

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

CHARM (Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring) - Nichtinvasives Monitoring nach Herztransplantation: eine österreichische Entwicklung

Iberer F, Auer T, Grasser B

Hutten H, Kastner P, Kniepeiss D

Prenner G, Schaffellner S

Schreier G, Tscheliessnigg KH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1999; 6

(10-11), 553-557

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

CHARM (Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring) – Nichtinvasives Monitoring nach Herztransplantation: Eine österreichische Entwicklung

Florian Iberer, Barbara Grasser, Silvia Schaffellner, Günther Prenner, Daniela Kniepeiss, Günther Schreier*, Peter Kastner*, Helmut Hutten*, Thomas Auer und KH. Tscheliessnigg

Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring (CHARM) basiert auf der Analyse von schrittmacherinduzierten intramyokardialen Elektrokardiogrammen und wird seit fast 10 Jahren an der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie Graz in Zusammenarbeit mit der Technischen Universität Graz entwickelt. Die derzeitige Konfiguration des klinisch angewendeten Systems, die Einflüsse auf das aufgezeichnete Signal und die zur Diagnose von Abstoßung und Infektion verwendeten Parameter werden in dieser Übersicht beschrieben. Einminütige Sequenzen werden mittels eines Notebooks telemetrisch über den Schrittmacher aufgezeichnet und über einen Internetanschluß an eine zentrale Workstation gesendet. Es werden ektope, spontane und Fusionsschläge herausgefiltert, die Aufzeichnung wird gemittelt und analysiert. Ergebnisse werden als Trendkurven binnen weniger Minuten ausgedruckt. Zahlreiche Faktoren beeinflussen intrakardiale Elektrogramme: das Muster der myokardialen Depolarisation, Abstoßung, Infektion, Therapie, Tageszeit, die Geometrie und der Füllungszustand der Ventrikel, der Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Herzschlagvariationen, die Ableitung (unipolar, bipolar) der Signale und die Bandbreite der Signalübertragung. Abstoßung, Infektion und Hämodynamik wirken sich in verschiedener Weise auf die definierten Parameter aus. Die Korrelation der Biopsieergebnisse Grad 2 und höher (ISHLT-Klassifikation) mit den Ergebnissen der Analyse der intramyokardialen Elektrokardiogramme ist hochsignifikant (negativ prädiktiver Wert für Abstoßung Grad 2 oder höher 98 %). Bereits Tage vor der histologischen Verifizierung einer Abstoßung ist eine entsprechende Veränderung des Signals nachzuweisen, die Wirkung einer Abstoßungstherapie kann binnen 48 Stunden nachgewiesen werden. Mit dieser nichtinvasiven Abstoßungsdiagnostik ist eine Reduzierung der Zahl der Endomyokardbiopsien zu erreichen. Durch eine engmaschige Kontrolle erzielt man ein kontinuierliches Bild über den immunologischen Status des Patienten. Änderungen in der Therapie (Steroidentzug, Abstoßungstherapie, Wechsel der Medikamente) können überwacht werden. CHARM-Monitoring stellt einen Schritt zur individuell gesteuerten Therapie dar.

Computerised Heart Allograft Recipient Monitoring (CHARM) is based on the analysis of paced intramyocardial electrograms and has been developed at the Department of Transplantation and the Technical University of Graz. Our present configuration of the system, influences on the recorded signals and our parameters to diagnose rejection and infection will be described. One minute sequences of paced signals are recorded and send via the Internet to a central workstation. Ectopic, spontaneous and fusion beats are excluded, the remaining are averaged and the parameters are calculated. The results are printed out as trend curves within a few minutes. Intramyocardial electrograms are influenced by: the pattern of myocardial depolarisation, rejection, infection, medication, daytime, geometry and filling of the ventricle, water and electrolyte balance, variations in heart beats, kind of the ventricular evoked response (unipolar, bipolar) and the range of frequency detection. Rejection, infection, hemodynamic changes influence our defined parameters in different ways. The correlation of the endomyocardial biopsy results grade 2 and higher with the VER T-slew rate parameter is highly significant (negative predictive value for rejection grade 2 and higher 98%). A few days before the detection of rejection by biopsy a drop of the VER T-slew rate parameter is seen. The effect of rejection therapy can be proven within 48 hours. Frequent measurements enable closer surveillance of changes in the immunological status of a patient. Noninvasive rejection monitoring is a tool to reduce the number of endomyocardial biopsies. Changes in the therapeutic regime (deprivation of steroids, rejection therapy, changes of medication) can be supervised. Further development of CHARM monitoring might result in tailored individual therapeutic management. *J Kardiolog* 1999; 6: 553–8.

Seit der Einführung der Endomyokardbiopsie zur Kontrolle der Abstoßung des transplantierten Herzens wird nach einer geeigneten nichtinvasiven Abstoßungsdiagnostik gesucht. Die Analyse epimyokardialer Elektrogramme wird nach einer Idee von Univ.-Prof. Dr. KH. Tscheliessnigg an der klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie Graz erforscht [1].

Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation können entweder durch die Einführung neuer immunsuppressiver Medikamente, oder durch eine intensivere, verbesserte Diagnostik der Abstoßung erzielt werden. Die Prophylaxe und Therapie der Abstoßung ist durch die Einführung neuer potenter immunsuppressiver Medikamente wesentlich verbessert worden. Nebenwirkungen können durch die Gabe von Kombinationen gemindert werden. Die Überwachung der Abstoßung durch die invasive Endomyokardbiopsie ist seit deren Einführung weitgehend unverändert geblieben. Sie ist ein invasives, mit Komplikationen behaftetes, aufwendiges Verfahren. Diese Tatsache hat in etlichen Zentren zu einer Reduzierung, oder zum Weglassen dieser Methode geführt. Dennoch ist das Wissen um den Grad der Abstoßung des transplantierten Herzens für das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend. Eine zu hohe Immunsuppression führt zum Auftreten von Infektionen, die Reduktion immu-

suppressiver Medikamente kann eine Abstoßung induzieren. Unbeschränkter Zugang zu nichtinvasiv gewonnenen Daten über den Zustand des Transplantates würde den Durchbruch zu individuell maßgeschneiderter Immunsuppression bedeuten. Während die Endomyokardbiopsie nicht beliebig oft wiederholt werden kann, haben nicht-invasive Methoden den Vorteil, täglich zur Diagnosefindung herangezogen werden zu können. Obwohl die Endomyokardbiopsie den derzeitigen „goldenen Standard“ in der Abstoßungsdiagnostik darstellt, kann man bei dieser Methode nicht von einer globalen Betrachtungsweise des immunologischen Zustandes des Transplantats sprechen. Die Endomyokardbiopsie zeigt eine Korrelation mit dem Grad der zellulären Abstoßung, die humorale Komponente und die Funktion des Transplantats stellt sich nicht dar.

Computerized Heart Allograft Recipient Monitoring (CHARM) basiert auf der Analyse von schrittmacherinduzierten intramyokardialen Elektrokardiogrammen. Intramyokardiale Elektrogramme werden derzeit an Zentren in den USA, Deutschland, Belgien, Brasilien, Slowenien und Österreich für die Diagnostik der akuten Abstoßungsreaktion bei Patienten nach Herztransplantation verwendet. Wie bereits in verschiedenen Arbeiten aus unserer Gruppe erstmals beschrieben wurde, und von anderen

Eingelangt am: 30.04.99, angenommen am: 12.05.99.

Von der Chirurgischen Universitätsklinik, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Karl-Franzens-Universität Graz, und der *Technischen Universität Graz, Österreich

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Florian Iberer, Chirurgische Klinik Graz, LKH, Fach 37, A-8036 Graz, Austria

Zentren bestätigt werden konnte, korrelieren die Ergebnisse der Analyse der intramyokardialen Elektrokardiogramme mit den Resultaten aus der Herzmuskelbiopsie [2–4]. Darüber hinaus können weitere Informationen über den hämodynamischen Zustand des Herzens, Infektionen und die Wirksamkeit der Therapie gewonnen werden.

Methodik

Konfiguration des Schrittmachersystems

Das System ist derzeit als bifokales, unipolares, epimyokardiales Schrittmachersystem definiert. Die bifokale Konfiguration wurde gewählt, um 2 Signale von verschiedenen Elektroden vergleichen zu können, nichtinvasives Abstoßungsmonitoring wäre jedoch auch mit einer Elektrode möglich. Da eine Elektrode am rechten, die andere am linken Ventrikel eingeschraubt ist, kann mit dieser Konfiguration ein Vergleich der Signale vom linken und rechten Herzen durchgeführt werden. Es zeigt sich, daß in der Beurteilung der Elektroden und deren Positionen gegeneinander Aussagen über die Geometrie des jeweiligen Ventrikels gemacht werden können. Weiters ermöglicht diese Konfiguration die Messung der Geschwindigkeit der myokardialen Erregungsausbreitung.

Es wurde eine unipolare Systemkonfiguration gewählt, da die evozierten Potentiale größer und deutlicher dargestellt werden können und die elektrische Aktivität des ganzen Herzens repräsentiert wird. Bei der bipolaren Ableitung breitet sich das elektrische Feld nur von der Elektroden spitze bis zum knapp dahinter liegenden Dipol aus. Die Ableitung des schrittmacherstimulierten EKG's an der Stimulationselektrode wird durch den Einfluß des Polarisationsartefaktes bei Verwendung konventioneller Elektroden weitgehend unmöglich gemacht. Fraktale Elektroden haben aufgrund der geometrischen Größe der Elektrodenkopfoberfläche einen vernachlässigbaren Einfluß des Polarisationsartefaktes auf die Detektion und Aufzeichnung des evozierten Potentials an der Stimulationselektrode. Sie ermöglichen Stimulation und Aufzeichnung der intramyokardialen Elektrokardiogramme an ein und derselben Elektrode.

