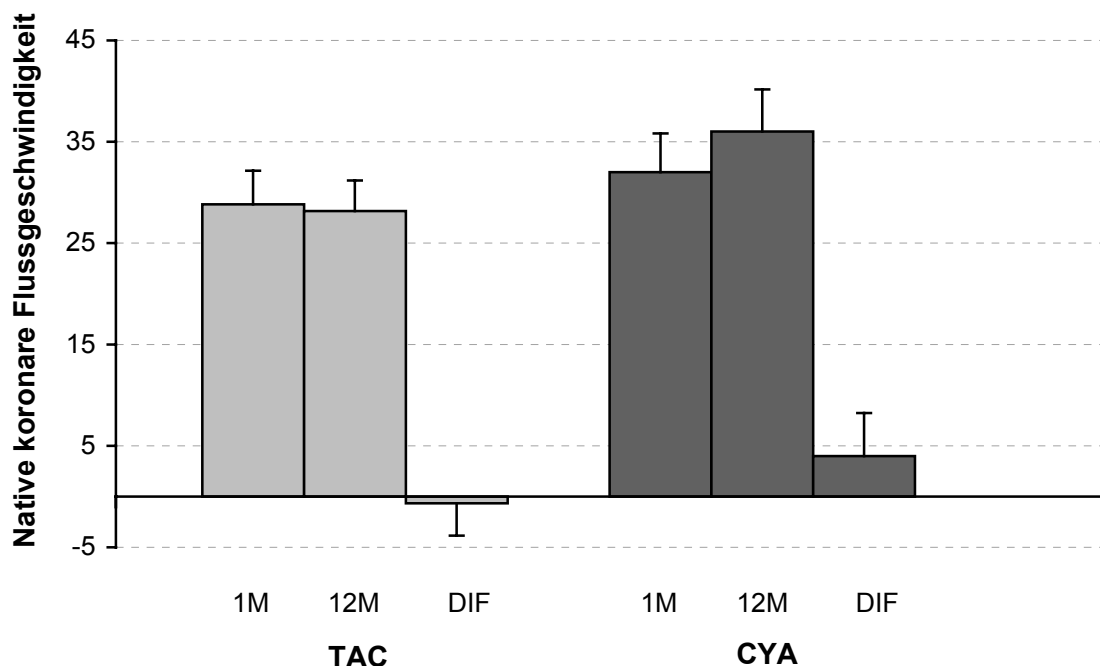


Abb. 7: Koronare Ruheflussgeschwindigkeit. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der nativen Messungen der koronaren Flussgeschwindigkeit. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

3.2.2 Endothelunabhängige Vasomotorik

Intrakoronare Infusion von Adenosin

Die koronare Flussreserve, als Quotient des absoluten Spitzenflusses nach Medikamentenapplikation und des mittleren Ruheflusses, erreichte nach Adenosin-Gabe einen Wert von $2,72 \pm 1,24$ in der TAC-Gruppe. Das Maximum der Flusszunahme war meist 3 Minuten nach Applikationsbeginn erreicht. Zwölf Monate nach der Transplantation lag der Mittelwert des Adenosin-vermittelten Anstiegs der Koronarflussreserve bei $2,89 \pm 1,00$; es ergab sich damit kein signifikanter Unterschied zwischen basaler und Follow-up Untersuchung (**Abb. 8**).

In der CYA-Gruppe erreichte die Koronarflussreserve nach Adenosin initial den Wert von $2,51 \pm 0,97$. Zwölf Monate danach wurde eine minimale (nicht-signifikante) Verminderung der Koronarflussreserve mit $2,44 \pm 0,78$ dokumentiert (**Abb. 8**).

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 2,62 | 2,85 | 0,17 |
| Standard Error | 0,25 | 0,27 | 0,38 |
| Standardabweichung | 1,10 | 0,97 | 1,33 |
| Anzahl | 19 | 13 | 12 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 2,44 | 2,44 | -0,07 |
| Standard Error | 0,20 | 0,24 | 0,33 |
| Standardabweichung | 0,93 | 0,78 | 1,10 |
| Anzahl | 22 | 11 | 11 |

Tab. 7: Koronare Flussreserve nach intrakoronarer Adenosin-Infusion in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Flussreserve im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

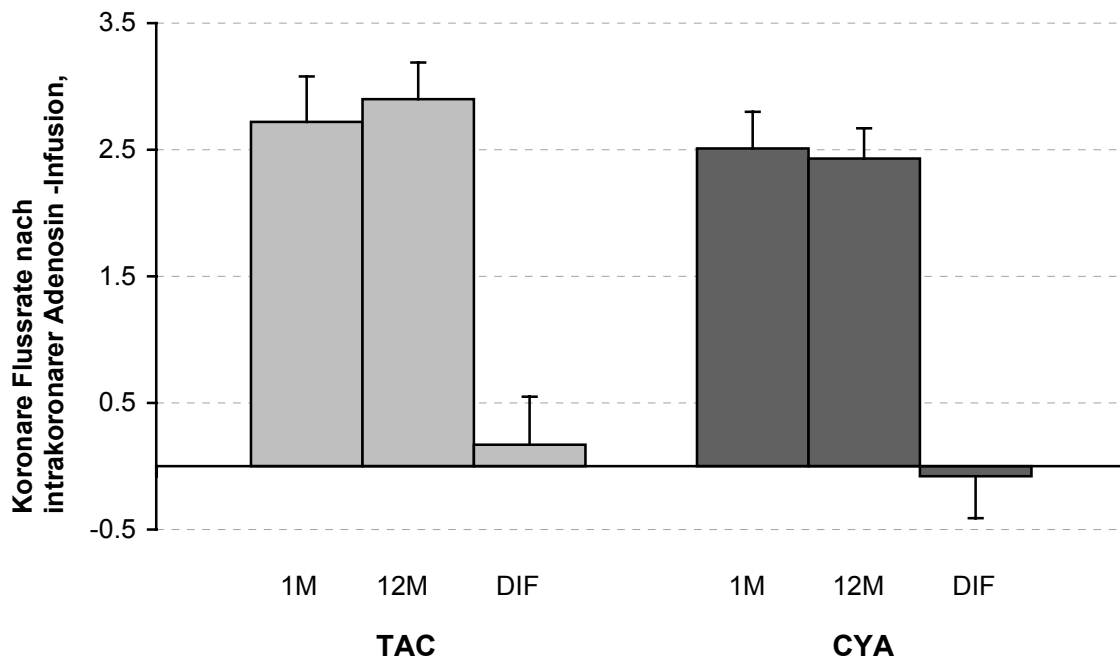


Abb. 8: Mikrovaskuläre endothelunabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der koronaren Flussreserve nach intrakoronaren Adenosin-Infusion. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

Intrakoronare Bolusinjektion von Nifedipin

Die intrakoronare Bolusinjektion von Nifedipin führte nach ca. einer Minute zu einem Anstieg der Flussgeschwindigkeit. Bei den TAC-behandelnden Patienten, betrug die koronare Flussreserve im ersten Monat nach Transplantation $2,16 \pm 0,77$. Nach zwölf Monaten kam es zu einem nicht-signifikanten Anstieg der Nifedipin-vermittelten Flussreserve auf $2,41 \pm 0,48$ (**Abb. 9**).

In der CYA-Gruppe zeigte sich initial eine Nifedipin-vermittelte Flussreserve von $2,14 \pm 0,51$ sowie nach zwölf Monaten eine nicht-signifikant veränderte Flussreserve von $2,09 \pm 0,36$ (**Abb. 9**).

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 2,05 | 2,38 | 0,26 |
| Standard Error | 0,18 | 0,13 | 0,18 |
| Standardabweichung | 0,74 | 0,48 | 0,63 |
| Anzahl | 17 | 13 | 12 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 2,12 | 2,09 | -0,06 |
| Standard Error | 0,13 | 0,10 | 0,11 |
| Standardabweichung | 0,56 | 0,34 | 0,36 |
| Anzahl | 19 | 11 | 10 |

Tab. 8: Koronare Flussreserve nach intrakoronarer Nifedipin-Applikation in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Flussreserve im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12Monate)]

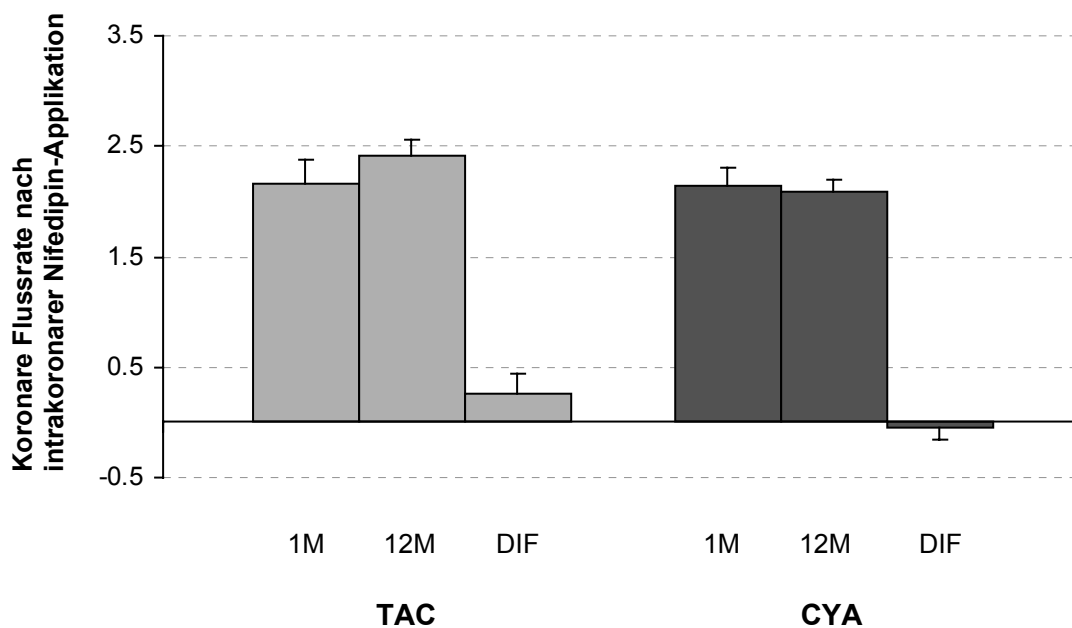


Abb. 9: Mikrovaskuläre endothelunabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der koronaren Flussreserve nach intrakoronaren Nifedipin-Applikation. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

3.2.3 Endothelabhängige Vasomotorik

Intrakoronare Infusion von ACH 30mg/min

Die fünfminütige Infusion von ACH in höherer Konzentration führte in der TAC-Gruppe zu einem Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit, die verglichen mit dem mittleren Ruhefluss einer Flussreserve von $2,33 \pm 1,02$ entspricht. In der Nachuntersuchung konnte eine geringe nicht-signifikante Abnahme der Flussgeschwindigkeit beobachtet werden, entsprechend einer Koronarflussreserve von $2,08 \pm 0,92$ (**Abb. 11**).

In der CYA-Gruppe kam es in der initialen Untersuchung zu einem ACH-vermittelten Anstieg der Flussgeschwindigkeit, woraus eine koronare Flussreserve von $2,74 \pm 1,02$ bestimmt werden konnte. Zwölf Monate nach der Herztransplantation ergab sich eine Koronarflussreserve von $1,92 \pm 0,92$ (**Abb. 11**). Mit zunehmender Dauer nach der Herztransplantation zeigte sich in dieser Gruppe bei paarweisem Vergleich eine statistisch signifikante Abschwächung der koronaren Flussgeschwindigkeit unter ACH, als Hinweis auf eine endothelabhängige Dysfunktion der Mikrozirkulation ($p=0.05$).

