

Herztransplantation

– was bedeutet das?

I. Herztransplantation von Dr. med. Achim Koch und Prof. Dr. med. Falk-Udo Sack

1. Historie

Am Anfang der geschichtlichen Entwicklung der Organtransplantationen steht die Entdeckung des Blutgruppensystems 1900 durch Landsteiner. Im Jahre 1905 berichteten Carrel und Guthrie in Chicago über die ersten heterotopen Herztransplantationen am Hund. Die längste Überlebenszeit der Transplantate betrug damals etwa 2 Stunden. In den 40er Jahren begann Demikhov in Russland ebenfalls im Hundemodell mit Experimenten zur orthotopen Herztransplantation. Er erreichte dabei noch ohne Herz – Lungen – Maschine Überlebensraten bis zu 15 Stunden.

Die wesentlichen experimentellen Vorarbeiten zur klinischen Herztransplantation wurden ab den späten 50er Jahren durch Lower und Shumway in Stanford geleistet. Mit verbesserter Myokardprotektion und Immunsuppression konnten Überlebensraten der Transplantate bis zu 250 Tagen erreicht werden. (Lower 1960)

Einen ersten, leider erfolglosen Versuch einer klinischen Herztransplantation unternahm 1964 James Hardy bei einem 68 jährigen Patienten im kardiogenen Schock. Aus moralischen Gründen unterblieb damals die Organentnahme bei einem irreversibel hirnverletzten Organspender und das Herz eines Schimpansen wurde implantiert. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation konnte jedoch kein ausreichender Kreislauf erzielt werden.

Die erste erfolgreiche klinische Herztransplantation unternahm dann 1967 Christian Barnard in Kapstadt. Aufgrund der noch nicht formulierten Hirntodkriterien erfolgte die Organentnahme erst nach 5 minütigen Herzstillstand des Organspenders. Der Empfänger überlebte den Eingriff unter Immunsuppression mit Azathioprin und Kortikosteroiden für 18 Tage. In der Folge wurden dann weltweit bis Ende 1968 102 Herztransplantationen an 17 Zentren durchgeführt. Vor allem aufgrund einer noch problematischen Immunsuppression auf Steroidbasis waren die Überlebensraten mit im Mittel 29 Tagen jedoch enttäuschend und an den meisten Zentren wurden die Transplantationsprogramme wieder eingestellt. In Deutschland wurden die ersten Herztransplantationen 1969 in München und Berlin vorgenommen. (Barnard 1967)

In den folgenden 10 Jahren wurde die konsequente Weiterentwicklung bis zum erneuten breiten klinischen Einsatz der Herztransplantation im wesentlichen von der Shumway – Arbeitsgruppe in Stanford geleistet. Anfang der 80er Jahre wurden erneut weltweit Herztransplantationsprogramme initiiert, die besonders nach Einführung des Cyclosporin A deutlich verbesserte Ergebnisse zeigten. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Abstoßungsepisoden wurde erleichtert durch die Einführung regelmäßiger transvenöser Endomyokardbiopsien durch Caves und deren systematische histologische Klassifikation durch Magret Billingham. (Billingham 1990)

Eine effektivere Organspende wurde durch Definition des Hirntodes als Todeszeitpunkt 1968 erreicht. Die zunehmende Verbesserung der Myokardprotektion ermöglichte ab 1976 die Herzentnahme in weit entfernten Spenderkrankenhäusern und den Langstreckentransport mit dem Flugzeug.

Die Verbesserung der Transportlogistik bewirkte weltweit einen Anstieg der Transplantationsfrequenz und seit 1990 werden etwa 4000 Herztransplantationen jährlich durchgeführt. In Deutschland bieten derzeit zirka 20 Zentren das Verfahren an und erreichen etwa 370 Herztransplantationen pro Jahr. (Hosenpud 2001)

2. Indikation

Aufgrund der nur sehr begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen sowie der zu erwartenden Langzeitfolgen für den Patienten muss die Indikation zur Herztransplantation stets äußerst streng gestellt werden.

Daher ist die Indikation nur bei den Patienten im Terminalstadium (funktionell NYHA IV) einer Herzmuskelerkrankung oder Herzrhythmusstörung gegeben, die weder durch einen medikamentösen Therapieansatz noch durch einen Organerhaltenden herzchirurgischen Eingriff effektiv zu behandeln ist. Dabei darf das Risiko der Herztransplantation das individuelle Risiko der Grunderkrankung nicht übersteigen. Die voraussichtliche 1-Jahresüberlebensrate sollte dabei um oder unter 50 % liegen. Das Fortbestehen der Indikation muss während der Wartezeit in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Die von der International Society for Heart and Lung Transplantation vorgeschlagenen Indikationskonstellationen sind in Tabelle 1, die wichtigsten absoluten und relativen Kontraindikationen in Tabelle 2 aufgelistet.

Ein dauerhaft erhöhter Lungengefäß-Widerstand ist aufgrund des drohenden perioperativen Rechtsherzversagens des hieran nicht adaptierten Spenderorgans als wichtigste Kontraindikation anzusehen. Bei mäßiggradiger pulmonaler Widerstandserhöhung sollte die Reversibilität während der Wartezeit in regelmäßigen Abständen getestet werden. (Deng 1996, Loebe 1992)

Tabelle 1: Indikationen zur Herztransplantation (Stevenson 1996)

- I. Akzeptiert
 - Max. $VO_2 < 10$ ml/ kg/ min mit Erreichen der anaeroben Schwelle
 - Therapierefraktäre Angina pectoris/ Ischämie ohne Revaskularisationsoption
 - Therapierefraktäre ventrikuläre Arrhythmien
- II. Wahrscheinlich
 - Max. $VO_2 < 14$ ml/ kg/ min und erheblich eingeschränkte Aktivitätseinschränkung
 - Rezidivierende instabile Angina pectoris ohne Revaskularisationsoption
 - Instabile Flüssigkeitsbilanz und Nierenfunktion trotz guter Compliance
- III. Inadäquat
 - LV – EF < 20 %
 - Anamnestisch NYHA III – IV
 - Anamnese mit ventrikulären VT

Max. $VO_2 > 15$ ml/ kg/ min ohne andere Indikationen

Tabelle 2: Absolute und relative Kontraindikationen zur Herztransplantation

- I. Absolute Kontraindikationen
 - Pulmonale Hypertonie > 6 Wood – Einheiten ohne Reversibilität
 - Chronische Infektionen
 - Akute Gastro – Intestinale Blutungen
 - Maligne Neoplasien ohne rezidivfreies Intervall
 - Leberinsuffizienz
 - Fehlende Patientencompliance
- II. Relative Kontraindikationen
 - Niereninsuffizienz
 - Ausgeprägte Osteoporose
 - Alter