Um transvenöse Elektroden durch die derzeit noch notwendigen Biopsien nicht zu gefährden und den Herzempfänger postoperativ keiner zusätzlichen Schrittmacherimplantation zu unterziehen, haben wir die intraoperative Implantation eines epimyokardialen Schrittmachersystems gewählt. Bei 4 Patienten wurde, bedingt durch Reoperationen oder Reizschwellerhöhung der epimyokardialen Elektrode, ein transvenöses System implantiert, die Ergebnisse sind mit denen epimyokardialer Elektrogramme vergleichbar.

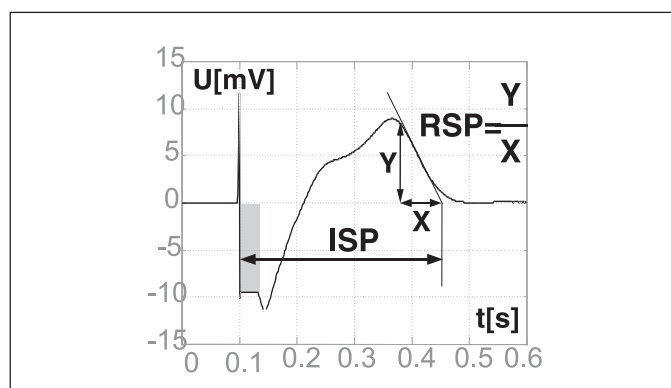


Abbildung 1: Definition der Parameter: RSP = VER T-slew rate Parameter, ISP = VER duration Parameter

Schrittmacherimplantation

Während der Herztransplantation werden 2 unipolare, fraktale, epimyokardiale, ventrikuläre Schraubelektroden (ELC 54-UP, Biotronik, Germany) implantiert und an einen telemetriefähigen Schrittmacher (Physios CTM 01, Biotronik, Germany), der üblicherweise im linken Oberbauch liegt, angeschlossen. Eine Elektrode wird im rechtsventrikulären Ausflußtrakt, septumnahe, die andere auf dem linken Ventrikel implantiert.

Signalverarbeitung und Befundübermittlung

Um einen repräsentativen schrittmacherstimulierten Schlag zu erhalten, werden die Signale mit Hilfe der Schrittmachertelemetrie über eine Minute aufgezeichnet. Diese Schlagsequenz wird mittels Internet an die zentrale Workstation an der technischen Universität Graz übermittelt. Dort erfolgt nun eine automatische Überprüfung der Signalmorphologie, um ektope, spontane oder Fusionsschläge herauszufiltern. Die verbleibenden, stimulierten epimyokardialen Elektrokardiogramme werden gemittelt und dann zur Berechnung unserer Parameter herangezogen. Die Ergebnisse werden in Trendkurven dargestellt und liegen binnen weniger Minuten als Befund vor.

Definition der Parameter

Der VER T-slew rate Parameter ergibt sich aus der maximalen Steilheit des absteigenden Schenkels der T-Welle (Abbildung 1). Er wird unter anderem von Abstoßung und Infektion verändert.

Für den VER duration-Parameter ist die Dauer des Signals maßgeblich (Abbildung 2), er wird hauptsächlich durch Infektionen beeinflusst. Er läßt auch Aussagen über die Prognose des Patienten zu. Eine Signaldauer über 450 msec bedeutet eine vitale Gefährdung des Patienten.

Der R Wave-Parameter gibt Aufschluß über die Hämodynamik des Patienten und steht zur Zeit noch in der Phase der klinischen Erprobung.

Einflüsse auf das Signal

Die Genauigkeit der Diagnostik durch die Analyse intramyokardialer Elektrokardiogramme hängt von deren Reproduzierbarkeit ab. Das epimyokardiale Elektrokardio-

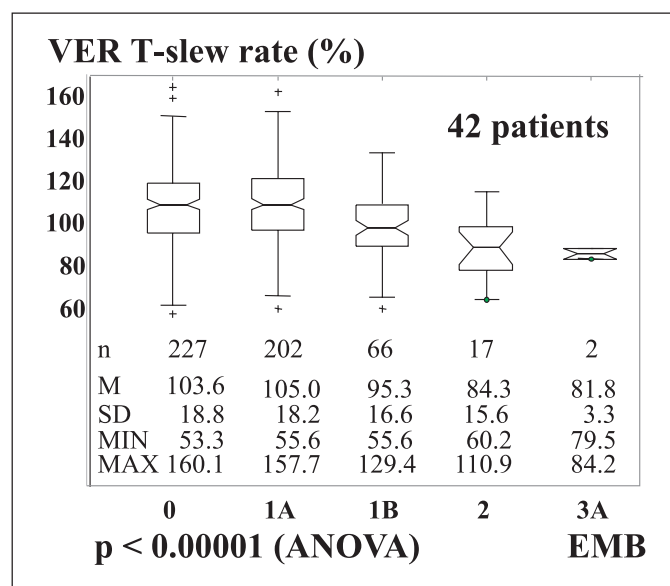


Abbildung 2: Unterschiede des VER T-slew rate Parameter bei verschiedenen Biopsieergebnissen