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 1,91 | 1,78 | 0,20 |
| Standard Error | 0,19 | 0,26 | 0,28 |
| Standardabweichung | 0,83 | 0,94 | 0,97 |
| Anzahl | 19 | 13 | 12 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 1,78 | 2,05 | 0,10 |
| Standard Error | 0,13 | 0,35 | 0,46 |
| Standardabweichung | 0,61 | 1,06 | 1,92 |
| Anzahl | 21 | 9 | 9 |

Tab. 9: Koronare Flussreserve nach intrakoronarer ACH-Infusion, 1 μ g/min, in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Flussreserve im ersten und im zwölften Monat nach der Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

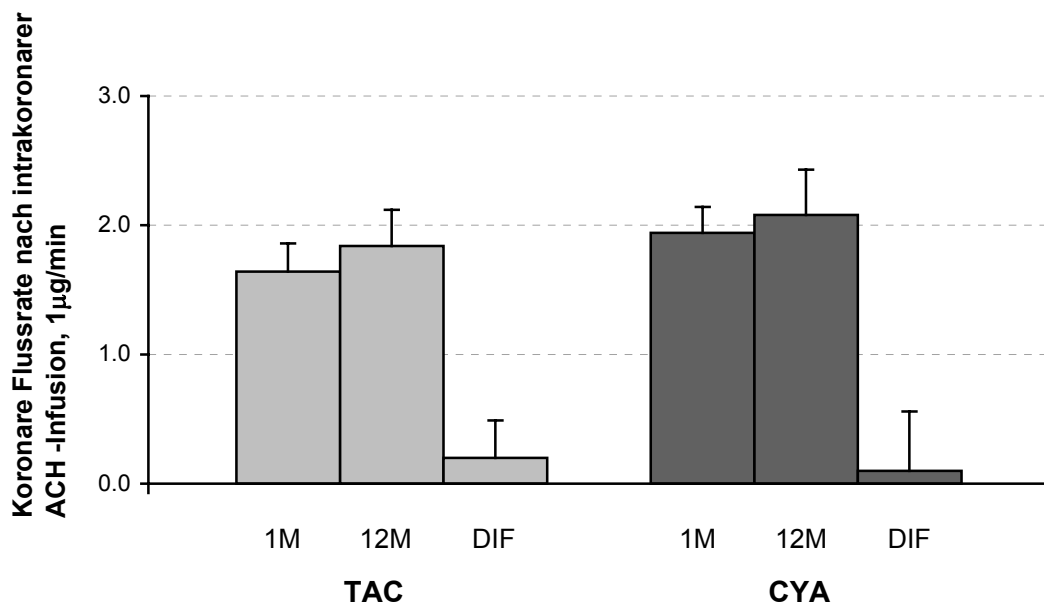


Abb. 10: Mikrovaskuläre endothelabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der koronaren Flussreserve nach intrakoronaren ACH-Infusion, 1 μ g/min. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monat)e]

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 2,64 | 1,92 | -0,82 |
| Standard Error | 0,23 | 0,27 | 0,41 |
| Standardabweichung | 0,97 | 0,87 | 1,24 |
| Anzahl | 18 | 10 | 9 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 2,36 | 2,05 | -0,25 |
| Standard Error | 0,20 | 0,25 | 0,37 |
| Standardabweichung | 0,87 | 0,83 | 1,29 |
| Anzahl | 19 | 13 | 12 |

Tab. 10: Koronare Flussreserve nach intrakoronarer ACH-infusion, 30µg/min, in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung der Flussgeschwindigkeit im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)- (12 Monate)]

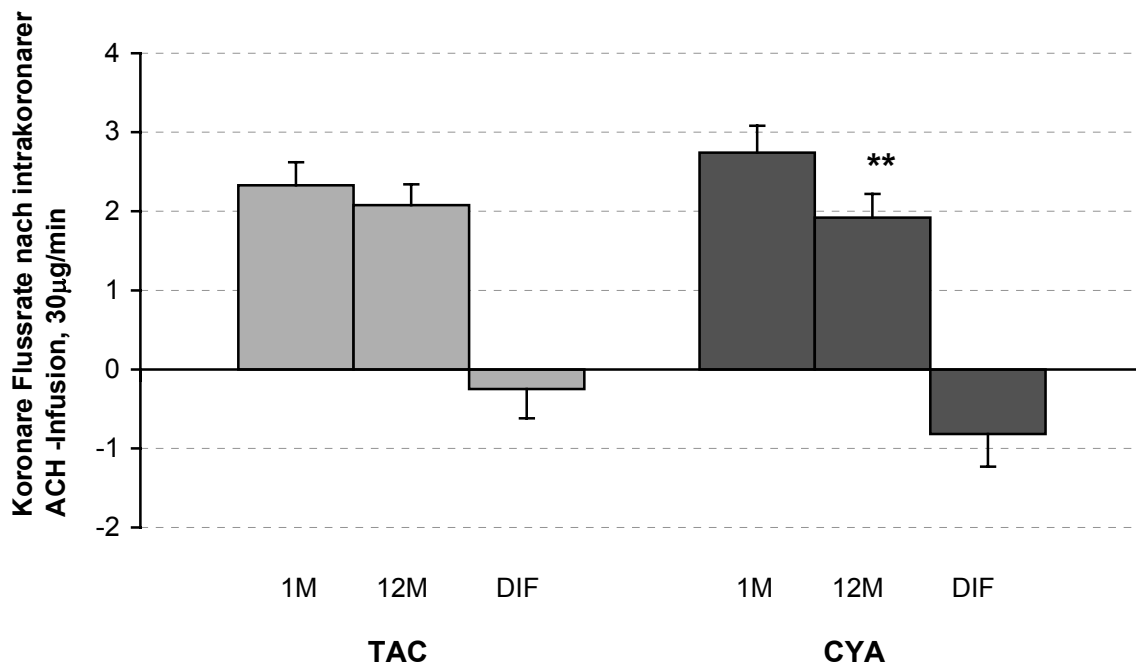


Abb. 11: Mikrovaskuläre endothelabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der koronaren Flussreserve nach intrakoronaren ACH-Infusion, 30µg/min. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)] (p <0.05 CYA-1Monat versus CYA-12Monate)**

3.3 Epikardiale Leitungsgefäße

3.3.1 Messungen der Gefäßweite in Ruhe in der quantitativen Koronarangiographie

Die gemittelte proximale und distale Koronargefäßweite (LAD) wurde vor der Medikamenteneingabe angiographisch ermittelt. Es ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Änderungen der Gefäßweiten im Verlauf von zwölf Monaten.

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (cm) | 2,03 | 1,95 | -0,26 |
| Standard Error | 0,19 | 0,14 | 0,21 |
| Standardabweichung | 0,80 | 0,50 | 0,73 |
| Anzahl | 17 | 13 | 12 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (cm) | 2,11 | 2,18 | 0,18 |
| Standard Error | 0,19 | 0,36 | 0,48 |
| Standardabweichung | 0,85 | 1,25 | 1,59 |
| Anzahl | 19 | 12 | 11 |

Tab. 11: Native Messung der Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Gefäßweite im ersten und im zwölften Monat nach der Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

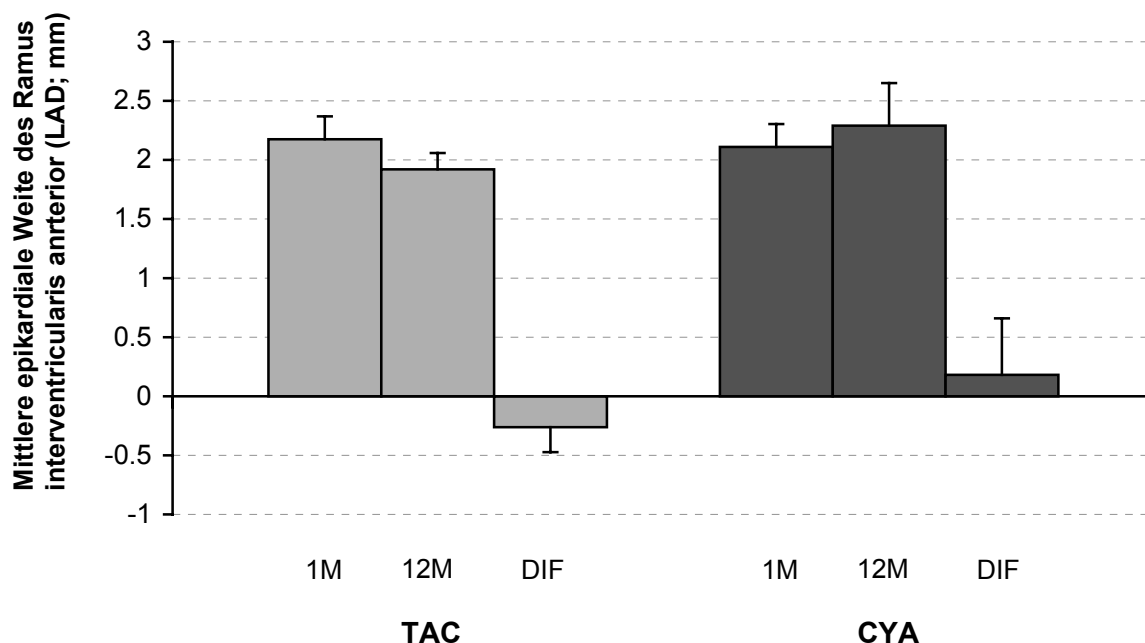


Abb. 12: Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der nativen Messungen der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)].

3.3.2 Endothelunabhängige Reaktion

Intrakoronare Adenosin-Infusion

Nach der intrakoronaren Infusion von Adenosin wurde die Weitenzunahme der epikardialen Leitungsgefäße quantifiziert. Der Mittelwert der prozentualen Weitenänderung aus den proximalen und distalen Abschnitten in der TAC-Gruppe betrug $3,84 \pm 9,60\%$. Nach einem Jahr zeigte sich ein Mittelwert von $6,65 \pm 2,24\%$ (**Abb. 13**). Mittels des paarweisen Vergleiches wurde keine statistische Signifikanz festgestellt. Im ersten Monat nach der Herztransplantation wurde bei den mit CYA behandelnden Patienten eine mittlere Änderung der epikardialen Gefäßweite von $4,08 \pm 8,12\%$ dokumentiert. Nach zwölf Monaten kam es zur Zunahme der mittleren epikardialen Gefäßweiten-Änderung von $10,04 \pm 10,54\%$ (**Abb.13**). Die Verstärkung der epikardialen Gefäßreagibilität in der Kontrolluntersuchung ist ohne statistische Signifikanz ($p= 0.21$) und somit nur als Trend zu beurteilen.

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | 4,91 | 5,90 | 2,81 |
| Standard error | 2,03 | 2,20 | 4,19 |
| Standardabweichung | 8,35 | 7,93 | 14,49 |
| Anzahl | 17 | 13 | 12 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | 8,22 | 8,76 | 5,97 |
| Standard error | 1,93 | 3,17 | 4,52 |
| Standardabweichung | 8,40 | 10,98 | 14,98 |
| Anzahl | 19 | 12 | 11 |

Tab. 12: Mittlere prozentuale Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer Adenosin-Infusion in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Gefäßweite im ersten und im zwölften Monat nach der Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

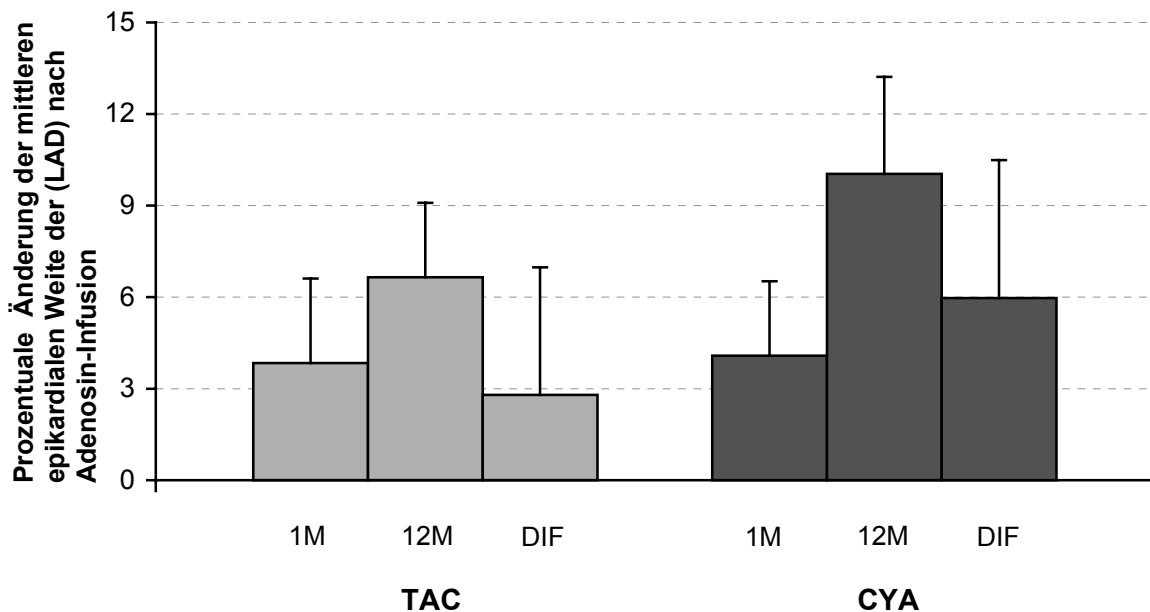


Abb. 13: Epikardiale endothelunabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer Adenosin-Infusion. Aufgezeichnet sind die Werte vom dem ersten und zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

Intrakoronare Nifedipin-Bolusinjektion

Nach intrakoronarer Nifedipin-Bolusinjektion im ersten Monat bei Patienten mit TAC-Immunsuppression betrug der Mittelwert der epikardialen prozentuellen Weitenänderung $8,16 \pm 10,85$. In der Verlaufsuntersuchung errechnet sich eine nicht-signifikante Zunahme der mittleren Weitenänderung auf $9,88 \pm 16,02\%$ (**Abb. 14**).