2.1.Konservative Herzinsuffizienztherapie

Bis zur Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans gilt es die Herzinsuffizienz mittels medikamentöser Therapie optimal zu behandeln. Neben der kausalen Therapie der Grunderkrankung – soweit möglich – sollten Allgemeinmaßnahmen wie körperlicher Schonung, Kochsalz- und Trinkmengenrestriktion eingehalten werden. Während der günstige Effekt von ACE-Hemmern schon seit längerem bekannt ist, belegen neuere Studien positive Einflüsse des Betarezeptorenblockers insbesondere auf die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz. Weiterhin führt die Kombination mit Digitalis und Diuretika zu einer Minderung des klinischen Schweregrades und längerfristiger Stabilisierung der Hämodynamik. Ergänzend zur Hemmung der Aldosteronproduktion durch ACE-Hemmer wirkt Spironolacton als Aldosteronantagonist. Bei Vorliegen von Vorhofflimmern ist aufgrund der Thrombemboliegefahr eine Antikoagulation erforderlich. Der Einsatz von Antiarrhythmika, z. B. Amiodaron sollte bei Kammertachykardien ebenso wie die Implantation eines AICD individuell erwogen werden. (Consensus trial study group 1987)

3.Organspender

Der Einsatz der Herztransplantation ist durch die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorganes beschränkt. Die Anzahl der Empfänger auf der Warteliste steht nach wie vor in krassem Missverhältnis zu den angebotenen Organen. Zur Verbesserung der Spendebereitschaft in der Bevölkerung muss daher das Thema Organspende mit der erforderlichen Sensibilität und Transparenz behandelt werden.

Der Hirntod des Organspenders ist die unabdingbare Voraussetzung für die Möglichkeit einer Organentnahme. Die Hirntodfeststellung erfolgt dabei durch zwei unabhängige Ärzte, bevorzugt Neurologen, nach den Kriterien des dissoziierten Hirntodes des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer:“ Der Hirntod wird definiert als Zustand des irreversiblen Erlöschenseins der Gesamtfunktionen des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstammes, bei einer durch kontrollierte Beatmung noch Aufrechterhaltenen Herz-Kreis-Lauffunktion. Der Hirntod ist der Tod des Menschen.“. Bei der Hirntodfeststellung darf kein Arzt des Transplantationsteams beteiligt sein. (Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer 1997)

Darüber hinaus muss entweder eine zu Lebzeiten des Verstorbenen verfasste schriftliche Erklärung, oder die Zustimmung des nächsten Angehörigen, bei dieser den mutmaßlich letzten Willen zu beachten hat, vorliegen. Der Leichnam kann auch durch die Staatsanwaltschaft zur Organspende freigegeben werden.

Nach Abschluss der Hirntoddiagnostik werden Organspender im Alter von wenigen Tagen bis zur Altersgrenze von etwa 60 Jahren unter dem Kriterium der Tumor- und Sepsisfreiheit akzeptiert. Weiterhin ist zu fordern, dass weder die Anamnese der nächsten Angehörigen noch die apparativ erhobenen Befunde (EKG, Echokardiographie) Hinweise auf das Vorliegen einer Herzerkrankung liefern. Sofern zeitlich und örtlich möglich sollte bei Spendern über 50 Jahren eine koronare Herzerkrankung durch Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Andernfalls hat eine genaue Inspektion der Koronararterien durch einen erfahrenen Herzchirurgen im Rahmen der Explantation zu erfolgen. Bei Vorliegen eines Thoraxtraumas sollte auch nach Hinweisen auf eine Herzkontusion gesucht werden. Eine ausreichende Funktion des Spenderorgans ist bei Vorliegen einer stabilen Hämodynamik gegeben. Die Differenz von Körpergröße und –gewicht zwischen Spender und Empfänger sollte 20 % nicht überschreiten. (O`Connell 1992)

Aufgrund der Gefahr eines frühzeitigen Transplantatversagens oder Infektionsübertragung bestehen folgenden absolute Kontraindikationen: früherer Myokardinfarkt, diffuse koronare Herzkrankheit, hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, therapierefraktäre ventrikuläre Rhythmusstörungen, längerfristige Hypoxämie, CO–Intoxikation, positive HIV,

Hepatitis B oder C Serologie, prolongierte Hypotonie oder Reanimation. Eine maligne ZNS - Neoplasie stellt derzeit keine Kontraindikation dar. Bei Vorliegen von Glykosid – Speicherkrankheiten des Spenders kann in Einzelfällen das Organ akzeptiert werden. (Sebening 1995, Shivalkar 1993)

Die Organisation von Organentnahmen in entfernten Spenderkrankenhäusern macht eine abgestimmte Transportlogistik erforderlich. Die Verfügbarkeit von Transportmitteln ist häufig durch Zeitpunkt oder Wetterverhältnisse limitiert. Unter dem Gesichtspunkt minimaler Ischämiezeiten bestimmen auch Kostenaspekte die Wahl geeigneter Transportmittel. Bei entfernten Spenderkrankenhäusern und erwartungsgemäß langer Ischämiezeit wird die Akzeptanz grenzwertiger Spenderorgane durch die hohen Transportkosten für Flugzeug- oder Hubschraubertransporte beeinflusst. Im Falle kurzer Ischämiezeit und kostengünstigem KFZ – Transport sollte jedoch unter dem Gesichtspunkt der optimalen Organnutzung in jedem Fall die Evaluation durch ein Entnahmeteam erfolgen.

Selbstverständlich muss die Blutgruppenverträglichkeit von Spender und Empfänger im ABO – System gegeben sein. Zur Herztransplantation kann auf Grund der kurzen Zeitspanne zwischen Ex- und Implantation keine Histokompatibilitätstestung im HLA – System erfolgen.

4.Organkonservierung/ Perfusionslösungen

Aufgrund des sehr hohen Energiebedarfs des Myokards liegt die Überlebenszeit bei normothermem Herzstillstand nur bei 1 - 5 min, daher wird von einer effektiven Myokardprotektion gefordert, einen sicheren Schutz gegen die Auswirkungen totaler kardialer Ischämie zu bieten. Ziel ist eine komplette und dauerhafte Erholung sämtlicher durch Ischämie alterierter Funktionen.(Hagl 1987) Von praktischer Bedeutung sind für die Kardioprotektion folgende drei Faktoren bei deren Kombination sich die protektiven Effekte multiplizieren:

Prämedikation

Es konnte gezeigt werden, daß eine Prämedikation mit α - und β -sympatholytischen Substanzen in Kombination mit Kalzium-Antagonisten die Ischämie-Toleranz um den Faktor 2 zu verlängern in der Lage ist. Dieser protektive Faktor ist temperaturunabhängig, geht also bei Erwärmung nicht verloren und kann auch nicht durch wiederholte Gaben kardioplegischer Lösungen ausgewaschen werden.

Hypothermie

Die nur kurze Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Myokards kann durch Temperaturenniedrigung deutlich verlängert werden. Senkt man die Temperatur um 10°C, so verlängert sich die Überlebenszeit auf 6 - 8 min, die praktische Wiederbelebungszeit auf 20 - 30 min, d.h. sie verdoppelt sich ungefähr. Bei Senkung der Temperatur um 30°C verlängert sich die Zeit um den Faktor 7. Entscheidend für die Protektion ist aber aufgrund regionaler Inhomogenitäten das Areal mit der höchsten Temperatur. Der Schutz durch Hypothermie verläuft nicht linear, hohe Temperaturen verkürzen die Ischämietoleranz ausgeprägter als niedrige Temperaturen sie verlängern.