gramm wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst: durch das Muster der epimyokardialen Depolarisation, die Abstoßung, Infektionen, die Therapie, die Tageszeit, die Geometrie und den Füllungszustand des Ventrikels, an dem die Elektrode implantiert ist, den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Herzschlagvariationen, die Ableitung (unipolar, bipolar) der Signale, die Bandbreite der Signalübertragung und der Art des analysierten Elektrokardiogramms (spontaner Herzrhythmus, Schrittmacherstimulation). Um Störeinflüsse zu minimieren und die Signalqualität zu optimieren wurde eine spezielle Systemkonfiguration und ein standardisiertes Meßverfahren entwickelt.

Spontanes Signal und Schrittmacherstimulation im Vergleich

Epimyokardiale Elektrogramme spontaner und evozierter Herzschläge wurden bisher für die Diagnostik der Abstoßung verwendet. Änderungen in der Signalmorphologie des spontanen Herzschlages, ohne klinisches Korrelat, konnten immer wieder beobachtet werden und bedingen eine Verfälschung der Ergebnisse. Um die ideale Form der epimyokardialen Elektrogramme zur Analyse von Abstoßung und Infektion und die optimale Elektrodenkonfiguration zur Ableitung der epimyokardialen Elektrogramme herauszufinden, haben wir bei 10 Patienten spontane (SVE) und evozierte (VER) ventrikuläre Elektrogramme von 2 verschiedenen ventrikulären, unipolaren Elektroden gemessen. Der Vergleich spontaner und evozierter epimyokardialer Elektrogramme fällt sowohl von Seiten der Langzeitstabilität des Signals, der Vergleichbarkeit des Signals an 2 verschiedenen Elektroden als auch von Seiten der Schlag-zu-Schlag Variabilität zugunsten evozierter Potentiale aus. Es konnte gezeigt werden, daß evozierte ventrikuläre Potentiale, abgeleitet über eine unipolare Elektrodenkonfiguration stabile, vor allem im Langzeitverlauf gut reproduzierbare intramyokardiale Elektrogramme liefern [5]. Sie bilden die Basis für die Analyse unserer Parameter im nichtinvasiven Abstoßungsmonitoring.

Zirkadiane Rhythmik

Der Einfluß der zirkadianen Rhythmik wurde bei 13 Patienten (12 Männer, 17–68 Jahre) untersucht. Die Messungen um 8.00 Uhr morgens wurden gegen die Messungen um 16.00 Uhr des gleichen Tages verglichen. Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden konnte, legen die vorhandenen individuellen Unterschiede (bis 9%) nahe, Routinemessungen möglichst immer zur gleichen Tageszeit durchzuführen [6]. Die automatische Abfrage des intramyokardialen EKG's in der Nacht würde hämodynamische Einflüsse (körperliche Anstrengung, Umstellung von Spontan- auf SM-Rhythmus) sowie zirkadiane Schwankungen reduzieren und gleichzeitig könnte die Untersuchungsichte deutlich erhöht werden. Dieses Ziel ist durch eine neue Schrittmachergeneration mit automatischer Messung in der Nacht nach Initialisierung eines Schrittmacherrhythmus erreichbar.

Übergang von spontanem Herzrhythmus auf Schrittmacherstimulation

Zur automatischen Aufzeichnung durch den Schrittmacher ist eine Umstellung von Spontan- auf Schrittmacherrhythmus notwendig, welche individuell unterschiedliche Veränderungen der aus der ventrikulär evozierten Reizantwort errechneten Parameter bedingt. Der T slew rate-Parameter zeigt über die ersten 5 Minuten nach Beginn der Stimulation einen individuell unterschiedlich großen Abfall, während die Dauer des Signals weitgehend konstant bleibt. Daher wurde beim Konzept für einen vollautomatisch in der Nacht messenden Schrittmacher vor der Auf-

zeichnung eine mindestens 5 Minuten dauernde Vorlaufzeit im stimulierten Modus vorgesehen [7].

Einfluß der Stimulationsfrequenz

Nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen von schrittmacherstimulierten Parametern zur nichtinvasiven Patientenüberwachung nach Herztransplantation steht fest, daß alle Parameter einem Einfluß durch die Stimulationsfrequenz unterliegen [7]. Gleichzeitig ist es nicht möglich, für jede Untersuchung exakt die gleiche Stimulationsfrequenz zu verwenden (derzeit ist eine Variation zwischen 100 und 120 ppm zulässig). Um die Aussagekraft der Parameter zu erhöhen, ist der Zusammenhang mit der Stimulationsfrequenz bei der Interpretation der Befunde zu berücksichtigen. Aus diesem Grund werden Korrekturfaktoren für den VER duration-Parameter automatisch eingerechnet.

