

Alexander , Julius , Herwig Wagner
Dr. med.

Validierung einer neuen Methode zur elektrokardiographischen Erkennung von Abstoßungsreaktionen bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation

Geboren : 23.01.1967 in Speyer
Reifeprüfung am 03.05.1988 in Schwetzingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1998
Physikum am 29.03.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heilbronn
Staatsexamen am 12.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Johannes Brachmann

Die orthotope Herztransplantation stellt heute ein etabliertes Routineverfahren zur Therapie der konservativ therapierefraktären terminalen Herzinsuffizienz dar. Die Ursachen der Mortalität nach Herztransplantation sind hauptsächlich in Infektionen und Abstoßungsreaktionen zu suchen. Die Diagnostik akuter Abstoßungsreaktionen nach orthotoper Herztransplantation beruht auf der rechtsventrikulären Kontrollbiopsie. Die Invasivität dieses Verfahrens mit den sich daraus ergebenden Komplikationsmöglichkeiten sowie die nur selektive Betrachtung des Myokards mittels 6 Biopsaten mit der Möglichkeit der Fehlbeurteilung lokaler Abstoßungsreaktionen (sampling error) stellen die Nachteile dieses Verfahrens dar. Daher sind neue, nichtinvasive Methoden zur Erkennung akuter Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation zu fordern. Dem hochaufgelösten signalgemittelten Elektrokardiogramm werden in dieser Beziehung große Chancen zugesprochen unter anderem, da hier die Nachteile der Endomyokardbiopsie nicht zu finden sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden intraindividuell zwei signalgemittelte Elektrokardiogramme aus drei orthogonalen Ableitungen (modifiziert nach Frank) im Zeitbereich verglichen. Bei 88 Patienten , 16 Frauen und 72 Männer, Durchschnittsalter: 53,7 Jahre (Median 56 Jahre), die Transplantation lag am 20.01.1995 bei allen Patienten durchschnittlich 1029 Tage zurück, konnten zwischen dem 01.10.1993 und dem 20.01.1995 438 signalgemittelte-EKG-Aufzeichnungen am Tage der routinemäßigen Kontrollbiopsie durchgeführt werden. Die durchschnittliche Patientenbeobachtungsdauer lag bei 276 Tagen (9 bis 448 Tage). Jede Aufnahme begann 100 ms vor der R-Zacke. Die Abtastfrequenz betrug 2000 Hz. Aus den auf das Maximum des QRS-Komplexes normierten Meßwerten wurde ein 200 ms langer Ausschnitt der Vektorschleife auf die Ebenen xy, xz und yz projiziert. Die vektoriellen Betragsdifferenzen zwischen einer Aufzeichnung ohne bzw. sehr geringen Abstoßungsreaktion (biopsisch gesicherte Abstoßung Grad „0“ bzw. „1A“ nach der Billingham Klassifikation) und der auszuwertenden Aufnahme wurden an jedem Abtastpunkt addiert und als Häufigkeitsverteilung der 400 resultierenden Summen in Klassenbreiten von 0,1% dargestellt. Die Häufigkeitsmaxima und die Summe der Klassenhäufigkeiten größer 20 fielen bei den Aufnahmen mit Abstoßungsgrad ≥ 2 signifikant ab, so daß die dort erhobenen Grenzwerte übernommen werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv in verschiedene Gruppen unterteilt. Eine dieser Unterscheidungskriterien lag im Zeitpunkt der Transplantation im Bezug zum Studienbeginn. Die erste Gruppe bildeten die Patienten, die länger als ein Jahr vor Studienbeginn transplantiert wurden, die zweite die Patienten, die nicht länger als ein Jahr vor Studienbeginn transplantiert wurden. Die letzte Gruppe schließlich bestand aus den im Studienverlauf transplantierten Patienten. Weiterhin wird überprüft, ob einer der Parameter „Häufigkeitsmaximum“ oder „Summe der Klassenhäufigkeiten größer als 20“ alleine ausreicht, um mit entsprechender Sicherheit eine höhergradige, behandlungsbedürftige Abstoßungsreaktion zu erkennen. Da nicht alle Patienten im Studienzeitraum eine abstoßungsfreie Phase aufwiesen, wurde untersucht, ob eine sinnvolle Beurteilung des Abstoßungsstatus auch mit einer Vergleichsdatei mit Abstoßungsgrad „1A“ möglich ist. Ein Teil der Patienten, der sich nach entsprechender Aufklärung damit einverstanden erklärte, bekam die Elektrodenlage bei der ersten SA-EKG-Aufzeichnung markiert. Dadurch war bei dieser Patientengruppe die Elektrodenlage exakt reproduzierbar.

Die besten Ergebnisse wurden mit der Kombination der Parameter „Häufigkeitsmaximum“ und „Summe der Klassenhäufigkeiten größer als 20“ erzielt. Die Ergebnisse der Patienten, die kein abstoßungsfreies Intervall im Studienverlauf hatten und somit eine Aufzeichnung mit Abstoßungsgrad „1A“ als Standarddatei benutzt wurde, kam nicht zu anwendbaren Ergebnissen.

Im Verlauf wurde festgestellt, daß das Verfahren offensichtlich nicht für alle Patienten uneingeschränkt zu verwenden ist. Daher wurden folgende Einschlußparameter festgelegt: Es werden nur Patienten zugelassen, bei denen mindestens 2 der drei ersten SA-EKG-Ergebnisse mit denen der Biopsie übereinstimmen. Falls nur 2 verwendbare Aufzeichnungen vorliegen, muß mindestens die Hälfte der Ergebnisse mit denen der Biopsie übereinstimmen.

Alle eingeschlossene Patienten, mit Abstoßungsgrad „0“ in der Vergleichsdatei erzielten eine Sensitivität von 83%, Spezifität: 76%, positiver Vorhersagewert: 63% und einen negativen Vorhersagewert von 90%.

Diejenigen Patienten, deren Elektrodenlage zusätzlich noch markiert wurde, erzielten eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 81%. Der positive Vorhersagewert lag bei 50% und der negative Vorhersagewert bei 97%.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich ersehen, daß eine klinische Einführung dieses Verfahrens möglich erscheint und somit die Anzahl der Biopsien für die Patienten verringert werden könnte, was nicht nur die Belastung der Patienten minimierte, sondern auch die Kosten für die Nachsorge orthotop herztransplanterter Patienten senken würde.