Kardioplegie

Eine wichtige Voraussetzung für die Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ist die verlässliche Unterdrückung elektrischer und mechanischer Aktivität im kontraktile Gewebe und auch im spezifischen Reizleitungssystem. Neben der Herbeiführung eines reversiblen Herzstillstandes muß eine kardioplegische Lösung gleichzeitig auch kardioprotektiv wirksam sein (Jynge 1980).

Die von uns verwendete Bretschneider Kardioplegie-Lösung mit intrazellulärer Zusammensetzung (HTK) führt einen Herzstillstand durch Natriumentzug und nominelle Kalziumfreiheit herbei, durch Zugabe der Aminosäure Histidin wird zusätzlich der Extrazellulärraum als Puffer genutzt und der hypothermie bedingten Zellschwellung entgegengewirkt. (Preusse 1993)

5.Operationstechnik

5.1.Spenderoperation

Die Explantation des Spenderherzens erfolgt in der Regel im Rahmen einer Multiorganentnahme in enger Kooperation mit anderen Entnahmeteams.

Oft besteht schon während der Präparation der Bauchorgane die Möglichkeit zur kurzen manuellen Inspektion des Spenderherzens, sodass frühzeitig über die Akzeptanz entschieden werden kann und eine optimale Zeitabstimmung der Empfängeroperation ermöglicht wird. Erfolgt die Entscheidung erst nach Exzision des Organs besteht bei kurzen Transportzeiten die Gefahr einer vermeidbar langen Ischämiezeit durch nicht abgeschlossene Präparation beim Empfänger (insbesondere bei Reoperationen).

Der operative Zugang zur Herzentnahme erfolgt über eine mediane Sternotomie. Nach großzügiger Inzision des Perikards, werden die Perikardränder hochgenäht. Am schlagenden Herzen können nun das Kontraktionsmuster, die Myokarddickenzunahme, das Vorhandensein eines Klappenitiums und der Zustand der Koronararterien beurteilt werden. Die Aorta und die obere Hohlvene werden über ein Bändchen angeschlossen. Eine Kardioplegiekanüle wird in die Aorta ascendens eingebracht. Die systemische Heparinisierung (300 i.E./ kg KG) erfolgt nach Absprache mit dem Bauchchirurgen. Mit der Kanülierung oder dem Unterbinden von Abdominal - Gefäßen sollte wegen möglicher Kreislaufinstabilität bis zum Abschluß der Herzpräparation abgewartet werden. Die protektive Perfusion aller zu entnehmender Organe kann dann zeitgleich mit dem Unterbinden der Aorta stattfinden. Nach Abklemmen der Aorta ascendens wird das Herz mit 2 bis 3 Liter 4 °C – kalter Kardioplegie (z.B. HTK® - Lösung nach Bretschneider) perfundiert. Gleichzeitig erfolgt eine externe topische Kühlung mit Kochsalzlösung. Anschließend erfolgt das Absetzen und die Entnahme des Herzens. Bei der Entnahme wird darauf geachtet, dass eine total orthotope Implantation möglich ist. Das Organ wird zur Aufbewahrung in 3-fach sterile Beutel verpackt und in einer stabilen eisgefüllten Kühlbox transportiert. Dieses Transportregime erlaubt Ischämiezeiten bis zu 5 Stunden.

Im Fall eines ungeeigneten Spenderorgans erfolgt bei makroskopisch intakter Aorten und Pulmonalklappe der Versand zu Eurotransplant in Leiden die die Explantation zur Homograft – Gewinnung.

5.2.Empfängeroperation

Der Erfolg einer Herztransplantation wird entscheidend von einer optimalen zeitlichen Koordination der Organentnahme und der Empfängeroperation mitbestimmt. Unmittelbar nach Akzeptanz des Organs informiert der transplantierenden Herzchirurgen den Anästhesisten, die Operationspflegekräfte und den Kardiotechniker über die zeitliche Planung und die operative Vorgehensweise. Ziel ist bis zum Eintreffen des Spenderorganes den Empfängersitus dargestellt zu haben und jederzeit die extrakorporale Zirkulation einleiten zu können. Ein nicht kardial voroperierter Patient wird in üblicher Weise im Bereich der Aorta ascendens aortal kanüliert. Steht die Herztransplantation bei einem voroperierten Patienten an, bevorzugen wir eine prophylaktische Freilegung der Leistengefäße um einen inguinalen Anschluß der Herz – Lungen – Maschine zu ermöglichen. In beiden Fällen erfolgt nach Darstellung die selektive venöse Kanülierung der beiden Hohlvenen. Die beiden Kanülierungsstellen sollen die Bildung ausreichend großer Gewebemanschetten für die cavalen Anastomosen ermöglichen.

5.2.1. Orthotope Herztransplantation

Die klassische von Lower und Shumway 1960 erstmals beschriebene Implantationstechnik ist heute noch weit verbreitet. Einzuwenden sind jedoch Berichte über das Auftreten relevanter

AV – Klappeninsuffizienzen, Arrhythmien und thrombembolischer Komplikationen. Wir bevorzugen daher die von Dreyfuss 1991 eingeführte bicaval – bipulmonalvenöse Implantationstechnik. Unter dem Aspekt der Implantationsdauer bestehen zwischen den Techniken keine relevanten Unterschiede.

Zur Exzision des Empfängerherzens erfolgt zunächst das Absetzen des rechten Vorhofs jeweils etwa 1 cm von der Einmündung der Hohlvenen entfernt. Nun wird der linke Vorhof unter Zurücklassung der Hinterwand reseziert und das Herz nach Durchtrennung der Aorta ascendens und Pulmonalis unter Schonung der Taschenklappen entfernt. Morphologisch intakte Klappen werden zur Homograftgewinnung versandt.

Die Einmündungen der oberen und unteren Hohlvene, sowie die beiden Pulmonalvenenfächer werden nun zu trompetenförmigen Manschetten von etwa 3 cm Durchmesser zurechtgetrimmt.

Die Implantation beginnt mit der linken Pulmonalvenenanastomose, gefolgt von der rechten. Diese Anastomosen werden in fortlaufender Nahttechnik mit monofilem Nahtmaterial ausgeführt, da hier eine spätere Blutstillung eventuell sehr schwierig ist muss besonders sorgfältig gearbeitet werden.

Fortgesetzt wird die Implantation mit der unteren und anschließend oberen Hohlvenenanastomose. Insbesondere bei deutlicher Herzvergrößerung kann die zur Verfügung stehende Länge der Spenderhohlvenen nur sehr knapp bemessen sein und bei der Exzision des Empfängerherzens sollte auf eine ausreichende Manschette geachtet werden. Den Abschluß bilden die Pulmonalarterien- und die Aorten Anastomose. Vor Fertigstellung der Pulmonalarterienanastomose wird das rechte Herz entlüftet. Die Entlüftung des linken Herzens erfolgt über eine Stichinzision im Bereich der Spender - Aorta ascendens und über Punktion der Ventrikelsspitze.