Um den Einfluß der Stimulationsfrequenz genau zu erfassen wurden bei Physios CTM 01-Patienten (Auswahlkriterien: epimyokardiale, fraktale Elektroden, Untersuchung frühestens nach drei postoperativen Monaten, klinisch unauffällig zum Zeitpunkt der Untersuchung) die Standardmessungen der intramyokardialen Elektrokardiogramme unmittelbar nach der Blutabnahme bei randomisiert variierten Stimulationsfrequenzen an Tagen mit den üblichen ambulant durchgeführten Kontrollen im nüchternen Zustand aufgezeichnet [7]. Die Messungen erfolgten mit besonderem Augenmerk auf die vorgeschriebene Ruhephase vor Beginn der Aufzeichnungen (nach Umprogrammierung – 5 Minuten, nach Telemetrie-Umprogrammierung – 1 Minute). Es zeigte sich, daß die Dauer des Signals deutlich von der Stimulationsfrequenz beeinflusst wird, während der T slew rate-Parameter bei Frequenzen über 90 Schlägen/Minute weitgehend vergleichbar blieb.

Evozierte ventrikuläre Potentiale, zu vergleichbarer Tageszeit über eine Minute aufgezeichnet und gemittelt, abgeleitet über eine unipolare Elektrodenkonfiguration, ergeben am besten reproduzierbare intramyokardiale Elektrokardiogramme.

Klinische Erfahrungen

Abstoßung und Infektion

Bei einer Abstoßung kommt es zur Abflachung der T-Welle und in Folge dessen zur Erniedrigung unseres T slew rate-Parameters [8]. Der Zusammenhang zwischen dem VER T-slew rate-parameter und dem Grad der Abstoßung ist in Abbildung 3 dargestellt. Es konnte gezeigt werden, daß auch die humorale Abstoßung das Signal ähnlich wie die zelluläre Abstoßung beeinflusst [9]. Bereits Tage vor der histologischen Verifizierung einer Abstoßung ist eine entsprechende Veränderung im Signal nachzuweisen, der VER duration-Parameter bleibt unverändert. Patienten mit generalisierten Infektionen zeigen ein verlängertes Signal, aber auch der VER T-slew rate-Parameter wird ähnlich wie bei der Abstoßung beeinflusst (Abbildung 4). Dieser typische Verlauf konnte von uns oftmals beobachtet werden und darf nicht zu Fehlinterpretationen führen. Die Unterscheidung zwischen Infektion und Abstoßung ist auch ein histologisch nicht einfach lösbares Problem, dennoch gibt es einen Zusammenhang zwischen der Länge des Signals und klinisch apparenten Infektionen [10]. Dieser Parameter wird bei einer Abstoßungsreaktion nicht beeinflusst. Die Korrelation der Biopsieergebnisse Grad 2 oder höher (ISHLT-Klassifikation) mit den intramyokardialen Elektrokardiogrammen ist hochsignifikant (negativ prädiktiver Wert für Abstoßung Grad 2 oder höher 99%). Da die Endomyokardbiopsie auch

das Vorliegen nicht aktiver Zellen im Myokard darstellt, sind positive Biopsieergebnisse ohne Beeinträchtigung der Herzfunktion möglich und sollten nicht behandelt werden (Abbildung 5). In diesen Fällen ist keine Veränderung der CHARM-Parameter festzustellen.

Kontrolle der Abstoßungstherapie

Eine zur klinischen Routine gewordene Anwendung ist die Kontrolle der Abstoßungstherapie [11]. Die Verifizierung der Wirkung einer Abstoßungstherapie nach entsprechender Endomyokardbiopsie muß durch eine weitere Endomyokardbiopsie, meist etwa eine Woche später, erfolgen. Mittels CHARM ist eine jederzeitige, neuerliche Information über den Grad der Abstoßung möglich.

Von 1992 bis 1996 wurden 89 Abstoßungsepisoden (Grad 1b oder höher, ISHLT Klassifikation) biopsisch bei 29 Patienten diagnostiziert. Die darauffolgende Therapie bestand aus 1000 mg Methylprednisolon jeweils täglich für 3 Tage, die Kontrollbiopsie wurde zwischen Tag 4 und 6 durchgeführt. CHARM wurde am Tag der Biopsie, während der Therapie und am Tag der Kontrollbiopsie durchgeführt. Der Vergleich der Abstoßungsparameter vor (1,27 mV), während (1,55 mV) und nach (1,51 mV) der Steroidgabe zeigte eine allgemeine, signifikante Erhöhung. Patienten, die in der nachfolgenden Biopsie keine Verbesserung des Ergebnisses aufwiesen, zeigten einen deutlich niedrigeren Anstieg verglichen mit denjenigen, die eine Verbesserung des Biopsieergebnisses zeigten (Verbesserung um $6 \pm 20\%$ – keine Verbesserung versus $25 \pm 23\%$ – mit Verbesserung des Biopsiescores). Der Anstieg im Signal entsprach der Verbesserung des Biopsieresultates nach der Abstoßungstherapie: Patienten ohne eine Verbesserung zeigten bereits während laufender Therapie einen signifikant geringeren Anstieg. CHARM ermöglicht, das Ansprechen der Abstoßungstherapie bereits nach 1–2 Tagen nachzuweisen. Unnötige, oder zu geringe Gaben von Immunsuppressiva sowie zahllose Kontrollbiopsien können verhindert werden.