In der CYA-Gruppe betrug der initiale Mittelwert der proximalen und distalen Änderungen $4,85 \pm 7,31\%$. Im zwölften postoperativen Monat führte die intrakoronare Nifedipin-Bolusinjektion zur Vasodilatation mit einem Mittelwert von $11,65 \pm 11,62\%$ (**Abb. 14**). Mittels paarweisem Vergleich errechnete sich die Nifedipin-induzierte Weitenzunahme der epikardialen Arterien in der CYA-Patientengruppe im Zeitverlauf nach der Transplantation als statistisch signifikant ($p = 0.05$).

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | 8,08 | 7,58 | 1,83 |
| Standard Error | 2,36 | 4,70 | 5,851 |
| Standardabweichung | 9,45 | 16,94 | 19,41 |
| Anzahl | 16 | 13 | 10 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | 6,68 | 11,56 | 7,26 |
| Standard Error | 2,27 | 3,20 | 2,68 |
| Standardabweichung | 9,65 | 11,09 | 9,29 |
| Anzahl | 18 | 12 | 11 |

Tab. 13: Mittlere prozentuale Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer Nifedipin-Bolusinjektion in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Gefäßweite im ersten und im zwölften Monat nach der Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

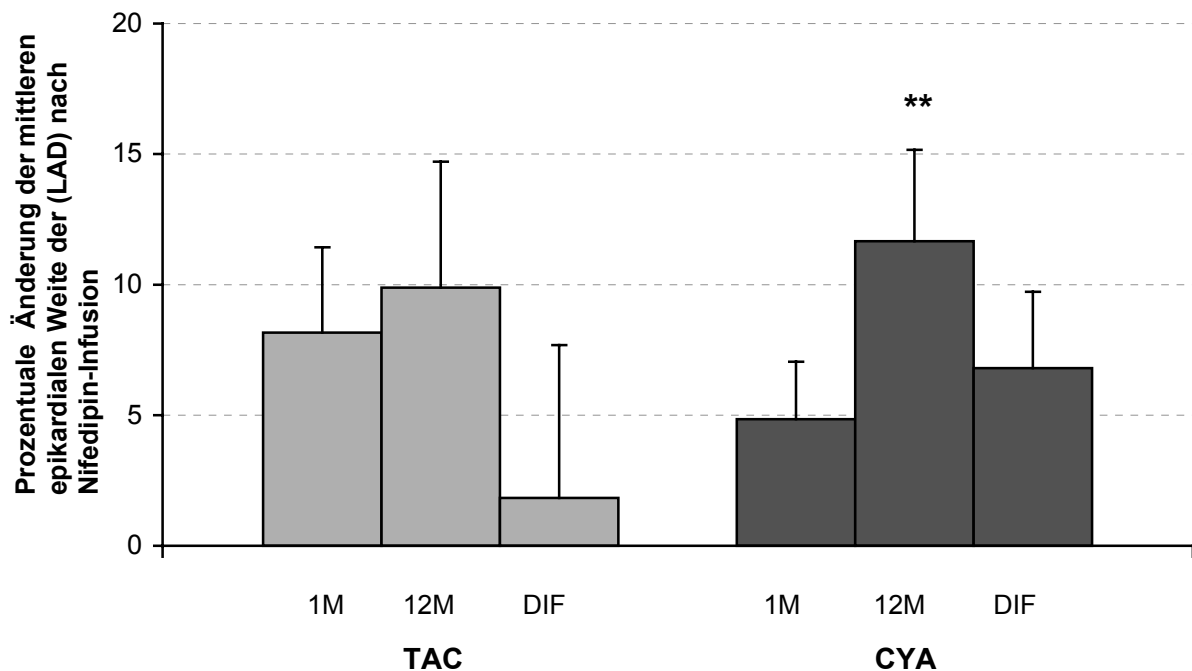


Abb. 14: Epikardiale endothelunabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer Nifedipin-Bolusinjektion. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)] (p < 0.05 CYA-1Monat versus CYA-12Monate)**

3.3.3 Endothelabhängige Reaktion

Intrakoronaren ACH-Infusion (30µg/min)

In der TAC-Gruppe wurde nach intrakoronarer ACH-Infusion eine mittlere epikardiale Vasokonstriktion von $-12,62 \pm 26,68\%$ gemessen. In der Nachuntersuchung berechnet sich der prozentuelle Mittelwert der Gefäßreaktion auf $-8,46 \pm 20,33\%$ (**Abb. 16**). Die ACH-bedingte Vasokonstriktion zeigte sich in der Kontrolluntersuchung nicht-signifikant geringer ausgeprägt.

Bei den Patienten der CYA-Gruppe wurde 1 Monat nach der Herztransplantation eine deutliche Verminderung der Gefäßweite beobachtet, mit einer mittleren prozentuellen Konstriktion der LAD von $-20,72 \pm 24,73\%$. In der Nachuntersuchung ergab sich sowohl proximal als auch distal eine tendenzielle Verbesserung ($p=0.16$) der Reaktion im Vergleich zum Ausgangswert. Die mittlere Weitenänderung betrug $-3,52 \pm 25,40\%$ (**Abb. 16**). Die Ach-induzierte Vasomotorik war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | 1,42 | -11,72 | -13,61 |
| Standard Error | 1,63 | 8,67 | 9,87 |
| Standardabweichung | 6,450 | 28,75 | 31,21 |
| Anzahl | 16 | 11 | 10 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | -8,26 | -4,25 | 5,95 |
| Standard Error | 5,23 | 6,91 | 10,08 |
| Standardabweichung | 20,93 | 22,90 | 31,86 |
| Anzahl | 17 | 11 | 10 |

Tab. 14: Mittlere prozentuale Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer ACH-Infusion, 1µg/min, in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Gefäßweite im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

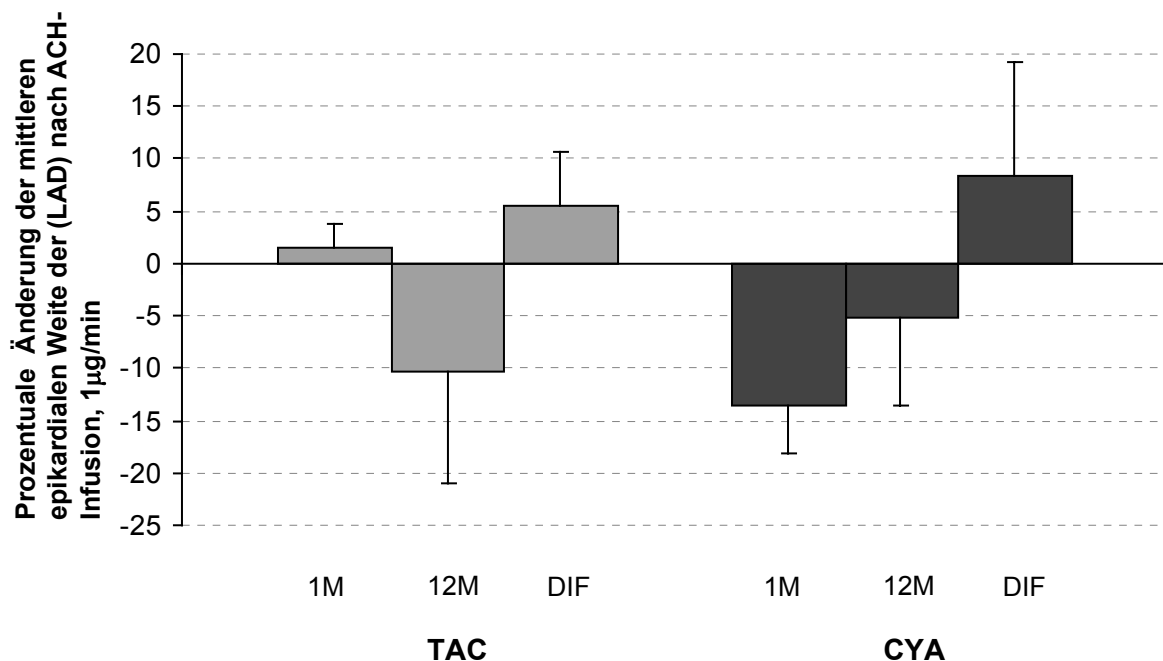


Abb. 15: Epikardiale endothelabhängige Vasomotorik. Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer ACH-Infusion, 1 µg/min. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | -7,92 | -7,43 | 4,16 |
| Standard Error | 5,77 | 5,710 | 12,20 |
| Standardabweichung | 23,07 | 20,59 | 40,47 |
| Anzahl | 14 | 13 | 11 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (%) | -12,03 | -2,13 | 17,19 |
| Standard Error | 5,79 | 7,70 | 11,73 |
| Standardabweichung | 23,16 | 24,35 | 35,20 |
| Anzahl | 16 | 10 | 9 |

Tab. 15: Mittlere prozentuale Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD) nach intrakoronarer ACH-Infusion, 30µg/min, in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Gefäßweite im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

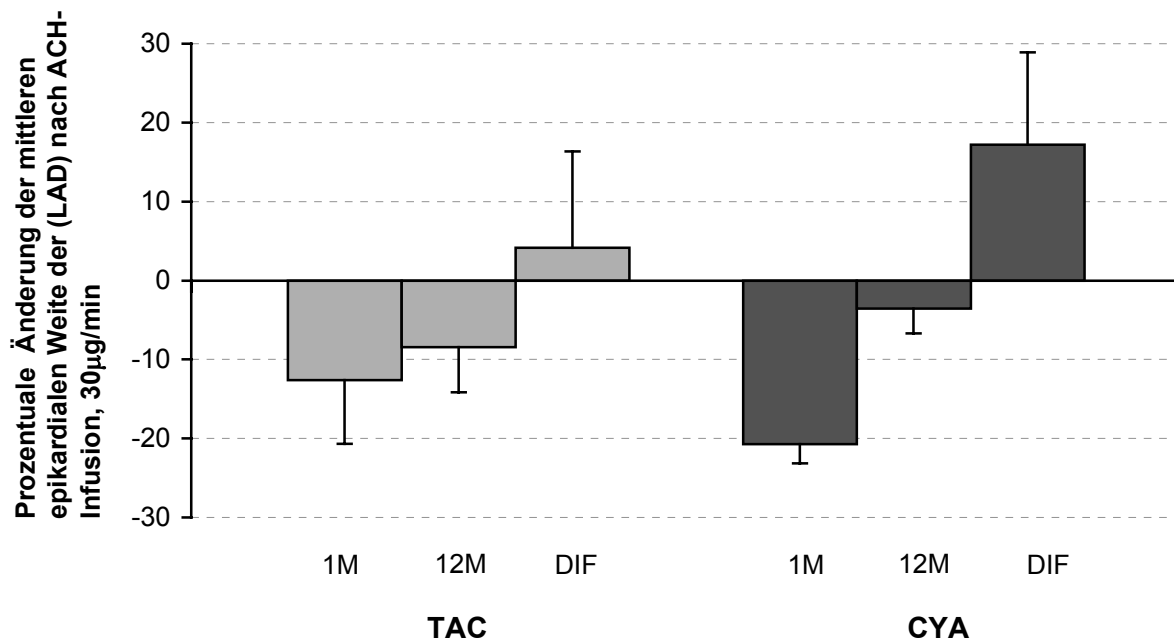


Abb. 16: Epikardiale endothelabhängige Vasomotorik. Vergleich der Mittelwerte der prozentualen Änderung der epikardialen Gefäßweite des Ramus interventricularis anterior (LAD) der linken Koronararterie nach intrakoronarer ACH-Infusion, 30 µg/min. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

3.4 Ergebnisse der intravaskulären Ultraschall-Untersuchung

3.4.1 Mittlere Intima-, Gefäß- und Lumenfläche

Direkt nach der Testung der verschiedenen Substanzen und Messung der koronaren Flussgeschwindigkeit, wurde mittels eines intravaskulären Ultraschalls die besondere Morphologie der Gefäßwand und des Gefäßlumens untersucht.

In der TAC-Gruppe betrug der Mittelwert der Intimafläche initial $1,61 \pm 1,52 \text{mm}^2$, die Fläche des Gefäßlumens $6,88 \pm 6,16 \text{mm}^2$ und die Fläche des gesamten Gefäßes $8,50 \pm 6,85 \text{mm}^2$. Daraus konnte der prozentuale Wert der Gefäßokklusion auf $17,83 \pm 11,97\%$ berechnet werden.