Abbildung 1 und 2:

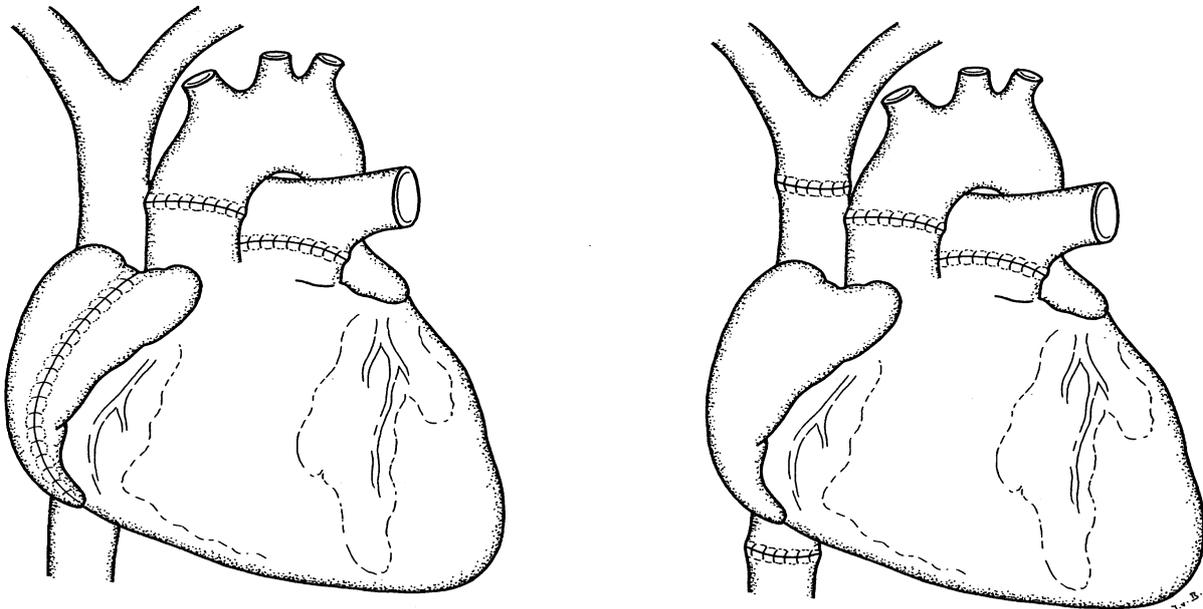


Abbildung 1: links: Technik nach Lower und Shumway; rechts: bicaval-bipulmonalvenöse Implantationstechnik

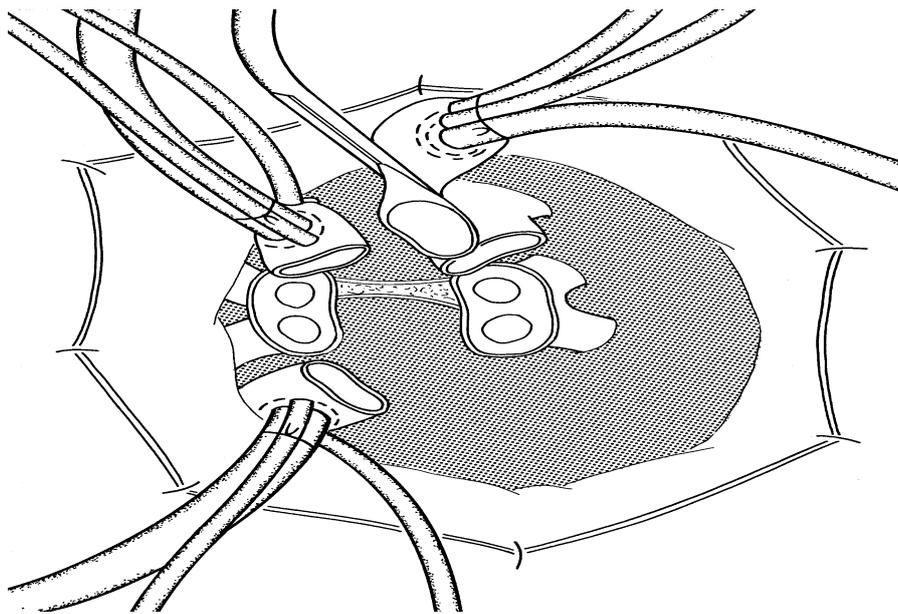


Abbildung 2: Situs bicaval-bipulmonalvenöse Implantationstechnik

Je nach Ischämiedauer erfolgt eine postischämische Reperfusion von mindestens 45 Minuten bis zu etwa 1/3 der Gesamtischämie. Vor Abgang von der Herz – Lungen – Maschine werden epikardiale Schrittmacherelektroden plaziert um eine AV – sequentielle Stimulation zu ermöglichen. Zum schrittweisen Entwöhnen von der extrakorporalen Zirkulation ist in der Regel die Gabe inotropiefördernder Substanzen erforderlich.

Die Entwöhnung von der EKZ stellt für das an erhöhte pulmonalarterielle Drücke nicht adaptierte Spenderherz eine deutliche hämodynamische Belastung dar. Perioperativ gefährdet ein akutes Rechtsherzversagen den Patienten. Wir setzen daher bei entsprechender Rechtsherzbelastung großzügig inhalatives NO (5 – 50 ppm) ein.

Die optimale Herzfrequenz liegt bei etwa 100 – 120/ min, erreicht werden kann diese durch chronotrope Katecholaminwirkung oder Schrittmacherstimulation.

Unter Umständen ist nach Beendigung der EKZ aufgrund der präoperativen Antikoagulation und Verwachsung bei Zweiteingriffen eine aufwendige Blutstillung erforderlich. Die Antagonisierung der Heparinwirkung erfolgt mit Protamin in üblicher Weise, Blutverluste werden mit Erythrozytenkonzentraten ersetzt. Bei präoperativ antikoagulierten Patienten kommen Plasma- und Thrombozytenkonzentrate, sowie Gerinnungsfaktoren zum Einsatz.