Intramyokardiale Elektrokardiogramme und Hirntod

In der Literatur werden nur wenige Fälle einer gelungenen Spenderherz-Retransplantation beschrieben. Wir konnten die Veränderungen im intramyokardialen EKG, ausgelöst durch den Hirntod und durch eine neuerliche Ex-/Implantation eines bereits transplantierten Herzens darstellen [12]. Beim Empfänger 1 war der frühe postoperative

Verlauf komplikationslos. Am 10. postoperativen Tag erlitt der Patient eine spontane Hirnblutung, die zum Hirntod führte. Die Indikation zur Retransplantation des Spenderherzens wurde gestellt. Die Retransplantation, sowie der postoperative Verlauf waren zufriedenstellend, der Empfänger des retransplantierten Herzens ist heute, 3 Jahre nach der Transplantation, gesund.

Es konnte gezeigt werden, daß schrittmacherinduzierte intramyokardiale Elektrokardiogramme, weitgehend unabhängig von der Elektrodenposition, im Gegensatz zum spontanen Signal, übereinstimmen. Trotz neuerlicher Ischämiezeit und der Phase des Hirntodes bildeten sich nach der Retransplantation die Änderungen im stimulierten Signal wieder zurück. Bezugnehmend auf unser nicht-invasives Abstoßungsmonitoring war die Reproduzierbarkeit der schrittmacherstimulierten Signale den spontanen überlegen. Obwohl diese Beobachtungen nur beispielhaft für elektrophysiologische Veränderungen während des Hirntodes stehen können, so zeigen sie doch den engen Zusammenhang zwischen Hirnfunktion und dem kardiovaskulären System.

Weitere Möglichkeiten des Systems

Weitere Möglichkeiten des Systems bestehen neben der Diagnose der Abstoßung in der Erfassung von Infektionen. Eine leider erst in der Autopsie verifizierte humorale Abstoßung konnte ebenso bereits Wochen vorher dargestellt werden. Der Funktionszustand der Ventrikel kann überwacht werden. Wenn eine Elektrode am rechten, die andere am linken Ventrikel eingeschraubt ist, kann mit dieser Konfiguration ein Vergleich der Signale vom linken und rechten Herzen durchgeführt werden. Vor allem in der frühen postoperativen Phase kann ein beginnendes Rechts-herzversagen das Signal beeinflussen, eine Herzbeutel-tamponade wirkt sich ebenfalls auf die Signale aus.

Weiters ermöglicht diese Konfiguration die Messung der Geschwindigkeit der myokardialen Erregungsausbreitung. Die ventrikulären Reizausbreitungszeiten zwischen 2 Elektroden wurden bei 20 Patienten nach Herztransplantation gemessen. Die Stimulation des Myokards erfolgte jeweils an einer Elektrode, während das intramyokardiale EKG über der jeweils verbleibenden aufgezeichnet wurde. Das Zeitintervall zwischen dem Schrittmacherstimulus und dem Durchlauf der Erregung an der Meßelektrode wurde als Ausbreitungszeit definiert. Die Ausbreitungszeit verlängert

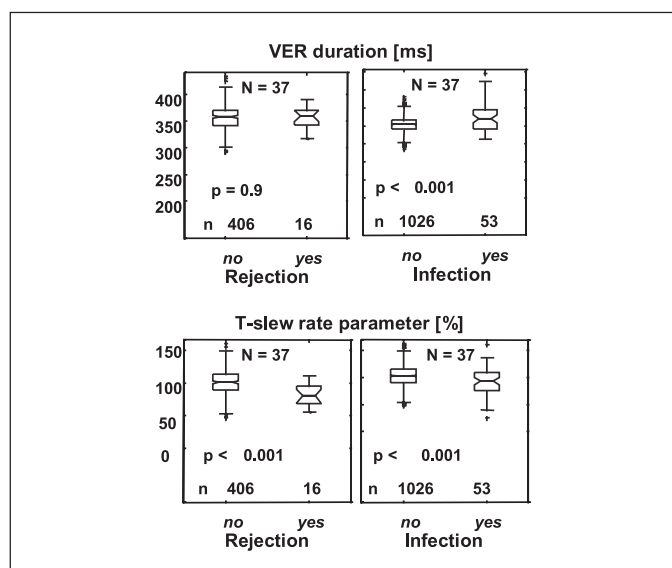


Abbildung 3: VER T-slew rate Parameter und VER Duration Parameter bei Abstoßung und Infektion