Eine Wiederholung dieser Untersuchung nach zwölf Monaten zeigte einen Anstieg der Intimafläche auf $2,57 \pm 2,52 \text{mm}^2$. Entsprechend stiegen Gefäßlumen und gesamte Gefäßfläche auf $9,91 \pm 7,15 \text{mm}^2$ und $12,48 \pm 8,04 \text{mm}^2$ an. Durch Bestimmung der Gefäßokklusion, $21,53 \pm 15,23\%$, wurde die progrediente Entwicklung einer leichten TVP deutlich. Statistisch lässt sich jedoch in der Jahreskontrolluntersuchung keine signifikante Zunahme der Gefäßokklusion feststellen. Eine entsprechende Aussage kann auch für die Intima- und Lumenfläche erfolgen. Signifikant im Jahresverlauf zunehmend zeigte sich in der TAC-Gruppe die Gefäßfläche (**Abb. 17, 18, 19, 20**).

In der Gruppe mit CYA-Immunsuppression zeigten sich ähnliche Verhältnisse. Die Intimafläche wurde bei $1,90 \pm 1,85 \text{mm}^2$ gemessen, die Lumenfläche lag bei $6,55 \pm 4,79 \text{mm}^2$ und die gesamte Gefäßfläche bei $8,45 \pm 5,88 \text{mm}^2$. Die Gefäßokklusion errechnete sich auf $19,49 \pm 13,59\%$. Ein Jahr nach der Herztransplantation wurde eine Fläche der Intimaschicht von $3,86 \pm 3,06 \text{mm}^2$ gemessen. Die Fläche des Lumens nahm entsprechend auf $8,17 \pm 4,15 \text{mm}^2$ zu. Unter Berücksichtigung der Fläche der gesamten Gefäßwand von $12,03 \pm 6,03 \text{mm}^2$, kam es zu einem Anstieg der Gefäßokklusion auf $27,28 \pm 18,74\%$ anstieg (**Abb. 17, 18, 19, 20**). Mit zunehmender Dauer nach der Herztransplantation zeigte sich ein signifikanter Anstieg der an zehn randomisierten Stellen gemessenen Intimafläche. Die Zunahme der Gefäß-, Lumenfläche und Gefäßokklusion kann nur als tendenziell interpretiert werden.

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|-------------------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (mm ²) | 1,67 | 2,68 | 0,96 |
| Standard Error | 0,39 | 0,63 | 0,55 |
| Standardabweichung | 1,76 | 2,47 | 2,06 |
| Anzahl | 20 | 15 | 14 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|-------------------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (mm ²) | 1,90 | 3,86 | 1,97 |
| Standard Error | 0,37 | 0,97 | 0,85 |
| Standardabweichung | 1,68 | 3,05 | 2,68 |
| Anzahl | 21 | 10 | 10 |

Tab. 16: Ergebnisse der Messung der Intimafläche an 10 randomisierten Stellen Gefäßokklusion des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen im ersten und im zwölften Monat nach der Herztransplantation und die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

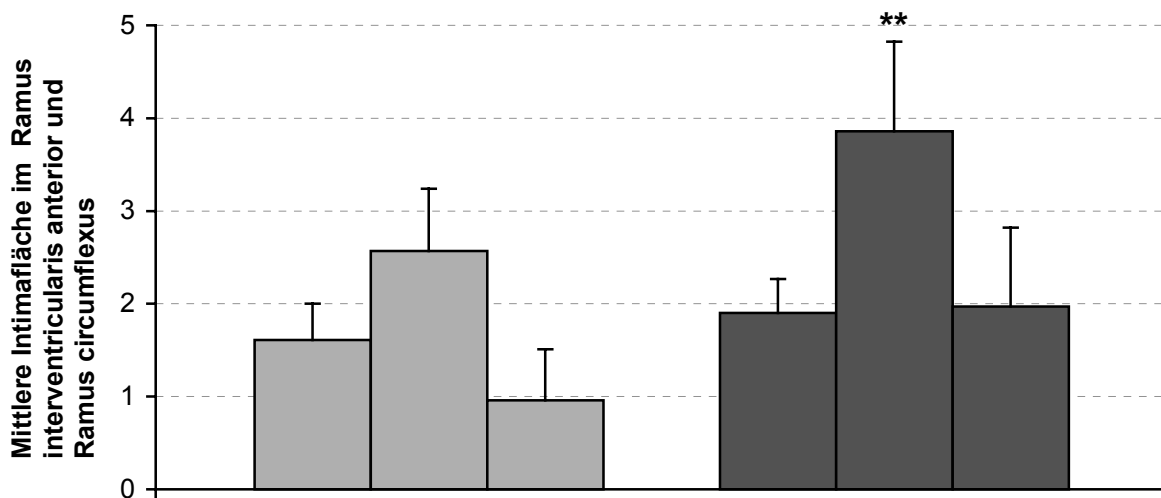


Abb. 17: Paarweiser Vergleich der mittleren Intimafläche des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

(** p <0.05 CYA-1Monat versus CYA-12Monate)

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|-------------------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (mm ²) | 6,45 | 10,02 | 3,02 |
| Standard error | 1,31 | 1,78 | 1,74 |
| Standardabweichung | 5,73 | 6,91 | 6,50 |
| Anzahl | 19 | 15 | 14 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|-------------------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (mm ²) | 6,77 | 8,17 | 1,62 |
| Standard error | 0,98 | 1,31 | 2,04 |
| Standardabweichung | 4,49 | 4,15 | 6,45 |
| Anzahl | 21 | 10 | 10 |

Tab. 17: Ergebnisse der Messung der Lumenfläche an 10 randomisierten Stellen Gefäßokklusion des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

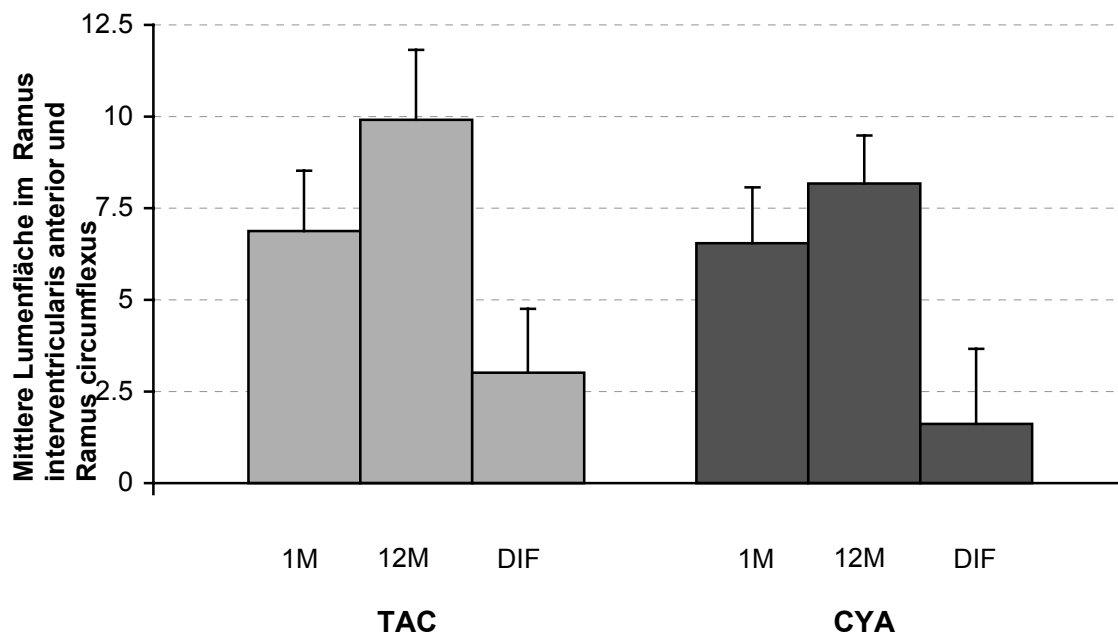


Abb. 18: Paarweiser Vergleich der mittleren Lumenfläche des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|-------------------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (mm ²) | 8,19 | 12,70 | 3,98 |
| Standard Error | 1,55 | 2,01 | 1,95 |
| Standardabweichung | 6,75 | 7,80 | 7,29 |
| Anzahl | 19 | 15 | 14 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|-------------------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert (mm ²) | 8,68 | 12,03 | 3,58 |
| Standard Error | 1,20 | 1,91 | 2,51 |
| Standardabweichung | 5,49 | 6,03 | 7,93 |
| Anzahl | 21 | 10 | 10 |

Tab. 18: Ergebnisse der Messung der Gefäßfläche an 10 randomisierten Stellen Gefäßokklusion des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen im ersten und im zwölften Monat nach Herztransplantation sowie die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

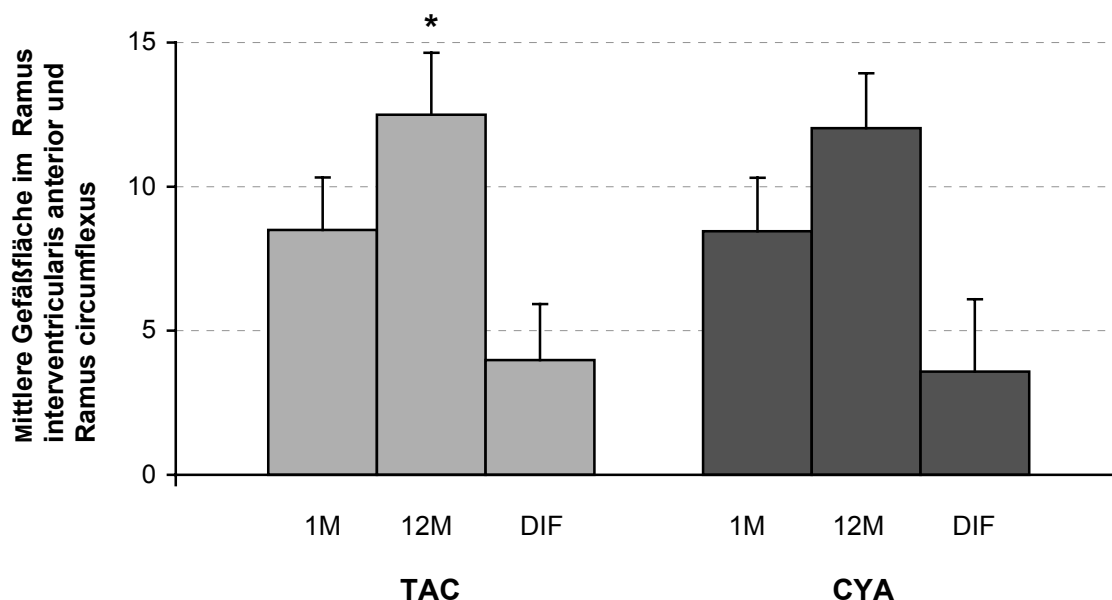


Abb. 19: Paarweiser Vergleich der Mittelwerte der mittleren Gefäßfläche des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)] (* p < 0.05 TAC-1Monat versus TAC-12Monate)

| TAC | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 0,20 | 0,22 | 0,04 |
| Standard Error | 0,03 | 0,04 | 0,04 |
| Standardabweichung | 0,11 | 0,15 | 0,13 |
| Anzahl | 19 | 15 | 14 |

| CYA | 1 M | 12 M | AbsDif |
|--------------------|------------|-------------|---------------|
| Mittelwert | 0,20 | 0,27 | 0,08 |
| Standard Error | 0,03 | 0,06 | 0,05 |
| Standardabweichung | 0,14 | 0,19 | 0,15 |
| Anzahl | 21 | 10 | 10 |

Tab 19: Ergebnisse der Messung der Gefäßokklusion an 10 randomisierten Stellen der Gefäßokklusion des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie in beiden Patientenkollektiven. Aufgezeigt sind der Mittelwert, die Standardabweichung, die Anzahl der Messungen der Gefäßweite im ersten und im zwölften Monat nach der Herztransplantation und die absolute Differenz der Werte [(1Monat)-(12 Monate)]