Nach Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse beendet der Verschluss der Sternotomie mit Drahtcerclagen den Eingriff. Zur Verlegung auf die Intensivstation begleiten der Anästhesist und der Herzchirurg den Patienten. (Dammenhayn 1991, Hetzer 1990)

6. Ergebnisse/ Prognose

Das Registry der International Society for Heart and Lung Transplantation gibt derzeit eine mittlere Überlebensrate für das erste Jahr nach Herztransplantation mit 79 % an. Nach fünf Jahren leben noch etwa 65 % der Patienten. Als Risikofaktoren für das Ein – Jahres – Überleben konnten der präoperative Empfängerstatus, das Alter und weibliches Geschlecht identifiziert werden. Während in der Frühphase Abstoßungen und Infektionen das Überleben beeinflussen, nehmen in der späteren Phase besonders die Transplantatvaskulopathie und Malignome als Todesursachen zu. (Hosenpud 2001)

Herztransplantierte profitieren nicht nur in Bezug auf die Lebenserwartung überdurchschnittlich durch den Eingriff, die überwiegende Mehrzahl von ihnen empfindet auch trotz lebenslanger Medikamenteneinnahme und häufigen Kontrolluntersuchungen, einen erheblichen Zuwachs an Lebensqualität. Im Prinzip kann auch wieder eine Berufstätigkeit aufgenommen werden. (Aziz 2001)

7. Nachbehandlung

1. Intensivstation

Die intensivmedizinische Nachbehandlung herztransplantierte Patienten erfolgt nach den allgemein für Herzoperierte geltenden Prinzipien hinzu kommen jedoch noch 2 Aspekte:

1. Immunsuppression
2. Isolierung

Aus hygienischen Gründen erfolgt die postoperative Behandlung in einem separaten Doppelzimmer. Vor Betreten des Zimmers ist eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen und Haube, Mundschutz und Überkittel anzulegen. Ärztliche und pflegerische Maßnahmen erfolgen nur unter peinlichster Beachtung der Asepsis. Kathetereinstichstellen, Wunddrainagen und Wunden werden täglich steril verbunden. Die Patienten werden in hygienischen Maßnahmen geschult.

Die Phase der Respiratorbeatmung sollte möglichst kurz gehalten und eine zügige Extubation angestrebt werden. Die Entwöhnung einer NO – Beatmung erfolgt bei stabiler rechtsventrikulärer Funktion des Spenderherzens.

Hämodynamik und Herzrhythmus werden kontinuierlich überwacht und die positiv inotrope Katecholamintherapie entsprechend angepaßt.

Die aufgrund der kardialen Erkrankung oft langfristig durchgeführte Diuretikatherapie und die Flüssigkeitsüberladung durch die EKZ machen eine Diuresestimulation und engmaschige Elektrolytkontrollen erforderlich.

Bis alle venösen, arteriellen Zugänge und die Thoraxdrainagen entfernt sind wird eine Antibiotikatherapie z.B. mit Imipenem durchgeführt.

Nach Beendigung aller invasiven Maßnahmen kann die Verlegung auf die Pflegestation erfolgen. Auch dort werden die hygienischen Maßnahmen noch fortgesetzt.

2. Immunsuppression

Das Immunsystem des Menschen ist in der Lage anhand spezieller Eiweißmoleküle auf Zelloberflächen zwischen eigenen und fremden Zellen zu unterscheiden. Verantwortlich hierfür ist eine Gruppe von Genen die auf Chromosom 6 liegt und als Hauptgewebeverträglichkeitsgruppe (major histocompatibility complex MHC) bezeichnet wird. Hierdurch wird auf den Zelloberflächen die Ausbildung von Eiweiß – Molekülen gesteuert, die zuerst an Leukozyten untersucht wurden, daher menschliche Leukozyten -

Antigene (human leukocyte antigen HLA). Daneben existiert als weiteres Oberflächenunterscheidungsmerkmal ist das ABO – Blutgruppensystem. Die schier unendliche Vielfalt dieser Erkennungsmoleküle bedingt, dass praktisch keine zwei Menschen bezüglich aller Merkmale übereinstimmen. Kommt nach der Herztransplantation das Spenderorgan mit dem Abwehrsystem des Empfängers in Kontakt, so wird es anhand der menschlichen Leukozyten – Antigene und der ABO – Blutgruppenmerkmale als fremd erkannt und eine Abfolge von Abwehrschritten in Gang gesetzt, deren Ziel die Zerstörung des Transplantates ist (Abstoßung). Bereits der Erstkontakt des Spenderherzens nach Freigabe der Koronarzirkulation leitet diese alloreaktive Immunantwort ein. In dieser frühen Phase ist auch mit der stärksten Immunantwort zu rechnen. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Herztransplantation nimmt das Abstoßungsrisiko durch Adaptation des Empfängerimmunsystems wieder ab, ohne dass es jedoch zur Ausbildung einer spezifischen Immuntoleranz kommt. Daher muss die Immunantwort des Empfängers auf das transplantierte Organ lebenslang durch die prophylaktische Gabe von Medikamenten unterdrückt werden (Immunsuppression). Durch den obengenannten Zeitverlauf nach Herztransplantation ergibt es sich, dass die Immunsuppression in der frühen postoperativen Phase am stärksten sein muß.

Zur chronischen Abstoßungsunterdrückung wird im klinischen Alltag eine ganze Reihe von immunsuppressiven Substanzen eingesetzt. Ihre Wirkung auf das Immunsystem besteht entweder in der Elimination oder in der Hemmung der Differenzierung/ Proliferation immunkompetenter Zellen. Es handelt sich hierbei allerdings nicht um eine spezifische Abstoßungsunterdrückung, die undifferenzierte Hemmung des Immunsystems erhöht die Häufigkeit bakterieller, viraler, fungaler Infektionen sowie maligner Neoplasien. Ein weiterer Nachteil ist eine teilweise ausgeprägte substanzspezifische (Nephro)-Toxizität.

Die weltweit am häufigsten eingesetzte Dreifachimmunsuppression besteht aus Cyclosporin A (Sandimmun[®]), Azathioprin (Imurek[®]) und Prednisolon (Urbason[®], Decortin[®]). Eingeleitet wird die Immunsuppression bereits präoperativ durch eine Steroidbolusinjektion mit 500 mg Methylprednisolon (Urbason[®]). Die Durchführung einer Induktionstherapie mit polyklonalen T - Lymphozytenantikörpern wird immer noch von vielen Arbeitsgruppen für sinnvoll erachtet. Bei günstigem Langzeitverlauf kann individuell eine steroidfreie Immunsuppression durchgeführt werden. Neben dem bereits etablierten Immunsuppressionsschema sollen auch neue Substanzen vorgestellt werden, die sich derzeit in klinischer Erprobung befinden. (Olivari 1990)

Induktionstherapie

In der perioperativen Phase nach Herztransplantation bedingen die EKZ und die schwere Herzinsuffizienz des Empfängers ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen. Um dieses Risiko nicht noch additiv durch eine frühzeitige Einsatz des nephrotoxischen Cyclosporin A zu erhöhen beginnen wir die Immunsuppression mit polyklonalen T – Lymphozytenantikörpern (ATG) für die Dauer von 5 bis 8 Tagen postoperativ. Zur Kontrolle der ATG – Therapie werden täglich die T – Lymphozyten – Subpopulationen bestimmt. Die Therapie wird beendet wenn die Gesamtlymphozytenzahl unter 50/ µl, die Zahl der CD4/ CD 8 positiven T – Lymphozyten unter 1% liegt und der Cyclosporin – Spiegel über 200 ng/ ml liegt.

ATG wie auch der monoklonale Anti – T – Zell – Antikörper OKT von der Maus können auch zur Abstoßungsbehandlung bei steroidrefraktärer Abstoßung eingesetzt werden.