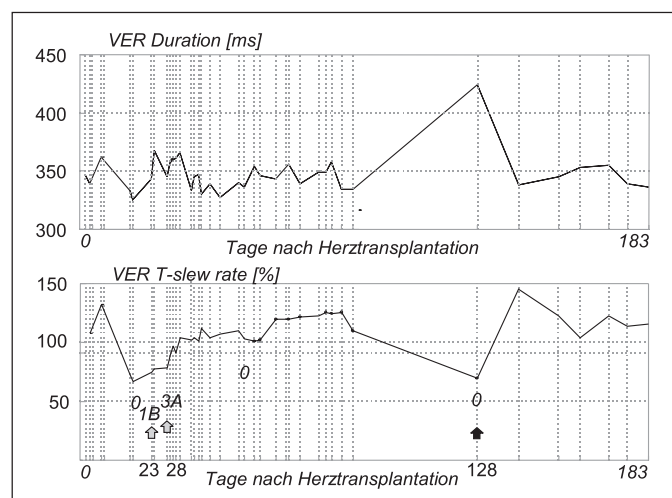


Abbildung 4: Trendkurve mit Abstoßung (Tag 28) und Infektion (Tag 128). Der VER Duration Parameter (obere Kurve) ändert sich während der Abstoßung nicht, beider Parameter ändern sich während der Infektion. Die Betrachtung des VER T-slew rate Parameters alleine kann zu einer Fehlinterpretation im Sinne einer fälschlich vermuteten Abstoßung führen.

sich postoperativ und erreicht nach etwa einem Monat stabile Werte. Bei Patienten mit Elektroden jeweils auf dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt und auf dem linken Ventrikel ist kein Unterschied zwischen den Ausbreitungsgeschwindigkeiten in beiden Richtungen festzustellen, während bei Patienten mit beiden Elektroden auf dem rechten Ventrikel die Ausbreitungszeit signifikant verschieden ist. Es konnte kein Zusammenhang mit Abstoßungsreaktionen gefunden werden. Eine Beurteilung der Wertigkeit im Rahmen der Nachsorge bei Herztransplantatierten ist noch nicht möglich.

Diskussion

Derzeit wird die Abstoßung nach HTX mittels regelmäßig durchgeführter Endomyokardbiopsien untersucht. Sie sind der „goldene Standard“, ein invasiver Eingriff, der einen zentralvenösen Zugang erfordert und ist mit verschiedenen Komplikationen behaftet ist. Zudem stellt diese Methode nur eine Momentaufnahme der zellulären Invasion des Transplantates dar. Eine tägliche Kontrolle der Abstoßung ist damit nicht möglich. Nach der Transplantation müssen sich die Patienten anfangs wöchentlich, später in weiteren Abständen der EMB unterziehen, um die Abstoßungsreaktion ihres Körpers gegen das neue Herz kontrollieren zu können. Nicht-invasives Abstoßungsmonitoring würde für Herzempfänger eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bedeuten.

Derzeit werden an unserer Klinik die Endomyokardbiopsien weiter durchgeführt. Einerseits dienen die Ergebnisse der Biopsie zum Vergleich mit den nichtinvasiv gewonnenen Daten, andererseits fehlt derzeit noch die Bestätigung unserer Ergebnisse mittels einer multizentrischen Studie. Mit dieser nichtinvasiven Abstoßungsdiagnostik ist eine Reduzierung der Zahl der Endomyokardbiopsien zu erreichen. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit, mit einer engmaschigen Kontrolle ein kontinuierliches Bild des immunologischen Status des Patienten zu erfassen. Die Reaktion des Immunsystems auf Änderungen in der Therapie (während Infektionen, Steroidentzug, Abstoßungstherapie, Wechsel der Medikamente) kann durch eine tägliche Kontrolle sicher überwacht werden. Nicht-invasives Abstoßungsmonitoring mit Hilfe der Analyse intramyokardialer Elektrokardiogramme stellt einen Schritt weg von schematischer Immunsuppression hin zu einer individuell gesteuerten Therapie dar.

Nichtinvasives Abstoßungsmonitoring würde für Herzempfänger eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bedeuten (Biopsie nur bei Verdacht auf Abstoßung), die Röntgendurchstrahlungszeiten reduzieren und ihre Komplikationen (Perforation und Hämatothorax, Pneumothorax, Hohlvenenthrombose) reduzieren. Zusätzlich wäre durch die Erhöhung der Untersuchungsfrequenz gegenüber der Biopsie eine genauere Adaptierung der immunsuppressiven Therapie möglich.