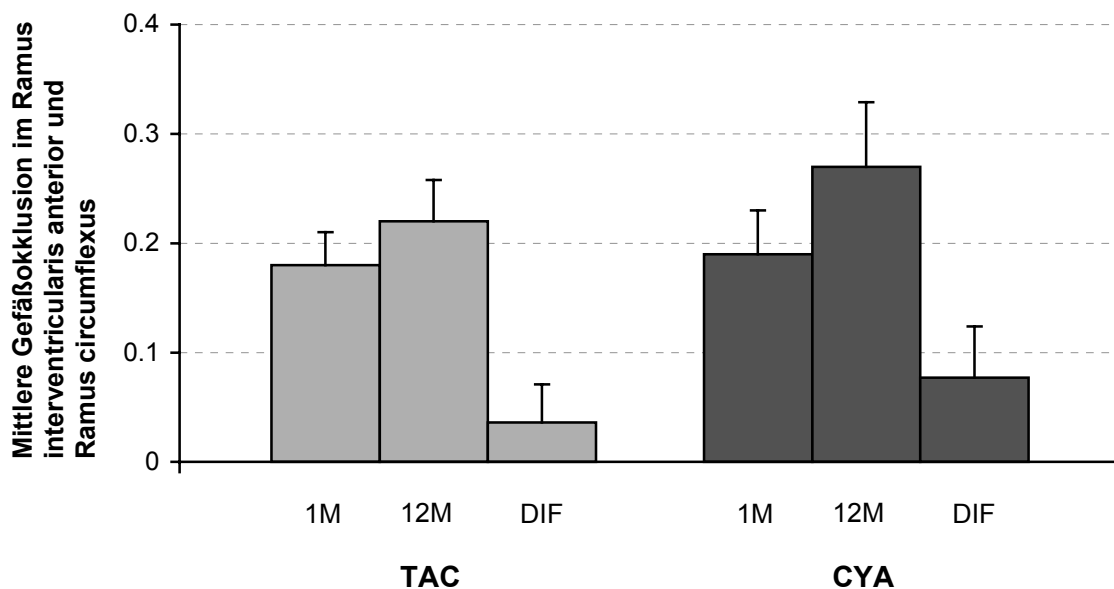


Abb. 20: Paarweiser Vergleich der mittleren Gefäßokklusion des Ramus interventricularis anterior (LAD) und Ramus circumflexus(RCx) der linken Koronararterie. Aufgezeichnet sind die Werte vom ersten Monat, zwölften Monat und die absolute Differenz [(1Monat)-(12Monate)]

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte funktionelle und strukturelle Koronargefäßveränderungen bei Patienten mit CYA- und TAC-Immunsuppression im ersten Jahr nach orthotoper Herztransplantation.

Die wichtigsten Ergebnisse der präsentierten Studie sind:

1. ein Anstieg der mittleren Intimafläche ohne kompensatorisches vaskuläres Remodeling in der Follow-Up-Untersuchung in der CYA-Gruppe;
2. keine signifikante Änderung der mittleren Intimafläche in der TAC-Gruppe bei gleichzeitig signifikantem Anstieg der mittleren gesamten Gefäßquerschnittfläche als Ausdruck eines positiven vaskulären Remodelings im Zeitverlauf;
3. keine Unterschiede in der endothelabhängigen epikardialen Vasomotorik im Zeitverlauf zwischen Patienten mit TAC- und CYA-Immunsuppression;
4. eine signifikant verbesserte endothelunabhängige epikardiale Gefäßreagibilität auf Nifedipin im Verlauf nach der Transplantation bei Patienten mit CYA-Immunsuppression;
5. eine signifikante Reduktion der endothelabhängigen koronaren Flussreserve in der Follow-up Untersuchung in der CYA- Patientengruppe;
6. eine vergleichbare endothelunabhängige mikrozirkuläre Vasomotorik bei Patienten mit TAC und CYA- Immunsuppression;
7. eine signifikante Abnahme des ET-1-Spiegels in der TAC-Gruppe bei unverändert hohem ET-1 Spiegel in der CYA-Gruppe nach einem Jahr.

4.1 Funktionelle Koronargefäßveränderungen

4.1.1 Endothelabhängige Änderung

Aus dem Endothel freigesetzte Vasodilatoren wie NO, PGI-2 und EDHF modulieren den vaskulären Tonus und die Gefäßpermeabilität, vermindern die Thrombozytenaggregation und die Proliferation von glatten Muskelzellen, regulieren die Leukozyten-Adhäsion und Transmigration und reduzieren die subendotheliale Inflammation. Eine verminderte Bioaktivität von NO ist in der Pathogenese der nativen

und der transplantatassoziierten Vaskulopathie relevant.^(38,57,58) Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Endothel-vermittelte Vasodilatation nach Gabe von z.B. ACH in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen menschlicher Koronararterien erheblich abgeschwächt ist.⁽¹⁵⁾ In mehreren Studien konnte eine paradoxe Vasokonstriktion auf ACH als Ausdruck einer Endotheldysfunktion dokumentiert werden.^(26,25,9) Bei Vorliegen einer Endotheldysfunktion kommt es nach Gabe von ACH in epikardialen Gefäßsegmenten zur Aktivierung muskarinerge Rezeptoren auf glatten Muskelzellen und darauffolgend zur Vasokonstriktion. In der Mikrozirkulation manifestiert sich demgegenüber eine Endotheldysfunktion als verminderte Flusszunahme unter ACH. Die prognostische Bedeutung der koronaren Dysfunktion im Allograft konnte kürzlich von Hollenberger et al.⁽²⁴⁾ dargestellt werden. Diese Gruppe zeigte mit Hilfe von Doppler- und IVUS-Untersuchungen im mehrjährigen Verlauf nach Herztransplantation, dass die koronare Endotheldysfunktion für strukturelle Koronargefäßveränderungen und für kardiovaskuläre Ereignisse nach Herztransplantation relevant ist.

In der vorliegenden Studie führte die ACH-Infusion (30µg/min) nur in der CYA-Patientengruppe zu einer signifikant verminderten Koronarflusszunahme im mikrovaskulären Widerstandsbereich nach einem Jahr. Somit zeigt sich unter CYA eine Zunahme der mikrovaskulären Endotheldysfunktion im Zeitverlauf.

Epikardial zeigte sich in den beiden immunsuppressiven Gruppen nach ACH üblicherweise eine Vasokonstriktion. Diese epikardiale Endotheldysfunktion war in den proximalen Abschnitten stärker ausgeprägt und veränderte sich im Jahresverlauf in beiden Gruppen nicht-signifikant.

Die auch distal ausgeprägte Weitenverminderung unter ACH zeigt im Gegensatz zu Patienten mit koronarer Arteriosklerose einen Endotheldefekt auch in kleinen epikardialen Gefäßabschnitten.

Die Dauer nach der Transplantation scheint für die endothelabhängige epikardialen Vasomotorik in beiden immunsuppressiven Gruppen keinen großen Einfluss zu haben. Die Ergebnisse lassen auf einen frühzeitigen Funktionsverlust der endothelabhängigen epikardialen Vasorelaxation nach Herztransplantation schließen, da eine Konstriktion in der Mehrzahl der Patienten bereits 1 Monat nach der Transplantation nachweisbar ist. Die Abschwächung der endothelabhängigen Vasomotorik in den epikardialen Leitungsgefäßen verbessert sich im Langzeitverlauf nur mäßig und scheint unabhängig vom immunsuppressiven Protokoll aufzuheben.

Die endotheliale Funktion im transplantierten Herzen kann durch zahlreiche Faktoren beeinträchtigt werden. Gerade bei der Organübertragung im Rahmen einer Herztransplantation wird eine Schädigung des Endothels durch Kardioplegie, Ischämie/Reperfusion sowie durch chemische und mechanische Faktoren verursacht.

Akute Abstoßungsepisoden, wie sie im ersten Jahr nach Transplantation vermehrt auftreten, können sich über immunologische Reaktionen ebenfalls primär am Endothel abspielen. Obwohl in der CYA-Gruppe initial und im Verlauf gehäuft akute Abstoßungen auftraten, ist es unwahrscheinlich, dass diese gehäuften Episoden die Verschlechterung der funktionellen Koronargefäßveränderungen in der CYA-Gruppe vermitteln. Es ergab sich keine Korrelation zwischen Abstoßepisoden und der Änderung der endothelabhängigen mikrovaskulären Reagibilität im Zeitverlauf in der CYA-Patientengruppe.

Neben alloimmun-abhängigen (insbesondere vermittelt durch Empfänger-Dendritische Zellen) und operationsbedingten Faktoren sind für die Endothelzell-Aktivierung auch alloimmun-unabhängige Reize wie Infektionen (insbesondere CMV-Infektion) und klassische Risikofaktoren (insbesondere Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie) relevant. Die chronische Reizung des koronaren Endothels verstärkt die Lymphozyten-Infiltration, Thrombozytenaggregation, Zytokinaktivierung und begünstigt schließlich die Intimaproliferation durch Proliferation ortständiger und zirkulierender glatter Muskelzellen.⁽⁶⁾ Wir konnten kürzlich nachweisen, dass eine Infektion von Endothelzellen mit humanem CMV zu verstärktem oxidativen Stress und zu einer Dysregulation der endothelialen NO-Synthese führt.⁽⁶²⁾ Weiterhin zeigte sich, dass CMV-negative Empfänger von CMV-positiven Spendern gehäuft eine koronare Endotheldysfunktion und kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf nach Transplantation aufweisen.⁽⁵¹⁾ In der vorliegenden Studie ergab sich keine signifikant unterschiedliche Häufigkeit im CMV-mismatch zwischen beiden Patientengruppen.

Da die Koronargefäße (und damit auch die Endothelzellen) der Patienten nach Herztransplantation chronisch den Wirkungen der immunsuppressiven Therapie ausgesetzt sind, ist es durchaus denkbar, dass ein Endothelschaden auf diesem Weg zusätzlich verstärkt wird. Beide Calcineurin-Inhibitoren, TAC und CYA, können eine schädliche Wirkung auf vaskulären Zellen haben.

Für CYA ist aus tierexperimentellen Studien bekannt, dass es die endotheliale und glatte Muskelzellfunktion beeinträchtigt. CYA vermindert die endothelabhängige Vasodilatation und steigert die Reaktivität der glatten Gefäßmuskulatur auf bestimmte

Vasokonstriktoren, wie Angiotensin II.⁽³⁾ In unserer Studie war die mikrovaskuläre endothelabhängige vasomotorische Antwort im Jahresverlauf in der CYA-Gruppe signifikant beeinträchtigt, während die epikardiale Endothelfunktion in beiden Gruppen vergleichbar war. Die verminderte mikrovaskuläre Endothelfunktion in der CYA-Gruppe zeigte sich mit im Verlauf erhöhten zirkulierenden ET-1-Konzentrationen assoziiert. Ein Jahr nach der Herztransplantation hatte die Konzentration vom zirkulierenden ET-1 in der TAC-Gruppe, verglichen mit der Baseline-Untersuchung, signifikant abgenommen. Dagegen kam es in der CYA-Gruppe zur tendenziellen Zunahme der ET-1-Konzentration.

In einer in vitro Studie, bei der die Prostacyclin (**PGI₂**)- und Endothelin-1 (**ET-1**)-Freisetzung in mikrovaskulären Kapillaren untersucht wurde, ergab sich ein signifikanter Unterschied der morphologischen und biochemischen Auswirkungen zwischen den beiden Calcineurin-Inhibitoren.⁽⁶⁸⁾ CYA hatte im Gegensatz zu TAC einen ausgeprägten Einfluss auf die Morphologie der in vitro Kapillaren. Außerdem kam es zur signifikanten Zunahme der kapillären ET-1-Freisetzung. Wie in einer darauffolgenden in vitro Studie der gleichen Gruppe gezeigt, ist ET-1 für die CYA-induzierte endotheliale Dysfunktion relevant.⁽⁶⁷⁾ Die o.g. Befunde unserer Arbeitsgruppe bestätigen diese in vitro Ergebnisse.

In einer in vivo Vergleichsstudie⁽⁴⁴⁾ wurde der Einfluss einer Immunsuppression mit CYA- und TAC auf die endotheliale Dysfunktion bei nierentransplantierten Patienten untersucht. Es wurde eine deutlichere Beeinträchtigung der endothel-abhängigen und endothel-unabhängigen Vasodilatation in der CYA-Gruppe verglichen mit der TAC-Patientengruppe ($6.5 \pm 3.7\%$ vs. $12.1 \pm 5.1\%$, $p < 0.001$) ermittelt. Dementsprechend ist es denkbar, dass eine durch CYA-Gabe verstärkte endotheliale Dysfunktion im Allograft zu verstärkten kardiovaskulären Komplikationen prädisponiert.

4.1.2 Endothelunabhängige Änderung

Bezogen auf die Werte der koronaren Flussreserve fand sich keine Abhängigkeit der mikrovaskulären endothelunabhängigen Reaktion von der jeweiligen immunsuppressiven Medikation.

Unterschiedliche Faktoren können auch in der vorliegenden Studie zu der dokumentierten generellen Abschwächung der koronaren endothelunabhängigen Flussreserve bei herztransplantierten Patienten resultieren.

Mehrfach nachgewiesen ist eine reduzierte koronare Flussreserve während akuter Abstoßungsepisoden, welche sich nach erfolgreicher Behandlung der Abstoßung wieder normalisiert.⁽⁴³⁾

Linksventrikuläre Hypertrophie und chronisch systemische Hypertonie schwächen bei Nicht-Transplantierten die koronare Flussreserve ab.^(53,2) Klauss et al.⁽³⁵⁾ konnten nachweisen, dass die Anwesenheit von linksventrikulärer Hypertrophie und hohem Spender-Alter, unabhängig voneinander, eine reduzierte koronare Flussreserve (insbesondere durch Abnahme des Ruheflusses) bei Patienten nach Herztransplantation begünstigen.

Neben metabolischen oder immunologischen Faktoren können weiterhin strukturelle Koronarveränderungen wie Medianekrose, Kapillarschaden und mikrovaskuläre obliterative Intimaproliferation für die abgeschwächte Reagibilität verantwortlich sein.⁽²³⁾

Im Gegensatz zu den vergleichbaren mikrovaskulären Vasoreaktivitäten zwischen Patienten mit CYA und TAC Immunsuppression zeigte sich in der CYA-Patientengruppe ein Jahr nach der Herztransplantation eine signifikante Verbesserung der epikardialen Gefäßreagibilität ($11,56 \pm 11,09\%$) nach Nifedipin-Bolusgabe. Dieser paradoxe Effekt ist am ehesten durch eine kompensatorisch verstärkte epikardiale Dilatation durch Nifedipin zu erklären. Tatsächlich konnten Weis et al. kürzlich nachweisen, dass Nifedipin (nicht aber Adenosin) zu einer kompensatorisch verstärkten vasodilatatorischen Antwort in Koronararterien mit endothelialer Dysfunktion und Intimaverdickung führt.⁽⁶³⁾

4.2 Strukturelle Koronargefäßveränderungen

Die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung ermöglicht im Gegensatz zur Angiographie eine detaillierte Beobachtung der Morphologie und Progression der TVP. Weiterhin hat die IVUS-Untersuchung prognostische Relevanz. Mehra et al.⁽⁴¹⁾ konnten eine Assoziation zwischen Schweregrad der Intimahyperplasie und Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei Herztransplantierten feststellen. In einer retrospektiven Studie mit 203 Patienten, die in zwei großen deutschen Transplantationszentren (Hannover/München) durchgeführt wurde, konnte bestätigt werden, dass das Ausmaß der Gefäßokklusion ein signifikanter Prädiktor für folgende kardiovaskuläre Ereignisse ist.⁽³⁶⁾

In unserer Studie zeigte sich bei der intravaskulären Ultraschalluntersuchung eine signifikante Zunahme der mittleren Intimafläche in der CYA-Gruppe ein Jahr nach der Transplantation. In der TAC-Gruppe kam es zu einer tendenziellen Zunahme der Intimafläche, welche jedoch im Gegensatz zur CYA-Gruppe mit einer Zunahme der Gesamtgefäßfläche und Abnahme der Gefäßokklusion assoziiert war und somit auf ein stärkeres positives vaskuläres Remodeling unter TAC deutet.

Die signifikant höhere Anzahl von Abstoßepisoden in der CYA-Gruppe korreliert nicht mit der signifikanten Zunahme der Intimafläche im Zeitverlauf in der gleichen Gruppe.

Klauss et al.⁽³⁴⁾ untersuchten mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls den Einfluss der Immunsuppression (TAC und CYA) auf die TVP. Eine Progression der TVP, die als Anstieg der Gefäßokklusion von >5% in der 1-Jahrkontrolluntersuchung definiert wurde, wurde bei 79% der Patienten der TAC-Gruppe und 38% der CYA-Gruppe beobachtet.

Im Gegensatz dazu ergab sich in der vorliegenden Studie eine Zunahme der Gefäßokklusion (Intimafläche/Gefäßfläche) sowohl in der TAC+MMF- als auch in der CYA+MMF-Patientengruppe, allerdings war sie in der CYA+MMF-Kombination stärker ausgeprägt. Unterschiede zwischen beiden Studien könnten durch die unterschiedliche Patientenkollektive z.B. Spender-Alter (41.4 ± 12.6 vs. 28 ± 12), Spender-Geschlecht, Anzahl der untersuchten Patienten (TAC/CYA: 10/14 vs. 8/14) erklärt werden. Am ehesten lassen sich jedoch diese Unterschiede durch die unterschiedliche immunsuppressive Kombination erklären. In der vorliegenden Studie wurden TAC oder CYA mit MMF kombiniert. Das Patientenkollektiv von Klauss et al. erhielt allerdings als standardisierte immunsuppressive Therapie TAC oder CYA und Azathioprin (0-2mg/kg/d).

In der Studie von Klauss wird weiterhin von einer stärkeren tendenziellen Zunahme der Intimafläche in der TAC-Patientengruppe berichtet. Nach unseren Beobachtungen ist allenfalls eine tendenzielle Zunahme in der TAC-Gruppe vorhanden, allerdings kommt es gleichzeitig zur signifikanten Zunahme der mittleren Intimafläche (27,08% vs. 68,33%) in der CYA-Gruppe.

Im Rahmen einer prospektiven Multicenter-Studie 4 Jahre nach Transplantation bei 160 Herzempfängern, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den TAC- und den CYA-behandelten Patienten im Hinblick auf eine angiographisch (und nicht mittels der sensitiveren IVUS-Methode) detektierte TVP.⁽⁵²⁾

4.3 Vaskuläres Remodeling

Für das Ausmaß des koronaren Lumenverlustes ist neben der Intimaproliferation insbesondere das vaskuläre Remodeling relevant. Die Gefäßgeometrie bei der TVP wird wesentlich vom adaptiven bzw. kompensatorischen Prozess des vaskulären Remodelings beeinflusst. Lim et al.⁽³⁷⁾, haben als erste mit Hilfe von konsekutiven IVUS-Untersuchungen, die 1 Jahr bis 3 Jahre nach der Herztransplantation durchgeführt wurden, das koronare Remodeling bei Herztransplantierten untersucht. Es zeigte sich bei 49% der koronaren Segmente mit Progression der Intimaverdickung eine volle kompensatorische Dilatation der Gefäßwand. 51% der Segmente zeigten eine weniger als volle kompensatorische Erweiterung (29%) oder sogar Vasokonstriktion (22%). Im Gegenteil zur der de novo Atherosklerose, wie von Glacov beschrieben, hatten Segmente mit niedriger Baseline-Gefäßokklusion nicht eine größere kompensatorische Dilatation als solche mit höherer Gefäßokklusion. Daraus wurde die Hypothese geäußert, dass die Progression der TVP auch aufgrund eines Misserfolges der kompensatorischer Dilatation oder Konstriktion an der Stelle mit Intimaproliferation beeinflusst wird.

Pethig et al.⁽⁴⁹⁾ haben den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Lumenobstruktion der epikardialen Arterien nach Herztransplantation untersucht. Trotz der Tatsache, dass ein signifikanter Anstieg von myointimaler Hyperplasie in den stenotischen Läsionen nachzuweisen war, wurde keine positive Korrelation zwischen dem Anstieg der Plaque-Fläche und dem Stenoseschwergrad festgestellt. Dagegen kam es zur engen Korrelation zwischen prozentualen Änderungen in der Gefäßschnittfläche und Gefäßkonstriktion. Im Gegensatz zu den Erwartungen, konnten nicht die Änderungen der Plaque-Fläche, sondern die Änderungen der vaskulären Geometrie, durch lokale kompensatorischer Erweiterung (vorherrschend in Segmenten mit <50% Stenose) oder lokaler Konstriktion/inadäquate Erweiterung (vorherrschend in Segmenten mit >50% Stenose) charakterisiert, als die wichtigen Prediktoren der Lumenobstruktion identifiziert werden.

Neuere Studien⁽⁴⁷⁾ zeigen, dass das Plaquevolumen kontinuierlich über die Zeit steigt, wobei das gesamte Gefäßvolumen signifikant vor allem im ersten Jahr nach der Herztransplantation abnimmt. Der resultierende Lumenverlust, überwiegend aufgrund eines negativen vaskulären Remodelings, war innerhalb des ersten Jahres maximal. In den darauffolgenden Jahren können die Veränderungen in der vaskulären Geometrie,

charakterisiert durch einen Anstieg an Gefäßdimensionen, sogar den Anstieg der Plaquefläche überkompensieren.

Es ist denkbar, dass die Mechanismen die für die Intimaproliferation relevant sind, auch den Prozess des Remodelings beeinflussen. Die große Variation des Remodelings, von Konstriktion, zu Dilatation, zu Überdilatation könnte darüber hinaus den Einfluss von Immunmechanismen auf das Gefäß in der komplexen Pathogenese der TVP widerspiegeln. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Anstieg der mittleren Intimafläche ohne kompensatorisches vaskuläres Remodeling in der Follow-Up-Untersuchung in der CYA-Gruppe. Im Gegensatz dazu hatten Patienten der TAC-Gruppe eine tendenzielle Zunahme der mittleren Intimafläche in der Follow-Up-Untersuchung bei gleichzeitig signifikantem Anstieg der mittleren gesamten Gefäßquerschnittfläche als Ausdruck eines kompensatorischen vaskulären Remodelings. Da parallel bei den TAC-Patienten keine Progression der mikrovaskulären Endotheldysfunktion nachweisbar war, spricht dies für eine ausreichende Produktion und Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, welche ein positives Remodeling des Gefäßes noch teilweise ermöglichen.

4.4 Calcineurin-Inhibierung, TGF- β und Thrombozytenaktivität

Neben den unterschiedlichen Effekten von CYA und TAC auf das ET-1-System zeigen experimentelle Daten auch unterschiedliche Auswirkungen auf das Zytokin Transforming Growth Factor- β (TGF- β) sowie auf die Thrombozytenaktivierung.

In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass TAC eine verminderte Produktion von TGF- β vermittelt. Dieses Zytokin, ein wichtiger Regulator der extrazellulären Matrix, ist u.a. bedeutend für die Entwicklung der renalen Fibrose.⁽⁸⁾

In renalen Ischämie-Reperfusion-Modellen von Jain et al.⁽²⁹⁾, bei denen bereits frühzeitig eine Hochregulierung von TGF- β und TIMP-1 messenger RNA nachweisbar ist,⁽³⁰⁾ wurde eine geringere fibrotische Wirkung in der mit TAC immunsupprimierten transplantierten Niere, im Vergleich zu CYA, nachgewiesen. Experimentelle Daten zeigen weiterhin, dass TAC im Vergleich zu CYA eine Reduktion der Expression von sowohl TGF- β als auch TIMP-1 vermittelt.⁽⁷¹⁾

Die Bedeutung von Calcineurin-Inhibitoren für das Gerinnungssystem wurde von Freudenberger et al.⁽¹⁶⁾ ex vivo untersucht. CYA zeigte wichtige prokoagulatorische und prothrombotische Eigenschaften, die entweder auf eine angestiegene Fibrinogen-

Rezeptor-Aktivität oder auf angestiegene D-Dimer-, von Willenbrand-Faktor- und Protein C-Konzentrationen zurückzuführen waren. Die mittlere Thrombusfläche in der mit CYA behandelten Patientengruppe lag bei $16,532 \pm 1,580 \mu\text{m}^2$. Der entsprechender Wert in der TAC-behandelten Gruppe betrug $9,998 \pm 1,062 \mu\text{m}^2$.

Somit kann neben den verstärkten Effekten auf das ET-1- und TGF- β -System auch ein verstärkter Effekt von CYA auf die Thrombozytenaktivität, mit nachfolgender Aktivierung von Endothel- und glatten Muskelzellen, für die unter CYA dokumentierte signifikante Zunahme der Intimafläche, verantwortlich gemacht werden.

4.5 Immunsuppressive Kombination aus Calcineurin-Inhibitoren und Sirolimus

Tierexperimentelle Studien⁽⁵⁹⁾ bringen die Kombination Rapamycin-TAC, im Vergleich zu Rapamycin-CYA, in Verbindung mit einer Stenosereduktion, mit einer verminderten Proliferation der glatten Muskelzellen und mit einer reduzierten Akkumulation der extrazellulären Matrixproteinen. Beide Regime können zwar die frühe Intimaverdickung verhindern, jedoch kann nur die anhaltende Kombination TAC-Rapamycin eine marginale Reduktion der Intimaverdickung vermitteln.

Die klinische Bedeutung des Immunsuppressivums Everolimus, einem Derivat von Sirolimus, für die Reduktion der TVP wurde kürzlich in einer Multicenterstudie von Eisen et al.⁽¹¹⁾ dargestellt. In einer randomisierten, doppel-blinden klinischen Studie erhielten 209 Patienten 1,5 mg/d Everolimus, 211 Patienten 3mg/d Everolimus und 214 Patienten 1-3mg/kg Azathioprin in Kombination mit jeweils CYA, Kortikoiden und Statinen. Die Inzidenz der TVP im intravaskulären Ultraschall war nach 12 Monaten unter Everolimus (1.5mg/d; 36%; 3mg/d; 30%) im Vergleich zu Patienten unter Azathioprin mit 53% signifikant vermindert. Ebenso war die Zunahme der Intimadicke nach 12 Monaten bei Patienten unter Everolimus signifikant vermindert. Bakterielle Infektionen und ein Anstieg der Retentionsparameter waren in der Everolimus-Gruppe gehäuft, CMV-Infektionen traten dagegen unter Everolimus seltener auf.⁽²⁸⁾

4.4 Studienlimitationen

Um den langfristigen Nutzen einer früh nach der Herztransplantation einsetzenden Therapie zur Hemmung der Entwicklung der Intimaproliferation bzw. zur Abschwächung der progressiven TVP erfassen zu können sind weitergehende Nachbeobachtungen inkl. Detektion zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse erforderlich. Wie oben erwähnt konnten nicht bei allen Patienten sämtliche funktionelle Messungen im Verlauf durchgeführt werden. Die reduzierte Patientenzahl könnte die Signifikanz des jeweiligen Ergebnisses beeinflusst haben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Die Transplantatvaskulopathie stellt eine wesentliche Ursache der Spätmorbidity und Mortalität für Patienten nach Herztransplantation dar. Durch das diffuse Befallmuster wird die Erkrankung mit Hilfe der Koronarangiographie erst in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt. Die pathophysiologische Bedeutung der immunsuppressiven Therapie für die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation wird kontrovers beurteilt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von zwei unterschiedlichen immunsuppressiven Regimen auf den morphologischen und funktionellen Koronarstatus zu untersuchen. Im Rahmen einer randomisierten und prospektiven Studie untersuchten wir die Veränderung des Koronarstatus bei 44 Patienten (8 weiblich, 36 männlich) im ersten Jahr nach der Herztransplantation. Verglichen wurde eine Gruppe, mit der immunsuppressiven Kombination TAC und MMF, mit einer zweiten Gruppe unter CYA und MMF. In der frühen postoperativen Phase, bis zu 6 Monaten, wurden zusätzlich Kortikoide verabreicht.

Methoden

In beiden Immunsuppressions-Gruppen wurde die epikardiale und mikrovaskuläre Endothel- und glatte Muskelzellfunktion, sowie die koronare Intimaverdickung 1 Monat und 1 Jahr nach der Herztransplantation bestimmt. Es sollte ermittelt werden, ob das Ausmaß der funktionellen und strukturellen Gefäßveränderungen bzw. die Progression derselben zwischen CYA und TAC-Patientengruppe unterschiedlich ist.

Die endothelunabhängigen Substanzen Adenosin und Nifedipin sowie die endothelunabhängige Substanz Acetylcholin wurden in die linke Koronararterie appliziert. Darauf folgend wurde die epikardiale Weitenänderung des Ramus interventricularis anterior an proximalen und distalen Abschnitten mittels quantitativer Koronarangiographie bestimmt. Die Änderung der koronaren Flussgeschwindigkeit (als Ausdruck der mikrovaskulären Vasoreagibilität) wurde parallel mit Hilfe eines Dopplerdrahtes in der linken Koronararterie fortlaufend gemessen.

Zur frühzeitigen Erkennung der koronaren Intimaproliferation bzw. des vaskulären Remodelings erfolgte abschließend eine Untersuchung mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls im Ramus interventricularis anterior bzw. im Ramus circumflexus.

Intimafläche, Gefäßfläche und Gefäßokklusion wurden als Parameter für strukturelle Koronargefäßveränderungen ausgewertet. Systemische Endothelin-Konzentrationen wurden mittels Radioimmunoassay nach einem und zwölf Monate nach der Transplantation bestimmt.

Ergebnisse

Es ergab sich ein Anstieg der mittleren Intimafläche ohne kompensatorisches vaskuläres Remodeling in der Follow-Up-Untersuchung, assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der endothelabhängigen koronaren Flussreserve und einer (kompensatorisch) verbesserten endothelunabhängigen epikardialen Gefäßreagibilität auf Nifedipin in der CYA-Gruppe.

In der TAC-Gruppe zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der mittleren Intimafläche in der Follow-Up-Untersuchung bei gleichzeitig signifikantem Anstieg der mittleren gesamten Gefäßquerschnittfläche als Ausdruck eines positiven koronaren Remodelings. Es ergaben sich keine Unterschiede in der endothelabhängigen epikardialen Vasomotorik und in der endothelunabhängigen mikrovaskulären Vasoreagibilität im Zeitverlauf zwischen den Patienten mit TAC und CYA.

Assoziiert mit den unter TAC verbesserten funktionellen und morphologischen Koronarparametern zeigte sich in der TAC-Gruppe eine signifikante Verminderung der zirkulierenden Endothelin-1 Konzentrationen im Jahresverlauf. In der CYA-Patientengruppe wurden nach einem Jahr unverändert hohe Endothelin-1-Konzentrationen gemessen.

Schlussfolgerung

Die Immunsuppression mit TAC und MMF scheint der mit CYA und MMF bezüglich der koronaren Gefäßokklusion und der mikrovaskulären Endothelfunktion überlegen zu sein. Pathogenetisch erscheint eine in der TAC-Gruppe verminderte Endothelin-1-Konzentration von Bedeutung zu sein.

Bezüglich der epikardialen endothelabhängigen Vasomotion scheint keines der beiden immunsuppressiven Regime einen Vorteil zu haben.

Weitergehende Nachbeobachtungen sind notwendig um den langfristigen Nutzen einer Immunsuppression mit TAC und Mykophenolat Mofetil für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu bestimmen.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.: Abbildung

ABS: Abstoßung

ACH: Acetylcholin

ADO: Adenosin

CMV: Cytomegalie-Virus

CMV-EMP: CMV-Status-Empfänger (pos:positiv, neg:negativ)

CMV-PROPH: CMV-Prophylaxe

CMV-SP: CMV-Status-Spender (pos:positiv, neg:negativ)

CYA: Cyclosporin A

DCM: dilatative Kardiomyopathie

EDHF: Endothelium-Derived-Hyperpolarizing-Factor

EMP-ALTER: Empfänger-Alter

EMP-GESCHL: Empfänger-Geschlecht

Epik-Ado: epikardiale Gefäßdurchmesser-Messung nach Adenosin-Gabe

Epik-Ach: epikardiale Gefäßdurchmesser-Messung nach Acetylcholin-Gabe

Epik-Nif: epikardiale Gefäßdurchmesser-Messung nach Nifedipin-Gabe

ET: Endothelin

ET-1: Endothelin-1

FK506: Tacrolimus

FKBP: FK506 binding Protein

HTX: Herztransplantation

ICM: ischämische Kardiomyopathie

ISCH-ZEIT: Ischämie-Zeit

Int-Fläche: Intimafläche-Messung im intravaskulären Ultraschall

Int-Dicke: Inimadicke-Messung im intravaskulären Ultraschall

IVUS: Intravaskulärer Ultraschall

KF-Ado: Koronarfluss-Messung nach Adenosin-Gabe

KF-Ach: Koronarfluss-Messung nach Acetylcholin-Gabe

KF-Nif: Koronarfluss-Messung nach Nifedipin-Gabe

Koro: Koronarangiographie

MMF: Mycophenolat Mofetil

NFAT: Zellkernfaktor der aktvierten T-Zellen

NIF: Nifedipin

NO: Stickstoffmonoxid

PGI₂: Prostacyclin

SP-ALTER: Spender-Alter

SP-GESCHL: Spender-Geschlecht

Tab. : Tabelle

TAC: Tacrolimus

TFA: Trifluoressigsäure

TGF-β: Cytokine Transforming Growth Factor

TVP: Transplantatvaskulopathie

UNTERS-DATUM: Untersuchungsdatum

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Adrehali A, Drinkwater DC, Laks H, Drake TA.** *Cardiac allograft vasculopathy.* Am Heart J 1994; 127: 1498-1502
2. **Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptecar E.** *Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy.* J Am Coll Cardiol 1993; 22: 514-520
3. **Auch-Schwelk W, Bossaler C, Götze S et al.** *Endothelial and vascular smooth muscle functions after chronic treatment with cyclosporin. A.* J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21: 435-440
4. **Billingham ME.** *Histopathology of graft coronary disease.* J Heart Lung Transplant 1992; 11: S38-S51
5. **Billingham ME.** *Pathology and etiology of chronic rejection of the heart.* Clin Transplant 1994; 8: 289-292
6. **Billingham ME.** *Endomyocardial biopsy detection of acute rejection in cardiac allograft recipients.* Heart Vessels 1985; 1 (Suppl): 86-90
7. **Bobik A, Grooms A, Millar JA, Grinpuckel S.** *Growth factor activity of endothelium vascular smooth muscle.* Am J Physiol 1990; 258: C408-415
8. **Border WA, Noble NA.** *TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy.* Kidney Int 1997; 51: 1388-1396
9. **Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, Charbonneau F, Ganz P, Selwyn AP, Anderson TJ.** *Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant.* Circulation 1996; 93: 457-462

10. **Eich D, Thompson JA, Ko D, Hastillo A, Lower R, Katz S, Hess ML.** *Hypercholesterinemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease.* J Heart Lung Transplant 1991; 10: 45-49
11. **Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group.** *Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients.* N Engl J Med 2003; 349 (9): 829-830
12. **Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, Mehra MR, Ramee SR, Collins TJ, Jain SP, Smart FW, White CJ.** *Cardiac allograft vasculopathy accessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors.* Am J Card 1995; 74: 1042-1046
13. **Fish RD, Nebel EG, Selwyn AP, Ludmer PI, Mudge GH, Kirshenbaum JM, Schoen FJ, Alexander RW, Ganz P.** *Responses of coronary arteries of cardiac transplant patients to acetylcholine.* J Clin Invest 1988; 81: 21-31
14. **Fitzgerald PJ, St. Goar FG, Conolly AJ, et al.** *Intravascular ultrasound imaging of coronary arteries: is tree layers the norm?* Circulation 1992; 86: 154-158
15. **Förstermann U.** *Verminderte Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus arteriosklerotischen Koronargefäßen.* Dtsch med Wschr 1991; 116 (19): 758-759
16. **Freudenberger R, Alexis J, Gass A, Fuster V, Badimon J.** *Antithrombotic effect of FK506 vs. Cyclosporine in cardiac transplant recipients: potential implications in transplant arteriopathy.* J Heart Lung Transplant 1999; 18: 1228-1231
17. **Furchgott RF, Zawadzki JV.** *The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature 1980; 288: 373-376

18. **Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Mezer J.** *Extent of atherosclerosis and remodeling of the left main coronary artery determined by intravascular ultrasound.* Am J Cardiol 1994; 73: 666-671
19. **Gibbons GH.** *The pathogenesis of graft vascular disease: implications of vascular remodeling.* J Heart Lung Transplant 1995; 14: S149-S158
20. **Gibbons GH, Dzau VJ.** *The emerging concept of vascular remodeling.* N Engl J Med 1994; 330: 1431-1438
21. **Glacov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ.** *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.* N Engl J Med 1987; 316: 1371-1375
22. **Haas GJ, Wooding-Scott M, Binkley PF, Mzerowity PD, Kellez R, Cody RS.** *Effects of successful cardiac transplantation on plasma endothelin.* Am Coll Cardiol 1993; 71: 237-240
23. **Herskowitz A, Soule LM, Mellits ED, Trail TA, Achuff SC, Reitz BA, Borkon AM, Baumgartner WA, Baughman KL.** *Histologic Predictors of acute cardiac rejection in human endomyocardial biopsies: A multivariate analysis.* J Am Coll Cardiol 1987; 9: 802-810
24. **Hollerberg SM, Klein LW, Parillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P, Oberoi M, Johnson MR, Costanzo MR.** *Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death.* Circulation 2001; 104: 3091-3096
25. **Hollenberg SM, Tamburro P, Johnson MR, Burns D, Spokas D, Costanzo MR, Parillo JE, Klein LW.** *Simultaneous intracoronary ultrasound and Doppler flow studies distinguish flow-mediated from receptor-mediated endothelial responses.* Cathet Cardiovasc Intervent. 1999; 46: 282-288

