

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

**Prognostische Bedeutung der koronaren
Endotheldysfunktion und der Intimahyperplasie im
Langzeitverlauf nach Herztransplantation**

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

vorgelegt von Marion Kübrich
aus Kronach

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Michael Weis
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Mudra Priv. Doz. Dr. V. Klauss
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	13.01.2005

Prognostische Bedeutung der koronaren Endotheldysfunktion und der Intimahyperplasie im Langzeitverlauf nach Herztransplantation

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	Seite
1) Einleitung	5
1.1) Hintergrund	5
1.2) Ätiologie und Morphologie der Transplantatvaskulopathie	7
1.2.1) Histologie	7
1.2.2) Pathogenese der TPV	8
1.2.3) Rolle der Endothelzellaktivierung im Transplantat	9
1.3) Hypothese	10
1.4) Fragestellung	10
2) Patienten, Material und Methodik	11
2.1) Patienten	11
2.2) Material und Methodik	12
2.2.1) Testsubstanzen	12
2.2.2) Koronarangiographie	13
2.2.3) Koronarflußgeschwindigkeit, Koronarflußreserve	16
2.2.4) Intravaskulärer Ultraschall	18
2.2.5) Kovariablen	20
2.3) Studienprotokoll	21
2.4) Statistik	22
3) Ergebnisse	24
3.1) Primäre Endpunkte – Tod und/oder kardiovaskuläres Ereignis	26
3.1.1) Univariate Auswertung	26
3.1.2) Multivariate Auswertung	33
3.2) Subgruppenanalyse	35
3.2.1) Kardialer Tod und/oder kardiales Ereignis	35
3.2.2) Kardiales Ereignis	36
3.2.3) Kardialer Tod	37
4) Diskussion	38
4.1) Primäre Endpunkte – Tod und/oder kardiovaskuläres Ereignis	38
4.2) Subgruppenanalyse	52

5) Limitationen der Studie	56
6) Zusammenfassung	57
6.1) Hintergrund	57
6.2) Methoden	57
6.3) Ergebnisse	58
6.4) Schlußfolgerung	59
7) Abbildungsverzeichnis	60
8) Tabellenverzeichnis	61
9) Verzeichnis der Abkürzungen	62
10) Literaturverzeichnis	64
11) Anhang	88

1) Einleitung

1.1) Hintergrund

Seit Anfang der 80er Jahre wurde die Herztransplantation (HTx) zu einem anerkannten Therapiekonzept für die terminale Herzinsuffizienz entwickelt. Die deutlich verbesserten Erfolgsaussichten zu diesem Zeitpunkt beruhen insbesondere auf der Einführung von Calcineurininhibitoren in das Konzept der immunsuppressiven Basistherapie. Dies führte zu wesentlich höheren Überlebensraten bei geringerer Organtoxizität der Immunsuppression, besserer immunsuppressiver Potenz und geringerer Inzidenz von Infektionen und Malignomen.

Die durchschnittliche Einjahresüberlebensrate von herztransplantierten Patienten ist von 20% 1968 auf mittlerweile 80%¹ gestiegen. Die mittlere Überlebenszeit nach HTx beträgt 9,1 Jahre und erhöht sich für Patienten, die das erste Jahr überleben, auf 11,6 Jahre.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nimmt vom ersten Jahr an allerdings kontinuierlich ab, mit einer konstanten Mortalitätsrate von jährlich 4%. 10 Jahre nach Transplantation leben noch etwa 40-50% der herztransplantierten Patienten².

Während im ersten Jahr nach Transplantation Infektionen und akute Abstoßungen das Hauptproblem darstellen und für eine Sterberate von 10% – 15% verantwortlich sind, sind die Probleme des Langzeitverlaufs gekennzeichnet durch das Auftreten der Transplantatvaskulopathie (TPV). Die TPV ist eine sehr aggressive Arteriosklerose der epikardialen und myokardialen Arterien und ist mit einer progressiven Funktionsverschlechterung des Transplantats assoziiert. Die angiographische Prävalenz der TPV beträgt fünf Jahre nach HTx bis zu 42%³. Die TPV ist das Schlüsselereignis der meisten chronischen Abstoßungssyndrome⁴ und die Haupttodesursache in Langzeit-Überlebensstudien nach HTx⁵. Die rasche Entwicklung der TPV innerhalb des ersten Jahres lässt eine schlechte Prognose für größere klinische Ereignisse erwarten⁶.

Die TPV ist im Anfangsstadium gekennzeichnet durch Intimaproliferation und manifestiert sich letztendlich als Stenose epikardialer Äste, Verschluss kleinerer Gefäße bis hin zum Myokardinfarkt. Die Krankheit kann sich in die Spenderaorta bis zu den Gefäßnähten fortsetzen und – in einigen Fällen – sogar die venösen Spendergefäße betreffen⁷.

Die Frühdiagnose wird erschwert durch fehlende klinische Symptome im denervierten bzw. unvollständig re-innervierten Spenderorgan. Erste klinische Manifestation der Vaskulopathie ist oftmals eine progressive Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmie oder der plötzliche Herztod durch Ischämie⁸.

Eine weitere Schwierigkeit der Frühdiagnose besteht in der mangelnden Sensitivität der Koronarangiographie, die manchmal das Ausmaß und die Schwere der Krankheit unterschätzt^{9 10 11 12}.

Histopathologische Studien¹³ und der Vergleich mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS)¹⁴ haben gezeigt, dass die Koronarangiographie lediglich bei signifikanten fokalen Stenosen ausreichende Sensitivität zur Diagnose der TPV besitzt.

Ein zusätzliches Problem für die Diagnostik ist die in manchen Fällen vorherrschende Beteiligung vor allem kleiner, intramyokardialer Gefäße¹³ bzw. das Auftreten funktioneller koronarer Veränderungen ohne morphologisches Korrelat.

Somit können auch in Abwesenheit signifikanter struktureller Veränderungen kardiale Ereignisse auftreten, während andererseits selbst eine ausgeprägte TPV nicht zwangsläufig zu Transplantatversagen oder Tod führt, da eine bestehende Intimaproliferation durch gefäßerweiterndes Remodelling kompensiert und somit kardialen Ereignissen vorgebeugt werden kann.

Deswegen bleiben viele herztransplantierte Patienten auch bei schwerer Intimahyperplasie frei von klinischen Ereignissen¹⁵.

In diesem Zusammenhang wäre eine Untersuchung wünschenswert, die möglichst kurz nach Transplantation eine objektive, unabhängige Aussage über die Prognose herztransplantiierter Patienten geben kann und somit eine frühzeitige therapeutische Intervention ermöglicht.

1.2) Ätiologie und Morphologie der TPV

1.2.1) Histologie

Die TPV als besondere Form der koronaren Herzkrankheit kann sowohl an den größeren, epikardialen Koronargefäßen (meist diffus und peripher lokalisiert) als auch an myokardialen und mikrovaskulären Arterien und Venen des Spenderorgans einschließlich des aortalen Spendersegmentes auftreten¹⁶.

Ähnliche proliferative vaskuläre Läsionen sind auch nach Nieren-¹⁷, Leber-¹⁸, Lungen-¹⁹ und Pankreastransplantationen²⁰ beschrieben worden.

Die pathologischen Veränderungen, die mit der TPV zusammenhängen, wurden zum ersten mal vor 35 Jahren von Kosek und Mitarbeitern²¹ in einer Langzeitstudie an kardialen Homografts von Hunden beobachtet. Histopathologische Studien an abgestoßenen Menschenherzen haben die heterogene Natur der Krankheit aufgedeckt. Die Analyse ergab, dass sich die morphologische Manifestation der TPV von konzentrischer, diffuser Intimahyperplasie bis zu fibroatheromatösen Plaques erstreckt, die nicht von einer spontan auftretenden Arteriosklerose unterschieden werden können²².

Diese Studien lassen darauf schließen, dass die TPV eine duale Ätiologie hat mit Spenderübertragenen, frühen, fokalen, nicht zirkumferentiellen Plaques in proximalen Segmenten und mehr diffusen, konzentrischen Mustern in distalen Segmenten (Tab.1).

	TPV	Arteriosklerose
Angiographische Lokalisation	eher diffus, häufig distal (Seitenäste mit betroffen)	häufig fokal, proximal (Seitenäste bleiben meist verschont)
Intimaproliferation	häufig konzentrisch	häufig exzentrisch
Kalziumablagerung	selten	häufiger
Elastica interna	intakt	zerstört
Inflammation / Vaskulitis	häufig	selten
Dauer der Entwicklung	Monate	Jahre

Tabelle 1: **Angiographische und histopathologische Unterschiede zwischen koronarer Arteriosklerose und Transplantatvaskulopathie (modifiziert nach Billingham⁷).**

Bei der Entstehung histopathologischer Veränderungen zeigt sich ein bestimmter Verlauf²³: Direkt nach der Transplantation tritt eine Vaskulitis im Spenderorgan auf. Innerhalb der nächsten Monate entwickelt sich eine fokale, nichtzirkumferentielle, spenderübertragene epikardiale Intimaverdickung²⁴. Später bilden sich fokale atherosklerotische Plaques, diffuse Intimaverdickung oder eine Mischung aus beiden.

Kleinere myokardiale Äste sind oft vor größeren, epikardialen Arterien verschlossen, woraus kleine, multiple Infarkte resultieren können²⁵. Eine Verdickung der inneren und mittleren Schichten intramyokardialer Widerstandsgefäße kann festgestellt werden^{26 27}.

In Herzen, die autopsisch untersucht wurden, waren ischämische myokardiale Veränderungen durch die TPV vorherrschend und beeinflussten teilweise auch den rechten Ventrikel, wo sie biopsisch zugänglich sein könnten²⁸.

1.2.2) Pathogenese der TPV

Obwohl die Ursache der TPV noch nicht genau bekannt ist, kann man davon ausgehen, dass die Pathogenese sehr wahrscheinlich immunologisch initiiert ist²⁹, da selektiv nur das Gefäßsystem des Spenderorgans betroffen ist³⁰ und sich eine TPV nicht in Isografts entwickelt^{31 32}.

Verschiedene Studien lassen darauf schließen, dass neben immunologischen Mechanismen nicht-immunologische Risikofaktoren die Progression der myointimalen Hyperplasie bedingen³¹. Das Anfangsereignis der TPV ist wahrscheinlich eine subklinische Aktivierung des Transplantat-Endothels. Diese Endothelzellaktivierung kann die verschiedensten Endothelfunktionen beeinflussen und so die Arterien empfänglich machen für Entzündung, Thrombose, Vasokonstriktion und Proliferation der glatten Muskelzellen.

Die Entstehung der TPV wurde korreliert mit der Inzidenz von akuten Abstoßungsreaktionen, lymphozytotoxischen Antikörpern und Cytomegalievirus (CMV)-Infektionen. Der Zusammenhang mit dem Entstehen einer TPV war jedoch gering und oftmals widersprüchlich³³. Einige nichtimmunologische Mechanismen könnten ebenfalls die Entwicklung und Progression der TPV beeinflussen¹⁵ (Fig.1). Diese beinhalten Empfängercharakteristiken (Alter, Geschlecht, Adipositas, Hypertonie, Hyperlipidämie, Insulinresistenz, CMV-Infektion³⁴), Spendereigenschaften (Alter, Geschlecht³⁴, bestehende Koronarerkrankung)^{3 35 36 37} sowie eine potentielle Endothelschädigung während der HTx durch Ischämie-Reperfusion-Verletzungen^{38 39} bzw. chemische und mechanische Faktoren.

Insgesamt ist die TPV charakterisiert durch komplexe pathogenetische und protektive Mechanismen, heterogene funktionelle und morphologische Manifestationen mit entsprechenden unterschiedlichen klinischen Folgen^{40 15}(Fig.1).

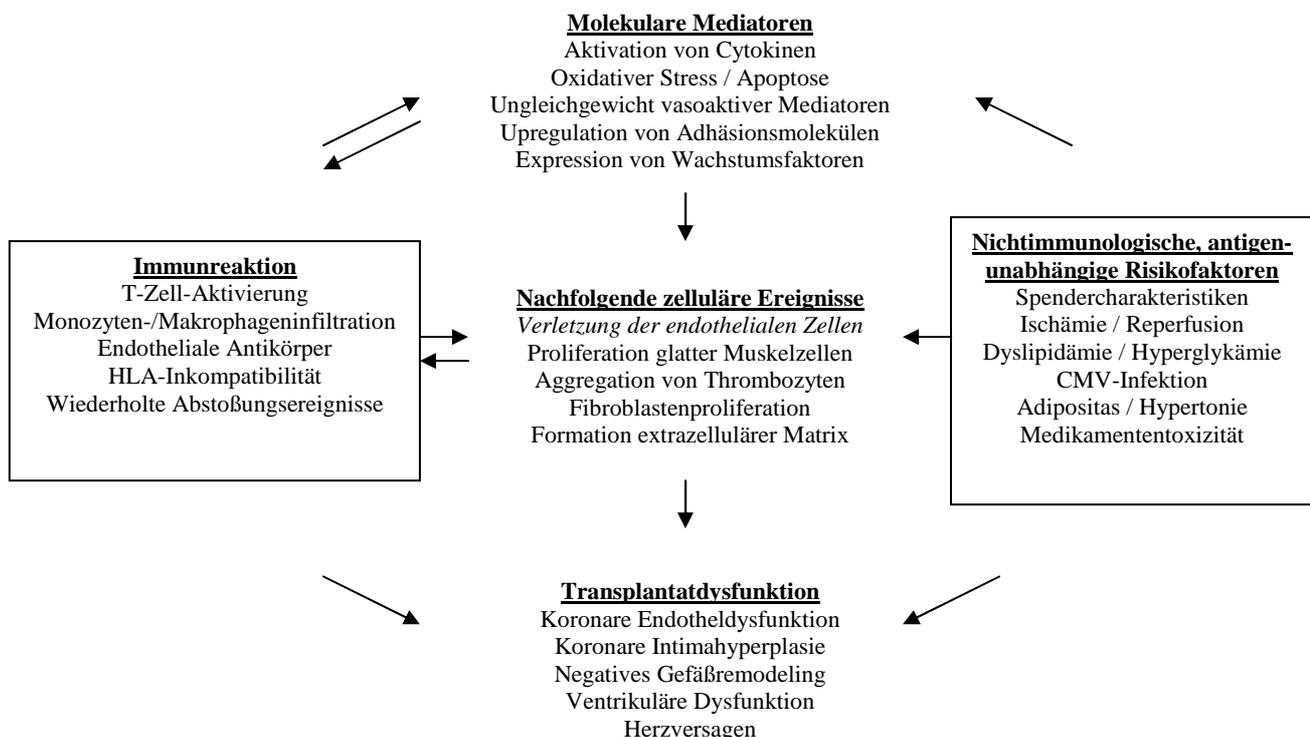


Fig.1: Pathogenetisches Konzept der Transplantatvaskulopathie¹⁵

1.2.3) Rolle der Endothelzellaktivierung im Transplantat

Die koronarvaskulären Endothelzellen im Transplantat bilden eine Barriere zwischen den zirkulierenden immunaktiven Zellen des Empfängers und dem transplantierten Organ⁴¹. Diese Endothelzellen können sowohl als potente Stimulatoren (Antigen präsentierende Zellen), als auch als Ziel der alloenen Lymphozyten-Reaktion dienen⁴².

Histologische Untersuchungen haben gezeigt, dass im Langzeit-Verlauf nach HTx eine eingeschränkte Endothelfunktion auch bei morphologisch intakter Endothelzellschicht vorkommt²⁷.

Die Aktivierung des arteriellen Endothels bedingt die Entwicklung einer TPV und vermittelt ein erhöhtes Risiko für Transplantatversagen⁴³. Wichtige Induktoren einer Endothelzellaktivierung sind der Ischämie-Reperfusionsschaden, eine verstärkte angeborene bzw. adaptive Immunantwort, die koronare Denervation, Virusinfektion (CMV), eine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. das Vorhandensein von klassischen Risikofaktoren³¹. Die wiederholte Endothelzellaktivierung führt zu Endotheldysfunktion und weiterhin zur Intimahyperplasie⁴¹.

Unabhängig von der Ursache, die zur Verletzung der koronaren Endothelzellen im Herztransplantat führt, kommt es durch Aktivierung proatherogener Signaltransduktionswege¹⁵ (Fig.2) zur verstärkten Einwanderung von Lymphozyten, Monozyten und Dendritischen Zellen. Dies verstärkt die wahrscheinlich alloimmunologisch bereits subendothelial vorhandene inflammatorische Reaktion durch Induktion von Cytokinen und Wachstumsfaktoren. Langfristig kommt es neben funktionellen Gefäßveränderungen durch Proliferation der glatten Muskelzellen auch zu morphologischen Veränderungen¹⁵.

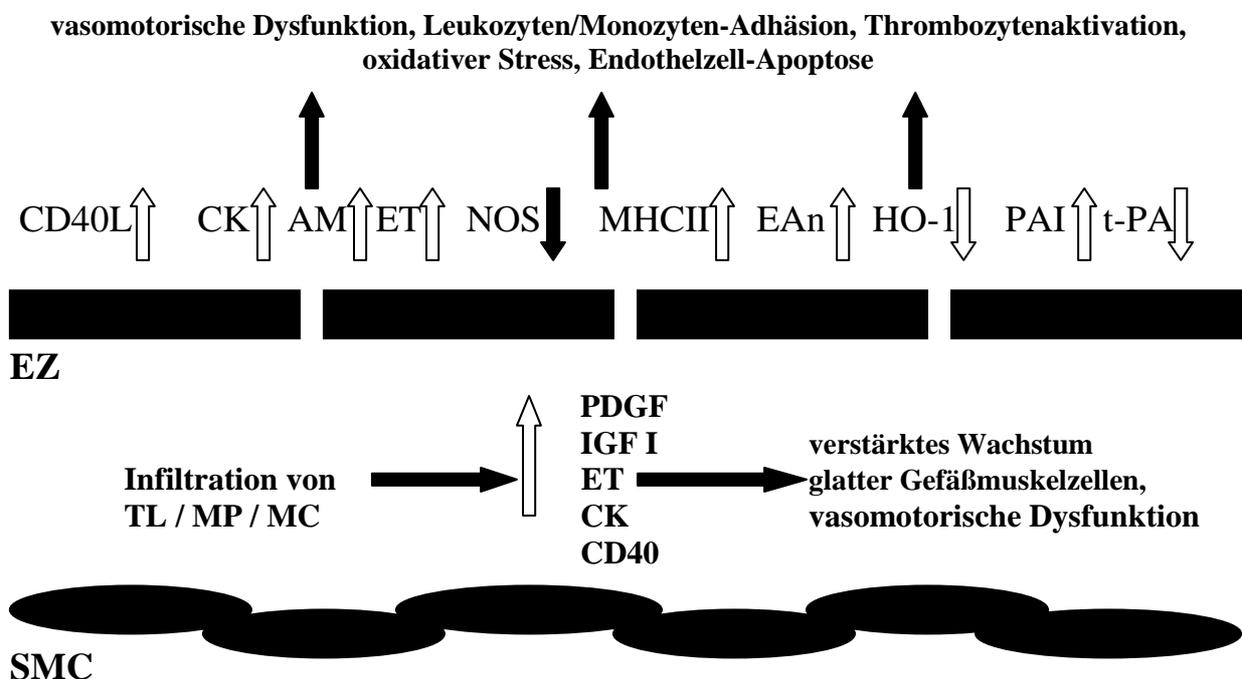


Fig.2: Die zentrale Rolle der Endothelzellaktivierung bei der TPV¹⁵

AM: Adhäsionsmoleküle (ICAM, VCAM); CD40L: CD40 ligand; CK: Cytokine/Chemokine;
 EAn: Endotheliale Antigene; ET: Endothelin; HO-1: Hämoxigenase 1
 IGF: insulin-like growth factor; MC: Monozyten; MHCII: Major Histocompatibility Complex II;
 MP: Makrophagen; NOS: NO-Synthase; PAI: Plasminogen Activator Inhibitor;
 SMC: smooth muscle cells; TF: tissue factor;
 t-PA: tissue Plasminogen Activator; TL: T-Lymphozyten; PDGF: platelet derived growth factor

Ein etabliertes Verfahren, die beeinträchtigte Funktion koronarer Endothelzellen in vivo festzustellen, ist die Untersuchung der vasomotorischen Antwort auf verschiedene endothelabhängige Stimuli. Hierbei wird die Veränderung des epikardialen Gefäßlumen-Durchmessers (quantitative Koronarangiographie) und die Veränderung der mikrovaskulären Flussgeschwindigkeit (intrakoronarer Doppler) in Reaktion auf verschiedene vasoaktive Medikamente bestimmt⁴¹.

1.3) Hypothese

Die Hypothese der vorliegenden Studie war, dass eine in der Frühphase nach HTx bestehende endotheliale vasomotorische Dysfunktion und/oder eine koronare Intimahyperplasie für das Langzeitüberleben von transplantierten Patienten relevant ist und somit als Prognosekriterium für Tod und/oder kardiale Ereignisse gelten kann.

1.4) Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist, festzustellen, ob eine koronare Endotheldysfunktion bzw. IVUS-diagnostizierte Intimahyperplasie bei herztransplantierten Patienten im Langzeitverlauf als unabhängiges Prognosekriterium für Tod und /oder kardiales Ereignis geeignet ist.

Die Studie nimmt auch Bezug auf weitere Faktoren, die bereits im Zusammenhang mit der Entstehung einer TPV beschrieben worden sind: kardiale Risikofaktoren, Empfänger- und Spendercharakteristiken (Alter, Geschlecht, CMV-Infektion, HLA-mismatch), Ursache für HTx, Ischämiezeit, Abstoßungsereignisse, Immunsuppression und Begleitmedikation. In einer multifaktoriellen Analyse soll untersucht werden, in wie weit diese Variablen selbst unabhängige Prognosekriterien für das Auftreten von Tod und / oder kardialen Ereignissen nach HTx darstellen.

2) Patienten, Material und Methodik

2.1) Patienten

185 konsekutiv rekrutierte Patienten (26 weiblich, 159 männlich) im Alter von 51 ± 13 Jahren wurden 25 ± 33 Monate nach orthotoper Herztransplantation während der routinemäßigen, jährlichen Herzkatheteruntersuchung untersucht. Bei 121 Patienten wurde dabei auch eine IVUS-Untersuchung durchgeführt.

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung frei von akuten Abstossungsepisoden (\geq Grad Ib, ISHLT⁴⁴), Infektionen und signifikanten endokrinen, hepatischen oder renalen Störungen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität genehmigt. Vor der geplanten Herzkatheteruntersuchung wurden alle Patienten aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Gefäßaktive Substanzen wurden 24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt. Die Patienten waren mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung nüchtern.

Zusätzlich wurden demographische bzw. transplantationsrelevante Daten zu den Patienten ermittelt und folgende weitere Daten im Verlauf von der Erstuntersuchung bis zum definierten Stichtag (31.12.2001) über einen Zeitraum von 60 ± 17 Monaten (längstens 89 Monate) anhand von Arztbriefen und Untersuchungsbefunden erhoben:

- kardiovaskuläres Ereignis
 - o klinisch relevante, rasch progrediente Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
 - o Myokardinfarkt
 - Diagnose durch
 - neu aufgetretene Q-Zacke im EKG
 - ST-Elevation
 - Laborparameter (Troponin I, CK-MB)
 - o Revaskularisation
 - PTCA, Stent
 - Bypass-OP
 - o Retransplantation
- kardial bedingter Tod
 - o Transplantatversagen
 - o plötzlicher Herztod
 - o infarktbedingter Tod
- nicht kardial bedingter Tod
- Dauer und Art der Einnahme kardiovaskulär relevanter Medikamente
- Anzahl und Qualität eventueller Abstoßungsereignisse
- Art und Schwere der Auswirkung kardiovaskulärer Risikofaktoren
- Art der Immunsuppression, Serumspiegel

2.2) Material und Methodik

2.2.1) Testsubstanzen

Die Untersuchung der endothelabhängigen Vasomotorik stützt sich auf die Beobachtungen von Furchgott und Zawadzki⁴⁵. Diese zeigten 1980 in vitro erstmals, dass Acetylcholin (ACh) in Gefäßen mit intaktem Endothel eine Dilatation hervorruft, hingegen in Gefäßpräparaten, deren Endothel in Folge der Präparation meistens weitgehend geschädigt ist, eine Konstriktion auslöst. Sie postulierten einen durch ACh-Gabe freigesetzten endothelialen, relaxierenden Faktor (EDRF), von dem gezeigt werden konnte, daß er mit dem Stickoxid-(NO) Radikal identisch ist⁴⁶.

ACh erwies sich tatsächlich als gute Testsubstanz zur Erfassung der Endotheldysfunktion, da es zum einen über muscarinerge Rezeptoren am Endothel die NO-Sekretion steigert und somit vasodilatatorisch wirkt und zum anderen bei Vorliegen einer Endotheldysfunktion über direkte (endothelunabhängige) Einwirkung auf die glatte Muskelzelle eine Vasokonstriktion verursacht.

Bei Vorliegen eines funktionell intakten Endothels überwiegt die NO-modulierte Vasodilatation sowohl der epikardialen Leitgefäße als auch der mikrovaskulären Widerstandsgefäße durch Freisetzung von NO, das an muskarinergen M₂-Rezeptoren angreift und über den second messenger cGMP die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur vermittelt. Die Stimulation mikrovaskulärer Gefäße mit ACh setzt NO-vermittelt auch Prostaglandin I₂ (Prostazyklin) und EDHF (Endothelium-derived hyperpolarizing factor) frei, wodurch ebenfalls eine Vasodilatation resultiert.

Es resultiert eine konsekutive Flusssteigerung auf das bis zu 3fache, wodurch die Vasodilatation der koronaren Widerstandsgefäße vermittelt wird.

Bei gestörter Endothelfunktion kommt es hingegen zu einer paradoxen Vasokonstriktion durch Überwiegen der direkten Wirkung der glatten Gefäßmuskulatur, die ebenfalls sowohl die epikardialen Leitgefäße, als auch die Mikrozirkulation betrifft.

Ein weiterer Vorteil von ACh ist, dass es sehr schnell von der ubiquitären Cholinesterase inaktiviert wird und somit potentielle Nebenwirkungen (z.B. AV-Block, Ischämie) nur über wenige Sekunden bestehen bleiben.

Zur Untersuchung der endothelunabhängigen mikrozirkulären Vasomotorik wurde, wie bereits mehrfach beschrieben^{47 48 49 50}, das endogene Nukleosid Adenosin verwendet. Adenosin bewirkt bei intakter mikrozirkulärer Vasomotorik eine Dilatation der arteriolen Widerstandsgefäße. Diese Vasodilatation erfolgt über spezifische Adenosin-2-Rezeptoren an den Gefäßmyozyten⁵¹ sowie indirekt über die Freisetzung von NO. Um einen isolierten Adenosindefekt⁵² auszuschließen, wurde die mikrozirkuläre Vasomotorik als Antwort auf Adenosin und Nifedipin untersucht.

Die endothelunabhängige Dysfunktion der epikardialen glatten Gefäßmuskulatur wurde, in Anlehnung an andere Studien, ermittelt mit Hilfe von Nifedipin, einem Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ⁴⁹.

Die Wirkung beruht auf der Blockade spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ. Die Hemmung des Ca^{2+} -Einstroms an Zellen der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt bei funktionsfähigen glatten Muskelzellen eine Dilatation sowohl der epikardialen, als auch der mikrovaskulären Gefäße.

2.2.2) Koronarangiographie

Die nachfolgende Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung sowie die Koronarangiographie erfolgten standardisiert durch Punktion der rechten Arteria und Vena femoralis in Seldinger-Technik.

- Rechtsherzkatheter

Anfangs wurde über einen transvenösen Zugang eine rechtsventrikuläre Endomyokardbiopsie entnommen, um eine akute Abstoßung auszuschließen.

- Linksherzkatheter

- Diagnostische Linksventrikulographie und Koronarangiographie
- Koronarflussreserve

Im Anschluß an die diagnostische Koronarangiographie wurde ein 3.4F Doppler-Katheter (FloWire, Cardiometrics Inc., Mountain View, CA, USA) durch einen diagnostischen 6F Führungskatheter (CORDIS Corporation, Miami, Florida, USA) in der proximalen LAD positioniert. Der Katheter wurde mit einem Aufzeichnungsgerät verbunden (FloMap Ultrasound System, Cardiometrics, Mountain View, California, USA). Es wurde darauf geachtet, daß der Katheter in einer stabilen Position lag, um ein artefaktfreies, phasisches Flussgeschwindigkeitssignal zu erhalten. Die Katheterposition wurde während der gesamten Untersuchung beibehalten.

Nach einer Ruhemessung erfolgte die Applikation von 6mg Adenosin (Adrekar, Sanofi Winthrop, Notre Dame de Bondeville, France) aufgelöst in 10ml 0,9% NaCl, intrakoronar über 5 Minuten mit einer Flußgeschwindigkeit von 160µg/min, um einen maximalen (endothelunabhängigen) koronaren Fluss zu erreichen.

Direkt nach der Pause der Adenosin-Applikation erfolgte wiederum eine Ruheflussmessung, die als Ausgangspunkt vor der intrakoronaren Applikation von ACh galt.

Es wurden 20mg ACh (Miochol, CIBA Visions, Großostheim, Deutschland) in 2ml 0,9% NaCl aufgezoogen und auf 50ml 0,9% NaCl verdünnt. Von dieser Lösung wurden 12,5 ml auf 50ml 0,9% NaCl weiter verdünnt, entsprechend einer Endkonzentration von 0,1mg/ml.