Der Einsatz von T – Lymphozyten – Antikörpern ermöglicht eine effektive Abstoßungsprophylaxe, allerdings muss eine eventuell vermehrte Malignominzidenz beachtet werden.

Cyclosporin A

Die moderne Transplantationsmedizin verdankt ihren heutigen Stand dem einzigartigen, aus einem Pilz stammenden Wirkstoff Cyclosporin A. Es wurde zuerst 1976 beschrieben und konnte bis 1983 nach langwierigen Entwicklungsschritten zur klinischen Anwendung weiterentwickelt werden. Der Wirkmechanismus auf das Immunsystem besteht in einer reversiblen Hemmung der Freisetzung des Interleukins – 2 aus aktivierten T - Helferzellen, welches die Aktivierung des zellulären Immunsystems steuert.

Je nach Kreislaufsituation und Nierenfunktion wird die Cyclosporintherapie überlappend mit der Induktionstherapie zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag begonnen. Es steht sowohl eine intravenöse, wie auch eine orale Aufbereitung (Sandimmun optoral) zur Verfügung. Obwohl die derzeitige Galenik eine konstante gastrointestinale Resorption ermöglicht, beeinflussen vielfältige Medikamentenwechselwirkungen und die Verstoffwechslung in der Leber die Bioverfügbarkeit erheblich. Zur Dosisanpassung sind daher zunächst tägliche Blutspiegelkontrollen erforderlich. Die mittlere orale Dosis beträgt 2 – 6 mg/ kg/ Tag. In der Initialphase werden monoklonale Cyclosporin – A – Spiegel zwischen 200 – 300 ng/ ml angestrebt, nach etwa 1 Monat und stabilem klinischen Verlauf zwischen 150 – 200 ng/ ml. Im Kreislauf zirkulieren auch wenig immunsuppressive Cyclosporin – Metabolite, die in einem polyklonalen Ansatz gemessen werden (500 – 800 ng/ ml). Im Langzeitverlauf ist oftmals aufgrund chronischer Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion erforderlich.

Die Dauertherapie mit Cyclosporin A ist mit einer Fülle von Nebenwirkungen belastet: Induktion einer arteriellen Hypertonie, ausgeprägte Nephrotoxizität, neurologische Beschwerden (Tremor, zerebrale Krampfanfälle), Gingivahyperplasie (Zahnfleischwucherungen), eingeschränkter Leberfunktion und Entwicklung von Lymphomen. (Scherrer 1990, Bourge 1991)

Azathioprin

Das Purinanalogon Azathioprin hemmt die Proteinbiosynthese und damit die Proliferationsfähigkeit der T – Lymphozyten. Die orale Gabe erfolgt ab dem 2. Postoperativen Tag mit 2 x 0,7 mg/ kg/ Tag. Ab einer Leukozytenzahl unter 4000/ mm³ sollte es vorübergehend abgesetzt werden. Zur Vermeidung einer Myelosuppression sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Bei gleichzeitiger Allopurinol – Therapie muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Kortikosteroide

Das synthetische Kortikosteroid Methyl - Prednisolon unterdrückt das Immunsystem auf vielfältigen Wegen. Es reduziert T – Zell – Aktivität und interferiert in das Zytokinsystem. So wird eine breite Suppression der Immunantwort erreicht. Perioperativ werden 3 x 125 mg Methylprednisolon gegeben. Ab dem 2. postoperativen Tag wird mit einer Dosierung von 1 mg/ kg/ Tag behandelt. Danach wird die Dosis in zweitägigen Schritten um jeweils 5 mg bis zu einer Erhaltungsdosis von 0,15 mg/ kg/ Tag reduziert. Die Langzeittherapie ist mit zum Teil gravierenden Nebenwirkungen wie Entwicklung eines Diabetes mellitus, Osteoporose und erheblicher Gewichtszunahme belastet.

FK 506 (Tacrolimus)

Die 1989 erstmals in der Herztransplantation eingesetzte Substanz FK 506 hemmt wie Cyclosporin A über Bindung an den Calcineurin – Calmodulin – Komplex die Expression von T – Zell – Aktivator – Genen für bestimmte Zytokine wie Interleukin-2. In der klinischen Anwendung scheint es effektiver Abstoßungsreaktionen verhindern zu können. Es kann sowohl intravenös wie auch oral verabfolgt werden. Auch bei FK 506 müssen aufgrund schwankender Resorptionsraten tägliche Wirkspiegelbestimmungen erfolgen. Das Nebenwirkungsspektrum ist ähnlich wie für Cyclosporin A. (Reichensperner 1999)

Mycophenolat Mofetil (MMF)

Der Mycophenolsäureester Mycophenolat Mofetil hemmt die Proliferation von T – und B – Lymphozyten über einen Eingriff in die Purinsynthese. In Kombination mit FK 506 wird über

eine deutlich verminderte Abstoßungshäufigkeit berichtet. Da die Substanz keine Nephrotoxizität aufweist und gleichzeitig ein potentes Immunsuppressivum ist, werden von einer Kombination mit FK 506 oder Cyclosporin A günstige Auswirkungen auf die Entwicklung einer Niereninsuffizienz erwartet. Auch für MMF wird eine Dosisanpassung nach Wirkspiegel empfohlen. (Gerbase 2001, Taylor 1994)

Rapamycin (Sirolimus)

Mit dem Makrolidantibiotikum Rapamycin steht ein weiteres hochpotentes Immunsuppressivum zur Verfügung. Auch Rapamycin ist nicht nephrotoxisch. Wesentliche Nebenwirkungen betreffen den Fettstoffwechsel (Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie). Rapamycin scheint die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie vermindern zu können.

8. Abstoßung

Nach Herztransplantation können trotz Immunsuppression jederzeit Abstoßungsreaktionen auftreten. Die klinischen Symptome einer Abstoßung können dabei durch sehr unspezifische Beschwerden wie Unruhe, Dyspnoe, Gewichtszunahme, Fieber oder Herzrhythmusstörungen charakterisiert sein. Bei klinischem Verdacht ist daher immer die Durchführung subtiler Diagnostik erforderlich. Dazu zählen neben dem invasiven Verfahren der Endomyokardbiopsie EMB, auch nicht – invasive Verfahren wie die Echokardiographie, das intramyokardiale EKG, die Anti – Myosin – Antikörperszintigraphie und die Bestimmung von Myozytenschädigungsmarkern (z. B. Troponin). Als Risikofaktoren für das vermehrte Auftreten von Abstoßungsepisoden werden weibliches Geschlecht, jüngeres Empfänger- und Spenderalter und eventuell die Anzahl der HLA – mismatches gewertet.

In den ersten 2 Jahren verursachen Abstoßungsreaktionen bis zu 25 % aller Todesfälle und etwa 35 % aller Herztransplantierten erleiden im ersten Jahr behandlungsbedürftige Abstoßungsperiode.

Eine seltene Form ist die hyperakute Abstoßung, die beim Vorliegen präformierter zytotoxischer Antikörper unter dem Bild eines totalen biventrikulären Pumpversagen das Transplantats zerstört.

Unterschieden wird weiterhin zwischen der häufigeren T – Zell vermittelten myokardialen Abstoßung und der selteneren durch Antikörper – vermittelten Zerstörung des Kapillarendothels und damit einer vaskulären Abstoßung. Die zelluläre Abstoßung führt durch aggressive Lymphozyteninfiltrate zu Myozytennekrosen, Ödemen, Hämorrhagien und im Endstadium auch zu einer Vaskulitis. (Olsen 1993)

8.1. Endomyokardbiopsie (EMB)

Bei der Endomyokardbiopsie wird mittels einer in die Vena jugularis interna dextra eingeführten Biopsiezange Herzmuskelgewebe für die histologische Aufarbeitung gewonnen. Unter allen angewandten Methoden gilt die EMB als der Goldstandard zur Erfassung von Abstoßungsepisoden.

Die Endomyokardbiopsie wird unter Bildwandlerkontrolle unter sterilen Bedingungen im Operationssaal durchgeführt. Während der ersten 4 postoperativen Wochen wird zunächst wöchentlich, danach 14 tägig und ab einem Monat monatlich biopsiert. Nach 6 Monaten erfolgen Kontrollen im halbjährlichen Intervall, nach einem Jahr jährlich. Nach Entlassung auf der stationären Behandlung kann der Eingriff auch ambulant ausgeführt werden.

Die Kreislaufüberwachung erfolgt mittels EKG. Der Kopf liegt nach links gedreht leicht überstreckt. Nach Lokalanaesthetie mit Mepivacain 1% (Scandicain[®]) wird in Seldingertechnik ein Einführungsbesteck platziert und die Biopsiezange unter Durchleitung in den rechten Ventrikel eingeführt. Im Ventrikel können durch die Zange Extrasystolen ausgelöst werden. Es werden so 5 – 7 Proben entnommen, um verschiedene Lokalisationen zu

untersuchen. Nach Abschluß der EMB sollte zum Ausschluß eines Pneumothorax eine Thoraxröntgenaufnahme angefertigt werden. Eine Perforation des rechten Ventrikels sollte durch Echokardiographie ausgeschlossen werden.

8.2. Abstoßungsbehandlung

Die Klassifikation der zellulären Abstoßungsreaktionen erfolgt nach der „working formulation“ der International Society for Heart and Lung Transplantation (Billingham 1990):

Tabelle 4:

Grad	ISHLT	Grad	ISHLT
0	Keine Abstoßung	3A	multifokale aggressive Infiltrate
1A	fokal (perivaskuläres oder interstitielles Infiltrat	3B	diffuser entzündlicher Prozeß
1 B	spärliches diffuses Infiltrat	4	Diffuse aggressive und polymorphe Abstoßung ± Ödem ±Hämorrhagie
2	Ein Herd mit aggressiver Infiltration oder mit Myozytenschädigung		± Vaskulitis

In der Regel sehen wir eine Behandlungsindikation mit Steroidbolus (1 g Methylprednisolon) an drei aufeinanderfolgenden Tagen, ab einer Abstoßung Grad 2. Zur Vermeidung einer Progression in einen höheren Schweregrad sollten engmaschige Kontrollen erfolgen. Bei Steroidrefraktärer Abstoßung kommen zytolytische Antikörper (ATG, OKT 3) zu Einsatz. Bis Grad 2 wird die Basisimmunsuppression auf hochnormale Spiegel eingestellt.

9. Folgeerkrankungen

9.1. Transplantatvaskulopathie

Als Transplantatvaskulopathie wird eine Sonderform der koronaren Herzerkrankung bezeichnet, bei der sowohl die intramyokardialen als auch die epikardialen Koronararterien und Venen betroffen sind. Es kommt dabei zu einer konzentrischen, das gesamte Koronarsystem umfassenden Intimaverdickung. Die Inzidenz der TVP beträgt etwa 10 % pro Jahr. Die Patienten fallen in der Regel durch die erneute Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen auf, ein Angina pectoris Schmerz fehlt in der Regel aufgrund der kardialen Denervation.

Diagnostiziert wird die TVP mittels Koronarangiographie, die jährlich durchgeführt werden sollte, sowie durch die sehr Sensitive Methode des intravaskulären Ultraschalls. Aufgrund des diffusen Befallsmusters kommt therapeutisch eine Revaskularisation selten in Frage. Lokalisierte Stenosen können mit gutem Erfolg mit PTCA und Stentimplantation angegangen werden. Als ultima Ratio verbleibt nur die Re transplantation. Die TVP ist für die meisten Todesfälle jenseits des ersten Jahres nach Herztransplantation verantwortlich und damit das gravierendste Langzeitproblem. (Gao 1988, Weis 1997)

9.2. Infektion

Herztransplantationen waren vor Einführung des Cyclosporin A mit einer im wesentlichen auf Kortikoiden basierenden Immunsuppression mit einer sehr hohen Sterblichkeit aufgrund bakterieller Infektionen belastet. Nach Einführung von Cyclosporin A verschob sich das Erregerspektrum von bakteriellen Infektionen zu viralen Erkrankungen. Aber auch heute noch sind Infektionserkrankungen in erheblichem Maße für die (Früh-)Sterblichkeit nach Herztransplantationen verantwortlich. Bis zu 40 % der Patienten erleiden im ersten postoperativen Jahr eine Infektion. Je nach zeitlichem Abstand zur Herztransplantation ist ein unterschiedliches Erregerspektrum für die Infektion verantwortlich. Die Phase des höchsten Infektionsrisikos stellen die ersten beiden Monate nach Herztransplantation dar. Diese Zeit ist gekennzeichnet durch ein labiles Gleichgewicht einer intensive Immunsuppression und einer

adäquat erhaltenen Infektabwehr. Das Auftreten nosokomialer, katheterassoziierter bakterieller Infektionen ist in dieser Phase vermehrt. Zwischen dem zweiten und fünften Monat wird ein Gipfel der viralen und fungalen Infektionen erreicht. Ab dem dritten Monat kommen Protozoenerkrankungen hinzu. (Miller 1994)

Die Klinik der Infektionserkrankungen kann durch die Immunsuppression bedingt nicht immer eindeutig eingestuft werden. Das Leitsymptom Fieber kann unter Steroidmedikation auch fehlen, die Verläufe foudroyant sein. Daher ist bei Verdacht eine intensive Diagnostik angezeigt.

Für die weitverbreitete CMV – Erkrankung wird ein fördernder Einfluß auf die spätere Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie vermutet. Die oft subklinisch mit subfebrilen Temperaturen verlaufende Erkrankung wird über serologische Marker diagnostiziert. Zur Therapie steht Gancyclovir zur Verfügung. (Grattan 1989)

Zur Infektionsprophylaxe führen wir während der ersten zwei Monate nach Herztransplantation eine Einzelzimmer – Isolation durch. Bis zu Entfernen des ZVK wird prophylaktisch mit Imipenem (Zienam[®]) 3 x 500 mg/ Tag. Neben einer allgemeinen antiviralen Prophylaxe mit Aciclovir wird CMV - spezifisch noch Gancyclovir gegeben. Zur Vermeidung einer fungalen Mund und Rachenbesiedlung wird eine 4 x tägliche Mundspülung mit lokalen Antiseptika (Hexoral) und Amphotericin B (Amphomoral) empfohlen.

9.3. Maligne Neoplasien

Zu den Langzeitfolgen der Immunsuppression zählt das gehäufte Auftreten von malignen Erkrankungen. Neben Malignomen der Haut und Schleimhäute (Karposi – Sarkom) ist auch eine Häufung von Lymphomen zu beobachten. Mit der Manifestation eines Malignoms nach Herztransplantation ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 –2 % pro Jahr zu rechnen. Eine Häufung von Karzinomen wurde bisher nicht beobachtet. Für die in den ersten Jahren auftretende „post – transplant lymphoproliferative disease“ wird ein Zusammenhang mit der Cyclosporin A – Therapie gesehen. Oft wird bei diesen Patienten auch gleichzeitig eine positive Epstein – Barr – Virus – Serologie gefunden. Lokalisiert sind diese Lymphome oft abdominell. Eine Regression kann oft durch Reduktion der Immunsuppression und durch eine Antivirale – Therapie mit Aciclovir erreicht werden. Ansonsten wird nach allgemein onkologischen Prinzipien behandelt. (Penn 1993)

Das zur Basisimmunsuppression gegebene Azathioprin scheint eine Photosensibilisierung zu bedingen, die zur Manifestation von Hauttumoren beitragen kann. Herztransplantierte sollten daher exzessive Sonnenexposition vermeiden.

Literatur:

Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N: Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: Differences in outcome up to 10 years. J Heart Lung Transplant (2001) 20: 525 - 533

Barnard CN: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J (1967) 41: 1271

- Bekanntmachungen: Stellungnahme des Wissenschaftlichen Berats der Bundesärztekammer. Kriterien des Hirntodes: Entscheidungshilfen zur Feststellung des Hirntodes. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94 (19): A-1296
- Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, Mc Allister HA, 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 – 593
- Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, Figg WD, White-Williams C: Diltiazem-cyclosporine interaction in cardiac transplant recipients: impact on cyclosporine dose and medication costs. *Am J Med* (1991) 90: 403 – 403
- Consensus trial study group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *New Engl J Med* (1987) 316: 1429 – 1435
- Davis RD, Pasque MK: Pulmonary Transplantation. *Annals of Surg* (1995) 221: 14 - 28
- Dammenhayn L, Haverich A, Coppola R, Albes J, Cremer J, Schäfers H-J, Wahlers Th: Das Kreislaufverhalten herztransplantierte Patienten in der frühen Phase. *Z Kardiol* (1991) 80: 681 – 686
- Deng M, et al. : Indikationen, Kontraindikationen und differentialdiagnostische Alternativen der Herztransplantation. *Z Kardiol* (1996) 85: 519 – 527
- Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu AF, Carpentier AF: Total orthotopic heart transplantation: An alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg* (1991) 52:1181 - 1184
- Gao S, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA: Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: Coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* (1988) 12: 334 – 340
- Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE: Cytomegaly-virus infection is associated with cardiac allograft rejection and arteriosclerosis. *JAMA* (1989) 261: 3561 – 3566
- Hagl S: Globale Myokardischämie im Rahmen der Herztransplantation. *Z Kardiol* (1987) 76(1): 7
- Hetzer R, Warnecke H, Schüler S, Loebe M: Herztransplantation, In: Hombach V (Hrsg): *Kardiovaskuläre Chirurgie*. Schattauer, Stuttgart (1990) 249 – 264
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ: The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth official report – 2001. *J Heart Lung Transpl* (2001) 20: 805 - 815
- Jynge P: Protection of the ischemic myocardium – Calcium-free cardioplegic infusates and the additive effects of coronary infusion and ischemia in the induction of the calcium paradox. *Thorac cardiovasc surgeon* (1980) 28: 303 - 309
- Loebe M, Hetzer R, Schüler S, Hummel M, Friedel N, Wenig Y, Schiessler A: Herztransplantation-Indikation und Ergebnisse. *Zentbl Chir* (1992) 117: 681 - 688
- Lower RR, Shumway NE: Studies on the orthotopic homotransplantations of the canine heart. *Surg Forum* (1960) 11: 18
- Menasche P, Termignon JL, Pradier F, et al.: Experimental evaluation of Celsior, a new heart preservation solution. *Eur J Cardiothorac Surg* (1994) 8: 297 – 313
- Meyers BF, Patterson A : Lung Transplantation : Current status and future prospects. *World J Surg* (1999) 23: 1156 -1162
- Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, et all. : Infection after heart transplantation : A multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* (1994) 13: 381 – 393
- Preusse CJ. Cardioplegia with an intracellular formulation. In:Piper HM, Preusse CJ, editors. *Ischemia-reperfusion in cardiac surgery*, Dordrecht: Kluwer Academic Press (1993) 107 - 134
- O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR: Cardiac transplantation: Recipient selection, donor procurement, and medical follow up. *Circulation* (1992) 86: 1061 – 1079
- Olivari M, Kubo SH, Braunlin EA, Bolman RM, Ring WS: Five-year experience with triple-drug immunosuppressive therapy in cardiac transplantation. *Circulation* (1990) 82: 276 – 280

- Olson SL, Wagoner LE, Hammond EH, Taylor DO, Yowell RL, Ensley RD, Bristow MR, O'Connell JB, Renlund DG: Vascular rejection in heart transplantation: Clinical correlation, treatment options and future considerations. *J Heart Lung Transplant* (1993) 12: 135 –142
- Penn I: Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* (1993) 7: 431 – 445
- Reichenspurner H, Kur F, Treede H, Meiser BM, Welz A, Vogelmeier C, Schwaiblmeier M, Müller C, Fürst H, Briegel J, Reichart B: Tacrolimus based immunosuppressive protocols in Lung Transplantation. *Transplant Proc* (1999) 31: 171 – 172
- Sebening C, Hagl C, Szabo G, Tochtermann U, Strobel G, Schnabel PhA, Amman K, Vahl CF, Hagl S: Circulatory effects of acutely increased intracranial pressure and subsequent brain death. *Eur J Cardiothorac Surg* (1995) 9: 360 - 372
- Scherrer U, Vissing SF, Morgan B, et al.: Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *New Engl J Med* (1990) 323: 693 – 696
- Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, Flameng W: Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* (1993) 87: 230 - 239
- Shumway SJ, Shumway NE: Thoracic transplantation. Cambridge, USA: Blackwell Science Inc; 1995
- Stevenson LW: Selection and management of candidates for heart transplantation. *Current Opinion Cardiol* (1996) 11: 166 - 173
- Strüber M, Wilhelmi M, Harringer W, Niedermeyer J, Anssar M, Künsebeck A, Schmitto JD, Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, Dunn D, Renlund DG: Mycophenolate Mofetil (RS-61443): Preclinical, clinical and three year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* (1994) 13: 571 – 582
- Weis M, von Scheidt W: Cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* (1997) 96: 2069 – 2077