26. **Hollenberg SM, Tamburro P, Klein LW, Burns DR, Easington C, Constanzo MR, Parillo JE.** *Discordant epicardial and microvascular endothelial responses in heart transplant recipients early after transplantation.* J Heart Lung Transplant 1998; 17: 487-494
27. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ.** *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report.* J Heart Lung Transplant 2001; 20: 805-815
28. **Hutchinson IV.** *Cardiac allograft vasculopathy: the cellular attack.* Z Kardiologie 2000; 89 Suppl. IX: 16-20
29. **Jain S, Bicknell GR, Nicholson ML.** *Tacrolimus has less fibrogenic potential than Cyclosporin A in a model of renal ischemia-reperfusion injury.* Br J Surg 2000; 87: 1563-1568
30. **Jain S, Bicknell GR, Nicholson ML.** *Molecular changes in extracellular matrix turnover after renal ischemia-reperfusion injury.* Br J Surg 2000; 87: 1188-1192
31. **Johnson DE, Aldermann EI, Schroder JS, Gao SZ, Hunt S, DeCampi WM, Stinson E, Billingham M.** *Transplant coronary artery disease: Histopathological correlations with angiographic morphology.* J Am Coll Cardiol 1991; 17: 449-455
32. **Johnson DE, Gao SZ, Schroder JS, De CW, Billingham ME.** *The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.* J Heart Transplant 1989; 8: 349-359
33. **Kapadia S, Nissen S, Ziada K, Guetta V, Crowe TD, Hobbs RE, Starling RC, Young JB, Tuzcu EM.** *Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: Comparison by serial intravascular ultrasound imaging.* Circulation 1998; 98:2672-2678

34. **Klauss V, König A, Spes C, Meiser B, Rieber J, Siebert U, Pfeiffer M, Reichart B, Theisen K, Mudra H.** *Cyclosporine versus Tacrolimus for prevention of cardiac allograft vasculopathy.* Am J Cardiol 2000; 85: 266-269
35. **Klauss V, Spes CH, Rieber J, Siebert U, Werner F, Stempfle HU, Überfuhr P, Theisen K, Angermann CE, Reichart B, Mudra H.** *Predictors of reduced coronary blood flow reserve in heart transplant recipients without angiographically significant coronary artery disease.* Transplantation 1999; 68: 1477-1481
36. **Koenig A, Theisen K, Klauss V.** *Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy.* Z Kardiol 2000; 89: Suppl IX 45-49
37. **Lim TT, Liang DH, Botas J, Schroeder JS, Oesterle SN, Yeung AC.** *Role of compensatory enlargement and shrinkage in transplant coronary artery disease: serial intravascular ultrasound study.* Circulation 1997; 4: 855-859
38. **Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P.** *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries.* N Engl J Med 1986; 315: 1046-1051
39. **Mangiavacchi K, Frigerio M, Gronda E et al.** *Acute rejection and cytomegalovirus infection: correlation with cardiac allograft vasculopathy.* Transplant Proc 1995; 27: 1960-1962
40. **Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB, Ramireddy K, Smart FW, Stapleton DD.** *The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: Time for a reappraisal.* J Heart Lung Transplant 1997; 16: 743-751
41. **Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TJ, Ramee SR.** *Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy.* J Heart Lung Transplant 1995; 14: 632-639

42. **Nishioka T, Luo H, Eigler NL, Berglund H, Kim CJ, Siegel R.** *Contribution of inadequate compensatory enlargement to development of human artery stenosis: An in vivo intravascular ultrasound study.* J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1571-1576
43. **Nitenberg A, Tavolaro O, Benvenuti C, Loisanche D, Foutl JM, Hittinger L, Castaigne A, Cachera JP, Vernant P.** *Recovery of an normal coronary vascular reserve after human cardiac allograft rejection.* Circulation 1990; 81: 1312-1318
44. **Oflaz H, Turkmen A, Kayancioglu R, Kayacan SM, Bunzak B, Genchallac H et al.** *The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients.* Clin Transplant 2003; 17: 212-216
45. **Paul LC.** *Chronic rejection of organ allografts: Magnitude of the problem.* Transplant Proc 1993; 25: 2024-2025
46. **Pethig K, Besser K, Heublein B, et al.** *Allograft vasculopathy after heart transplantation: Impact of time related course, severity and progression on prognosis during long-term follow-up.* Z Kardiol 1999; 88: 498-506
47. **Pethig K, Heublein B, Meliss R, Haverich A.** *Volumetric remodeling of the left coronary artery: early versus late after heart transplantation.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 197-203
48. **Pethig K, Heublein B, Wahlers T.** *Impact of plaque burden on compensatory enlargement of coronary arteries in cardiac allograft vasculopathy.* Am J Cardiol 1997; 79: 89-92
49. **Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Haverich A.** *Mechanism of luminal narrowing in cardiac allograft vasculopathy: Inadequate vascular remodeling rather than intimal hyperplasia is the major predictor of coronary artery stenosis.* Am Heart J 1998; 135: 628-633

50. **Pethig K, Klauss V, Heublein B et al.** *Progression of cardiac allograft vascular disease as assessed by serial intravascular ultrasound: correlation to immunological and non-immunological risk factors.* Heart 2000; 84: 494-498
51. **Petrakopoulou P, Kubrich M, Pehlivanli S, Meiser B, Reichart B, von Scheidt W, Weis M.** *Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function.* Circulation. 2004 ; 110(11 Suppl 1):II207-212
52. **Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, Kawai A, Tsamandas AC, Demetris AJ, Murali S, Fricker FJ, Chang HC, Jain AB, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP.** *A prospective trial of Tacrolimus (FK506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:764-772
53. **Pichard AD, Gorlin R, Smith H, Ambrose J, Meller J.** *Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type: evidence for an impaired coronary flow reserve.* Am J Cardiol 1981; 47: 547-554
54. **Schroeder JS, Gao SZ, Hunt SA, Stinson EB.** *Accelerated graft coronary artery disease: diagnosis and prevention.* J Heart Lung Transplant 1992; 11: S258-266
55. **Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL.** *Tacrolimus a further update of its use in the management of organ transplantation.* Drugs 2003; 63(12): 1247-97
56. **Simper D, Wang S, Deb A, Holmes D, McGregor C, Franty R, Kushwaha S, Caplice N.** *Endothelial Progenitor Cells are decreased in blood of cardiac allograft patients with vasculopathy and endothelial progenitor cells of noncardiac origin are enriched in transplant atherosclerosis.* Circulation 2003; 107:143-149
57. **Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, Mc Lenachan JM, Ludmer PL, Fisch RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P.** *Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease.* Circulation 1990; 81: 491-497

58. **Yeung AC, Anderson TJ, Meredith IT, Uehata A, Ryan TJ Jr, Selwyn AP, Mudge GH, Ganz P.** *Endothelial dysfunction in the development and detection of transplant coronary artery disease.* J Heart Lung Transplant 1992; 11: S69-S70
59. **Waller JR, Murphy GJ, Bicknell GR, Toomey D, Nicholson ML.** *Effects of the combination of rapamycin with tacrolimus or cyclosporin on experimental hyperplasia.* Br J Surg 2002; 89: 1390-1395
60. **Weis M.** *Cardiac allograft vasculopathy: Prevention and treatment options.* Transplantation Proceedings 2002; 34: 1847-1849
61. **Weis M, Hartmann A.** *Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation.* Dtsch med Wschr 1995; 120: 1327-1333
62. **Weis M, Kledal TN, Lin KY, Panchal SN, Gao SZ, Valantine HA, Mocarski ES, Cooke JP.** *Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis.* Circulation. 2004; 109(4): 500-505
63. **Weis M, Pehlivanli S, von Scheidt W.** *Vasodilator response to Nifedipin in human coronary arteries with endothelial dysfunction.* J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 172-180
64. **Weis M, von Scheidt W.** *Cardiac allograft vasculopathy: A Review.* Circulation 1997; 96: 2069-2077
65. **Weis M, von Scheidt W.** *Coronary artery disease in the transplanted heart.* Ann Rev. Med 2000; 50: 81-100
66. **Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, Rieder G, Wilbert-Lampen U, Wolf PW.** *Endothelin in coronary endothelial dysfunction after human heart transplantation.* J Heart Lung Transplant; 1999; 18: 1071-1079

67. **Wilasrusmee C, Da Silva M, Siddiqui J, Bruch D, Kittur S, Wilasrusmee S.** *Role of endothelin-1 in microvascular dysfunction caused by Cyclosporin A.* J Am Coll Surg 2003; 196: 584-591
68. **Wilasrusmee C, Da Silva M, Singh B, Siddiqui J, Bruch D, Kittur S et al.** *Morphological and biochemical effects of the immunosuppressive drugs in a capillary tube assay for endothelial dysfunction.* Clin Transplant 2003; 17(Suppl. 9): 6-12
69. **Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH.** *Transluminal subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man.* Circulation 1985; 72: 82-92
70. **Zeiber AM.** *Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischaemia or epiphenomenon?* Lancet 1996; 348:Suppl 1: 10-12
71. **Zhang JG, Walmsey MW, Moy JV, Cunningham AC, Talbot D, Dark JH et al.** *Differential effects of cyclosporin A and tacrolimus on the production of TGF-beta: implications for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation.* Transpl Int 1998; 11(Suppl 1): S325-S327

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Ludwig-Maximilian-Universität München zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Einfluss der Immunsuppression auf den funktionellen und morphologischen Koronarstatus nach orthotoper Herztransplantation“

in der Abteilung für Kardiologie in der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern unter Leitung von Prof. Dr. med. G. Steinbeck

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile dieser Arbeit wurden in „Journal of Heart and Lung Transplantation“ und in „Circulation“ veröffentlicht.

München, den 20.10.2004

Paraskevi Petrakopoulou

Danksagung

Mein ganz besonderen Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Michael Weis für die Überlassung des interessanten Themas, die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit und die freundliche Unterstützung bei allen auftretenden Fragen und Schwierigkeiten.

Außerdem möchte ich Frau Lydia Anthopoulos für die unermüdliche Konsultation bei der vielfältigen statistischen Bearbeitung der Daten danken.

Zu tiefsten Dank bin ich meinen Eltern gegenüber verpflichtet. Sie haben mir das Studium ermöglicht und ihrer Unterstützung konnte ich mir immer sicher sein.

Allen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik I sowie der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern danke ich für ihre Zusammenarbeit und freundliche Hilfe.

Allen, die mich direkt oder indirekt bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich herzlich danken, auch wenn sie hier nicht namentlich erwähnt wurden.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Paraskevi Petrakopoulou

geb. am 02.09.1977 in Komotini, Griechenland

Adresse: Illungshofstrasse 5, 80807 München

Heimatadresse: Vryoulon 20, 55132 Thessaloniki, Griechenland

Schulbildung

1983-1989 Grundschule (Griechenland)

1989-1992 Gymnasium (Griechenland)

1992-1995 Lyzeum, Abschlussprüfung, Griechisches Abitur (Griechenland)

Studium

1997-2003 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktische Tätigkeit

1999 & 2000: Famulatur, Innere Medizin, Medizinische Klinik I, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

2001: Famulatur, Kardiologie, Onassis Herzchirurgisches Zentrum, Athen, Griechenland

2001: Praxisfamulatur, Kardiologie, Griechenland

2001: Famulatur, Innere Medizin, Klinikum der Demokritus Universität, Griechenland

2002-2003: Praktisches Jahr: Medizinische Klinik I, Klinikum Großhadern; Chirurgische Klinik, Klinikum Innenstadt; Psychiatrische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berufliche Tätigkeit

Juli 2003-Oktober 2004: Ärztin im Praktikum der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Seit Oktober 2004: Assistenzärztin, Medizinische Klinik I, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Veröffentlichungen

Poster, 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, April 2004: „Prospektiver Vergleich der Wirksamkeit von Tacrolimus und Cyclosporin A auf die koronare Endotheldysfunktion und zirkulierende Endothelinspiegel nach Herztransplantation“. P. Petrakopoulou, J. Koglin, M. Muscholl, B.M. Meiser, B. Reichart, W. von Scheidt, M. Weis

Vortrag, 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim April 2002. „Prospektiver Vergleich der Wirksamkeit von Tacrolimus und Cyclosporin A auf die Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation“. J. Koglin, M. Muscholl, P. Petrakopoulou, J. Grötzner, M. Weis, B. Meiser, W. von Scheidt.

Abstract: „Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine/Mycophenolate Mofetil: Comparison of Mycophenolate Acid through levels and coronary vasomotor function“ J. Groetzner, B. Meiser, J. Schirmer, S. Schenk, W. von Scheidt, P. Petrakopoulou, J. Kolgin, M. Weis, H. Stempfle, P. Cremer, H. Reichenspurer, B. Reichart. Journal of Heart and Lung Transplantation 2001; 20: 191

Paper: „Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function“. Petrakopoulou P, Kubrich M, Pehlivanli S, Meiser B, Reichart B, von Scheidt W, Weis M. Circulation 2004 ;110(11 Suppl 1):II207-212