Die Gabe der ACh-Lösung erfolgte mit einer Flussgeschwindigkeit von 30µg/min über 5 min. Hierdurch wurde die epikardiale und mikrovaskuläre Endothelfunktion untersucht.

Schließlich wurden 0,2mg Nifedipin (Adalat, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) als Bolus intrakoronar appliziert, um eine maximale epikardiale koronararterielle Dilatation zu provozieren.

- Quantitative Koronarangiographie

Die Koronargefäßweiten wurden vor und nach Medikamentengabe angiographisch ermittelt. Hierzu wurde ein computerisiertes, automatisches Analyse-System verwendet (HICOR, Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Angiographie wurde in linksschräger (LAO) und rechtsschräger (RAO) Position mit adäquaten kranialen und kaudalen Projektionswinkeln durchgeführt, um eine optimale Analyse des linken Koronarstammes in enddiastolischer Bildfolge durchführen zu können.

Die Angiographien erfolgten unter konstanten Projektionsbedingungen: die Position von Patient und Bildverstärker blieb während der Untersuchung unverändert.

Während der gesamten Untersuchung wurden die Herzfrequenz, der mittlere arterielle Blutdruck und die Koronarflussgeschwindigkeit sowie ein 2-Kanal-EKG aufgezeichnet.

Auswertung der quantitativen Koronarangiographie

Nicht stenosierte proximale und distale Segmente der LAD wurden an definierten, leicht zugänglichen Stellen des Gefäßstammes für die Analyse ausgewählt (Fig.3). Die Reaktion des Koronarsegmentes auf verschiedene Stimuli wurde als prozentuale Veränderung des Durchmessers im Verhältnis zum Ausgangswert für jedes Gefäß sowohl proximal und distal, als auch als Mittelwert angegeben.

z.B.:
$$\text{Epikard}_{\text{ACh}} = \{(\text{Ruhe-}\varnothing - \text{ACh-}\varnothing) / \text{Ruhe-}\varnothing\} \times 100$$

Eine epikardiale Endotheldysfunktion wurde definiert als Vasokonstriktion auf ACh mit Abnahme des Gefäßdurchmessers > 10%.

Eine epikardiale Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur wurde definiert als Dilatation auf Nifedipin < 10%⁴⁹.

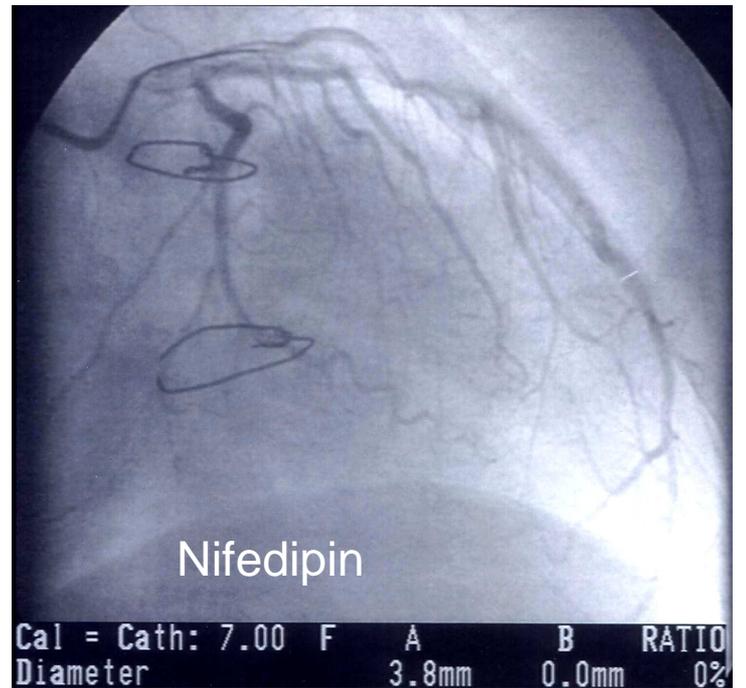
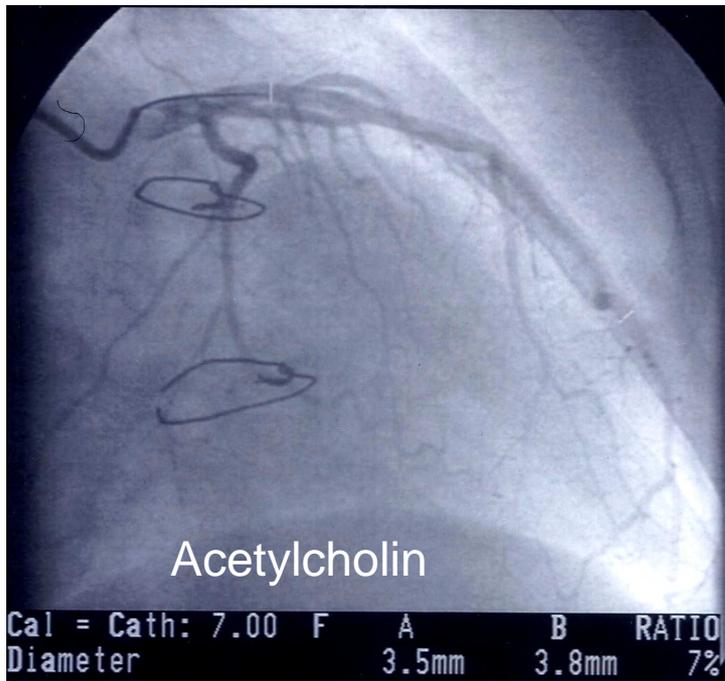
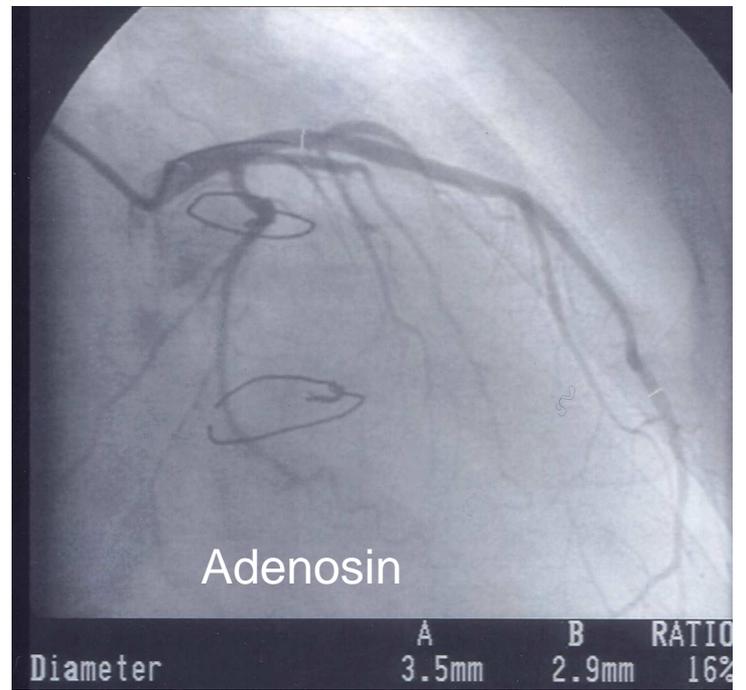
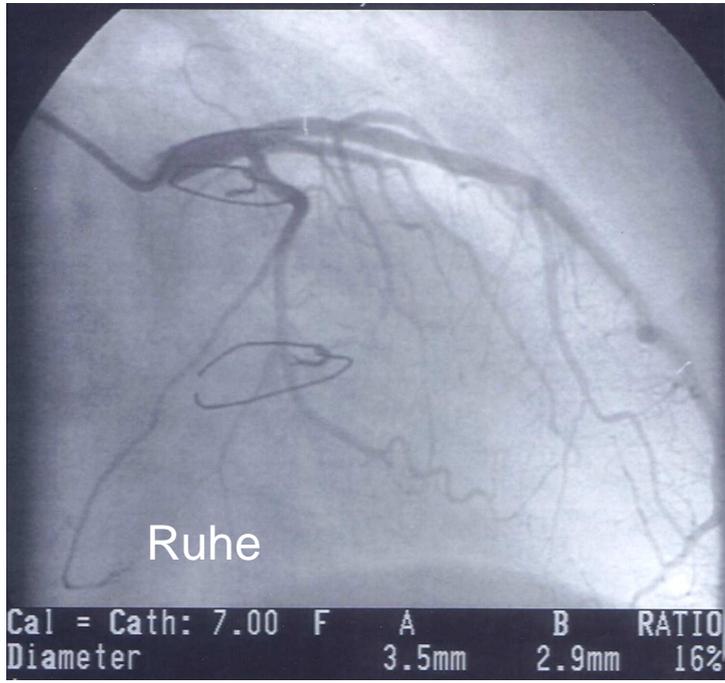


Fig.3 Quantitative Koronarangiographie

2.2.3) Koronarflussgeschwindigkeit und Koronarflussreserve

Die Entwicklung koronarer Doppler-Führungsdrähte von mittlerweile 0,014 inch (0,35mm) Durchmesser erlaubt eine lokale Blutflussgeschwindigkeitsmessung bis in die distalen Gefäßabschnitte, sowie die Passage von Koronarstenosen. Darüber hinaus führt der kleine Durchmesser dieser Doppler-Drähte nur zu sehr geringen Flussartefakten im Gefäß.

Die physikalische Grundlage der intrakoronaren Blutflussmessung mittels Ultraschall ist der Doppler-Effekt, das heißt die Frequenzverschiebung eines von bewegten Körpern (Erythrozyten) reflektierten Schallsignals in Abhängigkeit von Bewegungsrichtung und Geschwindigkeit.

Es gilt die Doppler-Gleichung:

$$V = [(F_1 - F_0) \times (C)] / [2 \times F_0 \times \cos(\Phi)],$$

wobei V die Flussgeschwindigkeit, F_0 die Sendefrequenz, F_1 die Frequenz des reflektierten Signals, C die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen und Φ den Winkel zwischen Blutfluss und Schallstrahl bezeichnen.

Aufgrund der linearen Beziehung zwischen Geschwindigkeit und Frequenzänderung lässt sich die Flussgeschwindigkeit unter Annahme einer koaxialen Lage des Ultraschallstrahls im Blutfluss ($\cos 0^\circ = 1$) exakt quantifizieren.

Die Hüllkurve eines in Echtzeit registrierten Doppler-Spektrums entspricht der maximalen Blutflussgeschwindigkeit zum jeweiligen Zeitpunkt. Aus ihr lässt sich durch Integration die mittlere Blutflussgeschwindigkeit errechnen. Der absolute volumetrische Fluss in einem Gefäß ist das Produkt aus durchflossener Querschnittsfläche und mittlerer Flussgeschwindigkeit ($Q = A \times v$).

Als koronare Flussreserve bezeichnet man den Quotienten aus volumetrischem Blutfluss unter maximaler Hyperämie und dem Blutfluss unter Ruhebedingungen. In Verbindung mit Doppler-Drahtuntersuchungen wird vielfach die koronare Flussreserve vereinfacht ausgedrückt als Quotient der mittleren Spitzenflussgeschwindigkeiten unter Hyperämie (nach Gabe von ACh bzw. Nifedipin) und in Ruhe.

Der koronare Doppler-Draht ist somit in der Lage, Blutflusssteigerungen, die über Tonusänderungen in den koronaren Widerstandsgefäßen entstehen können, zu messen.

Die Messung der Koronarflussgeschwindigkeit (KFG) mit einem subselektiven Doppler-Katheter wurde erstmals 1985 durch R.F. Wilson vorgestellt⁵³ und ist inzwischen eine etablierte, standardisierte Untersuchungsmethode.

Bei dem Doppler-FloWire (Cardiometrics) handelt es sich um einen 175cm langen koronaren Führungsdraht mit einem Durchmesser von 0,014 inch (0,35mm). Die Spitze ist wie bei einem konventionellen PTCA-Draht formbar, um eine intravasale Steuerung zu ermöglichen. Distal befindet sich ein integrierter piezo-elektrischer Ultraschall-Wandler.

Die Bildschirmaufteilung der Messkonsole ist wählbar, so dass während des Eingriffes simultan das aktuelle Doppler-Signal, die maximale Spitzenflussgeschwindigkeiten (MPV, maximum peak velocity), sowie eine durch Integration der Hüllkurve berechnete mittlere Spitzenflussgeschwindigkeit (APV, average peak velocity) angezeigt werden können (Fig.4). Veränderungen des koronaren Blutflusses unter medikamentöser Stimulation werden als

Quotient der mittleren Spitzenflussgeschwindigkeiten ausgedrückt. Die koronare Flussreserve (CFR, coronary flow reserve) errechnet sich vereinfacht als $APV_{\max} / APV_{\text{basal}}$, wobei APV_{\max} den mittleren Spitzenfluß unter maximaler induzierter Hyperämie bezeichnet.

Berechnung der Koronarflussreserve

Die CFR (coronary flow reserve) bzw. CFVR (coronary flow velocity reserve) als Marker der mikrovaskulären Integrität wird bestimmt durch das Verhältnis der maximalen Koronarflussgeschwindigkeit (cm/s) nach pharmakologischer Stimulation (z.B. mit ACh) zur basalen Flussgeschwindigkeit:

$$CFR = APV_{\max(\text{ACh})} / APV_{\text{basal}}$$

Der Koronarfluss wird auf Höhe der Widerstandsgefäße kontrolliert, vorausgesetzt, in den epikardialen Arterien liegt keine Stenose > 70% vor.

Die koronare mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion wurde definiert als $CFR < 2$ als Antwort auf ACh⁴⁹.

Die koronare mikrovaskuläre endothelunabhängige Dysfunktion (Dysfunktion der glatten Muskulatur) wurde definiert als

$CFR < 2$ in Abhängigkeit von Adenosin und Nifedipin, um einen isolierten Adenosin-Defekt auszuschließen⁵².

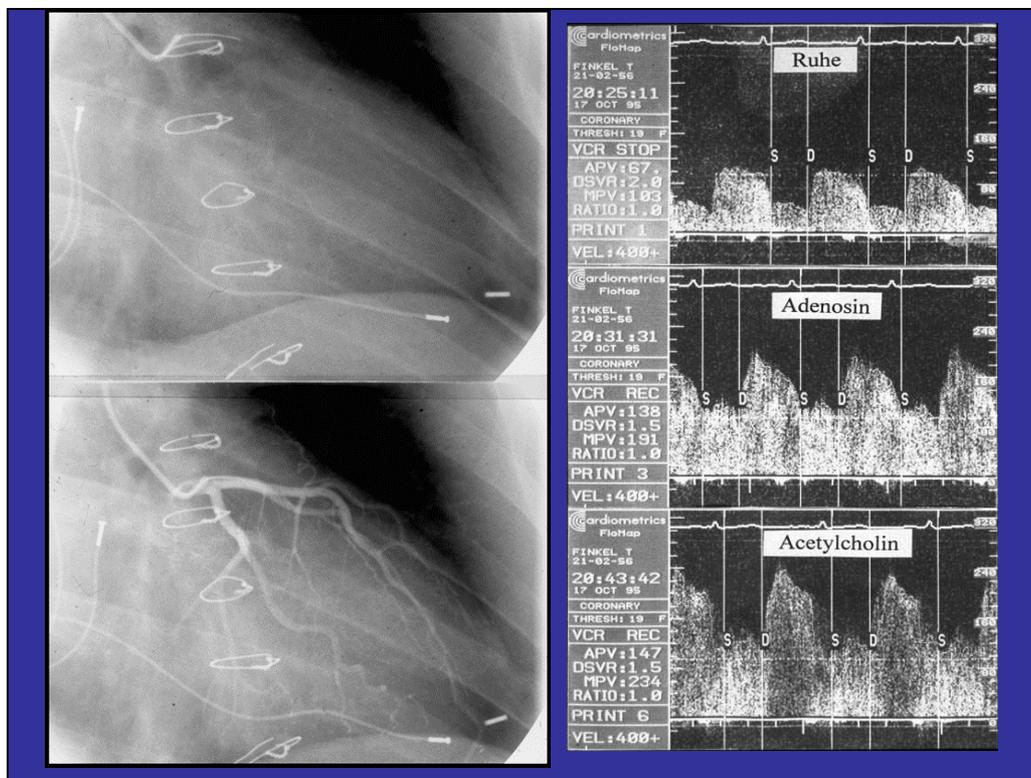


Fig.4 **Kardialer Ultraschall-Doppler**

2.2.4) Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Direkt nach der Doppler-Fluss-Messung und Entfernung des Doppler-Katheters wurde ein Ultraschall-Katheter (Visions Five-64 F/X, Endosonics Corporation, Rancho Cordova, CA 95670, USA) durch einen 6F-Führungskatheter (CORDIS Corporation, Miami, Florida, USA) in den Hauptstamm der LAD eingeführt. Kurz davor wurden 5000IE Heparin und 100µg Nitroglycerin als Bolus intrakoronar verabreicht.

Die Katheterspitze wurde vorgeschoben und im distalen Abschnitt der jeweiligen Koronararterie (üblicherweise LAD) positioniert, während darauf geachtet wurde, dass ein Verhältnis der Durchmesser Gefäßlumen : IVUS-Katheter $> 1,5$ besteht.

Die IVUS-Untersuchung wurde als standardisierte, motorisierte Rückzugsmessung, als sog. „pullback“, durchgeführt, bei der der Ultraschallwandler in die Gefäßperipherie vorgeschoben und dann mit definierter Geschwindigkeit bis zum Ostium der linken Koronararterie zurückgezogen wird. Die entstehenden Bilder (Fig.5) wurden auf einem SVHS-Videoband bzw. auf CD aufgezeichnet. Diese definierten Rückzüge sind notwendig für exakte topographische Zuordnungen und quantitative Messungen sowie Voraussetzung für longitudinal achsengetreue dreidimensionale Rekonstruktionen.

Während die Koronarangiographie unter selektiver Injektion röntgendichter Kontrastmittel die alleinige Aussage über das Gefäßlumen erlaubt, vermag der intravaskuläre Ultraschall als Schnittbildverfahren die gesamte Ausdehnung der Gefäßwand sowie das Ausmaß der Intimaverdickung darzustellen.

Mittels IVUS können angiographisch inapparente Frühformen der Arteriosklerose, z.B. auch eine eventuell bei HTx übertragene Spenderarteriosklerose erfasst werden.

So ist die häufig beobachtete Dreischichtung der koronaren Gefäßwand im intravaskulären Ultraschallbild bereits Ausdruck einer Verdickung der Intima, während bei histologisch unauffälligen Gefäßen ein homogener Wandaufbau im IVUS resultiert (Fig.5).

Intravaskulärer Ultraschall – Morphologie der Atherosklerose

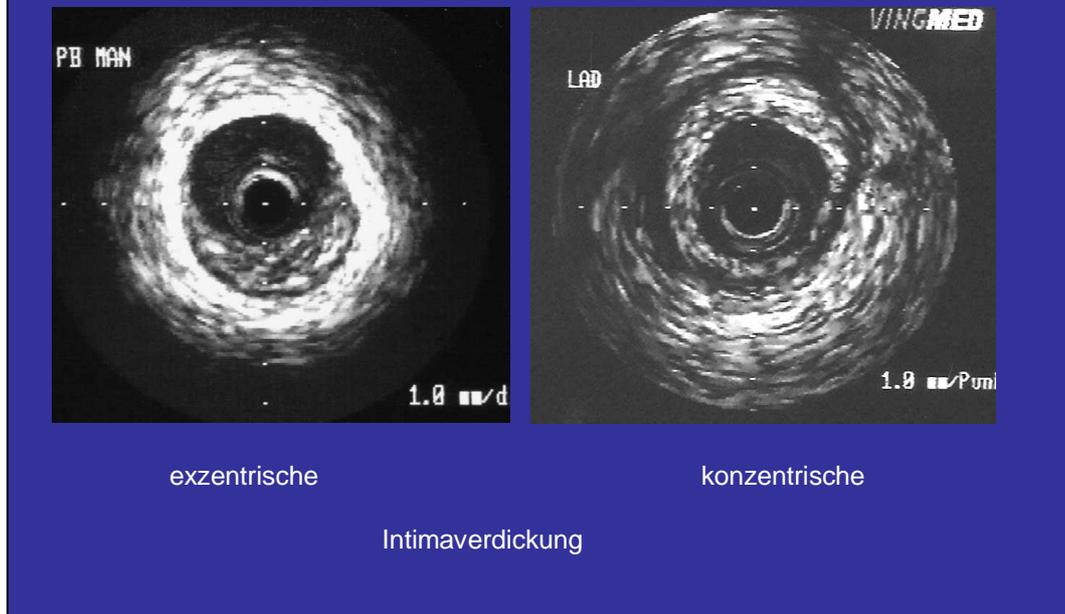


Fig.5: **Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)**

Auswertung der IVUS-Befunde

Für jeden Patienten wurden 3 Stellen mit der schwersten Intima-Proliferation ausgewertet, indem der maximale Durchmesser der Proliferation (zwischen luminaler Intimagrenze und Grenze zur Media/Adventitia) bestimmt und aus den drei Stellen der Mittelwert berechnet wurde (mittlere maximale Intimaverdickung).

Die Einteilung der Intimahyperplasie erfolgte quantitativ in Anlehnung an die bei St. Goar und Mitarbeitern beschriebene Klassifikation¹⁴:

- 0 = keine Hyperplasie
- 1 = leichte Hyperplasie ($< 300\mu\text{m}$)
- 2 = mittelschwere Hyperplasie ($300 - 500\mu\text{m}$)
- 3 = schwere Hyperplasie ($> 500\mu\text{m}$)

Die Messungen wurden durchgeführt ohne Kenntnis der Endothelfunktion der jeweiligen Patienten.

2.2.5) Kovariablen

Es wurden folgende Kovariablen berücksichtigt und die angegebenen Kodierungen vorgenommen:

E(mpfänger)-S(pender)-mismatch	EmSm; EwSw; EmSw; EwSm
Alter bei Herztransplantation	< 40 Jahre, ab 40 Jahre
Immunsuppression bei Erstuntersuchung	CyA+Imurek; CyA+Cellcept; FK506 + Imurek; FK506 + Cellcept
Einnahme von ACE-Inhibitoren	Beobachtungszeitraum: Erstuntersuchung bis Stichtag (31.12.01)
Einnahme von AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten	Beobachtungszeitraum: Erstuntersuchung bis Stichtag (31.12.01)
Einnahme von Calcium-Antagonisten	Beobachtungszeitraum: Erstuntersuchung bis Stichtag (31.12.01)
Einnahme von Lipidsenkern (Statinen)	Beobachtungszeitraum: Erstuntersuchung bis Stichtag (31.12.01)
Einnahme von Allopurinol	Beobachtungszeitraum: Erstuntersuchung bis Stichtag (31.12.01)
Abstoßungsereignisse	< 1 Jahr; ISHLT ⁴⁴ IIb-IIIa
Abstoßungsereignisse	< 1 Jahr; ab ISHLT IIIb
Abstoßungsereignisse	> 1 Jahr; ab ISHLT IIb
Ischämiezeit	< 2 Stunden, ab 2 Stunden
Spenderalter	< 30 Jahre, ab 30 Jahre; < 50 Jahre, ab 50 Jahre
CMV-mismatch	S-E-; S+E+; S+E-; S-E+
Anzahl der HLA-mismatches (AB)	1 – 4 mismatches
Anzahl der HLA-mismatches (DR)	1 – 2 mismatches
Risikofaktor Diabetes	bei Erstuntersuchung
Risikofaktor Hypertonie	bei Erstuntersuchung
Risikofaktor Hypercholesterinämie	bei Erstuntersuchung
BMI (Body-mass-Index)	kg/m ² ; bei Erstuntersuchung; normal (20-24); Unter-/Übergewicht
Ursache für Herztransplantation	ICM (ischämische Kardiomyopathie), DCM (dilatative Kardiomyopathie), andere (PPH, Re-HTx, kardiale Tumoren, kardiale Amyloidose)
Risikofaktor Cholesterin	< 200 mg/dl; ab 200 mg/dl; Bestimmung bei Erstuntersuchung
Risikofaktor Triglyceride	< 200 mg/dl; ab 200 mg/dl; Bestimmung bei Erstuntersuchung
Risikofaktor LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl; ab 130 mg/dl; Bestimmung bei Erstuntersuchung
Risikofaktor HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl; ab 40 mg/dl; Bestimmung bei Erstuntersuchung
Risikofaktor Lipoprotein (a)	< 30 mg/dl; ab 30 mg/dl; Bestimmung bei Erstuntersuchung
Immunmedikation zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	FK506<15ng/ml; FK506 ab 15ng/ml; CyA<200ng/ml; CyA ab 200ng/ml
Immunmedikation am Stichtag (31.12.01)	FK506<15ng/ml; FK506 ab 15ng/ml; CyA<200ng/ml; CyA ab 200ng/ml
EF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)	< 60%; ab 60%
Angio-Vaskulopathie	Diagnose angiographisch bei Erstuntersuchung
Intimahyperplasie der LAD (left anterior descending artery)	Diagnose mittels IVUS bei Erstuntersuchung: keine, leicht (<300µm), mittel (300-500µm), schwer (>500µm)
mikrozirkuläre Endotheldysfunktion	CFR<2 auf ACh
mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion	CFR<2 auf Nifedipin und Adenosin
epikardiale Endotheldysfunktion	> 10% Konstriktion auf ACh; Mittelwert proximale/distale Messung
epikardiale vasomotorische Dysfunktion	< 10% Dilatation auf Nifedipin; Mittelwert proximale/distale Messung

Tabelle 2: **Kovariablen**

ACh= Acetylcholin

ACE=Angiotensin Converting Enzym; AT₁-Rezeptor=Angiotensin-II-Rezeptor

Azathioprin=Imurek®; CFR=coronary flow reserve; CMV=Cytomegalie-Virus;

CyA=Cyclosporin A=Sandimmun®; E=Empfänger;

FK=FK506=Tacrolimus=Prograf®

HDL=high density lipoprotein; HLA=human leucocyte antigen

ISHLT = International Society of Heart and Lung Transplantation; IVUS=Intravaskulärer Ultraschall

LDL=low density lipoprotein; m=männlich;

MMF=Mycophenolat Mofetil=CellCept®

PPH=Primär Pulmonale Hypertonie

S=Spender; w=weiblich

2.3) Studienprotokoll

Rechts-Herz-Biopsie

⇒

Diagnostische Koronarangiographie

⇒

Funktionelle koronare Messungen

Kontinuierliche Doppler-Flow-Messung;
quantitative Koronarangiographie zu kontrollierten Zeitpunkten

- Ruhemessung
- ic Adenosin 800 μ g/5min (160 μ g/min)
- Kontrolle / Flussmessung
- ic ACh 150 μ g/5min (30 μ g/min)
- Kontrolle
- ic Nifedipin 0,2mg/30sec
- Kontrolle

⇒ Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

2.4) Statistik

Es handelt sich um eine prospektive Studie an 185 konsekutiv rekrutierten Patienten (159 männlich, 26 weiblich), die bei Erstuntersuchung 51 ± 13 Jahre alt waren.

Der Studienzeitraum reicht von der Erstuntersuchung 25 ± 33 Monate nach orthotoper Herztransplantation bis zu einem vorher definierten Stichtag (31.12.2001).

Die ersten Untersuchungen wurden bis zu 7 Jahre vor dem Stichtag durchgeführt, die minimale Follow-up-Periode betrug 21 Monate (im Mittel 60 ± 17 Monate).

Die Auswertung einer univariaten Korrelation zwischen den einzelnen klinischen Variablen und dem Zielpunkt „Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis“ (bzw. den Zielpunkten der Subgruppen) wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt.

Hierbei wurden die Überlebensverteilungen mit Hilfe des Log-Rank-Testes verglichen, um Unterschiede zwischen beobachteten und erwarteten Ereignishäufigkeiten zu den einzelnen Zeitpunkten zu bestimmen. Alle Zeitpunkte werden in diesem Test gleich gewichtet.

Die Berechnung des Chancenverhältnisses (Odds Ratio) als Verhältnis der „Chancen“ für das Eintreten eines Ereignisses / Zielpunktes in zwei Fallgruppen erfolgte durch die Kreuztabelle (SPSS). Ein Wert größer als 1 beschreibt ein Risiko für ein Ereignis, ein Wert kleiner als 1 beschreibt einen „Schutz“ vor einem Ereignis.

Für die Analyse von Überlebenszeiten bei vorhandenen Kovariablen (multivariate Berechnung) wurde die schrittweise Cox-Regressionsanalyse (SPSS) verwendet.

Mit Hilfe dieses Verfahrens kann man untersuchen, wie bestimmte Variablen (unabhängige Variablen, Vorhersagevariablen oder Kovariaten) die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen. Es handelt sich dabei um eine der multiplen Regressionsanalyse bzw. der logistischen Regression verwandte Methode, die auch die Einbeziehung zensierter Fälle gestattet.

$e^{\beta} / \text{Exp}(B)$ gibt dabei das Risiko an, das beim Übergang von einer Merkmalsstufe der Kovariablen auf die nächsthöhere resultiert. Das Risiko, dass das Zielereignis eintritt, steigt bei Werten von $e^{\beta} > 1$ um das e^{β} -fache und fällt bei $e^{\beta} < 1$ um diesen Wert.

Um die Genauigkeit der Messresultate anzugeben bzw. die Verlässlichkeit der Resultate zu quantifizieren, wurde das 95%-Konfidenzintervall mit bestimmt. In diesem Bereich liegt der wahre Messwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95%. Der wahre Messwert könnte nur durch „unendlich“ viele Messungen bestimmt werden, wird aber approximiert durch den sog. „Point estimate“ (=aktueller Messwert), der im Zentrum des Konfidenzintervalles liegt. Je größer die eingeschlossene Anzahl Probanden und je geringer die Standardabweichung, desto enger wird das Konfidenzintervall.

Statistische Signifikanz wurde bei einem Wahrscheinlichkeitslevel von $< 0,05$ angenommen. Alle Daten sind ausgedrückt als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD).

Invasive Untersuchungen wurden am Tag der Erstuntersuchung durchgeführt. Hier wurden auch relevante Laborparameter (Serumspiegel der Immunmedikation und des Fettstoffwechsels) sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmt.

Die Angaben zur Einnahme kardiovaskulärer Medikamente bzw. zu Abstoßungsereignissen beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

Diese Daten, sowie die Information zu kardiovaskulären Ereignissen wurde durch vorliegende Arztbriefe im Rahmen der regelmäßigen Nachuntersuchungen gewonnen.

Die bis zum Stichtag von den transplantierten Patienten zu erreichenden Endpunkte wurden definiert als

- kardiovaskuläres Ereignis
 - klinisch relevante, rasch progrediente Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
 - Myokardinfarkt
 - Diagnose durch
 - neu aufgetretene Q-Zacke im EKG
 - ST-Elevation
 - Laborparameter (Troponin I, CK-MB)
 - Revaskularisation
 - PTCA, Stent
 - Bypass-OP
 - Retransplantation
- Todesfälle
 - Kardial bedingter Tod (Transplantatversagen, plötzlicher Herztod, Tod durch Myokardinfarkt)
 - Nicht kardial bedingter Tod

Alle kardiovaskulären Ereignisse wurden erhoben aus Arztberichten, EKG-Aufzeichnungen und Laborausdrucken.

Bei Patienten, die mehrere Ereignisse hatten, wurde das Ereignis in die Analyse einbezogen, das zuerst aufgetreten war.

3) Ergebnisse

185 Patienten (26 weiblich, 159 männlich) im Alter von 51 ± 13 Jahren wurden 25 ± 33 Monate nach orthotoper Herztransplantation während der routinemässigen, jährlichen Herzkatheteruntersuchung untersucht. Bei 121 Patienten wurde dabei auch ein IVUS durchgeführt.

Es ergaben sich folgende klinische Charakteristiken der Studienkohorte (Tab.3):

	Anzahl Patienten (%)	MW \pm SD
Alter der Patienten (Jahre)		51 ± 13
Männliche Patienten	159 (85,9)	
Weibliche Patienten	26 (14,1)	
Zeitraum des follow-up (Monate)		60 ± 17
Zeit nach Herztransplantation (Monate)		25 ± 33
Alter bei Herztransplantation (Jahre)		49 ± 13
Todesfälle	25 (13,5)	
Kardial bedingter Tod	12 (6,5)	
Kardiale Ereignisse	25 (13,5)	
ACE-Inhibitoren (Anzahl Patienten; Monate der Einnahme)	150 (81,1);	44 ± 41
AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten (-"-)	14 (7,6);	3 ± 10
Calcium-Antagonisten (-"-)	143 (77,3);	39 ± 36
Lipidsenker (-"-)	151 (81,6);	42 ± 36
Allopurinol (-"-)	105 (56,8);	28 ± 41
Abstoßungsereignisse < 1 Jahr (IIb-IIIa ISHLT ⁴⁴)	115 (62,2)	$1,4 \pm 1,4$
Abstoßungsereignisse < 1 Jahr (ab IIIb ISHLT)	44 (23,8)	$0,3 \pm 0,6$
Abstoßungsereignisse > 1 Jahr	31 (16,8)	$0,1 \pm 0,6$
Ischämiezeit (Minuten)		176 ± 56
Spenderalter (Jahre)		36 ± 14
Spendergeschlecht	126 (68,1) männlich 56 (30,3) weiblich 3 nicht erwähnt	
CMV-mismatch		
• Spender + Empfänger -	48 (25,9)	
• Spender – Empfänger +	32 (17,3)	
HLA-AB-mismatch (Anzahl)		$3,7 \pm 0,6$
HLA-DR-mismatch (Anzahl)		$1,9 \pm 0,3$
Diabetes mellitus	39 (21,1)	
Arterielle Hypertonie	93 (50,3)	
Hypercholesterinämie	85 (45,9)	
BMI (kg/m ²)		$24,4 \pm 3,8$
Ursache für Herztransplantation		
○ ICM (ischämische Kardiomyopathie)	60 (32,4)	
○ DCM (dilative Kardiomyopathie)	115 (62,2)	
○ Andere (Cor pulmonale bei Primärer Pulmonaler Hypertonie, Re-HTx, kardiale Amyloidose, Herztumoren)	10 (5,4)	
Serum-Cholesterinspiegel (mg/dl)		202 ± 46
Serum-Triglyzeride (mg/dl)		174 ± 125
Serum-LDL-Cholesterin (mg/dl)		122 ± 38
Serum-HDL-Cholesterin (mg/dl)		50 ± 18
Serum-Lipoprotein (a) (mg/dl)		32 ± 29

FK506-Spiegel bei Erstuntersuchung (ng/ml)		17,1 ± 7,8
FK506-Spiegel am Stichtag (ng/ml)		10,9 ± 3,1
CyclosporinA-Spiegel bei Erstuntersuchung (ng/ml)		177,9 ± 72,7
CyclosporinA-Spiegel am Stichtag (ng/ml)		134,4 ± 63,3
EF (linksventrikuläre Auswurfraction) (%)		75 ± 10
HF Ruhe (Herzfrequenz; Schläge pro Minute)		89 ± 13
Angio-Vaskulopathie	48 (25,9%)	
Intima-Hyperplasie		
▪ keine	19 (10,3)	
▪ leicht (< 300µm)	33 (17,8)	
▪ mittel (300-500µm)	35 (18,9)	
▪ schwer (> 500µm)	34 (18,4)	
▪ nicht durchgeführt	64 (34,6)	
Mikrovaskuläre Endotheldysfunktion (CFR < 2 auf ACh)	49 (26,5)	
Mikrovaskuläre Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur (CFR < 2 auf Nifedipin + Adenosin)	90 (48,6)	
Epikardiale Endotheldysfunktion (Konstriktion > 10% auf ACh)	69 (37,3)	
Epikardiale Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur (Dilatation < 10% auf Nifedipin)	72 (38,9)	
CFR Adenosin (coronary flow reserve)		3,4 ± 0,7
CFR ACh		2,6 ± 0,9
CFR Nifedipin		2,1 ± 0,8
Epikardiale Lumenänderung auf ACh (MW; %) (negative Werte = Konstriktion)		-7,0 ± 14,9
Epikardiale Lumenänderung auf ACh (proximal; %)		-6,0 ± 14,9
Epikardiale Lumenänderung auf ACh (distal; %)		-7,2 ± 20,2
Epikardiale Lumenänderung auf Nifedipin (MW; %) (positive Werte = Dilatation)		12,2 ± 11,0
Epikardiale Lumenänderung auf Nifedipin (proximal; %)		9,6 ± 12,5
Epikardiale Lumenänderung auf Nifedipin (distal; %)		16,9 ± 16,1

Tabelle 3: **Patientencharakterisierung**

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 60±17 Monaten (längstens 89 Monate) bis zu einem definierten Stichtag am 31.12.2001 weiter beobachtet und auftretende Ereignisse und Todesfälle dokumentiert.

Während des beobachteten Zeitraumes von 60 ± 17 Monaten hatten 25 Patienten (13,5%) ein kardiovaskuläres Ereignis, 25 Patienten (13,5%) starben, davon 12 (6,5%) aufgrund einer kardialen Ursache.

Die kardiovaskulären Ereignisse beinhalteten

- 1 Patienten mit rasch progredienter Herzinsuffizienz,
- 3 Patienten mit Myokardinfarkt und
- 21 Patienten mit Revaskularisierung in Form von PTCA / Stent bzw. Bypass-OP.

Die Auswertung erfolgte im Hinblick auf die primären Endpunkte „Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis“; es schließen sich Subgruppenanalysen der zusätzlichen Auswertungen zu „kardiovaskulärer Tod und / oder Ereignis“, bzw. „kardiovaskuläres Ereignis“ und „kardiovaskulär bedingter Tod“ an.

3.1) Primäre Endpunkte – Auswertung für Tod und / oder kardiales Ereignis

3.1.1) Univariate Auswertung der Cox-Regressions-Analyse für Tod und / oder kardiales Ereignis

Signifikante Variablen bzw. Variablen, die in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse berücksichtigt werden

	Signifikanz	Odds ratio	95% Konfidenz-Intervall
Epikardiale Endotheldysfunktion	,028	2,0	1,0 – 4,0
Einnahme von Lipidsenkern (Statinen)	,025	0,35	0,2 – 0,8
CMV-mismatch; Spender positiv / Empfänger negativ	,022	1,69	0,8 – 3,5
FK506-Serumspiegel am Stichtag > 15 ng/ml	,019	1,99	0,5 – 8,7
Cyclosporin-A-Serumspiegel am Stichtag > 200 ng/ml	,006	5,09	0,8 – 31,5
Seltene Ursachen für HTx: Cor pulmonale, Re-HTx, kardiale Amyloidose, Herz-Tumoren	,000	5,41	1,5 – 20,1
Angiographisch sichtbare Koronarvaskulopathie bei Erstuntersuchung	,055	2,56	1,2 – 5,3
Mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion	,078	2,30	1,0 – 5,5
Risikofaktor Diabetes mellitus bei Erstuntersuchung	,099	1,86	0,9 – 4,0

Tabelle 4: **Anfangsblock der Cox-Regressionsanalyse; univariate Auswertung Tod und/oder kardiales Ereignis**

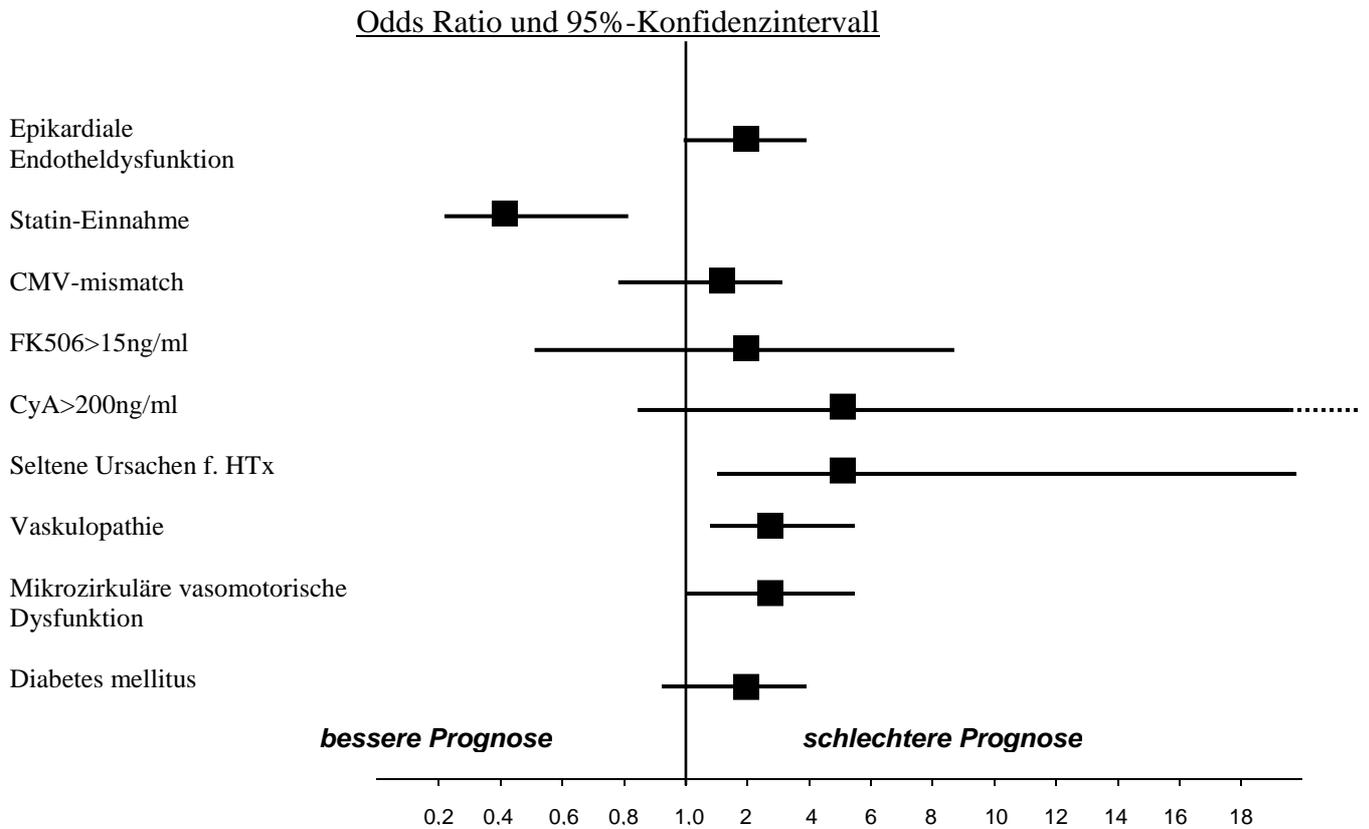


Fig.6 **Odds ratio und 95% Konfidenzintervall (Kreuztabelle)**

Odds ratio = ■

Wie auch in der Kaplan-Meier-Kurve verdeutlicht (Fig. 7), ist die **epikardiale Endotheldysfunktion** ein signifikantes, univariates Prognosekriterium für Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis nach HTx.

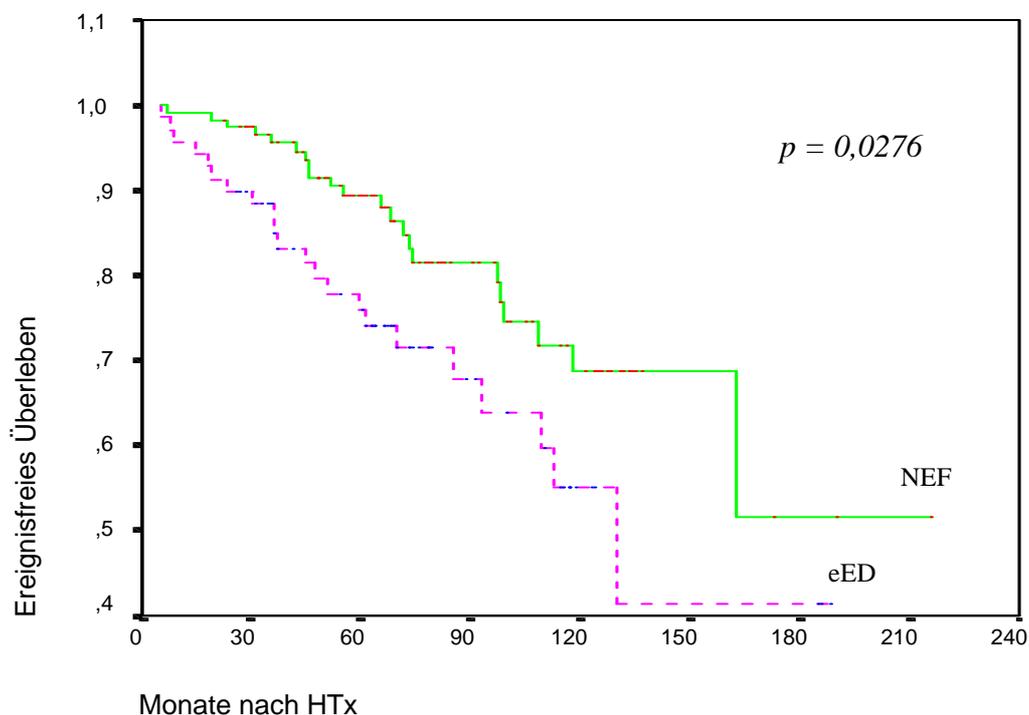
Ein Patient mit epikardialer Endotheldysfunktion hat 1 ½ Jahre nach HTx eine Wahrscheinlichkeit von 91 % ($\pm 0,03$), ohne Eintreten eines Ereignisses zu überleben. Im Vergleich dazu beträgt die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit 98 % ($\pm 0,01$) bei Patienten mit normaler epikardialer Endothelfunktion.

Nach 5 Jahren beträgt die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei Endotheldysfunktion noch 74 % ($\pm 0,06$) im Gegensatz zu normaler Endothelfunktion mit 88 % ($\pm 0,03$).

Nach 10 Jahren steht einer ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von 55 % ($\pm 0,09$) bei Endotheldysfunktion eine Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu überleben, von 69 % ($\pm 0,6$) bei normaler Endothelfunktion gegenüber.

Einer mittleren ereignisfreien Überlebenszeit (50% der Patienten leben noch) von 10,2 Jahren bei Endotheldysfunktion steht eine mittlere Überlebenszeit von 13,5 Jahren bei normaler Endothelfunktion gegenüber.

Epikardiale Endotheldysfunktion



	Kein Ereignis	Ereignis	
NED	94	22	116
eED	47	22	69
	141	44	185

— NEF = normale Endothelfunktion
 - - - eED = epikardiale Endotheldysfunktion

Fig. 7: **Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm für Endotheldysfunktion**

Die Einnahme von **Lipidsenkern (Statinen)** (Fig. 8) ist ein weiteres univariates Prognosekriterium eines akuten kardiovaskulären Ereignisses und / oder eines kardialen Todes.

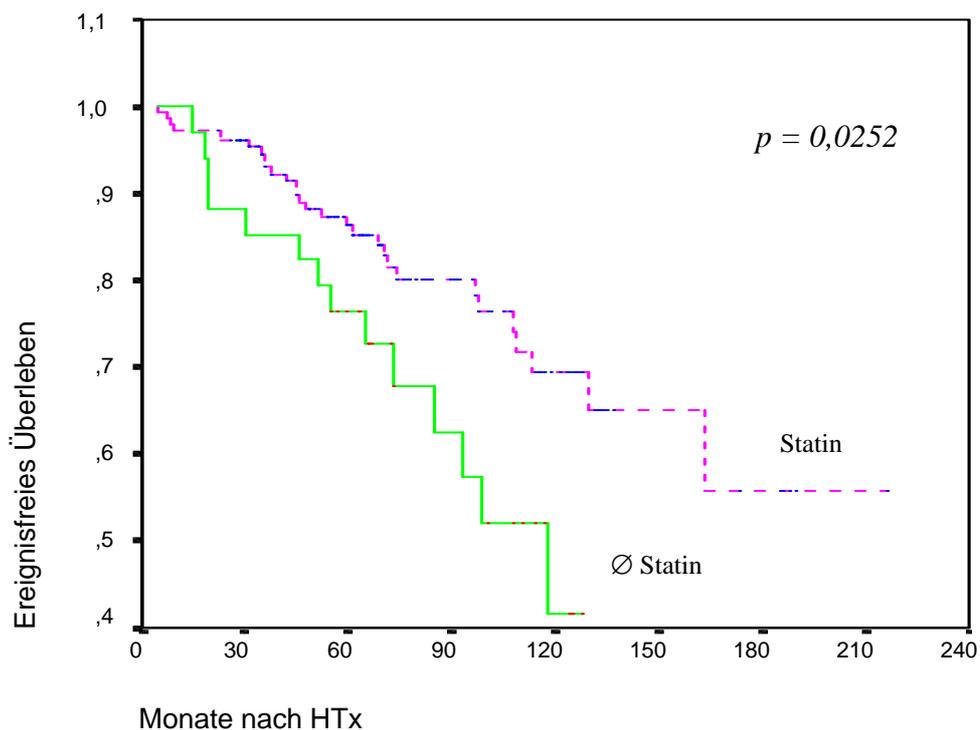
Die Wahrscheinlichkeit, bei Einnahme von Lipidsenkern ohne kardiales Ereignis zu überleben, liegt 1 ½ Jahre nach HTx bei 96 % ($\pm 0,02$). Dem steht eine ereignisfreie Überlebenschance ohne Statinmedikation von 94 % ($\pm 0,04$) gegenüber.

Dieses Verhältnis ändert sich 5 Jahre nach HTx auf 85 % ($\pm 0,03$) mit Lipidsenkern im Gegensatz zu 73 % ($\pm 0,08$) ohne Statine.

10 Jahre nach Transplantation steht einer ereignisfreien Überlebenschance von 69 % ($\pm 0,06$) unter Statineinnahme noch eine Wahrscheinlichkeit von 42 % ($\pm 0,12$) ohne Lipidsenker gegenüber.

Die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit beträgt 13,5 Jahre unter Statinmedikation im Gegensatz zu 7,8 Jahre ohne Lipidsenker.

Einnahme von Lipidsenkern / Statinen



	Kein Ereignis	Ereignis	
Statin	121	30	151
Ø Statin	20	14	34
	141	44	185

--- Einnahme von Statinen
 — Keine Statin-Medikation

Fig.8: Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm für die Einnahme von Lipidsenkern

Auch ein bestehender **CMV-mismatch** mit der Kombination **Spender CMV positiv / Empfänger CMV negativ** (Fig. 9) zeigte sich als signifikantes, univariates Prognosekriterium für das Zielereignis „Tod und / oder kardiales Ereignis“.

Hier steht 1 ½ Jahre nach HTx einer ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit bei **CMV-mismatch** (CMV positiver Spender, CMV negativer Transplantatempfänger) von 90 % ($\pm 0,04$) eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 98 % ($\pm 0,01$) gegenüber, wenn zur Zeit der Transplantation kein CMV-mismatch vorgelegen hat.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit differiert 5 Jahre nach HTx zwischen 73 % ($\pm 0,07$) mit CMV-mismatch und 86 % ($\pm 0,03$) ohne mismatch.

Die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit für Patienten mit CMV-mismatch in der Kombination Spender CMV-positiv, Empfänger CMV-negativ beträgt 8,1 Jahre im Vergleich zu 13,3 Jahre für Patienten ohne CMV-mismatch.

CMV-mismatch; Spender positiv / Empfänger negativ

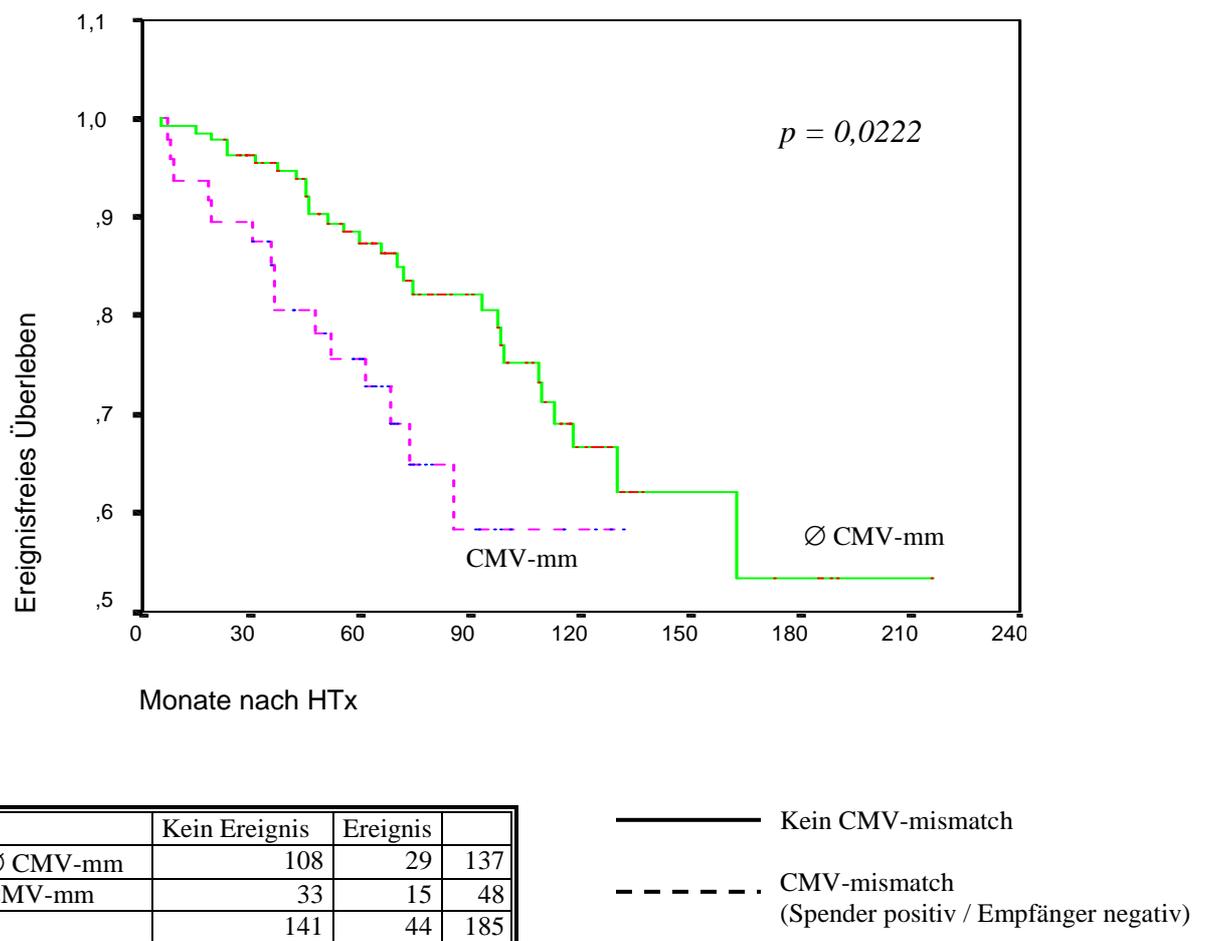


Fig. 9: **Kaplan-Meier-Überlebenskurve für CMV-mismatch: Spender CMV positiv, Empfänger CMV negativ**

Ein am Stichtag gemessener **FK-Spiegel über 15ng/ml** bzw. ein **CyA-Spiegel von über 200ng/ml** als Reflexion über die Einstellung der Immunsuppression waren weitere signifikante, univariate Prognosekriterien.

Patienten mit einer höheren FK-Einstellung (über 15ng/ml) hatten im Langzeitverlauf nach HTx eine um das 3,2fache niedrigere mittlere ereignisfreie Überlebenszeit als die Patienten mit niedrigerem Serum-FK506-Spiegel:
4,1 Jahre bei einem Serum-FK506-Spiegel über 15ng/ml im Gegensatz zu 13 Jahre mit FK506-Serum-Werten unter 15 ng/ml.

Eine ähnliche Verringerung der mittleren Überlebenszeit zeigten Patienten mit einem hohen Serum-CyA-Spiegel (über 200ng/ml). Bei ihnen beträgt die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit 4,8 Jahre im Gegensatz zu 13 Jahren bei Patienten mit einem CyA-Serumspiegel bis 200ng/ml.

„**Seltene Ursachen für HTX**“ wurden ebenfalls als signifikantes Prognosekriterium in der univariaten Analyse erachtet (Tabelle 4). Hierbei handelt es sich um 10 Fälle (5,4%), in denen als Transplantationsursache Cor pulmonale bei Primärer Pulmonaler Hypertonie (6 Fälle), Re-HTx (1 Patient), kardiale Amyloidose (1 Patient) bzw. Tumoren (1 Patient mit Rezidiv eines malignen Hämangioperizytoms, 1 Patient mit kardialem Lymphangiom) in Frage kamen.

Im Vergleich dazu war die zur Transplantation führende Grunderkrankung bei 60 Patienten (32,4 %) eine ischämische Kardiomyopathie und bei 115 Patienten (62,2 %) eine dilatative Kardiomyopathie.

Die Patienten aus der Gruppe mit seltenen Ursachen für eine HTx hatten eine 2,6fach erniedrigte mittlere ereignisfreie Überlebenszeit: 5 Jahre im Gegensatz zu 13,2 Jahre bei Patienten, die nicht dieser Gruppe angehören.

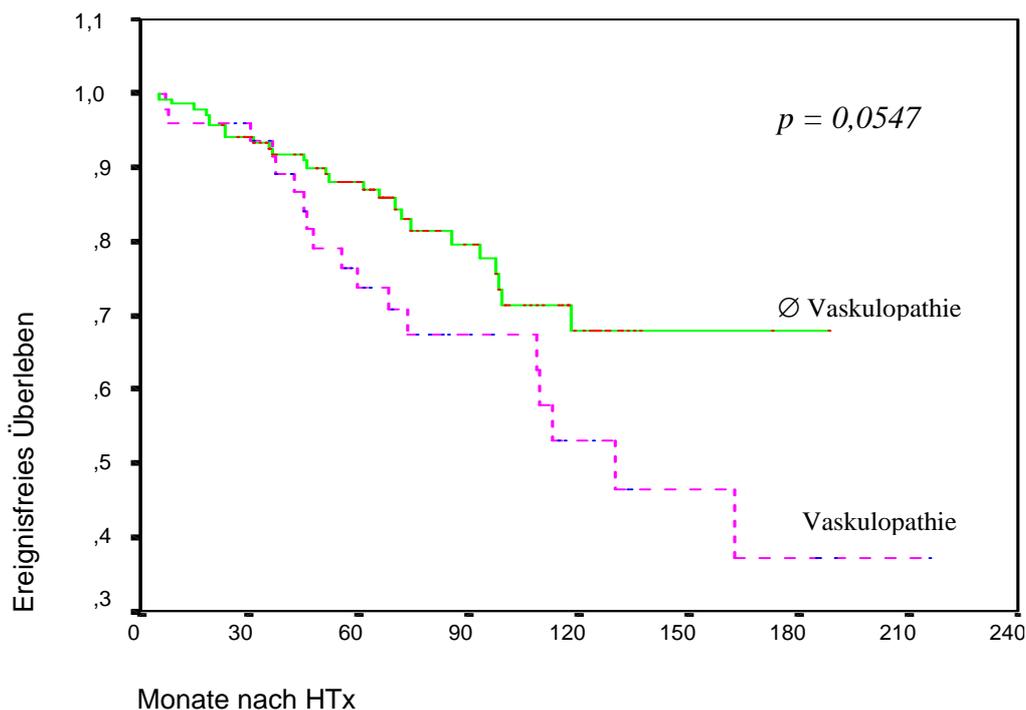
Die bei Erstuntersuchung angiographisch diagnostizierte **Vaskulopathie** (Fig. 10) der Koronargefäße (Stenosen mehr als 50%) blieb bei der univariaten Analyse mit einer Signifikanz von $p = 0,055$ knapp über dem Definitionsbereich, wurde aber dennoch von SPSS für die multivariate Cox-Regressionsanalyse herangezogen.

Einer ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit 5 Jahre nach HTx von 74 % ($\pm 0,07$) bei vorhandener Koronarvaskulopathie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung steht eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 87 % ($\pm 0,03$) ohne Angio-Vaskulopathie gegenüber.

Dieses Verhältnis verändert sich 10 Jahre nach HTx auf 53 % ($\pm 0,1$) mit koronarer Vaskulopathie im Vergleich zu 68 % ($\pm 0,06$) bei unauffälligen Koronargefäßen.

Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit koronarer Vaskulopathie beträgt 11,2 Jahre im Gegensatz zu 12,4 Jahre bei Patienten mit angiographisch unauffälligen Koronarien.

Angiographisch detektierte Vaskulopathie (Koronarstenosen >50%)



	Kein Ereignis	Ereignis	
Ø Vaskulopathie	111	26	137
Vaskulopathie	30	18	48
	141	44	185

— Angiographisch unauffällige Koronarien
 - - - - Koronare Angiovaskulopathie

Fig. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für angiographisch diagnostizierte Koronarvaskulopathie

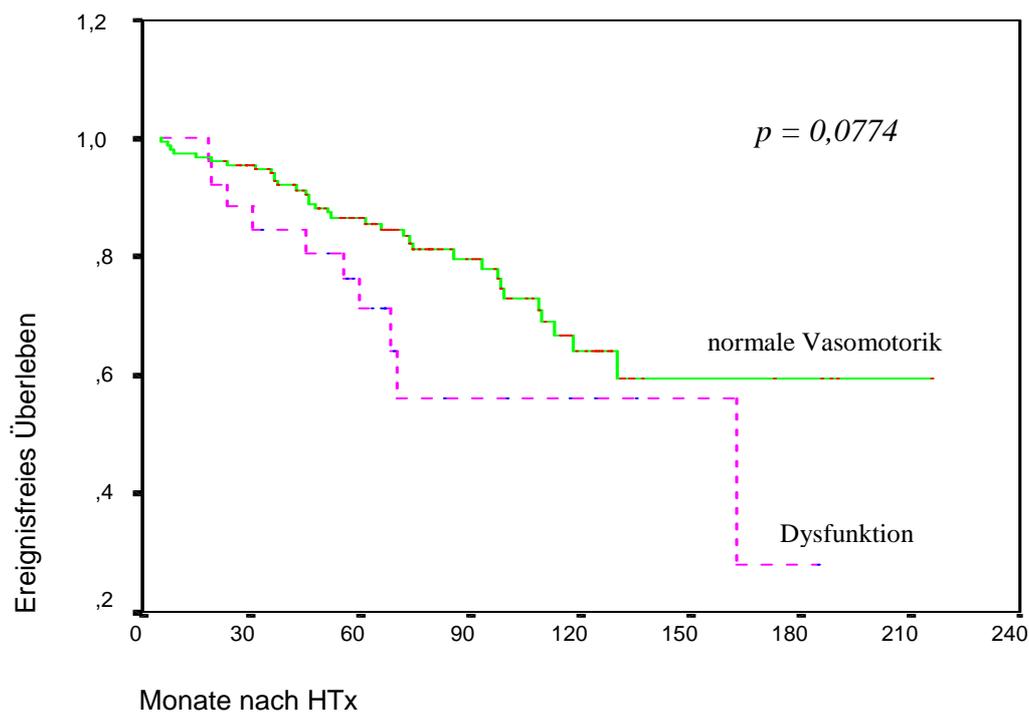
Eine bei Erstuntersuchung diagnostizierte **mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion** (Fig. 11) der Koronargefäße lag bei der univariaten Analyse mit einer Signifikanz von $p=0,0774$ ebenfalls knapp über dem Definitionsbereich.

Ein Patient mit mikrovaskulärer vasomotorischer Dysfunktion hat 1 ½ Jahre nach HTx eine Wahrscheinlichkeit von 92 % ($\pm 0,05$), ohne Eintreten eines Ereignisses zu überleben. Im Vergleich dazu beträgt die ereignisfreie Überlebenschance 96 % ($\pm 0,02$) bei normaler Vasomotorik.

Nach 5 Jahren beträgt die ereignisfreie Überlebenschance bei mikrovaskulärer Dysfunktion noch 71 % ($\pm 0,09$) im Gegensatz zu normaler mikrozirkulärer vasomotorischer Funktion mit 86 % ($\pm 0,03$).

Einer mittleren ereignisfreien Überlebenszeit (50% der Patienten leben noch) von 9,9 Jahren bei mikrozirkulärer vasomotorischer Dysfunktion steht eine mittlere Überlebenszeit von 13,3 Jahren bei normaler mikrozirkulärer Vasomotorik gegenüber.

Mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion



	Kein Ereignis	Ereignis	
Normale Vasomotorik	125	34	159
Dysfunktion	16	10	26
	141	44	185

— normale Vasomotorik
 - - - - - mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion

Fig. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion

3.1.2) Multivariate Auswertung der Cox-Regressions-Analyse für Tod und / oder kardiales Ereignis

	B	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Epikardiale Endotheldysfunktion	,679	,028	1,972	1,077	3,613
Angiographisch sichtbare koronare Vaskulopathie	,746	,023	2,108	1,108	4,010
Risikofaktor Diabetes bei Erstuntersuchung	,842	,016	2,321	1,170	4,603
Einnahme von Lipidsenkern (Statinen)	-1,111	,003	,329	,160	,678
Seltene Ursachen für HTx	1,546	,002	4,691	1,794	12,264
FK506-Serumspiegel am Stichtag > 15 ng/ml	1,921	,002	6,829	1,967	23,707
Cyclosporin A Serumspiegel am Stichtag > 200 ng/ml	1,264	,044	3,541	1,033	12,132

Tabelle 5: **Multivariate Cox-Regressionsanalyse Tod und/oder kardiales Ereignis; letzter Schritt**

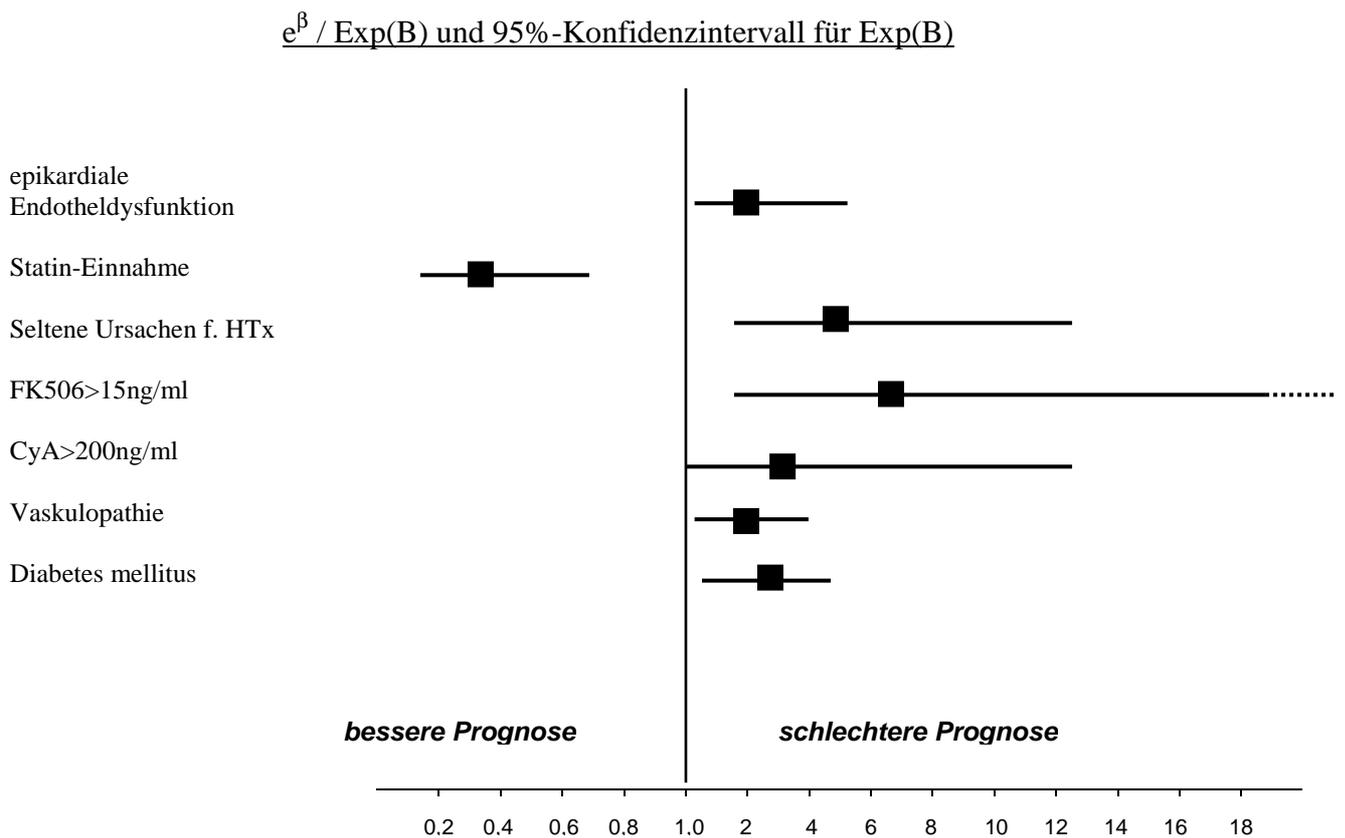


Fig.12 $e^{\beta} / \text{Exp(B)}$ und 95% Konfidenzintervall für Exp(B)

$e^{\beta} / \text{Exp(B)} = \blacksquare$

In der multivariaten Analyse (Tabelle 5) blieb die **epikardiale Endotheldysfunktion** weiterhin ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis nach HTx. Das Risiko, ein Zielereignis zu bekommen, ist bei Patienten mit epikardialer Endotheldysfunktion um das 2fache erhöht im Vergleich zu Patienten ohne Endotheldysfunktion bei Erstuntersuchung (95% Konfidenzintervall: 1,1-3,6).

Eine bei Erstuntersuchung angiographisch diagnostizierte **koronare Vaskulopathie** ist ebenfalls ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium und erhöht das Risiko für Tod und / oder Ereignis um das 2,1fache gegenüber Patienten mit unauffälligen Koronarien. (95% Konfidenzintervall 1,1-4,0)

Darüber hinaus wurde auch ein bei Erstuntersuchung verifizierter **Diabetes mellitus** weiterhin als signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium angesehen: hier liegt das Risiko für Tod und /oder kardiovaskuläres Ereignis 2,3fach höher als ohne diesen Risikofaktor (95% Konfidenzintervall 1,2-4,6).

Die Einnahme von **Lipidsenkern (Statinen)** ist ebenfalls signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis. Das Risiko für ein Zielereignis liegt um den Faktor 3 niedriger als ohne Statin-Medikation (95% Konfidenzintervall 0,2-0,7).

Die **seltenen Ursachen für HTx** (Cor pulmonale, kardiale Amyloidose, Tumoren) blieben auch in der multifaktoriellen Analyse als signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium bestehen. Das Risiko für ein Zielereignis ist hier um den Faktor 4,7 erhöht im Vergleich zu Patienten, bei denen häufigere Ursachen wie dilatative oder ischämische Kardiomyopathie zu einer HTx geführt haben (95% Konfidenzintervall 1,8-12,3).

Weitere signifikante, unabhängige Prognosekriterien sind sowohl ein Medikationsspiegel von **FK506 über 15ng/ml**, als auch ein **CyA-Spiegel** von **über 200ng/ml** am Stichtag. Patienten mit einem FK-Spiegel über 15ng/ml hatten ein 6,8-fach erhöhtes Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden oder zu sterben gegenüber Patienten, bei denen ein Spiegel unter dem jeweiligen Grenzwert bestimmt wurde (95% Konfidenzintervall 2,0-23,7) Das Risiko für ein Zielereignis ist für Patienten mit einem CyA-Spiegel über 200ng/ml 3,5fach höher als bei Patienten mit einem niedrigeren Plasmaspiegel (95% Konfidenzintervall 1,0-12,1).

3.2) Subgruppenanalyse

Bei der Subgruppenanalyse wurden noch weitere Kombinationen an Zielereignissen berücksichtigt. Es erfolgten uni- und multivariate Auswertungen mittels Cox-Regressions-Analyse in Bezug auf **kardialen Tod und /oder kardiales Ereignis** (Tabellen 6 und 7), **kardiales Ereignis** (Tabellen 8 und 9) und **kardialen Tod** (Tabellen 10 und 11).

3.2.1) Kardialer Tod und / oder kardiales Ereignis

Univariate Auswertung der Cox-Analyse für kardialen Tod und / oder kardiales Ereignis

Signifikante Variablen bzw. Variablen, die in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse berücksichtigt werden

	Signifikanz	Odds ratio	95% Konfidenz-Intervall
Angiographisch diagnostizierte Koronarvaskulopathie bei Erstuntersuchung	,011	3,5	1,6 – 7,7
CMV-mismatch; Spender positiv, Empfänger negativ	,016	1,8	0,8 – 4,1
CyclosporinA-Spiegel am Stichtag über 200 ng/ml	,030	3,2	0,5 – 20,0
Ischämiezeit über 2 Stunden	,033	2,1	0,7 – 6,4

Tabelle 6: **univariate Auswertung kardialer Tod und/oder kardiales Ereignis**

Hierbei waren die in Tabelle 6 aufgelisteten Variablen signifikante, univariate Prognosekriterien für das Zielereignis **kardiovaskulärer Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis**.

Die epikardiale Endotheldysfunktion lag mit $p = 0,081$ über dem Signifikanzbereich.

Multivariate Auswertung der Cox-Analyse für kardialen Tod und / oder kardiales Ereignis

	B	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Koronare Vaskulopathie bei Erstuntersuchung	1,038	,004	2,824	1,384	5,765
Ischämiezeit über 2 Stunden	1,248	,025	3,484	1,166	10,411
CMV-mismatch, Spender positiv, Empfänger negativ	,654	,080	1,922	,926	3,993

Tabelle 7: **Multivariate Cox-Regressionsanalyse kardialer Tod und/oder kardiales Ereignis; letzter Schritt**

Die bei Erstuntersuchung angiographisch diagnostizierte **koronare Vaskulopathie** gilt mit einer Signifikanz von $p = 0,004$ auch hier als signifikantes multivariates Prognosekriterium für kardiovaskulären Tod und / oder kardiovaskuläre Ereignisse.

Die Wahrscheinlichkeit für ein Endziel liegt 2,8fach höher als bei Patienten, die bei Erstuntersuchung unauffällige Koronargefäße zeigten.

(95% Konfidenzintervall 1,4 – 5,8).

Eine **Ischämiezeit über 2 Stunden** ist somit signifikantes multivariates Prognosekriterium mit einer Signifikanz von $p = 0,025$ und erhöht das Risiko für kardiovaskulären Tod und / oder ein Ereignis um das 3,5fache. (95% Konfidenzintervall 1,2 – 10,4).

Ein bei Transplantation bestehender **CMV-mismatch** (Spender CMV-positiv, Empfänger CMV-negativ) liegt mit einer Signifikanz von 0,08 über dem Definitionsbereich.

3.2.2) Kardiales Ereignis

Univariate Auswertung der Cox-Regressions-Analyse für ein kardiales Ereignis

Betrachtet man nur die **kardialen Ereignisse**, ohne Todesfälle zu berücksichtigen, kommt die folgende Kombination an univariaten signifikanten Variablen zur Auswertung (Tabelle 8):

Signifikante Variablen bzw. Variablen, die in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse berücksichtigt werden

	Signifikanz	Odds ratio	95% Konfidenz-Intervall
CyclosporinA-Spiegel am Stichtag unter 200 ng/ml	,011	0,9	0,4 – 2,0
Risikofaktor Hypercholesterinämie bei Erstuntersuchung	,036	3,6	1,4 – 9,0
CMV-mismatch; Spender CMV positiv, Empfänger CMV negativ	,039	1,7	0,7 – 4,3
Angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie bei Erstuntersuchung	,040	3,2	1,3 – 7,6

Tabelle 8: **Anfangsblock der Cox-Regressionsanalyse; univariate Auswertung kardiale Ereignisse**

Sowohl ein bei Transplantation bestehender **CMV-mismatch** (Spender positiv, Empfänger negativ), eine bei Erstuntersuchung bestehende **Hypercholesterinämie** und eine **Koronarvaskulopathie**, als auch ein **CyclosporinA-Serumspiegel unter 200 ng/ml** waren signifikante, univariate Prognosekriterien und wurden für die multivariate Cox-Regressions-Analyse herangezogen.

Multivariate Auswertung der Cox-Regressions-Analyse für kardiales Ereignis

	B	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
CyclosporinA-Spiegel am Stichtag unter 200 ng/ml	-1,198	,010	,302	,121	,754
Koronare Vaskulopathie bei Erstuntersuchung	1,038	,015	2,823	1,224	6,510

Tabelle 9: **Multivariate Cox-Regressionsanalyse kardiales Ereignis; letzter Schritt**

Ein **CyclosporinA-Serumspiegel unter 200 ng/ml** am Stichtag stellt ein weiteres signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium dar. Die Einstellung des Serum-CyclosporinA-Spiegels auf einen Wert unter 200 ng/ml bewirkt eine 3fache Risikoverminderung für ein kardiales Ereignis (95%-Konfidenzintervall 0,1-0,8).

Eine **koronare Vaskulopathie** bei Erstuntersuchung stellt ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für kardiale Ereignisse dar. Das Risiko für das Eintreten des Zielereignisses liegt 2,8fach höher als bei Patienten mit unauffälligen Koronarien.

3.2.3) Kardialer Tod

Univariate Auswertung der Cox-Regressions-Analyse für kardialen Tod

Im Hinblick auf **kardial bedingte Todesfälle** ergibt sich die folgende Kombination an univariaten signifikanten Variablen (Tabelle 10):

Signifikante Variablen bzw. Variablen, welche in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse berücksichtigt werden

	Signifikanz	Odds ratio	95% Konfidenz-Intervall
Einnahme von Lipidsenkern (Statinen) im Zeitraum Erstuntersuchung bis Stichtag	,000	0,1	0,04 – 0,4
Angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie bei Erstuntersuchung	,008	6,7	1,9 – 23,2
IVUS nicht durchgeführt	,030	11,0	2,3 – 52,0
Einnahme von ACE-Hemmern im Zeitraum Erstuntersuchung bis Stichtag	,066	0,4	0,1 – 1,5

Tabelle10: **Anfangsblock der Cox-Regressionsanalyse; univariate Auswertung „kardialer Tod“**

Die **Einnahme von Statinen** im Zeitraum Erstuntersuchung bis Stichtag und die **koronare Vaskulopathie** wurden als signifikante, univariate Prognosekriterien für die multivariate Analyse herangezogen. Die **Einnahme von ACE-Hemmern** lag leicht über dem Signifikanzbereich, wurde aber dennoch in die Cox-Regressions-Analyse einbezogen.

Bei einigen Patienten musste die Herzkatheteruntersuchung nach den Dopplerflussmessungen und der Koronarangiographie abgebrochen werden, ohne dass eine **IVUS-Untersuchung** durchgeführt wurde. Diese Gruppe von Patienten zeigt hier eine univariate Signifikanz für spätere kardiale Todesfälle, die wohl aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten (u.a. ausgeprägtere Koronarsklerose) häufiger sind. Die Patientengruppe wird bei der multivariaten Cox-Regressions-Analyse von SPSS nicht mehr eingeschlossen.

Multivariate Auswertung der Cox-Regressions-Analyse für kardialen Tod

	B	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Einnahme von Lipid-Senkern (Statinen)	-3,269	,000	,038	,008	,177
Koronare Vaskulopathie	3,164	,000	23,665	4,932	113,545
Einnahme vom ACE-Hemmern	-1,453	,031	,234	,063	,874

Tabelle 11: **Multivariate Cox-Regressionsanalyse kardialer Tod; letzter Schritt**

Die **Einnahme von ACE-Hemmern** wird ebenso wie die **Einnahme von Statinen** als Benefit nach HTx gewertet. Die beiden Variablen sind signifikante unabhängige Prognosekriterien für das Auftreten eines kardial bedingten Todes. Die Einnahme von ACE-Hemmern verringert das Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod um das 4,3fache (95% Konfidenzintervall 0,06-0,9).

Durch die Einnahme von Statinen kann das Risiko für einen kardialen Tod um den Faktor 26,3 reduziert werden.

Die **koronare Vaskulopathie** ist in dieser Subgruppe ebenfalls ein hoch signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium. Für Patienten, die bei Erstuntersuchung eine angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie zeigen, besteht ein 23,7fach erhöhtes Risiko für das Zielereignis „kardialer Tod“ bei einem 95% Konfidenzintervall von 4,9 – 113,5.

4) Diskussion

4.1) Primäre Endpunkte – Tod und / oder kardiales Ereignis

Funktionelle Koronarveränderungen und Prognose

Die vorliegende Studie an einem großen Patientenkollektiv nach HTx zeigt erstmals, dass die **epikardiale endothelabhängige Vasomotorfunktion** ein unabhängiges, signifikantes Prognosekriterium für die primären Endpunkte „Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis“ nach HTx darstellt.

Eine **mikrovaskuläre Endotheldysfunktion** bzw. **endothelunabhängige vasomotorische Dysfunktion** der Gefäßmuskulatur zeigte keine signifikante Korrelation mit späteren Ereignissen bzw. Tod, wenn auch die mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion knapp über dem Signifikanzbereich lag.

Die signifikante Korrelation der epikardialen Endotheldysfunktion mit späteren kardiovaskulären Ereignissen stimmt mit den Untersuchungen früherer Studien an nicht-transplantierten Herzpatienten überein, in denen ebenfalls ein solcher Zusammenhang festgestellt worden war:

Suwaidi und Kollegen⁴⁸ haben in einer Studie an Patienten mit leichter koronarer Gefäßerkrankung beobachtet, dass bei stark beeinträchtigter endothelabhängiger Gefäßdilatation – ohne Vorhandensein einer obstruktiven koronaren Gefäßerkrankung - häufiger kardiale Ereignisse (hier: Myokardinfarkt, Revaskularisation und / oder kardialer Tod) auftraten.

Auch Halcox und Mitarbeiter⁴⁷ kamen zu dem Ergebnis, dass verminderte endothel-abhängige Dilatation der mikrovaskulären und epikardialen Arterien - auch nach Berücksichtigung traditioneller Risikofaktoren - unabhängige Vorhersage-Parameter für kardiale Ereignisse (kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina) darstellten. Auch hier hatte eine Gefäßreaktion auf die endothel-unabhängigen Dilatatoren Nitroprussid-Natrium und Adenosin keinen prädiktiven Wert.

Hollenberg und Mitarbeiter⁵⁴ haben die Auswirkung der Endotheldysfunktion zum ersten mal auch an 73 transplantierten Patienten untersucht und konnten zeigen, dass sowohl eine epikardiale, als auch eine mikrovaskuläre Endotheldysfunktion signifikant häufiger zu kardialen Ereignissen (angiographisch sichtbare TPV mit einer Lumenreduktion von mindestens 50%, ischämische Ereignisse und Tod später als 1 Jahr nach Transplantation) führt. Die Prognose bestimmende relevante Kofaktoren wurden jedoch in dieser Studie nicht umfassend berücksichtigt (u.a. Grunderkrankung, kardiovaskuläre Risikofaktoren, strukturelle Koronarveränderungen).

Während alle diese Studien keine Verbindung von endothelunabhängiger Dysfunktion und kardiovaskulären Ereignissen feststellen konnten, kam es in einigen der erwähnten Untersuchungen doch zu einer signifikanten Korrelation zwischen **mikrovaskulärer Endotheldysfunktion** und gehäuft auftretenden Ereignissen, die in unserer Studie nicht nachgewiesen werden konnte.

Eine Erklärung hierfür könnte in der unterschiedlichen Definition von mikrovaskulärer Endotheldysfunktion und den unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Auswertung liegen: Suwaidi und Mitarbeiter definierten die mikrovaskuläre Endotheldysfunktion als Steigerung des koronaren Blutflusses um weniger als 50%, was einer CFR < 1.5 entspricht (in der vorliegenden Studie: CFR < 2).

Halcox und Team verglichen die Mittelwerte der koronaren Flussreserve (CFR) zwischen der Patientenkohorte mit kardiovaskulären Ereignissen und der ohne Ereignisse, wobei sie bemerkten, dass die CFR der Kohorte mit Ereignissen signifikant stärker sinkt. Außerdem bildeten sie aus den gemessenen Werten der koronaren Flussreserve (CFR) drei Gruppen (stärkster, mittlerer und geringster Abfall der CFR) und stellten für diese Gruppen in Kaplan-Meier-Analysen die Verbindung zu kardiovaskulären Ereignissen her, wobei die Gruppen mit der geringeren Zunahme des koronaren Blutflusses (CBF-Anstieg $< 130\%$) und somit einer niedrigeren CFR die meisten Ereignisse zeigte. Allerdings wurde hier vor Studienbeginn keine feste Definition für mikrovaskuläre Endotheldysfunktion festgelegt.

Hollenberg und Mitarbeiter verglichen ebenfalls bei zwei Studienkohorten die Mittelwerte der Flusszunahme und stellten fest, dass die Patientengruppe, die den definierten Endpunkt „kardiovaskuläres Ereignis“ erreicht, eine signifikant niedrigere Zunahme des koronaren Blutflusses zeigt.

Vor Studienbeginn wurde in der Studie als definiertes Kriterium für die mikrovaskuläre Endotheldysfunktion eine Flusszunahme $< 100\%$ festgelegt, was einer CFR < 2 entspricht. Dieser Wert wurde aber lediglich für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität benutzt, die für abnormale mikrovaskuläre Reaktionen lediglich bei 79% und 69% liegen. Weitere Ursachen für das abweichende Ergebnis in Bezug auf mikrovaskuläre Endotheldysfunktion könnten im unterschiedlichen Studienaufbau liegen: das Team um Hollenberg hat lediglich 73 Patienten untersucht, das Zielereignis war anders definiert als in unserer Studie und es wurden auch weniger Einflussvariablen bei der Auswertung berücksichtigt – die Gruppe bezog lediglich die Kriterien Alter, Blutdruck, Zeit nach Transplantation, Immunmedikation und die Einnahme von Statinen in die Studie ein.

Letztendlich stützt die in unserer Studie beschriebene unterschiedliche Signifikanz von epikardialer und mikrovaskulärer Endotheldysfunktion die schon mehrfach beschriebene These, nach der verschiedene pathogenetische Mechanismen für die Funktionsstörungen vorliegen^{41 55}.

Auch war in einer Studie von Weis und Mitarbeitern⁵⁶ die Beobachtung gemacht worden, dass epikardiale und mikrovaskuläre Endotheldysfunktion nicht direkt korrelieren, was zu der Annahme geführt hat, dass die Verteilungsmuster der TPV im Gefäß nicht übereinstimmen.

Schächinger und Kollegen⁵⁷ konnten demonstrieren, dass sowohl schwerere endothelabhängige, als auch **endothelunabhängige epikardiale Dysfunktion** bei nichttransplantierten Patienten einen signifikanten, unabhängigen, prädiktiven Wert für ungünstige kardiale Ereignisse darstellt.

Auch diese Beobachtung konnte durch unsere Prognosestudie nicht verifiziert werden.

Zusätzlich zu der Tatsache, dass die oben erwähnte Studie an nichttransplantierten Patienten durchgeführt worden war, könnte eine weitere Erklärung für das differierende Ergebnis darin liegen, dass das Team um Schächinger – im Gegensatz zu unserer Studie – kardiale Zielereignisse in einem breiteren Rahmen definiert hat, unter anderem wurden auch instabile

Angina, ischämischer Schlaganfall und periphere arterielle Revaskularisation als Endpunkt gewertet.

Außerdem wurde die Bestimmung der endothelunabhängigen epikardialen Gefäßreaktion mit Nitroglycerin durchgeführt (hier der Calcium-Antagonist Nifedipin).

In unserer Studie liegt die **mikrozirkulatorische vaskuläre Dysfunktion** in der univariaten Auswertung knapp über dem Signifikanzbereich. Auch diese fehlende signifikante Korrelation zwischen einer mikrovaskulären Dysfunktion und der Häufigkeit späterer Ereignisse war bereits früher beobachtet worden⁵⁴ und unterstützt die These, dass für die Entstehung einer epikardialen und mikrovaskulären funktionellen bzw. strukturellen TPV unterschiedliche ätiologische Ansätze bestehen.

Strukturelle Koronarveränderungen und Prognose

Eines der Studienziele bestand darin, zu untersuchen, ob eine **IVUS-diagnostizierte Intimahyperplasie** als Prognosekriterium für das Endziel „Tod und / oder kardiovaskuläres Ereignis“ geeignet ist.

Weder in der univariaten, noch in der multivariaten Auswertung der Cox-Regressions-Analyse hatte eine nach HTx festgestellte Intimaverdickung eine signifikante, unabhängige Prognosefähigkeit. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit früheren Untersuchungen und unterstützt die These, dass getrennte Entstehungsursachen für die TPV relevant sind:

In einer länger zurückliegenden Studie von Anderson und Mitarbeitern⁵⁸ war ebenfalls keine Verbindung zwischen epikardialer Endotheldysfunktion und Intimahyperplasie (IVUS) festgestellt worden, was das Team auf zwei verschiedene Entstehungsursachen der TPV schließen ließ.

Suwaidi und Kollegen⁴⁸ sahen eine durch IVUS diagnostizierte Intimaverdickung ebenfalls als nicht hilfreich an bei der Vorhersage kardiovaskularer Ereignisse, wenn bei den untersuchten Patienten nicht gleichzeitig eine relevante Obstruktion der Koronararterien besteht. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen aus einer Studie von Nishimura et al.⁵⁹, die zeigt, dass zwischen der vasoreaktiven Antwort auf ACh und der koronaren Arteriosklerose, die angiographisch noch nicht sichtbar war und nur durch IVUS beurteilt werden konnte, keine signifikante Korrelation besteht.

In einer Studie von Hollenberg⁵⁵ und Mitarbeitern, die innerhalb der ersten 10 Wochen nach Transplantation vorgenommen wurde, konnte ebenfalls keine Korrelation gefunden werden zwischen dem Grad der Intimaverdickung und der vasomotorischen Antwort auf ACh.

Im Gegensatz dazu wurde in einer Studie von Marti⁶⁰ ein signifikanter Zusammenhang hergestellt zwischen epikardialer Endotheldysfunktion und Schwere der Intimahyperplasie nach HTx.

Allerdings waren in der Studie nur 19 Patienten untersucht worden – unsere Studie bezieht sich im Gegensatz dazu auf IVUS-Auswertungen an 121 Transplantatempfängern.

Davis und Mitarbeiter⁶¹ demonstrierten, dass frühzeitige Endotheldysfunktion (15±3 Tage nach Transplantation) die Entwicklung einer im IVUS sichtbaren TPV ein Jahr nach HTx begünstigt. Allerdings wurde auch diese Studie nur an einer kleinen Patientengruppe vorgenommen (20 Patienten).

Mehra und Team⁶² fanden heraus, dass ein Zusammenhang besteht zwischen der Ausprägung der Intimaverdickung und dem Auftreten eines kardialen Ereignisses, was auf einen gewissen Vorhersagewert des IVUS hin deutet. In dieser Studie hatten Patienten mit schwerer Intimahyperplasie ein 10fach erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse als solche mit weniger schwerer Ausprägung der Intimaverdickung, auch wenn die Koronarangiographie völlig unauffällig war.

Allerdings wurde auch hier eine kleinere Anzahl von Patienten untersucht als in unserer Studie (74 gegenüber 121). Außerdem betrug die follow-up-Zeit lediglich $1,4 \pm 0,5$ bzw. $1,2 \pm 0,6$ Jahre, im Höchstfall 3 Jahre. Dem steht ein wesentlich längerer Beobachtungszeitraum von $5 \pm 1,4$ (bis zu 7,4) Jahren bei unserer Studie gegenüber.

Die Studie von Rickenbacher und Kollegen⁶³ weist auf die prognostische Bedeutung einer Intimahyperplasie bei Herztransplantatempfängern hin. Hier korreliert eine IVUS-detektierte Intimahyperplasie über 0,3mm signifikant mit einer niedrigeren Vierjahres-Gesamtüberlebensrate, einer reduzierten kardialen Überlebensrate, häufigeren kardialen Todesfällen und vermehrten Retransplantationen, unabhängig von einer angiographisch diagnostizierten TPV. In der Studie waren 145 herztransplantierte Patienten im Mittel 37 ± 26 Monate nach HTx über einen Zeitraum von 48 ± 10 Monate untersucht worden, unsere Studie erstreckt sich über einen Zeitraum von 60 ± 17 Monaten, die Erstuntersuchung wurde im Mittel 25 ± 33 Monate nach HTx durchgeführt.

Rickenbacher und Kollegen führten bei der koronaren Angiographie keine quantitativen Berechnungen durch, jede lumenale Stenose bzw. der Abbruch eines Gefäßes wurde als geeignet für die Studie erachtet. Klinische Ereignisse wurden definiert als Tod, Retransplantation oder die Listung für Retransplantation, ebenso die Entwicklung einer TPV in einer der folgenden jährlichen Koronarangiographien.

Unsere Studie schließt hier zusätzlich noch die klinisch relevante, rasch progrediente Herzinsuffizienz, den Myokardinfarkt und die interventionelle bzw. operative Revaskularisation ein.

In Anbetracht der größeren Fallzahlen und des längeren Beobachtungszeitraumes im Vergleich zu früheren Studien sind wir der Meinung, dass unsere Studie ein objektives Ergebnis widerspiegelt.

In unserer Studie nicht berücksichtigt wurde die Relevanz des koronaren Remodellings nach Transplantation. Klauss et al.⁶⁴ konnten zeigen, dass adaptives Remodeling und Lumengeometrie (detektiert durch IVUS) prognostische Relevanz haben.

Im Gegensatz zur Intimahyperplasie war eine bei Erstuntersuchung diagnostizierte, **angiographisch sichtbare Koronarvaskulopathie** in unserer Studie ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für das Zielereignis „Tod und / oder kardiales Ereignis“ nach HTx. Die Prävalenz der TPV bei Diagnose durch Angiographie beträgt fünf Jahre nach HTx $11-42\%$ ^{3 65 66}.

Angiographisch sichtbare TPV ist nach HTx sehr häufig und ist schon früher als prädiktiv für kardiale Ereignisse beschrieben worden⁶⁷. Unsere Studie geht mit diesen Veröffentlichungen konform.

Statintherapie / Lipidstatus und Prognose

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist die signifikante Korrelation von **HMG-CoA-Hemmern (Lipidsenkern/Statinen)** mit dem Eintreten des Endpunktes „Tod und / oder kardiales Ereignis“.

Die Einnahme von Statinen über den Zeitraum Erstuntersuchung bis Stichtag ist ein von anderen Einflussvariablen unabhängiges, signifikantes Prognosekriterium. Das Risiko für ein späteres Ereignis wird durch eine Statin-Medikation um das 3fache gesenkt.

Statine gelten als Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Cholesterinsenkung bei Patienten mit Hypercholesterinämie und / oder Koronarer Herzkrankheit. Der in großen klinischen Studien erbrachte Nachweis, dass Statine bei nicht-transplantierten Patienten zu einer Senkung von Gesamt- und Koronarmortalität führen, lässt sich möglicherweise durch eine direkte antiarteriosklerotische Wirkung von Statinen erklären. Diese so genannten pleiotropen Statineffekte werden durch die zusätzliche Hemmung anderer Metabolite der Cholesterinbiosynthese, insbesondere der Isoprenoide, vermittelt.^{68 69 70 71 72}

Statine hemmen die Proliferation der glatten Muskelzellen *in vitro* und *in vivo* und stimulieren die Apoptose^{73 74}. Statine beeinflussen auch die Fibrinolyse, indem sie die Expression des Gewebsplasminogen-Aktivators und Thrombozyten-Aktivator-Inhibitors steigern⁷⁵. Schließlich hemmen Statine die Leukozyten-Adhäsion und die Expression von MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), wodurch sie die Ansammlung von Entzündungszellen in der Gefäßintima atherosklerotischer Läsionen beeinflussen^{76 77}.

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Statine auch einige entscheidende Moleküle des Immunsystems regulieren und demzufolge als Immunmodulatoren angesehen werden können^{78 79}.

In einer Studie von Kwak und Kollegen⁸⁰ konnte gezeigt werden, dass Statine die IFN-gamma induzierte MHC-II Expression hemmen und demzufolge die MHC-II vermittelte T-Zell-Aktivierung unterdrücken. Dieser Effekt konnte in verschiedenen Zellen beobachtet werden, so auch in menschlichen Endothelzellen und Monozyten / Makrophagen.

Untersuchungen an transplantierten Patienten haben ebenfalls deutliche Vorteile einer Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern gezeigt:

So konnte eine Verbindung von Lipidsenkern mit vermindertem Auftreten schwerer Abstoßungsepisoden, reduzierter Progression von TPV sowohl im IVUS als auch in angiographischen Untersuchungen und verbessertem 1-Jahres- und 5-Jahres-Überleben nach Herztransplantation⁸¹ festgestellt werden.

Die Progression der TPV konnte in manchen Studien nur durch immunmodulierende Wirkung - unabhängig vom Lipid senkenden Effekt – verlangsamt werden^{81 83 84}:

Kobashigawa und Team⁸⁵ wiesen nach, dass Pravastatin die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von herztransplantierten Patienten - unabhängig vom Lipid senkenden Effekt - signifikant verbessert, indem es die Zytotoxizität natürlicher Killerzellen beeinflusst.

Langzeitdaten von Wenke et al.⁸⁶ konnten zeigen, dass eine früh nach Transplantation eingeleitete Simvastatintherapie im Verlauf von 8 Jahren zu einem signifikant verbesserten Überleben führt (88.6% versus 59.5% in der Kontrollgruppe; P<0.006; CI 0.08-0.71).

Die Inzidenz der TVP war in der Simvastatingruppe mit 24% versus 55% in der Kontrollgruppe signifikant vermindert ($P < 0.02$). Keine relevanten Nebenwirkungen wurden unter Simvastatin beobachtet.

Für diesen Lipidsenker war bereits in früheren Studien nachgewiesen worden, dass er die Intima- und Mediaproliferation hemmt⁸⁷ und die Thromboxan- A_2 -Biosynthese der Thrombozyten moduliert⁸⁸.

Wir konnten kürzlich nachweisen, dass eine Simvastatintherapie mit einer verringerten inflammatorischen Aktivität und verbesserten koronaren Endothelfunktion im Transplantat einhergeht⁸⁹.

In einer Studie von Valantine⁹⁰ konnte eine signifikante Verbindung von Dyslipidämie, vor allem erhöhte Triglyceride und ein stark erniedrigter HDL-Spiegel, mit einer TPV dargestellt werden.

In unserer Studie ergab sich keine signifikante Korrelation der **Serum-Lipidwerte** mit einem verbesserten Langzeitüberleben, obwohl eine Beziehung zwischen Hypercholesterinämie bzw. Hypertriglyceridämie und TPV schon zuvor verschiedentlich beschrieben wurde^{36 91}.

Auch anderen Studien reflektieren unsere Beobachtung:

Die Therapie mit Statinen verbesserte zwar die Überlebenszeit und verlangsamte die Progression von TVP in zwei kürzlich durchgeführten Studien, LDL fiel dabei aber nicht merklich und korrelierte auch nicht mit einem verbesserten Ergebnis^{92 85}.

Auch in weiteren Studien an herztransplantierten Patienten konnte keine Korrelation aufgedeckt werden zwischen Triglycerid-, LDL-, VLDL-, Lp(a)- und Fibrinogen-Spiegel und der epikardialen bzw. mikrovaskulären Dysfunktion^{93 94 95}.

Deshalb nehmen einige Autoren an, dass oxidiertes LDL einen besseren prädiktiven Wert für Endotheldysfunktion hat als natives Cholesteroll⁹⁶.

In einer Studie von Fang und Kollegen⁹⁶ wurde gezeigt, dass bei koronarer Endotheldysfunktion im ersten Jahr nach Transplantation die Anzahl von Autoantikörpern gegen oxidiertes LDL – die mit dem Serumspiegel von oxidiertem LDL korreliert – signifikant erhöht ist.

Die Oxidation von LDL ist notwendig, damit das Partikel von Makrophagen aufgenommen werden kann. Darüber hinaus vermindert oxidiertes LDL die Bioverfügbarkeit von NO, ist direkt zytotoxisch und induziert proinflammatorische Cytokine und Adhäsionsmoleküle^{97 98 99 100}. Der postoperative Situs ist besonders günstig für die oxidative Modifikation von LDL, da die antioxidative Kapazität des Körpers reduziert^{101 102} und oxidativer Stress erhöht ist durch z.B. Hypertonie, Diabetes¹⁰³ und die allogene Aktivierung von Lymphozyten und Makrophagen¹⁰⁴.

In sofern decken sich die Ergebnisse früherer Studien auch mit unseren Ergebnissen, da auch hier keine signifikante Korrelation von erhöhten Lipid-Serumwerten mit dem Auftreten eines Zielereignisses festgestellt werden konnte, die Einnahme von Lipidsenkern hingegen ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für Tod und / oder ein kardiales Ereignis nach HTx darstellt.

CMV und Prognose

Bei der univariaten Auswertung unserer Studie war ein bestehender **CMV-mismatch (Spender CMV positiv, Empfänger CMV negativ)** als weiteres signifikantes Prognosekriterium aufgefallen.

In der multifaktoriellen Cox-Regressions-Analyse hat sich ein CMV-mismatch als unabhängiges Prognosekriterium allerdings nicht mehr bestätigt.

Auch in anderen Studien gab es widersprüchliche Aussagen über die Relevanz eines CMV-mismatches:

Ergebnisse einer Multicenter-IVUS-Studie¹⁰⁵ weisen darauf hin, dass es keine offensichtliche Verbindung gibt zwischen progredienter Intimaverdickung und zahlreichen nichtimmunologischen Faktoren wie Spender- und Empfängercharakteristiken (z.B. Alter von Empfänger- oder Spender, Geschlecht, mismatch des Geschlechtes, Transplantatdiagnose, Ischämiezeit, Hypertonie nach Transplantation, BMI und CMV-Infektion).

Auch Gulizia und Mitarbeiter¹⁰⁶ haben beobachtet, dass die Anwesenheit des menschlichen CMV-Genoms nicht mit Entstehung oder Ausdehnung einer TPV verbunden ist.

Allerdings ist auch schon ein erhöhtes Risiko für kardiale Vaskulopathie und eine verminderte 5-Jahres-Überlebensrate beschrieben worden¹⁰⁷.

Eine Studie von Kocher und Mitarbeitern¹⁰⁸ beschreibt eine signifikant höhere Inzidenz für TPV bei CMV positiven Empfängern und eine insgesamt größere Infektionsrate. Allerdings stellt die Studie keine Verbindung her zwischen einer CMV-Infektion und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bzw. der Häufigkeit von Todesfällen.

Eine Studie von Costanzo und Mitarbeitern¹⁰⁹ an 7000 herztransplantierten Patienten über 10 Jahre ergab, dass bei einer bestehenden CMV-Infektion des Spenders signifikant häufiger Fälle einer tödlichen TPV auftreten.

Ein Grund für die von unserer Studie abweichenden Ergebnisse könnte einerseits in der geringeren Patientenzahl unserer Studie bestehen. Darüber hinaus ist Costanzos Studie zwischen 1990 und 2000 durchgeführt worden und er beschreibt selbst einen Rückgang der TPV-Häufigkeit in den kürzer zurückliegenden Jahren, die ihre Ursache wohl im immer weiter verbesserten Management der Herztransplantation hat. (Tödliche TPV innerhalb von 4 Jahren mit 5% Wahrscheinlichkeit für Patienten, die 1990 transplantiert wurden im Gegensatz zu 1995 transplantierten Patienten, die nur noch eine Wahrscheinlichkeit für tödliche TPV von 2% zeigen).

Die Patienten unserer Studie sind erst von 1994 an rekrutiert worden und das follow-up reichte bis Ende 2001 und somit könnte sich auch in unserer Studie ein verbessertes Transplantations-Management im Vergleich zu der Zeit vor 1994 bemerkbar machen. Außerdem untersuchte das Team um Costanzo lediglich tödliche Ereignisse bzw. Retransplantationen, während die vorliegende Studie als Zielereignis „Tod und/oder kardiovaskuläre Ereignisse“ definiert hat.

Eine CMV-Infektion führt – wahrscheinlich über gamma-Interferon – im Transplantat zur upregulation von MHC-Antigenen und damit zu einer gesteigerten Immunogenität des Transplantats¹¹⁰. Außerdem führt eine CMV-Infektion zur Aktivierung von NF-κB, was wiederum die Entzündungsantwort stimuliert, die durch Produktion von inflammatorischen Cytokinen und Adhäsionsmolekülen zur Entwicklung einer Atherosklerose beiträgt.

Weis et al.¹¹¹ konnten kürzlich zeigen, dass die endotheliale CMV-Infektion über Aktivierung von oxidativem Stress zu einer Dysregulation des endothelialen NO-Systems führt. Cytokine, die mit einer CMV-Infektion assoziiert sind, sowie mit dem Virus in Verbindung stehende Faktoren wie Dysregulation des zellulären Lipidmetabolismus könnten ebenfalls zur endothelialen Schädigung und vaskulären Veränderungen beitragen³¹.

Letztendlich kann die Auswirkung einer CMV-Infektion auf die Entstehung der TPV vermittelt werden durch¹¹²

- direkte Schädigung der Endothelzellen durch das Virus
- Verminderung der antikoagulatorischen Fähigkeiten der Endothelzellen
- Förderung einer chronischen allogenen Immunantwort durch vermehrte HLA-Antigen-Expression an Endothel- und glatten Gefäßmuskelzellen
- Veränderung des Lipidmetabolismus mit verminderter Produktion von Cholesterinesterase und Akkumulation von Cholesterin und Cholesterinester in glatten Gefäßmuskelzellen
- Induktion einer Proliferation der glatten Muskelzellen durch die Insertion viraler DNA in den Myozyten
- „molekulares Mimikri“, ein Prozess, in welchem eine Immunantwort gegen CMV-Sequenzen kreuzreagiert und sich gegen HLA-II-Antigene wendet
- Interaktion mit dem p53-Tumor-Suppressor-Gen.

In sofern könnte die Behandlung mit Statinen bzw. mit Immunsuppressiva bei den von uns untersuchten Patienten mit CMV-Infektion eine protektive Rolle spielen, was erklären würde, weswegen eine CMV-Infektion zwar in der Kaplan-Meier-Analyse signifikant ist, aber in der multivariaten Analyse kein unabhängiges Prognosekriterium darstellt.

Immunsuppression und Prognose

In unserer Studie stellen erhöhte Serumkonzentrationen der Immunsuppressiva **CyclosporinA und FK506** signifikante, unabhängige Prognoseparameter für Tod und / oder kardiale Ereignisse im Langzeitverlauf nach HTx dar.

Ein CyclosporinA-Serumspiegel am Stichtag > 200ng/ml bzw. ein FK506-Serumspiegel > 15ng/ml erhöhen das Risiko für ein Zielereignis.

So haben Patienten mit einem Serum-CyclosporinA-Spiegel über 200ng/ml ein 3,5fach erhöhtes Risiko zu sterben oder ein kardiales Ereignis zu erleben.

Dieses Risiko ist für Patienten, die bei der Abschlussuntersuchung am Stichtag auf einen FK506-Serumspiegel über 15ng/ml eingestellt waren, um den Faktor 6,8 erhöht.

Hier weichen unsere Beobachtungen ab von den Ergebnissen früherer Studien, in denen eine höhere Immunsuppression als protektiv in Bezug auf die Entwicklung einer TPV beschrieben wurden:

CyA hemmt die menschliche Endothelzell-Apoptose und vermittelt dadurch wahrscheinlich einen antiatherogenen Effekt¹¹³. In der Tat haben Untersuchungen an herztransplantierten Patienten eine Verbindung zwischen einer höheren CyA-Dosis (>3mg/kg/d) und niedrigerem Vorherrschen von TPV gezeigt^{114 115 116}.

Auch eine Studie von Stapleton und Mitarbeitern¹¹⁷ bestätigte den protektiven Effekt einer hochdosierten CyclosporinA-Therapie (>3,5mg/kg/Tag) auf die Entwicklung ungünstiger Ereignisse einer TPV. Dieses Ergebnis war unabhängig von anderen Einflussvariablen wie Prednison-Dosis oder Abstoßungsereignisse und stellte einen direkten, unabhängigen Benefit im Langzeitverlauf nach HTx dar.

Mehra und Mitarbeiter¹¹⁵ wiesen einen prognostischen Einfluß von Immunsuppression und zellulärer Abstoßungsreaktion auf die TPV nach. Eine höhere CyA-Dosis wurde hier als protektiv gegen ungünstige kardiale Ereignisse beschrieben, während eine höhere Prednison-Gabe als schädlich erachtet wird.

Sowohl Studien von Miller¹¹⁸ und Mitarbeitern, als auch von Koskinen¹¹⁹ und Team haben gezeigt, dass die Höhe der Cyclosporin-Dosis eine signifikante Wirkung auf die Entwicklung und Progression der koronaren Intimahyperplasie von Herztransplantat-Empfängern hat. Die Höhe der maximal möglichen Cyclosporin-vermittelten Calcineurin-Blockade und demzufolge Hemmung von Cytokinen variiert bei Transplantat-Empfängern zwischen 50% und 70%¹²⁰. Eine vollständige Blockade von Calcineurin ist aufgrund der immensen Nebenwirkungen klinisch nicht möglich.

Die partielle Hemmung von Calcineurin führt heimtückischer Weise selbst zu einer Produktion von Cytokinen, was wiederum einen immunologischen Abstoßungsprozeß initiiert und letztendlich zu chronischer Abstoßung oder Transplantatvaskulopathie führt¹²¹.

Eine höhere Cyclosporin-Dosierung ist somit effektiver in der Vorbeugung einer TPV, andererseits ist ein höherer Cyclosporin-Spiegel verbunden mit größerer Toxizität: Ein erhöhtes Infektionsrisiko, Nephrotoxizität, Hypertonie und Dyslipidämie, aber auch Hyperkaliämie, Diabetes mellitus und lymphoproliferative und andere maligne Erkrankungen nach HTx können die Überlebenszeit herztransplantierte Patienten beeinflussen.

Dies wurde auch in klinischen Studien nachgewiesen:

Die Ergebnisse neuerer Studien^{122 123 124} haben gezeigt, dass CyclosporinA eine TPV verschlimmern kann durch vermehrte Expression von TGF- β (transforming growth factor β) und andere fibrinogene Faktoren.

TGF- β ist ein Cytokin mit fibrogenetischen Eigenschaften. Es könnte in der Pathogenese der TPV eine Rolle spielen durch Förderung der extrazellulären Matrixproduktion (Kollagen und Fibronectin). TGF- β vermittelt auch die CyclosporinA-assoziierte renale Fibrose.

Eine Therapie mit CyclosporinA ist ebenfalls verbunden mit Hyperlipidämie und Dyslipidämie und erhöht die Lipidoxidation im Plasma¹²⁵, was wiederum förderlich für die Entstehung einer TPV beschrieben wurde.

Kahan¹²⁶ beschrieb, dass Cyclosporin bereits in therapeutischer Dosierung direkte Auswirkung auf das Gefäßsystem hat und zu Hypertonie und Nephrotoxizität führen kann. In experimentellen Studien an Ratten^{127 128} konnte gezeigt werden, dass unter einer Behandlung mit CyclosporinA ein signifikant höherer systolischer Blutdruck auftrat als bei der Kontrollgruppe.

In klinische Studien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit CyclosporinA den Einfluß vasokonstriktorischer Faktoren auf die Vasodilatation fördert. So erhöht

CyclosporinA zum Beispiel die Produktion des vasokonstriktorischen Prostanoides Thromboxan A₂¹²⁹ und reduziert die Produktion des Vasodilatators Prostacyclin (PGI₂)¹³⁰. Darüber hinaus erhöhen CyclosporinA und seine Metaboliten die Freisetzung des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1 (ET-1) aus Endothel- bzw. Mesangiumzellen^{131 132} und erhöhen die Expression des ET-1-Rezeptors in menschlichen Zellen und renalen Zellkulturen¹³³.

Eine Studie¹³⁴ an Ratten zeigte eine charakteristische Endothelialitis an Aorten-Allografts, die im Rahmen einer Cyclosporin-Therapie aufgetreten war. Diese Endothelialitis könnte in Transplantat-Arterien zu vermehrter Arteriosklerose führen.

Ein weiterer Ansatz für die Schädigung des Spender-Endothels im Rahmen einer CyclosporinA-Therapie kann auch erfolgen über einen Mechanismus, der nicht durch CyclosporinA gehemmt wird, zum Beispiel eine Komplement-Aktivierung. Eine Immunsuppression mit CyclosporinA ist weniger wirkungsvoll in der Vorbeugung einer Transplantatabstoßung, wenn gleichzeitig die C6 –Komponente des Komplement-Systems vorhanden ist¹³⁵. Die letzten Komponenten der Komplement-Kaskade spielen eine kritische Rolle in der akuten Transplantatabstoßung^{136 137}. Diese Komponenten bilden einen Komplex (MAC = membrane attack complex), der die Membran angreift und in der Lage ist, Spenderzellen zu zerstören. In einem durch CyclosporinA immunsupprimierten Empfänger kann dieser Komplex immer noch entstehen durch Aktivierung der Komplement-Kaskade z.B. durch eine Ischämie-Reperfusion-Verletzung oder durch präformierte Antikörper im transplantierten Organ¹³⁵.

Auch der Einfluß des Immunsuppressivums **Tacrolimus (FK 506)** auf die Gefäßmuskelproliferation und die Entwicklung der TPV wurde schon verschiedentlich untersucht. Insgesamt sind ähnliche Nebenwirkungen beschrieben worden wie bei einer Therapie mit CyclosporinA (s.o.).

Eine prospektive klinische Follow-up-Studie an 243 Herztransplantat-Empfängern zeigte keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit zwischen Patienten, die entweder mit FK506, oder mit CyclosporinA behandelt worden waren¹³⁸. Allerdings hatten die Patienten der FK506-Kohorte weniger Abstoßungsereignisse.

Eine Studie von Weis et al.¹³⁹ zeigte, dass die Anzahl behandelter Abstoßungsepisoden bei FK506-behandelten herztransplantierten Patienten signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe, die CyA bekommen hatte.

Außerdem war hier das Auftreten von koronarer Endotheldysfunktion im ersten Jahr nach HTx bei FK506-Patienten gehäuft. Dabei ist nicht geklärt, ob ein direkter (Dosis-abhängiger) pharmakologisch induzierter Effekt auf das Endothel für die FK506-abhängigen Veränderungen in der koronaren Endothelfunktion verantwortlich ist oder vielmehr ein Mechanismus, der den NO-Synthese-Weg beeinflusst.

Eine weitere Studie von Weis et al.⁴⁹, in der die koronare Endothelfunktion im Frühstadium nach HTx bei Patienten mit Takrolimus-Immunsuppression und Cyclosporin-Medikation verglichen wurde, beschreibt eine erhöhte Inzidenz an pathologischer Endothelfunktion in der FK506-Gruppe, die eine ausgeprägtere epikardiale und mikrovaskuläre Endothelschädigung vermuten lässt. Diese frühe Endotheldysfunktion unter FK506 könnte spätere morphologische Manifestationen der TPV induzieren.

Im Tierexperiment hat sich gezeigt, dass **CyclosporinA** die endotheliale Funktion und die Funktion der Gefäßmuskelzellen schwächt¹⁴⁰, aber bei Menschen wurden hierzu widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht^{141 142}.

Stroes und Mitarbeiter¹⁴³ haben gezeigt, dass die Gabe von CyA sowohl die basale, als auch die Rezeptor-stimulierte endotheliale NO-Aktivität erhöht. Deshalb bildet NO einen wichtigen Regulationsmechanismus, der in vivo gegen CyA-abhängige, Endothelin-vermittelte Vasokonstriktion schützt.

Dieser potente, das Endothel schützende Mechanismus ist bisher für FK506 noch nicht beschrieben worden⁴⁹.

Grunderkrankung und Prognose

Eine Studie von Hauptmann¹⁰⁵ weist darauf hin, dass es keine offensichtliche Verbindung gibt zwischen progredienter Intimaverdickung und der zur **Transplantation führenden Diagnose**.

Auch wir haben diesen Zusammenhang untersucht und die Auswirkung der Grunderkrankung auf die Wahrscheinlichkeit des definierten Zielereignisses untersucht. Die Transplantatdiagnosen wurden eingeteilt in ischämische bzw. dilatative Kardiomyopathie und „**seltene Ursachen** für HTx“.

Diese seltenen Ursachen, die zur Transplantation geführt hatten, beinhalteten 10 Fälle mit Cor pulmonale, Re-HTx, kardialer Amyloidose und kardialen Tumoren und stellten sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Auswertung der Cox-Regressions-Analyse ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für Tod und / oder kardiovaskuläre Ereignisse dar.

Das Risiko für ein Zielereignis ist bei diesen Transplantationsdiagnosen sogar 4,7fach erhöht im Vergleich zu den anderen Diagnosen (ischämische bzw. dilatative Kardiomyopathie).

Eine Erklärung hierfür könnte in der Schwere der Krankheitsbilder liegen, die ein postoperatives ereignisfreies Überleben aufgrund einer generalisierten Schwäche unwahrscheinlicher macht.

Diabetes und Prognose

Ein bei Erstuntersuchung bestehender **Diabetes mellitus als Risikofaktor** wurde in der multifaktoriellen Cox-Regressions-Analyse als signifikanter, unabhängiger Prognosefaktor für ein Zielereignis detektiert.

Diabetes mellitus gilt als relative Kontraindikation für eine Herztransplantation. Allerdings zeigt eine kürzlich durchgeführte Studie¹⁴⁴ an 374 transplantierten Patienten, dass die 1- und 3-Jahres-Überlebenszeit von Diabetikern und nicht-diabetischen Transplantatempfängern in etwa gleich ist. Auch die Inzidenz akuter Abstoßungsereignisse während des ersten Jahres nach HTx, das Auftreten einer TPV und die Infektionsrate war bei beiden Gruppen vergleichbar.

Hingegen beschrieben Czerny und Team¹⁴⁵, die in der Zeit von 1986 bis 2000 Untersuchungen an 773 Herztransplantierten Patienten durchgeführt hatten, eine signifikant niedrigere Langzeit-Überlebensrate für Diabetiker 10 Jahre nach Transplantation. Die Inzidenz einer TPV war überraschenderweise nach 10 Jahren in etwa gleich in beiden Kohorten (Diabetiker und nicht-Diabetiker). Eine multifaktorielle Studie ergab, dass ein zum Zeitpunkt der Herztransplantation manifester Diabetes mellitus ein unabhängiges Prognosekriterium in Bezug auf das Langzeit-Überleben darstellt.

Auch Valantine¹⁴⁶ und Mitarbeiter haben gezeigt, dass **Glucose-Intoleranz** und Insulinresistenz, die häufig nach HTx beobachtet werden können, starke Vorhersageparameter einer intravaskulär sichtbaren TPV sind.

HLA-Matching und Prognose

Ergebnisse aus einer früheren Studie deuten darauf hin, dass eine direkt gegen MHC-Antigene des Spenders gerichtete immunologische Antwort für die Entstehung der TPV relevant ist¹⁴⁷. Die gegen MHC-II-Antigene gerichteten T-Lymphozyten können unter Vermittlung von endothelialen Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1 und ELAM-1) vermehrt in Intima und Media vordringen und bewirken dort eine Entzündungsreaktion, die Cytokine und Wachstumsfaktoren beeinflusst. Eine frühe ICAM-1-Expression korreliert mit frühzeitiger Entwicklung einer angiographisch sichtbaren TPV¹⁴⁸. Antikörper gegen Oberflächenmoleküle von Endothelzellen wie MHC-I und ICAM-1 können Endothelzellen und glatte Muskelzellen aktivieren, was zu einer Verschlimmerung der Entzündungsantwort in der Gefäßwand führt¹⁴⁹. In diesem Zusammenhang sind auch anti-HLA-Antikörper beschrieben worden.

In unserer Studie stellte ein HLA-mismatch kein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium für das Auftreten von Zielereignissen nach HTx dar.

Die hierzu veröffentlichten Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen:

In einer über 14 Jahre an 550 Herztransplantat-Empfängern durchgeführten Studie von Hornick und Mitarbeitern¹⁵⁰ konnte ebenfalls keine signifikante Verbindung von HLA-I- oder HLA-II-Antigen-mismatch mit der Entstehung einer Koronararteriosklerose nach Transplantation festgestellt werden.

Opelz und Mitarbeiter¹⁵¹ beschreiben eine Untersuchung an 8331 Patienten, die von 1985 an rekrutiert wurden. In dieser Studie beeinflusst das Ausmaß der HLA-Übereinstimmung signifikant die Transplantat-Überlebenszeit.

Es wurde allerdings nicht zwischen HLA-DR und HLA-AB unterschieden.

Außerdem hat sich das Management der Herztransplantation seit der Publikation der Studie (1994) immer weiter verbessert, was insgesamt auch die Transplantat-Überlebenszeit beeinflusst hat¹⁰⁹.

In einer weiteren Studie von Opelz und Team wurden zwischen 1987 und 1997 150.000 Patienten untersucht, bei denen sich ein HLA-mismatch signifikant auf das Überleben von Transplantat und Patient auswirkt. Hier wurde auch ein isolierter HLA-DR-mismatch untersucht, der im Laufe des ersten Jahres nach Transplantation einen stärkeren Einfluss hat

als ein mismatch der HLA-A- und HLA-B-Genloci. Allerdings bezog sich diese Untersuchung auf Nierentransplantate und das Ergebnis kann somit nicht unmittelbar auf Herztransplantate übertragen werden.

In einer weiteren Studie war die Langzeit-Überlebensqualität von Herztransplantatempfängern an 1135 Patienten untersucht worden. Hierbei stellten Smith und Mitarbeiter¹⁵² fest, dass eine HLA-DR- Übereinstimmung die Frequenz und Schwere akuter Abstoßungsereignisse reduziert und das Transplantatüberleben bis 10 Jahre nach Transplantation signifikant verbessert. Ein HLA-mismatch korrelierte aber nicht signifikant mit dem Auftreten einer koronaren Transplantatatherosklerose. Allerdings ist auch diese Studie vor 1994 durchgeführt worden und berücksichtigt nicht das seitdem verbesserte Management der Herztransplantation.

Es ist davon auszugehen, dass die Population der vorliegenden Studie für eine Prognosebeurteilung eines HLA-mismatches zu gering ist und somit das Ergebnis aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl als falsch negativ betrachtet werden sollte.

Spenderalter und Prognose

Blanche und Mitarbeiter¹⁵³ haben eine Studie durchgeführt, in der das Langzeit-Überleben von Herztransplantaten **älterer Spender (> 50 Jahre)** mit demjenigen von Spendern unter 50 Jahren verglichen wurde. 317 Patienten, von denen 50 das Herz eines älteren Spenders bekommen hatten, wurden in der Zeit von 1989 bis 2000 untersucht. Die Auswertung zeigt eine Übereinstimmung in der 1-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate nach HTx. Somit ist – bei entsprechend gründlicher Auswahl – auch das Herz eines älteren Spenders für die Transplantation geeignet.

Dieses Ergebnis deckt sich mit dem unserer Studie, in der das Spenderalter kein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium darstellt.

Eine Studie von Costanzo und Mitarbeitern¹⁰⁹ an 7000 herztransplantierten Patienten über 10 Jahre ergab, dass **ältere Spender** und **jüngere Empfänger** ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer tödlichen Transplantatvaskulopathie haben. Auch bei **ischämischer Ätiologie** und **bestehender CMV-Infektion des Spenders** kam es signifikant häufiger zu einer tödlichen TPV. Diese Beobachtungen konnten in unserer Studie weder durch univariate, noch durch multivariate Analyse bestätigt werden. Nur ein bestehender CMV-mismatch (Spender positiv, Empfänger negativ) korrelierte in der univariaten Kaplan-Meier-Analyse signifikant mit dem Auftreten von Todesfällen und/oder kardiovaskulären Ereignissen (s.o.).

Ein Grund hierfür könnte in der geringeren Patientenzahl unserer Studie bestehen. Darüber hinaus ist Costanzos Studie zwischen 1990 und 2000 durchgeführt worden und er beschreibt einen Rückgang der TPV-Häufigkeit in den kürzer zurückliegenden Jahren, die ihre Ursache wohl im immer weiter verbesserten Management der Transplantation hat. (Tödliche TPV innerhalb von 4 Jahren mit 5% Wahrscheinlichkeit für Patienten, die 1990 transplantiert wurden im Gegensatz zu 1995 transplantierten Patienten, die nur noch eine Wahrscheinlichkeit für tödliche TPV von 2% zeigen).

Die Patienten unserer Studie sind erst von 1994 an rekrutiert worden und das follow-up reichte bis Ende 2001, womit die Langzeiterfolge durch ein verbessertes Transplantations-

Management vielleicht schon zum Tragen kommen. Außerdem untersuchte das Team um Costanzo lediglich tödliche Ereignisse bzw. Retransplantationen, während die vorliegende Studie als Zielereignis „Tod und/oder kardiovaskuläre Ereignisse“ definiert hat.

4.2) Diskussion der Subgruppenanalyse

Bei der Subgruppenanalyse wurden noch weitere Kombinationen an Zielereignissen berücksichtigt.

Es erfolgten uni- und multivariate Auswertungen mittels Cox-Regressions-Analyse in Bezug auf die Endpunkte **kardialer Tod und /oder Ereignis, kardiales Ereignis und kardial bedingter Tod**.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse ähneln denjenigen des primären Zielereignisses, es kommt allerdings – am ehesten bedingt durch die niedrigeren Ereigniszahlen in den Untergruppen – zu leichten Veränderungen in der uni- und multivariaten Analyse.

In der Auswertung der Kombination **kardiovaskulärer Tod und / oder kardiales Ereignis** zeigte sich eine Ischämiezeit über 2 Stunden als signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium.

Ischämie und Reperfusion gelten als frühe, vorübergehende, aber wichtige Kofaktoren der endothelialen Schädigung nach Transplantation^{112 154 155 156}. Wahrscheinlich kommt es durch die Aktivierung des mikrovaskulären Endothels zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, die Spenderleukozyten und Makrophagen provozieren.

Diese aktivierten Zellen setzen weitere Sauerstoffradikale und andere aggressive Mediatoren wie Proteasen, Cytokine und Eikosanoide frei, die chemotaktisch weitere Spenderleukozyten anlocken. Demzufolge ist die postischämische Reperfusionverletzung insgesamt das Ergebnis verschiedener Interaktionen, die durch eine ganze Reihe von oxidativen Molekülen und aggressiven Mediatoren vermittelt werden. Der primären Endothelverletzung folgt eine interstitielle Schädigung^{157 158 159}, die wiederum die Entstehung einer TPV unterstützt.

Weitere Schädigungsmuster nach Ischämie sind die Aktivierung von Komplement, das Entzündungs- und Endothelzellen stimuliert^{160 161}, und die vermehrte Expression von HLA-Antigenen, die durch die Förderung der zell-vermittelten Immunität zur Entwicklung einer TPV führen können¹⁶².

Die Ischämiezeit spielt in unserer Studie nur für die Subgruppe „kardialer Tod und / oder kardiales Ereignis“ eine Rolle. Eine Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass die reine „Ischämiezeit“ nicht den hämodynamischen Status des Spenders vor Transplantation in Betracht zieht und auch nicht die Qualität der Organerhaltung oder das Ausmaß der Reperfusionverletzung berücksichtigt¹¹². Aber auch in dieser Zeit kann eine ischämisch bedingte Verletzung des Myokards entstehen, die wiederum die Entwicklung einer TPV im Transplantat beeinflussen kann.

Ein weiteres signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium war eine bei Erstuntersuchung angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie.

Ein bestehender CMV-mismatch (Spender positiv, Empfänger negativ) lag leicht über dem Signifikanzniveau. Diese Variablen wurden bereits oben diskutiert.

Die Analyse des Endpunktes **kardiales Ereignis** hat ergeben, dass ein CyclosporinA-Plasmaspiegel am Stichtag unter 200 ng/ml ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium darstellt.

Dieser Benefit einer niedrigen CyA-Serumspiegel-Einstellung war bisher noch nicht beobachtet worden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Nebenwirkungen der Immunsuppressiva wie Nephrotoxizität, Hypertonie und Dyslipidämie die Entwicklung einer TPV beeinflussen und sich bei den niedrigeren Ereigniszahlen der Kohorte im Ergebnis niederschlagen.

Ein weiteres signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium ist eine bei Erstuntersuchung bestehende koronare Vaskulopathie (s.o.).

Bei der Analyse des Zielereignisses **kardiovaskulär bedingter Tod** ergab sich die Einnahme von ACE-Hemmern als signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium. ACE-Hemmer senken das Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod nach HTx um den Faktor 4,3.

Auch in früheren Studien war die Auswirkung von ACE-Hemmern auf die TPV untersucht worden:

In einer kleinen Fall-Kontroll-Studie, in der Patienten entweder mit Calcium-Blockern oder ACE-Hemmern behandelt worden waren, kam es im ersten Jahr nach Transplantation bei beiden Kohorten zu einer reduzierten Intimaproliferation¹⁶³.

Wichtige Mechanismen, durch die Ca²⁺-Antagonisten und ACE-Inhibitoren eine TPV verhindern können, beinhalten den Schutz der Endothelfunktion und die Suppression der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen.

ACE-Hemmer können die endothelabhängige Vasodilatation verbessern durch Verminderung des Angiotensin-II-Spiegels und Erhöhung des Bradykinin- und NO-Spiegels.

Studien haben ergeben, dass die Gabe von ACE-Hemmern die endothel-abhängige Vasodilatation sowohl in koronaren, als auch in peripheren Arterien erhöht^{164 165}.

Mancini und Mitarbeiter¹⁶⁶ haben berichtet, dass der gewebspezifische ACE-Hemmer Quinapril die koronare Endotheldysfunktion bei Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung vermindern konnte.

Eine signifikante Verbesserung der mikrovaskulären Endotheldysfunktion konnte auch nach Herztransplantation durch intrakoronare Gabe von Quinaprilat erreicht werden^{167 168}.

Weitere signifikante, unabhängige Prognosekriterien für das Zielereignis waren die Einnahme von Lipidsenkern und eine bei Erstuntersuchung bestehende koronare Vaskulopathie, die aber weiter oben schon diskutiert wurden.

Obwohl früheren Studien widersprüchliche Ergebnisse geliefert haben, konnte für die folgenden Variablen in unserer Studie **keine Signifikanz in der multifaktoriellen Analyse** nachgewiesen werden:

➤ Durch direkte Verabreichung von *Calcium-Antagonisten* konnte in einer Studie eine durch Belastung entstandene Vasokonstriktion an Koronararterien von Hypertonie-Patienten blockiert¹⁶⁹ werden, sowie bei gesunden Freiwilligen die durch Endothelin-1 bewirkte Vasokonstriktion gehemmt werden¹⁷⁰, was auch bei Endotheldysfunktion auf eine Verbesserung schließen lässt.

In einer Studie über die Vorbeugung einer koronaren Gefäßerkrankung nach HTx mit dem Ca²⁺-Antagonisten Diltiazem¹⁷¹ war das Medikament imstande, initialen Reduktion im Durchmesser von Koronararterien vorzubeugen.

Aber auf die 2-Jahres-Überlebenszeit hatte dieser Effekt keinen Einfluss.

Eine kleine Fall-Kontroll-Studie¹⁶³ beschrieb einen günstigen Effekt von Calcium-Antagonisten auf koronare Intima-Hyperplasie innerhalb des ersten Jahres nach HTx.

Allerdings gibt es keine Plazebo-kontrollierten, randomisierten Studien, die die präventive Wirkung von Vasodilatoren auf eine TPV bzw. die verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit im Langzeit-follow-up nach HTx untersuchen¹⁷².

Die Wirkung der Ca²⁺-Antagonisten beruht auf der Blockade spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle vom L-Typ. Die Hemmung des Ca²⁺-Einstroms an Zellen der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt eine Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur. Zusätzlich scheint aber auch ein noch wenig bekannter Mechanismus bei der pharmakologischen Wirkung eine Rolle zu spielen: die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von NO im Endothel⁵⁶, wahrscheinlich durch Reduktion bei oxidativem Stress. In Endothelzellen wurden keine Ca²⁺-Kanäle vom L-Typ nachgewiesen, daher wird hier eine Ca²⁺-Kanal-unabhängige Wirkung der Ca²⁺-Kanal-Blocker angenommen. Die Beeinflussung der NO-Synthase-Aktivität könnte zur gefäßrelaxierenden Wirkung der Ca²⁺-Kanal-Blocker führen und somit zumindest teilweise für die antithrombotische¹⁷³, antiproliferative¹⁷⁴ und antiatherosklerotische¹⁷⁵ Fähigkeit verantwortlich sein. Calcium-Antagonisten hemmen die vasokonstriktorische Wirkung von Endothelin und kontrahierenden Substraten der Cyclooxygenase und haben demzufolge kardiovaskulär-protective Fähigkeiten¹⁷⁶.

Eine Studie von Weis und Mitarbeitern⁵⁶ hat diese Wirkung für Nifedipin bestätigt.

Untersuchungen an 70 herztransplantierten Patienten haben eine vasodilatierende Wirkung von Nifedipin auch in Koronargefäßen mit Endotheldysfunktion bzw. Intimahyperplasie gezeigt, die zustande kommt durch

- eine erhöhte direkte Calcium-Kanal blockierende Wirkung in der Zellmembran glatter Muskelzellen
- eine Aktivierung der EDHF-vermittelten Hyperpolarisation und koronaren Relaxation
- erhöhte NOS (nitric oxide synthase)-Expression durch das Endothel¹⁷⁷
- verminderten vaskulären oxidativen Stress^{178 179 180}

➤ Auch zeigt sich in unserer Studie keine signifikante Korrelation einer beeinträchtigten *linksventrikulären Ejektionsfraktion* mit Tod und / oder kardiovaskulären Ereignissen nach HTx, obwohl auch hierzu widersprüchliche Ergebnisse aus früheren Studien vorliegen:

In einer Studie von Weis et al. wurde eine statistisch signifikante Relation beschrieben zwischen endothel-unabhängiger Koronarflussreserve (CFR) auf Dipyridamol als Zeichen der mikrovaskulären, endothelunabhängigen Dysfunktion und Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion, sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung¹⁸¹.

Hasdai und Mitarbeiter demonstrierten, dass koronare Endotheldysfunktion beim Menschen zeitweise assoziiert sein kann mit myokardialen Perfusionsdefekten¹⁸².

Bei Transplantatempfängern war eine reduzierte koronare Flussreserve im zweijahres-Follow-up assoziiert mit nachfolgender Reduktion der linksventrikulären Auswurffraktion¹⁸¹.

Dies lässt darauf schließen, dass wiederkehrende, subendokardiale Ischämie während myokardialen Stress zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führt

Obwohl keine Korrelation aufgezeigt werden konnte zwischen weniger schwerer epikardialer TPV und linksventrikulärer EF¹⁸³, bedeutet die Entwicklung einer signifikanten epikardialen Koronarstenose mit hohem Grad an Spezifität eine schlechte Prognose¹⁸⁴.

➤ Eine Beziehung zwischen *vermehrten Abstoßungsereignissen* und dem Auftreten kardialer Ereignisse konnte in unserer Studie ebenfalls nicht verifiziert werden. Einige andere Autoren beschrieben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer TPV bei vorhandenen Abstoßungsereignissen:

Sharples et al.¹⁸⁵ haben eine Studie an 566 Herztransplantatempfängern durchgeführt und dabei herausgefunden, daß vermehrte Abstoßungsereignisse das Risiko für eine TPV signifikant erhöhen. Allerdings wurde in dieser Studie die TPV anhand des Stenosegrades der angiographierten Gefäße definiert, es wurde keine Relation zu kardialen Ereignissen hergestellt.

Im Jahresbericht der Internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation¹⁸⁶ von 2003 stellen Abstoßungsereignisse ebenfalls ein signifikantes Risiko für das vermehrte Auftreten einer TPV innerhalb von 5 bis 7 Jahren nach HTx dar. Aber auch hier wird die TPV nicht in Verbindung gebracht mit erhöhter Mortalität oder dem Auftreten kardiovaskulär bedingter Ereignisse nach HTx.

In einer Studie von Hornick und Mitarbeitern¹⁵⁰ konnte ebenfalls eine signifikante Verbindung zwischen der Anzahl der histologisch bewiesenen akuten Abstoßungsereignisse und der Entwicklung einer frühen Transplantatvaskulopathie gezeigt werden, aber auch hier erfolgte keine Auswertung in Bezug auf erhöhte Mortalität bzw. vermehrtes Auftreten kardialer Ereignisse.

Claussel und Mitarbeiter konnten keine Beziehung finden zwischen abnormaler Histologie in myokardialen Biopsien und der epikardialen Endotheldysfunktion²⁷.

Demzufolge kann eine epikardiale Endotheldysfunktion durchaus auch unabhängig von morphologischen Veränderungen auftreten.

5) Limitationen der Studie

Bei der vorliegenden Studie wurden Koronarangiographie, Dopplerflussmessung und IVUS nur einmal bei Erstuntersuchung durchgeführt. Dies sagt nichts über die Progression der Endotheldysfunktion und der Intimahyperplasie aus. Hierfür wäre eine Verlaufskontrolle in einer longitudinalen Studie geeignet.

Bei 6 Patienten musste die Herzkatheteruntersuchung nach Bestimmung der epikardialen Endothelfunktion vorzeitig abgebrochen werden. Die Cox-Regressions-Analyse wurde in diesen Fällen mit Hilfe einer zusätzlichen Variable („not mentioned“) dichotom kodiert durchgeführt und zeigt hierdurch keine Verzerrung des Studienergebnisses.

Die Spiegel der Immunmedikation wurden nur zu Beginn der Studie bei Erstuntersuchung und im Verlauf am Stichtag bestimmt. Dies reflektiert nicht die Einstellung über den gesamten postoperativen Zeitraum.

Ebenso reflektiert die Angabe von Zusatzmedikationen (Lipidsenker, Antihypertensiva, Allopurinol) nicht die exakte Dauer der Einnahme, sondern zeigt nur, dass diese Form der Therapie überhaupt angewendet wurde.

Die Bestimmung der Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas bzw. BMI) erfolgte zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung nach HTx. Es ist somit nicht nachvollziehbar, ob der entsprechende Risikofaktor bereits vor HTx bestanden hat oder im Laufe der Zeit von HTx bis Erstuntersuchung, eventuell als Nebenwirkung der Immunsuppression, aufgetreten ist.

Für die Analyse der Subgruppe „kardialer Tod“ stehen nur 12 Fälle (= 6,5% der Patienten) zur Verfügung. Diese geringe Fallzahl kann eventuell das Ergebnis beeinflussen.

6) Zusammenfassung

6.1) Hintergrund

Die Transplantatvaskulopathie ist das Schlüsselereignis der chronischen Abstoßungssyndrome nach Herztransplantation. Die Frühdiagnose wird allerdings erschwert durch fehlende klinische Symptome im denervierten bzw. unvollständig re-innervierten Spenderorgan. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Endotheldysfunktion oder eine im IVUS diagnostizierte Intimahyperplasie als Prognosekriterium für Tod und kardiale Ereignisse geeignet ist.

6.2) Methoden

185 Patienten im Alter von 51 ± 13 Jahren wurden 25 ± 33 Monate nach orthotoper Herztransplantation während der routinemässigen, jährlichen Herzkatheteruntersuchung untersucht. Bei 121 Patienten wurde dabei auch eine IVUS-Untersuchung durchgeführt.

Die koronare epikardiale und mikrovaskuläre Endothelfunktion sowie die Funktion der glatten Gefäßmuskulatur wurden untersucht mit intrakoronaren Infusionen von ACh ($150\mu\text{g}/5\text{min}$), Adenosin ($800\mu\text{g}/5\text{min}$) und Nifedipin ($0,2\text{mg}/30\text{sec}$) in die LAD. Hierbei wurde eine kontinuierliche Dopplerflußmessung und zu kontrollierten Zeitpunkten eine quantitative Koronarangiographie durchgeführt.

Das Vorliegen einer epikardialen Endotheldysfunktion wurde definiert als Vasokonstriktion auf ACh mit Abnahme des Gefäßdurchmessers $> 10\%$. Die koronare mikrovaskuläre endotheliale Dysfunktion wurde definiert als koronare Flussteigerung nach ACh $< 100\%$. Die epikardiale Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur wurde definiert als Dilatation auf Nifedipin $< 10\%$. Eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion der glatten Muskulatur wurde definiert als Flussteigerung nach Adenosin und Nifedipin $< 100\%$.

Neben den funktionellen und strukturellen Koronarbefunden wurden demographische bzw. transplantationsrelevante Daten zu den Patienten anhand von Arztbriefen und Untersuchungsbefunden ermittelt, die in Zusammenhang mit der Entstehung einer Transplantatvaskulopathie beschrieben worden waren (u.a. Alter und Geschlecht von Spender und Empfänger, Ursache für HTx, CMV-Infektion, HLA-mismatch, Ischämiezeit).

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 60 ± 17 Monaten (längstens 89 Monate) bis zu einem vorher festgelegten Stichtag (31.12.2001) weiter beobachtet und auftretende definierte Endpunkte dokumentiert. Endpunkte waren Tod und/oder kardiales Ereignis (rasch progrediente Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Retransplantation). In dieser Zeit wurden auch eventuell auftretende Abstoßungsereignisse, Immunsuppression und Begleitmedikation dokumentiert.

6.3) Ergebnisse

Von den untersuchten Patienten starben 25 Patienten (13,5%), davon 12 (6,5%) aufgrund einer kardialen Ursache. 25 Patienten (13,5%) hatten ein kardiovaskuläres Ereignis (1 Patient mit rasch progredienter Herzinsuffizienz, 3 Patienten mit Myokardinfarkt und 21 Patienten mit Revaskularisierung in Form von PTCA / Stent bzw. Bypass-OP).

Die univariate Auswertung der Studiengruppe ergab, dass das Auftreten des Zielereignisses „Tod und/oder kardiales Ereignis“ signifikant korreliert mit dem Vorhandensein von

- epikardialer Endotheldysfunktion (p=0,028)
- Einnahme von Lipidsenkern (p=0,025)
- CMV-mismatch: Spender positiv, Empfänger negativ (p=0,022)
- FK506-Serumspiegel > 15ng/ml (p=0,019)
- CyclosporinA-Serumspiegel > 200ng/ml (p=0,006)
- seltene Ursachen für HTx (p=0,000)

Gering über dem Signifikanzbereich lagen die Variablen

- koronare Vaskulopathie (p=0,055)
- mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion (p=0,078)
- Diabetes mellitus (p=0,099)

In der multifaktoriellen Analyse stellten folgende Variablen ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium dar :

- o epikardiale Endotheldysfunktion (p=0,028)
- o koronare Vaskulopathie (p=0,023)
- o Diabetes mellitus (p=0,016)
- o Einnahme von Statinen (p=0,003)
- o seltene Ursachen für HTx (p=0,002)
- o FK506-Serumspiegel > 15ng/ml (p=0,002)
- o CyclosporinA-Serumspiegel > 200ng/ml (p=0,044)

Die Subgruppenanalysen für die Endpunkte **kardiovaskulärer Tod und/oder kardiales Ereignis**, **kardiales Ereignis** und **kardial bedingter Tod** ergaben ähnliche Ergebnisse.

Bei der Analyse der Endpunkte **kardialer Tod und/oder Ereignis** stellte eine Ischämiezeit über 2 Stunden ein signifikantes, unabhängiges Prognosekriterium dar (p=0,025).

Ebenso war eine bei Erstuntersuchung angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie unabhängiges Prognosekriterium (p=0,004).

Ein bestehender CMV-mismatch (Empfänger negativ, Spender positiv) lag mit p=0,080 leicht über dem Signifikanzniveau.

Die multifaktorielle Analyse des Endzieles **kardiales Ereignis** ergab, dass ein CyclosporinA-Spiegel unter 200ng/ml am Stichtag und eine bei Erstuntersuchung angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie signifikante, unabhängige Prognosekriterien darstellen.

In der Subgruppe der Endpunkte **kardial bedingte Todesfälle** stellte die Einnahme von Lipidsenkern, die koronare Vaskulopathie und die Einnahme von ACE-Hemmern signifikante, unabhängige Prognosekriterien dar.

6.4) Schlussfolgerung

Die epikardiale Endotheldysfunktion als abnormale Antwort auf ACh ist ein signifikantes unabhängiges Prognosekriterium für Tod und / oder kardiale Ereignisse.

Sowohl die mikrovaskuläre Endotheldysfunktion, als auch die epikardiale bzw. mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion korrelierten nicht signifikant mit dem Auftreten der definierten Zielereignisse, wenn auch die mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,078$ nur knapp über dem Signifikanzbereich liegt.

Auch eine IVUS-diagnostizierte gemittelte maximale Intimahyperplasie kann nicht als Prognosekriterium für Tod und / oder kardiale Ereignisse herangezogen werden.

Eine signifikante Korrelation eines CMV-mismatches (Spender CMV positiv, Empfänger CMV negativ) konnte in der univariaten Auswertung festgestellt werden.

Signifikante, unabhängige Prognosekriterien für das Auftreten von Tod und/oder kardialen Ereignissen im Langzeitverlauf nach HTx sind neben der epikardialen Endotheldysfunktion die angiographisch diagnostizierte koronare Vaskulopathie, ein bei Erstuntersuchung bestehender Diabetes mellitus, die Einnahme von Lipidsenkern, und seltene Grunderkrankungen (Pulmonale Hypertonie, Re-Transplantation, kardiale Amyloidose, kardiale Tumoren) als Ursache für die HTx.

7) Abbildungsverzeichnis

		Seite
Fig.1	Pathogenetisches Konzept der Transplantatvaskulopathie	8
Fig.2	Die zentrale Rolle der Endothelzellaktivierung bei der TPV	9
Fig.3	Quantitative Koronarangiographie	15
Fig.4	Kardialer Ultraschall-Doppler	17
Fig.5	Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)	19
Fig.6	Odds ratio und 95% Konfidenz-Intervall (univariate Analyse)	26
Fig.7	Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm für Endotheldysfunktion	27
Fig.8	Kaplan-Meier-Überlebensdiagramm für die Einnahme von Lipidsenkern	28
Fig.9	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für CMV-mismatch: Spender CMV positiv, Empfänger CMV negativ	29
Fig. 10	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für angiographisch diagnostizierte Koronarvaskulopathie	31
Fig.11	Kaplan-Meier-Überlebenskurve für mikrozirkuläre vasomotorische Dysfunktion	32
Fig.12	$e^{\beta} / \text{Exp}(B)$ und 95% Konfidenz-Intervall für $\text{Exp}(B)$ (multivariate Analyse)	33

8) Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Angiographische und histopathologische Unterschiede zwischen koronarer Arteriosklerose und Transplantatvaskulopathie (nach Billingham)	7
Tabelle 2	Kovariablen der Cox-Regressionsanalyse	20
Tabelle 3	Patientencharakterisierung	24
Tabelle 4	Anfangsblock der Cox-Regressionsanalyse; univariate Auswertung „Tod und/oder kardiales Ereignis“	26
Tabelle 5	Multivariate Cox-Regressionsanalyse „Tod und/oder kardiales Ereignis“; letzter Schritt	33
Tabelle 6	univariate Auswertung „kardialer Tod und / oder kardiales Ereignis“	35
Tabelle 7	Multivariate Cox-Regressionsanalyse „kardialer Tod und/oder kardiales Ereignis“; letzter Schritt	35
Tabelle 8	Anfangsblock der Cox-Regressionsanalyse; univariate Auswertung „kardiales Ereignis“	36
Tabelle 9	Multivariate Cox-Regressionsanalyse „kardiales Ereignis“; letzter Schritt	36
Tabelle10	Anfangsblock der Cox-Regressionsanalyse; univariate Auswertung „kardialer Tod“	37
Tabelle 11	Multivariate Cox-Regressionsanalyse „kardialer Tod“; letzter Schritt	37

9) Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACh	ACh
AE	Abstoßungsereignis nach Transplantation
AM	Adhäsionsmoleküle (ICAM, VCAM)
APV	average peak velocity
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor
Azathioprin	Imurek®
BMI	Body mass index (kg/m ²)
Ca ²⁺ -Kanal L-Typ	Calzium-Kanal; L-Typ für „länger geöffnet“
CD40L	CD40 ligand
CFR	coronary flow reserve, Koronarflussreserve
CFVR	coronary flow velocity reserve
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CK	Cytokine / Chemokine
CMV	Cytomegalievirus
CSA	Cyclosporin A=Sandimmun®
CyA	Cyclosporin A=Sandimmun®
d	distal
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EAn	Endotheliale Antigene
EDHF	endothelium derived hyperpolarizing factor
EDRF	endothelium derived relaxing factor
eED	epikardiale Endotheldysfunktion
EF	linksventrikuläre Auswurfraction (Ejektionsfraction)
eSMCD	epikardiale Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur (smooth muscle cell dysfunction)
ET(-1)	Endothelin
F	“French”; 1 F = 1 Charrière = 1/3mm Durchmesser;
FK(506)	Tacrolimus=Prograf®
HDL	high density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HLA	human leucocyte antigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
HO-1	Hämoxygenase 1
HTx	Herztransplantation
ic	intracoronar
ICAM	intracellular adhesion molecule
ICM	ischämische Kardiomyopathie
IGF	insulin-like growth factor
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
LAD	left anterior descending artery (= RIVA; Ramus interventricularis anterior)
LDL	low density lipoproteine
Lp(a)	Lipoprotein a
M2-R.	Muskarin-Rezeptor , m-Cholinozeptor Typ 2
MAC	membrane attack complex
MC	Monozyten
mED	mikrovaskuläre Endotheldysfunktion
MHC	major histocompatibility complex
MMF	Mycophenolat Mofetil=CellCept®
MP	Makrophagen
MPV	maximum peak velocity
mSMCD	mikrovaskuläre Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur (smooth muscle cell dysfunction)
MW	Mittelwert
NO	Stickoxid, nitric oxide
NOS	NO-Synthase
NYHA	New York Heart Association
p	proximal

PAI	plasminogen activator inhibitor
PDGF	platelet derived growth factor
PI ₂	Prostazyklin
PIM	patient interface module
PTCA	percutane transluminale coronare Angioplastie
Re-HTx	Retransplantation des Herzens
S	Standardabweichung
SMC	smooth muscle cells (glatte Muskelzellen d. Gefäßmuskulatur)
TF	tissue factor
TGF-β	transforming growth factor β
TL	T-Lymphocytes
t-PA	tissue plasminogen activator;
TPV	Transplantatvaskulopathie
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VLDL	very low density lipoproteine

10) Literaturverzeichnis

- 58 Anderson TJ, Meredith IT, Uehata A et al.: Functional significance of intimal thickening as detected by intravascular ultrasound early and late after cardiac transplantation.
Circulation 1993;88:1092-1100
- 165 Antony I, Lerebours G, Nitenberg A: Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients.
Circulation 1996;94:3115-22
- 156 Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, et al: Expression of major histocompatibility antigens and; vascular adhesion molecules on human cardiac allografts preserved in University of Wisconsin solution.
J Heart Lung Transplant 1993;12:1044-52
- 140 Auch-Schwelk W, Bossaller C, Goetze S, et al: Endothelial and vascular smooth muscle function after chronic treatment with cyclosporin A.
J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:435-7
- 160 Baldwin MW III, Pruitt SK, Brauer RB, et al: Complement in organ transplantation: contributions to inflammation, injury and rejection.
Transplant 1995;59:797-08
- 66 Balk AHMM, Simoons ML, vd Linden MJMM, et al: Coronary artery disease after heart transplantation: Timing of coronary arteriography.
J Heart Lung Transplant 1993;12:89-99
- 120 Batiuk TD, Pazderka F, Halloran PF: Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-treated patients.
Transplantation 1995;59:1400-04
- 70 Bellosta S, Ferri N, Bernini F, et al: Non-lipid-related effects of statins.
Ann Med 2000;32:164-76
- 173 Berkels R, Bertsch A, Breitenbach T, et al: The Calcium modulator nifedipine exerts its antiaggregatory property via a nitric oxide mediated process.
Thromb Haemost 1994;72:309-12
- 178 Berkels R, Egink G, Marsen TA, et al: Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms.
Hypertension 2001;37:240-45
- 44 Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group.
Heart Transplant 1990;9:587-93
- 7 Billingham ME: Histopathology of graft coronary disease.
J Heart Lung Transplant 1992;11:538-44
- 153 Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, et al: Heart transplantation with donors fifty years of age and older.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;123:810-15
- 137 Brauer RB, Baldwin III WM, Ibrahim S, et al: The contribution of terminal complement components to acute and hyperacute allograft rejection in the rat.
Transplantation 1995;59:288-93
- 97 Chisolm GM, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview.
Free Radic Biol Med 2000;28:1815-26

- 27 Clausell N, Butany J, Molossi S, et al: Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsy specimens and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries.
J Am Coll Cardiol 1995;26:110-19
- 109 Costanzo MR, Eisen HJ, Brown RN, et al: Are there specific risk factors for fatal allograft vasculopathy? An analysis of over 7,000 cardiac transplant patients.
J Heart Lung Transplant 2001;20:152
- 3 Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al: Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database.
J Heart Lung Transplant 1998;17:744-53
- 84 Cutts JL, Bankhurst AD: Reversal of lovastatin-mediated inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-2.
J Cell Physiol 1990;145:244-52
- 145 Czerny M, Sahin V, Fasching P, et al: The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival.
Diabetologia 2002;45:1498-508
- 71 Davignon J, Laaksonen R: Low-density lipoprotein-independent effects of statins.
Curr Opin Lipidol 1999;10:543-59
- 61 Davis SF, Yeung AC, Meredith I et al: Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary disease at 1 year posttransplant.
Circulation 1996; 93:457-62
- 112 Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, et al: Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced endothelial cell injury.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S142-49
- 177 Ding Y, Vaziri ND: Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression.
J Pharmacol Exp Ther 2000;292:606-09
- 10 Dressler FA, Miller LW: Necropsy versus angiography: how accurate is angiography?
J Heart Lung Transplant 1992;11:56-59
- 81 Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, et al: Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors.
Am J Cardiol 1994;74:1042-46
- 75 Essig M, Nguyen G, Prie D, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins.
Circ Res 1998;83:683-90
- 96 Fang JC, Kinlay S, Behrendt D, et al: Circulation Autoantibodies to oxidized LDL correlate with impaired coronary endothelial function after cardiac transplantation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:2044-48
- 121 Farzad MA, Bruce MM, Ismail L: Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects.
Pharmacology & Therapeutics 2003;100:141-56
- 174 Fleckenstein Gruen G, Thimm F, Czirfuzs A, et al: Experimental vasoprotection by calcium antagonists against calcium-mediated arteriosclerotic alterations.
J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:S75-84

- 18 Freese DK, Snover DC, Sharp HL, et al: Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features.
Hepatology 1991;13:882-91
- 169 Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al: Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension.
Circulation 1996;93:1380-7
- 45 Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.
Nature 1980;288:373-376
- 83 Fyfe AI, Harper CM: HMG-CoA reductase inhibitors activated monocyte/macrophage surface expression of class I and II HLA molecules.
Circulation 1995;92:SI-498 (abstract)
- 6 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al: Does rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis?
J Heart Lung Transplant 1994;13:1119-24
- 35 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al: Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course.
J Am Coll Cardiol 1996;28:673-79
- 12 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS: Accelerated transplant coronary artery disease.
Semin Thorac Cardiovasc Surg 1990;2:241-49
- 155 Gaudin PB, Rayburn BK, Hutchins GM, et al: Peritransplant injury to the myocardium associated with the development of accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients.
Am J Surg Pathol 1994;18:338-46
- 127 Gonzalez-Santiago L, Lopez-Ongil S, Lamas S, et al: Imbalance in endothelial vasoactive factors as a possible cause of cyclosporin toxicity: a role for endothelin-converting enzyme.
J Lab Clin Med 2000;136:395-401
- 74 Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture.
Circ Res 1998;83:490-500
- 106 Gulizia JM, Kandolf R, Kendall TJ, et al: Infrequency of cytomegalovirus genome in coronary arteriopathy of human heart allografts.
Am J Pathol 1995;147:461-75
- 47 Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al: Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction.
Circulation 2002;106:653-58
- 32 Hamano K, Ito H, Fujimura Y, et al: Changes in the morphology and components of the coronary arteries during the progression of coronary arteriosclerosis following cardiac transplantation in rats.
Cardiovasc Surg 1998;6:296-301
- 94 Hartmann A, Weis M, Olbrich HG, et al: Endothelium-dependent and endothelium-independent vasomotion in large coronary arteries and in the microcirculation after cardiac transplantation.
Eur Heart J 1994;15:1486-93
- 182 Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al: Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects.
Circulation 1997;96:3390-95

- 159 Hashimoto Y, Itoh K, Nishida K, et al : Rapid superoxide production by endothelial cells and their injury upon reperfusion.
J Surg Res 1994;57:693-97
- 105 Hauptmann PJ, Davis SR, Miller L, et al: The role of nonimmune risk factors in the development and progression of graft arteriosclerosis: preliminary insights from a multicenter intravaskulär ultrasound study.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S238-42
- 4 Häyry P, Isoniemi H, Yilmaz S, et al: Chronic allograft rejection.
*Immunol Rev*1993;34:33-81
- 186 Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Introduction to the twentieth annual reports – 2003.
J Heart Lung Transplant 2003;22:610-15
- 54 Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al: Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death.
Circulation 2001;104:3091-96
- 55 Hollenberg SM, Tamburro P, Klein LW, et al: Discordant epicardial and microvascular endothelial responses in heart transplant recipients early after transplantation.
J Heart Lung Transplant 1998;17:487-94
- 51 Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation.
Hypertension 1991;18:565-74
- 150 Hornick P, Smith J, Pomerance A, et al: Influence of acute rejection episodes, HLA matching, and donor/recipient phenotype on the development of ‘early’ transplant-associated coronary artery disease.
Circulation 1997;96:S II-148-53
- 164 Hornig B, Kohler C, Drexler H: Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans.
Circulation 1997;95:1115-18
- 5 Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report.
J Heart Lung Transplant 1999;18:611-26
- 1 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth official report – 2001.
J Heart Lung Transplant 2001;20:805-15
- 2 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report – 1997.
J Heart Lung Transplant 1997;16:691-712
- 162 Hruban RH, Beschorner WE, Baumgartner WA, et al: Accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients is associated with a T-lymphocyte-mediated endothelialitis.
Am J Pathol 1990;137:871-82
- 154 Hruban RH, Gaudin PB, Hutchins GM: Cardiac transplant arteriopathy.
Am J Surg Pathol 1995;19:728-30
- 38 Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, et al: Heart preservation for transplantation: principles and strategies.
Ann Thorac Surg 1999;68:1983-87
- 26 Jenkins JT, Boyle JJ, McKay IC, et al: Vascular remodeling in intramyocardial resistance vessels in hypertensive human cardiac transplant recipients.
Heart 1997;77:353-56

- 13 Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, et al: Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology.
J Am Coll Cardiol 1991;17:449-57
- 23 Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, et al: The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.
J Heart Transplant 1989;8:349-59
- 37 Johnson MR: Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors.
J Heart Lung Transplant 1992;11:S124-32
- 126 Kahan BD: Cyclosporine.
N Engl J Med 1995;321:1725-38
- 24 Kapadia SR, Nissen SE, Guetta V, et al: Development of transplant vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: a comparison by serial intravascular ultrasound imaging.
Circulation 1998;98:2672-78
- 158 Katusic ZS: Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone.
Free Radic Biol Med 1996;20:443-48
- 184 Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, et al: Impact of proximal and mid-vessel discrete coronary artery stenosis on survival after heart transplantation.
J Heart Lung Transplant 1992;11:892-901
- 50 Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, et al: Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1991;18:718-29
- 141 Khalil A, Carrier M, Latour JG, et al: Cyclosporine A-induced coronary artery vasoconstriction through myogenic and endothelium dependent mechanisms.
Circulation 1996;94:II-308-11
- 123 Khanna AK, Hosenpud JS, Plummer MS, et al: Analysis of transforming growth factor- β and profibrogenic molecules in a rat cardiac allograft model treated with cyclosporine.
Transplantation 2002;73:1543-49
- 170 Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, et al: Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans: reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor.
Circulation 1991 Feb;83(2):469-75
- 65 Klauss V, Ackermann K, Spes CH, et al: Coronary plaque morphologic characteristics early and late after heart transplantation: in vivo analysis with intravascular ultrasonography.
Am Heart J 1997;133:29-35
- 85 Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al: Effects of pravastatin on outcome after cardiac transplantation.
N Engl J Med 1995;333:621-27
- 108 Kocher AA, Bonaros N, Dunkler D, et al: Long-term results of CMV hyperimmune globulin prophylaxis in 377 heart transplant recipients.
J Heart Lung Transplant 2003;22:250-57
- 52 Koglin J, von Scheidt W: Isolated defect of adenosine-mediated coronary vasodilation: functional evidence for a new microangiopathic entity.
J Am Coll Cardiol 1997;30:103-08
- 132 Kon V, Sugiura M, Inagami T, et al: Role of Endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction.
Kidney Int 1990;37:1487-91

- 64 König A, Theisen K, Klauss V: Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy.
Z Kardiol 2000;89:Suppl 9, IX/45-9
- 129 Kopp JB, Klotman PE: Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity.
J Am Soc Nephrol 1990;1:162-79
- 21 Kosek JC, Hurley E, Lower RR: Hostopathology of orthotopic canine cardiac homografts.
Lab Invest 1968;19:97-112
- 110 Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen, JM, et al: Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy.
Transpl Infect Dis 1999 ;1 :115-26
- 119 Koskinen PK, Lemstrom KB, Hayry PJ: How cyclosporine modifies histological and molecular events in the vascular wall during chronic rejection of rat cardiac allografts.
Am J Pathol 1995;146:972-80
- 103 Kunsch C, Medford RM: Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature.
Circ Res 1999;85:753-66
- 80 Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al: Statins as a newly recognized type of immunomodulator.
Nat Med 2000;6:1399-403
- 78 Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, et al: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells.
Swiss Med Wkly 2001;131:41-46
- 43 Labarrere CA, Nelson DR, Faulk WP: Endothelial activation and development of coronary artery disease in transplanted human hearts.
J Am Med Ass 1997;278:1169-75
- 148 Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, et al: Coronary artery disease in cardiac allografts: association with arteriolar endothelial HLA-DR and ICAM-1 antigens.
Transplant Proc 1995;27:1939-40
- 157 Land W, Messmer K: The impact of ischemic/reperfusion injury on specific and non-specific early and late chronic events after organ transplantation.
Transplant Rev 1996;10:108-27
- 144 Lang CC, Beniaminovitz A, Edwards N, et al: Morbidity and mortality in diabetic patients following cardiac transplantation.
J Heart Lung Transplant 2003;22:244-49
- 73 Laufs U, Marra D, Node K, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1).
J Biol Chem 1999;274:21926-31
- 104 Lentsch AB, Ward PA: Activation and regulation of NFκB during acute inflammation.
Clin Chem Lab Med. 1999;37:205-08
- 175 Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine.
Lancet 1990;335:1109-13
- 77 Liu L, Moesner P, Kovach NL, et al: Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s).
J Biol Chem 1999;274:33334-40

- 125 Loss M, Winkler M, Schneider A, et al: Influence of long-term cyclosporine or FK506 therapy on glucose and lipid metabolism in stable liver graft recipients.
Transplant Proc 1995;27:1136-39
- 147 Madson JC, Fallon JT, Vitiello D, et al: Cardiac allograft vasculopathy in partially inbred miniswine.
Circulation 1994;90:1070 (abstract).
- 180 Mak IT, Boehme P, Weglicki WB: Antioxidant effects of calcium channel blockers against free radical injury in endothelial cells: correlation of protection with preservation of glutathione levels.
Circ Res 1992;70:1099-103
- 166 Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND study.
Circulation 1996;94:258-65
- 68 Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Current perspective on statins.
Circulation 2000;101:207-213
- 60 Marti V, Romeo I, Aymat R, et al: Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation.
J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:1174-80
- 115 Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, et al: Heterogeneity of cardiac allograft vasculopathy: clinical insights from coronary angiography.
J Am Coll Cardiol 1997;29:1339-45
- 91 Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, et al: Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study.
J Am Coll Cardiol 1995;26:1537-44
- 114 Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB, et al: The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal.
J Heart Lung Transplant 1997;16:743-51
- 163 Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, et al: An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy.
Am J Cardiol 1995;75:853-54
- 62 Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, et al: Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy.
J Heart Lung Transplant 1995;14:632-39
- 87 Meiser BM, Wenke K, Thiery J, et al: Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model
Transplant Proc 1993;25:2077-79
- 134 Mennander A, Paavonen T, Hayry P: Cyclosporine-induced endothelialitis and accelerated arteriosclerosis in chronic allograft rejection.
Transplant Proc 1992;24:341
- 128 Mervaala E, Lassila M, Vaskonen T, et al: Effects of ACE inhibition on cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on a high-sodium diet.
Blood Press 1999;8:49-56
- 118 Miller L, Kobashigawa J, Valentine H, et al: The impact of cyclosporine dose and level on the development and progression of allograft coronary disease.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S227-34
- 17 Miller LW: Allograft vascular disease: a disease not limited to hearts.
J Heart Lung Transplant 1992;11:32-37

- 46 Moncada S, Radomski MW, Palmer RMJ: EDRF identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function.
Biochem Pharmacol 1988; 37:2495-2501
- 25 Neish AS, Loh E, Schoen FJ: Myocardial changes in cardiac transplant-associated coronary arteriosclerosis: potential for timely diagnosis.
Coll Cardiol 1992;19:586-92
- 59 Nishimura RA, Lerman A, Chesebro JH, et al: Epicardial vasomotor responses to acetylcholine are not predicted by coronary atherosclerosis as assessed by intracoronary ultrasound.
J Am Coll Cardiol 1995;26:41-49
- 88 Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al: Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:247-51
- 142 O'Neil GS, Chester AH, Kushwahan S, et al: Cyclosporine treatment does not impair the release of nitric oxide in human coronary arteries.
Br Heart J 1991;66:212-6
- 151 Opelz G, Wujciak T: The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study.
N Engl J Med 1994;330:816-19
- 79 Palinsky W: Immunomodulation: a new role for statins?
Nat Med 2000;6:1311-12
- 30 Paul LC: Chronic rejection of organ allografts. Magnitude of the problem.
Transplant Proc 1993;25: 2024-2025
- 100 Penn MS, Chisolm GM: Oxidized lipoproteins, altered cell function and atherosclerosis.
Atherosclerosis 1994;108:S21-29
- 131 Perico N, Ruggenti P, Gaspari F, et al: Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation.
Transplantation 1992;54:56-60
- 138 Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, et al: A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results.
J Thorac Cardiovasc Surg 1996;11:764-72
- 42 Pober JS: Immunobiology of human vascular endothelium.
Immunol Res 1999;19:225-32
- 22 Pucci AM, Forbes RDC, Bilingham ME: Pathologic features in long-term cardiac allografts.
J Heart Transplant 1990;9:339-45
- 135 Qian Z, Hu W, Liu J, et al: Accelerated graft arteriosclerosis in cardiac transplants: complement activation promotes progression of lesions from medium to large arteries.
Transplantation 2001;72:900-06
- 136 Qian Z, Wasowska BA, Behrens E, et al: C6 produced by macrophages contributes to cardiac allograft rejection.
Am J Pathol 1999;155:1293-302
- 63 Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al: Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation.
Circulation 1995;92:3445-52

- 102 Riise GC, Williams A, Kjellstrom C, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients is associated with increased neutrophil activity and decreased antioxidant status in lung. *Eur Respir J* 1998;12:82-88
- 176 Ritz MA, Lüscher TF, Bühler FR: Different potency of endothelium derived relaxing factors against thromboxane and endothelin-1 in coronary arteries: comparison with nitrovasodilator and calcium antagonists. *Coron Artery Dis* 1992;2:1001-08
- 76 Romano M, Diomede L, Sironi M, et al: Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000;80:1095-100
- 149 Rose ML: Role of antibodies in transplant-associated cardiac allograft vasculopathy. *Z Kardiol.* 2000;89:S 9:IX/11-15
- 130 Rosenthal RA, Chukwuogo NA, Occasion VH, et al: Cyclosporine inhibits endothelial cell prostacyclin production. *J Surg Res* 1989;46:593-96
- 16 Russell ME, Fujita M, Masek MA, et al: Cardiac graft vascular disease. Nonselective involvement of large and small vessels. *Transplantation* 1993;56:1214-1219
- 57 Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906
- 171 Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al: A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *New Engl J Med* 1993;328:164-170
- 95 Seiler C, Hess OM, Buechi M, et al : Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 1993;88:2139-48
- 33 Sharples LD, Caine N, Mullins P: Risk factor analysis für the major hazards following heart transplantation. Rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991;52: 244-252
- 185 Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, et al: Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post-heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. *Transplant* 2003;76:679-82
- 9 Sharples LD, Mullins PA, Cary NR, et al: A method of analyzing the onset and progression of coronary occlusive disease after transplantation and ist effect on patient survival. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:381-87
- 29 Shi C, Lee WS, He Q, et al: Immunologic basis of transplant-associated arteriosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4051-56
- 20 Sibley RK, Sutherland DE: Pancreas transplantation. An immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts. *Am J Pathol* 1987;128:151-70
- 152 Smith JD, Rose ML, Pomerance A, et al: Reduction of cellular rejection and increase in longer-term survival after heart transplantation after HLA-DR matching. *Lancet* 1995;346:1318-22

- 69 Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al: Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:115-21
- 14 St. Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of „angiographically silent“ intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979-87
- 117 Stapleton DD, Mehra MR, Dumas D, et al: Lipid-lowering therapy and long-term survival in heart transplantation. *Am J Cardiol* 1997;80:802-05
- 99 Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-66
- 143 Stroes ES, Lüscher TF, de Groot FG, et al: Cyclosporine A increases nitric oxide activity in vivo. *Hypertension* 1997;29:570-5
- 48 Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54
- 179 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist: treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2001;37:943-48
- 133 Takeda Y, Miyamori I, Wu P, et al: Effects of an Endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine-induced hypertension. *Hypertension* 1995;26:932-36
- 39 Tilney NL, Paz D, Ames J, et al: Ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2001;33:843-44
- 11 Uretsky BF, Kormos RL, Zerbe TR, et al: Cardiac events after heart transplantation: incidence and predictive value of coronary arteriography. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S45-51
- 146 Valantine H, Rickenbacher P, Kemna M, et al: Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation* 2001;103:2144-52
- 34 Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, et al: Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 1999;100:61-66
- 116 Valantine HA, Hunt S, Gamberg P, et al: Impact of cyclosporine dose on long-term outcome after heart transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:2710-12
- 90 Valantine HA: Role of lipids in allograft vascular disease: a multicenter study of intimal thickening detected by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:S234-37
- 72 Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM: Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-82
- 36 Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, et al: Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *Am Heart J* 1995;129:791-99

- 98 Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, et al: Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability.
Circulation 2000;101:1261-66
- 168 von Scheidt W, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: Coronary flow and diameter increase and immediate epicardial endothelial dysfunction improvement by quinaprilat intracoronarily in heart transplant recipients.
J Am Coll Cardiol 2000;35:238A (abstract)
- 183 von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM, et al: Heart transplantation: hemodynamics over a five-year period.
J Heart Lung Transplant 1991;10:342-50
- 40 von Scheidt W: Cardiac allograft vasculopathy – problem and model.
*Z Kardiol*2000;89: S 9, IX/2-5
- 122 Waiser J, Dell K, Bohler T, et al: Cyclosporine A up-regulates the expression of TGF- β 1 and its receptors type I and type II in rat mesangial cells.
Nephrol Dial Transplant 2002;17:1568-77
- 113 Walter DH, Haendeler J, Galle J, et al: Cyclosporin A inhibits apoptosis of human endothelial cells by preventing release of cytochrome C from mitochondria.
Circulation 1998;98:1153-57
- 124 Wasowska BA, Zheng XX, Strom TB, et al: Adjunctive rapamycin and CsA treatment inhibits monocyte/macrophage associated cytokines/chemokines in sensitised cardiac graft recipients.
Transplantation 2001;71:1179-83
- 107 Weill D: Role of cytomegalovirus in cardiac allograft vasculopathy.
Transpl Infect Dis 2001;3 S2:44-48
- 181 Weis M, Hartmann A, Olbrich HG, et al: Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients.
Transplant 1998;65:103-08
- 8 Weis M, Hartmann A: Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation
Dtsch med Wschr 1995;120: 1327-1333
- 111 Weis M, Kledal TN, Lin KY, et al: Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis.
Circulation 2004;109:500-05
- 89 Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation.
J Am Coll Cardiol 2001;38:814-18
- 93 Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: The role of lipids and fibrinogen in coronary vasomotor dysfunction after cardiac transplantation (abstract).
J Am Coll Cardiol 1999;33:199A
- 82 Weis M, Pehlivanli S, Thiery J, et al: The role of simvastatin on coronary endothelial vasomotor response in humans (abstract).
Circulation 1999;100:I-622
- 41 Weis M, Pehlivanli S, von Scheidt W: Heart allograft endothelial cell dysfunction. Cause, course and consequences.
Z Kardiol 2000;89:S9, IX/58-62
- 56 Weis M, Pehlivanli S, von Scheidt W: Vasodilator response to nifedipine in human coronary arteries with endothelial dysfunction.
J Cardiovasc Pharmacol 2002;39:172-80

- 31 Weis M, von Scheidt W: Cardiac allograft vasculopathy. A review
Circulation 1997;96:2069-77
- 15 Weis M, von Scheidt W: Coronary artery disease in the transplanted heart.
Ann Rev Med 2000;51:81-100
- 49 Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, et al: Coronary vasomotor dysfunction in the cardiac allograft: impact of different immunosuppressive regimens.
J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:776-84
- 139 Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, et al: Impact of immunosuppression on coronary endothelial function after cardiac transplantation.
Transplant Proc 1998;30:871-72
- 172 Weis M: Cardiac allograft vasculopathy: prevention and treatment options.
Transplant Proc 2002;34:1847-49
- 161 Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al: Soluble human complement receptor type 1: *in vivo* inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis.
Science 1990;249:146-51
- 86 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience.
Circulation 2003;107:93-7
- 92 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial.
Circulation 1997;96:1398-1402
- 167 Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, et al: Coronary flow reserve and nitric oxide synthases after cardiac transplantation in humans.
Eu J Cardiothoracic Surgery 2001;19:840-47
- 101 Williams A, Riise GC, Anderson BA, et al: Compromised antioxidant status and persistent oxidative stress in lung transplant recipients.
Free Radic Res 1999;30:383-93
- 53 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
- 28 Winters GL, Schoen FJ: Graft arteriosclerosis-induced myocardial pathology in heart transplant recipients: predictive value of endomyocardial biopsy.
J Heart Lung Transplant 1997;16:985-93
- 67 Young JB: Allograft vasculopathy. Diagnosing the nemesis of heart transplantation.
Circulation 1999;100:458-60
- 19 Yousem SE, Burke CM, Billingham ME: Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart lung transplantation.
Hum Pathol 1985;16:911-23

Literaturverzeichnis numerisch

- 1 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth official report – 2001.
J Heart Lung Transplant 2001;20:805-15
- 2 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report – 1997.
J Heart Lung Transplant 1997;16:691-712
- 3 Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, et al: Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. Cardiac Transplant Research Database.
J Heart Lung Transplant 1998;17:744-53
- 4 Häyry P, Isoniemi H, Yilmaz S, et al: Chronic allograft rejection.
Immunol Rev 1993;34:33-81
- 5 Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report.
J Heart Lung Transplant 1999;18:611-26
- 6 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al: Does rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis?
J Heart lung Transplant 1994;13:1119-24
- 7 Billingham ME: Histopathology of graft coronary disease.
J Heart Lung Transplant 1992;11:S38-44
- 8 Weis M, Hartmann A: Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation
Dtsch med Wschr 1995;120: 1327-1333
- 9 Sharples LD, Mullins PA, Cary NR, et al: A method of analyzing the onset and progression of coronary occlusive disease after transplantation and its effect on patient survival.
J Heart Lung Transplant 1993;12:381-87
- 10 Dressler FA, Miller LW: Necropsy versus angiography: how accurate is angiography?
J Heart Lung Transplant 1992;11:56-59
- 11 Uretsky BF, Kormos RL, Zerbe TR, et al: Cardiac events after heart transplantation: incidence and predictive value of coronary arteriography.
J Heart Lung Transplant 1992;11:S45-51
- 12 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS: Accelerated transplant coronary artery disease.
Semin Thorac Cardiovasc Surg 1990;2:241-49
- 13 Johnson DE; Alderman EL, Schroeder JS, et al: Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology.
J Am Coll Cardiol 1991;17:449-57
- 14 St. Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al: Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of „angiographically silent“ intimal thickening.
Circulation 1992;85:979-87
- 15 Weis M, von Scheidt W: Coronary artery disease in the transplantet heart.
Ann Rev Med 2000;51:81-100
- 16 Russell ME, Fujita M, Masek MA, et al: Cardiac graft vascular disease. Nonselective involvement of large and small vessels.
Transplantation 1993;56:1214-1219

- 17 Miller LW: Allograft vascular disease: a disease not limited to hearts.
J Heart Lung Transplant 1992;11:32-37
- 18 Freese DK, Snover DC, Sharp HL, et al: Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features.
Hepatology 1991;13:882-91
- 19 Yousem SE, Burke CM, Billingham ME: Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart lung transplantation.
Hum Pathol 1985;16:911-23
- 20 Sibley RK, Sutherland DE: Pancreas transplantation. An immunohistologic and histopathologic examination of 100 grafts.
Am J Pathol 1987;128:151-70
- 21 Kosek JC, Hurley E, Lower RR: Histopathology of orthotopic canine cardiac homografts.
Lab Invest 1968;19:97-112
- 22 Pucci AM, Forbes RDC, Billingham ME: Pathologic features in long-term cardiac allografts.
J Heart Transplant 1990;9:339-45
- 23 Johnson DE; Gao SZ, Schroeder JS, et al: The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.
J Heart Transplant 1989;8:349-59
- 24 Kapadia SR, Nissen SE, Guetta V, et al: Development of transplant vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: a comparison by serial intravascular ultrasound imaging.
Circulation 1998;98:2672-78
- 25 Neish AS, Loh E, Schoen FJ: Myocardial changes in cardiac transplant-associated coronary arteriosclerosis: potential for timely diagnosis.
Coll Cardiol 1992;19:586-92
- 26 Jenkins JT, Boyle JJ, McKay IC, et al: Vascular remodeling in intramyocardial resistance vessels in hypertensive human cardiac transplant recipients.
Heart 1997;77:353-56
- 27 Clausell N, Butany J, Molossi S, et al: Abnormalities in intramyocardial arteries detected in cardiac transplant biopsy specimens and lack of correlation with abnormal intracoronary ultrasound or endothelial dysfunction in large epicardial coronary arteries.
J Am Coll Cardiol 1995;26:110-19
- 28 Winters GL, Schoen FJ: Graft arteriosclerosis-induced myocardial pathology in heart transplant recipients: predictive value of endomyocardial biopsy.
J Heart Lung Transplant 1997;16:985-93
- 29 Shi C, Lee WS, He Q, et al: Immunologic basis of transplant-associated arteriosclerosis.
Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:4051-56
- 30 Paul LC: Chronic rejection of organ allografts. Magnitude of the problem.
Transplant Proc 1993;25: 2024-2025
- 31 Weis M, von Scheidt W: Cardiac allograft vasculopathy. A review
Circulation 1997;96:2069-77
- 32 Hamano K, Ito H, Fujimura Y, et al: Changes in the morphology and components of the coronary arteries during the progression of coronary arteriosclerosis following cardiac transplantation in rats.
Cardiovasc Surg 1998;6:296-301
- 33 Sharples LD, Caine N, Mullins P: Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation. Rejection, infection, and coronary occlusive disease.
Transplantation 1991;52: 244-252

- 34 Valantine HA, Gao SZ, Menon SG, et al: Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study.
Circulation 1999;100:61-66
- 35 Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, et al: Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course.
J Am Coll Cardiol 1996;28:673-79
- 36 Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, et al: Cardiac allograft vasculopathy: current concepts.
Am Heart J 1995;129:791-99
- 37 Johnson MR: Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors.
J Heart Lung Transplant 1992;11:S124-32
- 38 Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, et al: Heart preservation for transplantation: principles and strategies.
Ann Thorac Surg 1999;68:1983-87
- 39 Tilney NL, Paz D, Ames J, et al: Ischemia-reperfusion injury.
Transplant Proc 2001;33:843-44
- 40 von Scheidt W: Cardiac allograft vasculopathy – problem and model.
Z Kardiol 2000;89: S 9, IX/2-5
- 41 Weis M, Pehlivanli S, von Scheidt W: Heart allograft endothelial cell dysfunction. Cause, course and consequences.
Z Kardiol 2000;89:S9, IX/58-62
- 42 Pober JS: Immunobiology of human vascular endothelium.
Immunol Res 1999;19:225-32
- 43 Labarrere CA, Nelson DR, Faulk WP: Endothelial activation and development of coronary artery disease in transplanted human hearts.
J Am Med Ass 1997;278:1169-75
- 44 Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, et al: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group.
J Heart Transplant 1990;9:587-93
- 45 Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.
Nature 1980;288:373-376
- 46 Moncada S, Radomski MW, Palmer RMJ: EDRF identification as nitric oxide and role in the control of vasculare tone and platelet function.
Biochem Pharmacol 1988; 37:2495-2501
- 47 Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al: Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction.
Circulation 2002;106:653-58
- 48 Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction.
Circulation 2000;101:948-54
- 49 Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, et al: Coronary vasomotor dysfunction in the cardiac allograft: impact of different immunosuppressive regimens.
J Cardiovasc Pharmacol 2000;36:776-84

- 50 Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, et al: Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1991;18:718-29
- 51 Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation.
Hypertension 1991;18:565-74
- 52 Koglin J, von Scheidt W: Isolated defect of adenosine-mediated coronary vasodilation: functional evidence for a new microangiopathic entity.
J Am Coll Cardiol 1997;30:103-08
- 53 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
- 54 Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al: Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death.
Circulation 2001;104:3091-96
- 55 Hollenberg SM, Tamburro P, Klein LW, et al: Discordant epicardial and microvascular endothelial responses in heart transplant recipients early after transplantation.
J Heart Lung Transplant 1998;17:487-94
- 56 Weis M, Pehlivanli S, von Scheidt W: Vasodilator response to nifedipine in human coronary arteries with endothelial dysfunction.
J Cardiovasc Pharmacol 2002;39:172-80
- 57 Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease.
Circulation 2000;101:1899-906
- 58 Anderson TJ, Meredith IT, Uehata A et al.: Functional significance of intimal thickening as detected by intravascular ultrasound early and late after cardiac transplantation.
Circulation 1993;88:1092-1100
- 59 Nishimura RA, Lerman A, Chesebro JH, et al: Epicardial vasomotor responses to acetylcholine are not predicted by coronary atherosclerosis as assessed by intracoronary ultrasound.
J Am Coll Cardiol 1995;26:41-49
- 60 Marti V, Romeo I, Aymat R, et al: Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation.
J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:1174-80
- 61 Davis SF, Yeung AC, Meredith I et al: Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary disease at 1 year posttransplant.
Circulation 1996; 93:457-62
- 62 Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, et al: Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy.
J Heart Lung Transplant 1995;14:632-39
- 63 Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al: Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation.
Circulation 1995;92:3445-52
- 64 König A, Theisen K, Klauss V: Intravascular ultrasound for assessment of coronary allograft vasculopathy.
Z Kardiol 2000;89:Suppl 9, IX/45-9

- 65 Klauss V, Ackermann K, Spes CH, et al: Coronary plaque morphologic characteristics early and late after heart transplantation: in vivo analysis with intravascular ultrasonography.
Am Heart J 1997;133:29-35
- 66 Balk AHMM, Simoons ML, vd Linden MJMM, et al: Coronary artery disease after heart transplantation: Timing of coronary arteriography.
J Heart Lung Transplant 1993;12:89-99
- 67 Young JB: Allograft vasculopathy. Diagnosing the nemesis of heart transplantation.
Circulation 1999;100:458-60
- 68 Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Current perspective on statins.
Circulation 2000;101:207-213
- 69 Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al: Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21:115-21
- 70 Bellosta S, Ferri N, Bernini F, et al: Non-lipid-related effects of statins.
Ann Med 2000;32:164-76
- 71 Davignon J, Laaksonen R: Low-density lipoprotein-independent effects of statins.
Curr Opin Lipidol 1999;10:543-59
- 72 Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM: Statins do more than just lower cholesterol.
Lancet 1996;348:1079-82
- 73 Laufs U, Marra D, Node K, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1).
J Biol Chem 1999;274:21926-31
- 74 Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture.
Circ Res 1998;83:490-500
- 75 Essig M, Nguyen G, Prie D, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins.
Circ Res 1998;83:683-90
- 76 Romano M, Diomede L, Sironi M, et al: Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins.
Lab Invest 2000;80:1095-100
- 77 Liu L, Moesner P, Kovach NL, et al: Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s).
J Biol Chem 1999;274:33334-40
- 78 Kwak B, Mulhaupt F, Veillard N, et al: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits IFN-gamma induced MHC class II expression in human vascular endothelial cells.
Swiss Med Wkly 2001;131:41-46
- 79 Palinsky W: Immunomodulation: a new role for statins?
Nat Med 2000;6:1311-12
- 80 Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al: Statins as a newly recognized type of immunomodulator.
Nat Med 2000;6:1399-403
- 81 Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, et al: Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors.
Am J Cardiol 1994;74:1042-46

- 82 Weis M, Pehlivanli S, Thiery J, et al: The role of simvastatin on coronary endothelial vasomotor response in humans (abstract).
Circulation 1999;100:1-622
- 83 Fyfe AI, Harper CM: HMG-CoA reductase inhibitors activated monocyte/macrophage surface expression of class I and II HLA molecules.
Circulation 1995;92:SI-498 (abstract)
- 84 Cutts JL, Bankhurst AD: Reversal of lovastatin-mediated inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-2.
J Cell Physiol 1990;145:244-52
- 85 Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al: Effects of pravastatin on outcome after cardiac transplantation.
N Engl J Med 1995;333:621-27
- 86 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience.
Circulation 2003;107:93-7
- 87 Meiser BM, Wenke K, Thiery J, et al: Simvastatin decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model
Transplant Proc 1993;25:2077-79
- 88 Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al: Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:247-51
- 89 Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation.
J Am Coll Cardiol 2001;38:814-18
- 90 Valantine HA: Role of lipids in allograft vascular disease: a multicenter study of intimal thickening detected by intravascular ultrasound.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S234-37
- 91 Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, et al: Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study.
J Am Coll Cardiol 1995;26:1537-44
- 92 Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial.
Circulation 1997;96:1398-1402
- 93 Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: The role of lipids and fibrinogen in coronary vasomotor dysfunction after cardiac transplantation (abstract).
J Am Coll Cardiol 1999;33:199A
- 94 Hartmann A, Weis M, Olbrich HG, et al: Endothelium-dependent and endothelium-independent vasomotion in large coronary arteries and in the microcirculation after cardiac transplantation.
Eur Heart J 1994;15:1486-93
- 95 Seiler C, Hess OM, Buechi M, et al : Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries.
Circulation 1993;88:2139-48
- 96 Fang JC, Kinlay S, Behrendt D, et al: Circulation Autoantibodies to oxidized LDL correlate with impaired coronary endothelial function after cardiac transplantation.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:2044-48

- 97 Chisolm GM, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview.
Free Radic Biol Med 2000;28:1815-26
- 98 Vergnani L, Hatric S, Ricci F, et al: Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability.
Circulation 2000;101:1261-66
- 99 Steinberg D: Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance.
J Biol Chem 1997;272:20963-66
- 100 Penn MS Chisolm GM: Oxidized lipoproteins, altered cell function and atherosclerosis.
Atherosclerosis 1994;108:S21-29
- 101 Williams A, Riise GC, Anderson BA, et al: Compromised antioxidant status and persistent oxidative stress in lung transplant recipients.
Free Radic Res 1999;30:383-93
- 102 Riise GC, Williams A, Kjellstrom C, et al: Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients is associated with increased neutrophil activity and decreased antioxidant status in lung.
Eur Respir J 1998;12:82-88
- 103 Kunsch C, Medford RM: Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature.
Circ Res 1999;85:753-66
- 104 Lentsch AB, Ward PA: Activation and regulation of NFκB during acute inflammation.
Clin Chem Lab Med. 1999;37:205-08
- 105 Hauptmann PJ, Davis SR, Miller L, et al: The role of nonimmune risk factors in the development and progression of graft arteriosclerosis: preliminary insights from a multicenter intravascular ultrasound study.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S238-42
- 106 Gulizia JM, Kandolf R, Kendall TJ, et al: Infrequency of cytomegalovirus genome in coronary arteriopathy of human heart allografts.
Am J Pathol 1995;147:461-75
- 107 Weill D: Role of cytomegalovirus in cardiac allograft vasculopathy.
Transpl Infect Dis 2001;3 S2:44-48
- 108 Kocher AA, Bonaros N, Dunkler D, et al: Long-term results of CMV hyperimmune globulin prophylaxis in 377 heart transplant recipients.
J Heart Lung Transplant 2003;22:250-57
- 109 Costanzo MR, Eisen HJ, Brown RN, et al: Are there specific risk factors for fatal allograft vasculopathy? An analysis of over 7,000 cardiac transplant patients.
J Heart Lung Transplant 2001;20:152
- 110 Koskinen PK, Kallio EA, Tikkanen, JM, et al: Cytomegalovirus infection and cardiac allograft vasculopathy.
Transpl Infect Dis 1999 ;1 :115-26
- 111 Weis M, Kledal TN, Lin KY, et al: Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis.
Circulation 2004;109:500-05
- 112 Day JD, Rayburn BK, Gaudin PB, et al: Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced endothelial cell injury.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S142-49
- 113 Walter DH, Haendeler J, Galle J, et al: Cyclosporin A inhibits apoptosis of human endothelial cells by preventing release of cytochrome C from mitochondria.
Circulation 1998;98:1153-57

- 114 Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB, et al: The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal.
J Heart Lung Transplant 1997;16:743-51
- 115 Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, et al: Heterogeneity of cardiac allograft vasculopathy: clinical insights from coronary angiography.
J Am Coll Cardiol 1997;29:1339-45
- 116 Valantine HA, Hunt S, Gamberg P, et al: Impact of cyclosporine dose on long-term outcome after heart transplantation.
Transplant Proc 1994;26:2710-12
- 117 Stapleton DD, Mehra MR, Dumas D, et al: Lipid-lowering therapy and long-term survival in heart transplantation.
Am J Cardiol 1997;80:802-05
- 118 Miller L, Kobashigawa J, Valantine H, et al: The impact of cyclosporine dose and level on the development and progression of allograft coronary disease.
J Heart Lung Transplant 1995;14:S227-34
- 119 Koskinen PK, Lemstrom KB, Hayry PJ: How cyclosporine modifies histological and molecular events in the vascular wall during chronic rejection of rat cardiac allografts.
Am J Pathol 1995;146:972-80
- 120 Batiuk TD, Pazderka F, Halloran PF: Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-treated patients.
Transplantation 1995;59:1400-04
- 121 Farzad MA, Bruce MM, Ismail L: Immunosuppression and transplant vascular disease: benefits and adverse effects.
Pharmacology & Therapeutics 2003;100:141-56
- 122 Waiser J, Dell K, Bohler T, et al: Cyclosporine A up-regulates the expression of TGF- β 1 and its receptors type I and type II in rat mesangial cells.
Nephrol Dial Transplant 2002;17:1568-77
- 123 Khanna AK, Hosenpud JS, Plummer MS, et al: Analysis of transforming growth factor- β and profibrogenic molecules in a rat cardiac allograft model treated with cyclosporine.
Transplantation 2002;73:1543-49
- 124 Wasowska BA, Zheng XX, Strom TB, et al: Adjunctive rapamycin and CsA treatment inhibits monocyte/macrophage associated cytokines/chemokines in sensitised cardiac graft recipients.
Transplantation 2001;71:1179-83
- 125 Loss M, Winkler M, Schneider A, et al: Influence of long-term cyclosporine or FK506 therapy on glucose and lipid metabolism in stable liver graft recipients.
Transplant Proc 1995;27:1136-39
- 126 Kahan BD: Cyclosporine.
N Engl J Med 1995;321:1725-38
- 127 Gonzalez-Santiago L, Lopez-Ongil S, Lamas S, et al: Imbalance in endothelial vasoactive factors as a possible cause of cyclosporin toxicity: a role for endothelin-converting enzyme.
J Lab Clin Med 2000;136:395-401
- 128 Mervaala E, Lassila M, Vaskonen T, et al: Effects of ACE inhibition on cyclosporine A-induced hypertension and nephrotoxicity in spontaneously hypertensive rats on a high-sodium diet.
Blood Press 1999;8:49-56
- 129 Kopp JB, Klotman PE: Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity.
J Am Soc Nephrol 1990;1:162-79

- 130 Rosenthal RA, Chukwuogo NA, Occasion VH, et al: Cyclosporine inhibits endothelial cell prostacyclin production.
J Surg Res 1989;46:593-96
- 131 Perico N, Ruggenenti P, Gaspari F, et al: Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation.
Transplantation 1992;54:56-60
- 132 Kon V, Sugiura M, Inagami T, et al: Role of Endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction.
Kidney Int 1990;37:1487-91
- 133 Takeda Y, Miyamori I, Wu P, et al: Effects of an Endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine-induced hypertension.
Hypertension 1995;26:932-36
- 134 Mennander A, Paavonen T, Hayry P: Cyclosporine-induced endothelialitis and accelerated arteriosclerosis in chronic allograft rejection.
Transplant Proc 1992;24:341
- 135 Qian Z, Hu W, Liu J, et al: Accelerated graft arteriosclerosis in cardiac transplants: complement activation promotes progression of lesions from medium to large arteries.
Transplantation 2001;72:900-06
- 136 Qian Z, Wasowska BA, Behrens E, et al: C6 produced by macrophages contributes to cardiac allograft rejection.
Am J Pathol 1999;155:1293-302
- 137 Brauer RB, Baldwin III WM, Ibrahim S, et al: The contribution of terminal complement components to acute and hyperacute allograft rejection in the rat.
Transplantation 1995;59:288-93
- 138 Pham SM, Kormos RL, Hattler BG, et al: A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results.
J Thorac Cardiovasc Surg 1996;11:764-72
- 139 Weis M, Wildhirt SM, Schulze C, et al: Impact of immunosuppression on coronary endothelial function after cardiac transplantation.
Transplant Proc 1998;30:871-72
- 140 Auch-Schweik W, Bossaller C, Goetze S, et al: Endothelial and vascular smooth muscle function after chronic treatment with cyclosporin A.
J Cardiovasc Pharmacol 1993;21:435-7
- 141 Khalil A, Carrier M, Latour JG, et al: Cyclosporine A-induced coronary artery vasoconstriction through myogenic and endothelium dependent mechanisms.
Circulation 1996;94:II-308-11
- 142 O'Neil GS, Chester AH, Kushwahan S, et al: Cyclosporine treatment does not impair the release of nitric oxide in human coronary arteries.
Br Heart J 1991;66:212-6
- 143 Stroes ES, Lüscher TF, de Groot FG, et al: Cyclosporine A increases nitric oxide activity in vivo.
Hypertension 1997;29:570-5
- 144 Lang CC, Beniaminovitz A, Edwards N, et al: Morbidity and mortality in diabetic patients following cardiac transplantation.
J Heart Lung Transplant 2003;22:244-49
- 145 Czerny M, Sahin V, Fasching P, et al: The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival.
Diabetologia 2002;45:1498-508

- 146 Valantine H, Rickenbacher P, Kemna M, et al: Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation* 2001;103:2144-52
- 147 Madson JC, Fallon JT, Vitiello D, et al: Cardiac allograft vasculopathy in partially inbred miniswine. *Circulation* 1994;90:1070 (abstract).
- 148 Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, et al: Coronary artery disease in cardiac allografts: association with arteriolar endothelial HLA-DR and ICAM-1 antigens. *Transplant Proc* 1995;27:1939-40
- 149 Rose ML: Role of antibodies in transplant-associated cardiac allograft vasculopathy. *Z Kardiol.* 2000;89:S 9:IX/11-15
- 150 Hornick P, Smith J, Pomerance A, et al: Influence of acute rejection episodes, HLA matching, and donor/recipient phenotype on the development of 'early' transplant-associated coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:S II-148-53
- 151 Opelz G, Wujciak T: The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med* 1994;330:816-19
- 152 Smith JD, Rose ML, Pomerance A, et al: Reduction of cellular rejection and increase in longer-term survival after heart transplantation after HLA-DR matching. *Lancet* 1995;346:1318-22
- 153 Blanche C, Kamlot A, Blanche DA, et al: Heart transplantation with donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:810-15
- 154 Hruban RH, Gaudin PB, Hutchins GM: Cardiac transplant arteriopathy. *Am J Surg Pathol* 1995;19:728-30
- 155 Gaudin PB, Rayburn BK, Hutchins GM, et al: Peritransplant injury to the myocardium associated with the development of accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients. *Am J Surg Pathol* 1994;18:338-46
- 156 Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, et al: Expression of major histocompatibility antigens and; vascular adhesion molecules on human cardiac allografts preserved in University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:1044-52
- 157 Land W, Messmer K: The impact of ischemic/reperfusion injury on specific and non-specific early and late chronic events after organ transplantation. *Transplant Rev* 1996;10:108-27
- 158 Katusic ZS: Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med* 1996;20:443-48
- 159 Hashimoto Y, Itoh K, Nishida K, et al : Rapid superoxide production by endothelial cells and their injury upon reperfusion. *J Surg Res* 1994;57:693-97
- 160 Baldwin MW III, Pruitt SK, Brauer RB, et al: Complement in organ transplantation: contributions to inflammation, injury and rejection. *Transplant* 1995;59:797-08
- 161 Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al: Soluble human complement receptor type 1: *in vivo* inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990;249:146-51

- 162 Hruban RH, Beschorner WE, Baumgartner WA, et al: Accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients is associated with a T-lymphocyte-mediated endothelialitis.
Am J Pathol 1990;137:871-82
- 163 Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, et al: An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy.
Am J Cardiol 1995;75:853-54
- 164 Hornig B, Kohler C, Drexler H: Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans.
Circulation 1997;95:1115-18
- 165 Antony I, Lerebours G, Nitenberg A: Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients.
Circulation 1996;94:3115-22
- 166 Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND study.
Circulation 1996;94:258-65
- 167 Wildhirt SM, Weis M, Schulze C, et al: Coronary flow reserve and nitric oxide synthases after cardiac transplantation in humans.
Eu J Cardiothoracic Surgery 2001;19:840-47
- 168 von Scheidt W, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: Coronary flow and diameter increase and immediate epicardial endothelial dysfunction improvement by quinaprilat intracoronarily in heart transplant recipients.
J Am Coll Cardiol 2000;35:238A (abstract)
- 169 Frielingsdorf J, Seiler C, Kaufmann P, et al: Normalization of abnormal coronary vasomotion by calcium antagonists in patients with hypertension.
Circulation 1996;93:1380-7
- 170 Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, et al: Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans: reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor.
Circulation 1991 Feb;83(2):469-75
- 171 Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al: A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients.
New Engl J Med 1993;328:164-170
- 172 Weis M: Cardiac allograft vasculopathy: prevention and treatment options.
Transplant Proc 2002;34:1847-49
- 173 Berkels R, Bertsch A, Breitenbach T, et al: The Calcium modulator nifedipine exerts its antiaggregatory property via a nitric oxide mediated process.
Thromb Haemost 1994;72:309-12
- 174 Fleckenstein Gruen G, Thimm F, Czirfuzs A, et al: Experimental vasoprotection by calcium antagonists against calcium-mediated arteriosclerotic alterations.
J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:S75-84
- 175 Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W: Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine.
Lancet 1990;335:1109-13
- 176 Ritz MA, Lüscher TF, Bühler FR: Different potency of endothelium derived relaxing factors against thromboxane and endothelin-1 in coronary arteries: comparison with nitrovasodilator and calcium antagonists.
Coron Artery Dis 1992;2:1001-08

- 177 Ding Y, Vaziri ND: Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression.
J Pharmacol Exp Ther 2000;292:606-09
- 178 Berkels R, Egink G, Marsen TA, et al: Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms.
Hypertension 2001;37:240-45
- 179 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist: treatment in essential hypertension.
Hypertension 2001;37:943-48
- 180 Mak IT, Boehme P, Weglicki WB: Antioxidant effects of calcium channel blockers against free radical injury in endothelial cells: correlation of protection with preservation of glutathione levels.
Circ Res 1992;70:1099-103
- 181 Weis M, Hartmann A, Olbrich HG, et al: Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients.
Transplant 1998;65:103-08
- 182 Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al: Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects.
Circulation 1997;96:3390-95
- 183 von Scheidt W, Ziegler U, Kemkes BM, et al: Heart transplantation: hemodynamics over a five-year period.
J Heart Lung Transplant 1991;10:342-50
- 184 Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, et al: Impact of proximal and mid-vessel discrete coronary artery stenosis on survival after heart transplantation.
J Heart Lung Transplant 1992;11:892-901
- 185 Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, et al: Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post-heart-transplant cardiac allograft vasculopathy.
Transplant 2003;76:679-82
- 186 Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, et al: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Introduction to the twentieth annual reports – 2003.
J Heart Lung Transplant 2003;22:610-15

Ehrenwörtliche Erklärung

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

„Prognostische Bedeutung der koronaren Endotheldysfunktion und der Intimahyperplasie im Langzeitverlauf nach 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.

Nürnberg, den 01.04.2004

Marion Kübrich

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Lebenspartner Udo Adler, der mich immer wieder motiviert und bei guter Laune gehalten hat.

Weiterhin danke ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Michael Weis für seine Geduld und konstruktive Kritik bei der Verwirklichung der vorliegenden Arbeit und die – nicht selbstverständliche - ständige Ansprechbarkeit.

Vielen Dank auch an meine „Mitdoktorandin“ Paraskevi Petrakopoulou für all die „großen“ und „kleinen“ Hilfen, die mir die Vollendung dieser Arbeit erleichtert haben.

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. Besonderer Dank geht an Frau Schüpferling und Frau Raps von der Transplantations-Ambulanz für die freundliche Aufnahme.

Vielen Dank auch an Herrn Crispin (IBE Großhadern) für die Hilfestellung bei zahllosen Computerproblemen.

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

Name, Anschrift
Marion Kübrich
Berckhauserstr. 5
90409 Nürnberg

Telefon (0911) 3070596
E-Mail MKuebrich@gmx.de
Geburtsdatum 19.02.1968
Geburtsort Kronach

Schulbildung

1974-1978 Grundschule, Nordhalben
1978-1984 Gymnasium, Kronach
07/84 Mittlere Reife
1993-1996 Abiturvorbereitung, Fernstudium (AKAD)
06/96 Abitur
03/97-05/03 Medizinstudium, LMU München
05/03 3. Staatsexamen

Aus-, Fort- und Weiterbildung

04/85 – 03/88 Ausbildung Fachkrankenpflege, Krankenhaus Kronach
Seit 03/88 Fachkrankenschwester
12/90 – 12/92 Fachweiterbildung OP-Pflege, KH München-Schwabing
Seit 12/92 Fachkrankenschwester für den Operationsdienst (DKG)
04/94 – 05/94 Fortbildung Praxisanleitung

Berufliche Tätigkeit

09/84 – 03/85 Praktikum, Krankenhaus Kronach
04/88 – 09/88 Krankenhaus Kulmbach, Viszeralchirurgie
10/88 – 12/01 Krankenhaus München-Schwabing, Zentral-OP
01/93 – 01/96 Praxisanleitung Gefäßchirurgie
02/96 – 08/96 Stellvertretende Bereichsleitung Viszeral-, Gefäß- u.
Neurochirurgie

Praxistätigkeiten

Famulaturen in der Unfall- und Gefäßchirurgie,
Gynäkologie / Geburtshilfe
Anästhesie, Allgemeinmedizin;
04/02-08/02 1. PJ-Tertial, Chirurgie, Klinikum Grosshadern, München
08/02-11/02 2. PJ-Tertial, Orthopädie, Kantonsspital St. Gallen
11/02-03/03 3. PJ-Tertial, Innere Medizin, KH München-Schwabing

Berufliche Tätigkeit

seit 01.10.03 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Orthopädie
Kliniken Dr. Erler, Nürnberg

Nürnberg, den 01.04.2004