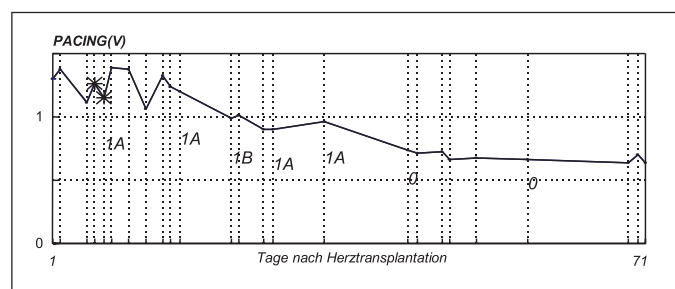


Abbildung 5: Trendkurve bei humoraler Abstoßung. Die Biopsien zeigen keine zelluläre Infiltration.

Es werden verschiedene Ansatzpunkte zur nichtinvasiven Abstoßungsdiagnostik erforscht. Je nach der angewandten Methodik können verschiedene Stadien der Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden. Die Endomyokardbiopsie stellt histologisch die zelluläre Invasion des Herzmuskels dar. Troponin weist ein späteres Stadium, die Zellzerstörung, nach. Ultraschalluntersuchungen zeigen eine Beeinträchtigung in der Funktion des Myokards. Veränderung im intramyokardialen EKG als Summe der Aktionspotentiale sind ein frühzeitig sensibler Parameter für den Nachweis einer myokardialen Schädigung, sei es durch die Abstoßung oder andere pathologische Vorgänge im Transplantat. Das intramyokardiale EKG ist nichtinvasiv und kann beliebig oft wiederholt werden. Es kann einerseits zur Vermeidung von Biopsien bei Fehlen einer Abstoßungsreaktion und auch zur Indikation einer Kontrollbiopsie bei fraglichem intramyokardialen EKG verwendet werden.

Die engmaschige Kontrolle ermöglicht die frühzeitige Erfassung aller Abstoßungsreaktionen auch im Spätverlauf nach der Transplantation. Durch die intensivere Kontrolle des immunologischen Status ist die derzeitige, auf den diagnostischen Möglichkeiten der Endomyokardbiopsie basierende Strategie der Immunsuppression neu zu überdenken. Insbesondere könnte die individuelle Steuerung der Immunsuppression zu einer Verringerung der Nebenwirkungen und einer Reduktion der Infektionsrate führen. Ebenso ist ein positiver Einfluß auf die Graftsklerose zu erwarten. CHARM ist ein Schritt zur patientenindividuellen, maßgeschneiderten immunsuppressiven Therapie.

Literatur:

1. Auer T, Schreier G, Hutten H et al. Paced epimyocardial electrograms for noninvasive rejection monitoring after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 993–8.
2. Eisen Howard J. Invited lecture: Non-invasive Diagnosis of Rejection: Results of a prospective trial. International Society for heart and lung transplantation. 18th annual meeting and scientific sessions Chicago, Ill., April 18, 1998.
3. Bourge R, Eisen H, Hershberger R et al. Noninvasive rejection monitoring of cardiac transplants using high resolution intramyocardial electrograms: initial us multicenter experience. *PACE* 1998; 21 [Pt.II]: 2338–44.
4. Iberer F, Grasser B, Schreier G et al. Non-invasive rejection monitoring after heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997; 29: 3126.
5. Grasser B, Iberer F, Schreier G et al. Paced or spontaneous intramyocardial electrograms for non-invasive rejection monitoring. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 68 (abstr.).
6. Grasser B, Iberer F, Schreier G et al. Influence of circadian rhythm on intramyocardial electrograms for non-invasive rejection monitoring after HTX. *Proceedings of the 24th International Congress on Electrocardiography*, Bratislava, Slovak Republik 1997, *Electrocardiology* 97, World scientific publishing co. Pte. Ltd 1998; 347.
7. Grasser B, Iberer F, Schreier G et al. Intramyocardial electrogram variability in the monitoring of graft rejection after heart transplantation. *PACE* 1998; 21 [Pt.III]: 2345–9.
8. Iberer F, Grasser B, Schreier G et al. Introducing a new clinical method for noninvasive rejection monitoring after heart transplantation to clinical practice: The analysis of paced intramyocardial electrograms. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 895–9.
9. Grauhan O, Müller J, Pfützmann R et al. Humoral rejection after heart transplantation: reliability of intramyocardial electrogram recordings (IMEG) and myocardial biopsy. *Transpl Int* 1977; 10: 439–45.
10. Grasser B, Iberer F, Schreier G et al. Intramyocardial electrograms for non-invasive rejection monitoring: initial experience with an infection-specific parameter. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): S508–11.
11. Grasser B, Schreier G, Iberer F et al. Noninvasive monitoring of rejection therapy based on intramyocardial electrograms after orthotopic heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 1996; 28: 3276–7.
12. Grasser B, Iberer F, Petutschnigg B et al. The influence of brain death and donor heart re-transplantation on intramyocardial electrograms. *Progr Biomed Res* 1998; 3: 96–100.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung