

Aus der Abteilung für  
Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

**Früherkennung einer „cardiac allograft vasculopathy“ nach  
pädiatrischer Herztransplantation mittels neuer invasiver und  
nichtinvasiver diagnostischer Verfahren.**

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

vorgelegt von  
Stefanie Heckel  
aus Nürnberg

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Dalla Pozza

Mitberichterstatter: PD Dr. Korbinian Lackermair  
Prof. Dr. Michael Weis

Mitbetreuung durch  
den promovierten Mitarbeiter: Dr. Sarah Ulrich

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.03.2023

## Inhaltsverzeichnis

Veröffentlichungen .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Transplantatvaskulopathie .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Begriffsdefinition .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 Pathogenese und Risikofaktoren .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Diagnostik .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.1 Koronarangiographie .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3.2 Intravaskulärer Ultraschall .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2.1 Definition .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2.2 Aufbau .....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2.3 Anwendung .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3.2.4 Klinische Relevanz .....</b>	<b>19</b>
<b>2.3.3 Optische Kohärenztomographie .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.3.1 Definition .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.3.2 Klinische Relevanz .....</b>	<b>21</b>
<b>2.3.4 Nichtinvasive Verfahren .....</b>	<b>24</b>
<b>2.3.4.1 Intima-Media-Thickness .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3.4.2 High-sensitive Troponin T .....</b>	<b>26</b>
<b>2.4 Therapie .....</b>	<b>27</b>
<b>2.5 Fragestellung .....</b>	<b>30</b>
<b>3. Patienten und Methoden .....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Statistik .....</b>	<b>35</b>
<b>3.3 Optische Kohärenztomographie .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.1 Aufbau des OCT's .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3.2 Anwendung .....</b>	<b>37</b>
<b>3.3.3 Untersuchung .....</b>	<b>37</b>
<b>3.4 Messung der Intima-Media-Thickness der CCA .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4.1 Grundlagen .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4.2 Untersuchung .....</b>	<b>40</b>
<b>3.5 High sensitive Troponin T .....</b>	<b>42</b>
<b>3.5.1 hsTnT-Assay .....</b>	<b>42</b>
<b>3.5.2 Untersuchung .....</b>	<b>43</b>

<b>4. Ergebnisse und Auswertung</b> .....	44
<b>4.1 CAV-Beurteilung mittels QIVUS und Kathetermessung</b> .....	44
<b>4.2 Korrelation zwischen Intima-Media-Thickness und CAV-Stadium</b> .....	47
<b>4.3 Zusammenhang zwischen hsTnT und CAV-Stadium</b> .....	49
<b>5. Diskussion</b> .....	57
<b>5.1 Vergleich zwischen Katheterlabor- und QIVUS-Auswertung</b> .....	58
<b>5.2 Korrelation zwischen Intima-Media-Thickness der A. carotis communis und dem CAV-Stadium</b> .....	62
<b>5.3 Zusammenhang zwischen hsTnT und CAV-Stadium</b> .....	67
<b>6. Limitationen</b> .....	71
<b>7. Zusammenfassung</b> .....	72
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	75
<b>9. Lebenslauf</b> .....	85
<b>10. Danksagung</b> .....	86

## Veröffentlichungen

Ulrich SM, Lehner A, Birnbaum J, **Heckel S**, Haas N, Hakami L, Schramm R, Dalla Pozza R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R.: Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. *International Journal of Cardiology*. 2017 Feb 1; 228:205-208

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
APC	Antigen präsentierende Zellen
AZA	Azathioprin
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic Peptide
CAV	Cardiac Allograft Vasculopathy
CCA	Arteria carotis communis
cIMT	Carotid Intima-Media-Thickness
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CRP	C-reaktives Protein
cTn	Kardiales Troponin
cTnT	Kardiales Troponin T
cTnI	Kardiales Troponin I
Cyc A	Cyclosporin A
DSE	Dobutamin Stress-Echokardiogramm
ELAM	Endothelial-leukocyte adhesion molecule
FAB	Fragment antigen binding
HLA	Human Leukocyte Antigens
hs	High-sensitive
hs-cTnT	High-sensitive cardiac Troponin T
hs-TnT	High sensitive Troponin T
HTx	Herztransplantation
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule - 1
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
IMT	Intima-Media-Thickness
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
LDL-c	Low Density Lipoprotein Cholesterin
LVAD	Left ventricular assist device
4 MAb	Monoklonaler Antikörper

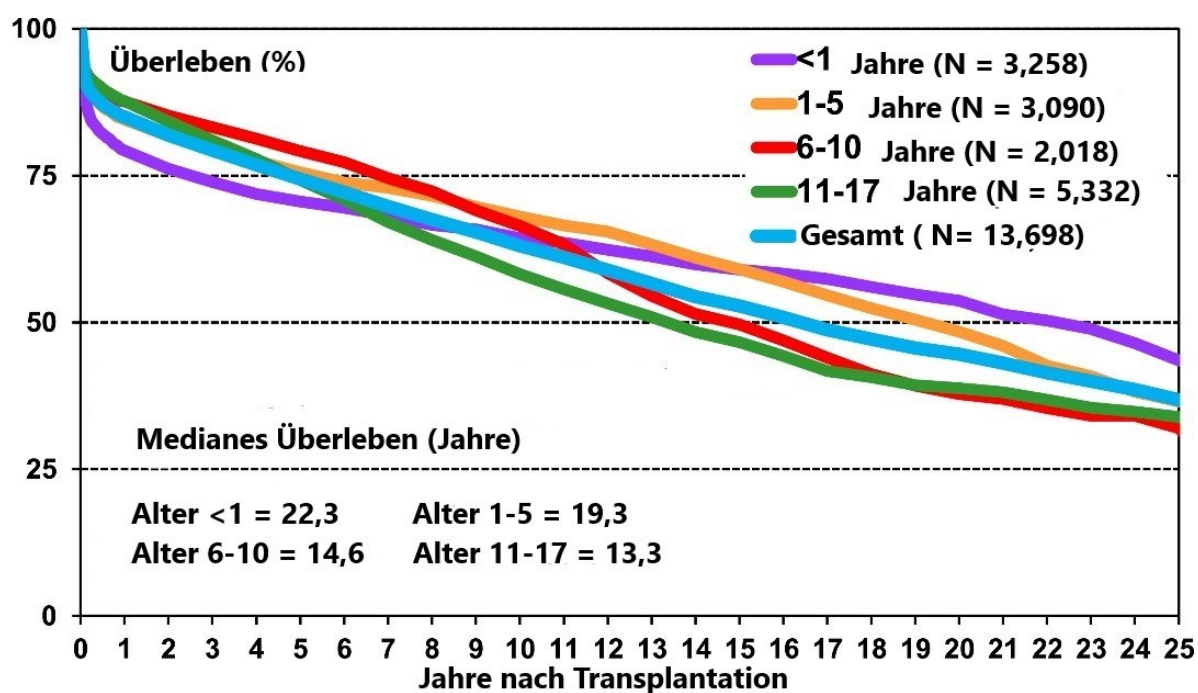
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mykofenolatmofetil
mTOR	Mammilian Target of Rapamycin
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PSI	Proliferation signal inhibitor
TnC	Troponin C
TnT	Troponin T
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule - 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

# 1. Einleitung

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts rückte das Interesse für Organtransplantationen in den Fokus der Medizin. Verschiedene Organe wurden dabei in Tierversuchen verpflanzt. So führte beispielsweise Professor Hardy 1964 die erste Xenotransplantation eines Herzens durch: er implantierte ein Schimpansenherz in den Körper eines Menschen. Die erste Herztransplantation (HTx) mit einem menschlichen Spenderorgan leistete Christiaan Barnard am 03.12.1967 in Kapstadt. Nach anfänglich gutem Verlauf verstarb dieser Patient allerdings am 18. Tag postoperativ aufgrund einer Klebsiellenpneumonie (Schmid et al. 2009). Seit 1988 werden Herztransplantationen auch in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin in Großhadern durchgeführt. Bisher wurden über 150 Kinder im Alter von unter 18 Jahren transplantiert, was die Klinik somit zu den größten Kinderherztransplantationszentren in Deutschland zählen lässt. Zu den häufigsten Transplantationsursachen gehören in der pädiatrischen Abteilung im Klinikum Großhadern neben der dilatativen Kardiomyopathie (ca. 71% der Herztransplantationen) auch angeborene, komplexe Herzfehler (ca. 27% der HTx), wobei die Indikation zur Transplantation erst im Endstadium dieser irreversiblen Herzerkrankung (Stadium NYHA IV) mit einer voraussichtlichen Lebenserwartung von 6-12 Monaten, beziehungsweise einer geschätzten 1-Jahres-Überlebensrate < 50% ohne HTx gestellt wird (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik/Kinderkardiologie/de/Spezialsprechstunden/Herztransplantation/Herztransplantation.html>). Die häufigste Kontraindikation, die zur Ablehnung einer Herztransplantation führt, ist das Vorliegen einer irreversiblen pulmonalen Hypertonie, aber auch schwere Infektionen, Malignome und bestimmte Systemerkrankungen rechnet man dazu (Schmid et al. 2009). Im Laufe der Zeit nahm jedoch die Bereitschaft zu, Patienten mit einem höheren Risiko zu transplantieren. Neben einem Anstieg der Retransplantationsrate und Anzahl der Transplantationen bei angeborenen Herzfehlern erhöhte sich auch die HTx-Rate bei Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (25%), Hypertension (45%), früherer Malignität (6,6%), sowie vorangegangener Herzoperation (46%) (Lund et al. 2013). Insgesamt ergibt sich für eine pädiatrische Population 25 Jahre nach HTx eine Überlebensrate von 37% (Abb. 1). Weiterhin visualisiert Abb. 1, dass die mediane Überlebensrate nach pädiatrischer HTx je nach Transplantationszeitpunkt variiert: Patienten, die ihr Transplantat innerhalb des ersten Lebensjahres erhielten, wiesen eine Rate von 22,3 Jahren auf, wohingegen die Gruppe, die im jugendlichen Alter von 11-17 Jahren transplantiert wurde, ein mittleres Überleben von 13,3 Jahren zeigte (Rossano et al. 2018). In den ersten drei Jahren nach der Operation dominieren vor allem Todesursachen wie Transplantatversagen oder Infektionen (Tab. 1). Die akute Abstoßung macht hierbei lediglich 16,9% (>1-3 Jahre nach HTx) der Tode aus, dennoch trägt die akute Immunschädigung zum Transplantatversagen im weiteren Verlauf bei (Rossano et al. 2018). Im Langzeitverlauf zählen zu den wesentlichen Todesursachen innerhalb von drei bis fünf Jahren nach HTx neben einem



Transplantatversagen auch bösartige Tumore, die Transplantatvaskulopathie („cardiac allograft vasculopathy, CAV) und Organversagen (Kirk et al. 2010; Rossano et al. 2018). Insgesamt kam es in den letzten Jahren aufgrund eines weiterentwickelten Nachsorgemanagements zur Verringerung von Abstoßungsreaktionen, jedoch zur Progression der CAV. Somit kann generell ein positiver Trend im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach Herztransplantation beobachtet werden (Kobashigawa et al. 2005). Diesen möchten wir durch eine diagnostische Optimierung hinsichtlich der CAV-Detektion unterstützen. Darauf haben wir uns im Folgenden in dieser Arbeit schwerpunktmäßig konzentriert.



**Abbildung 1:** Überlebensrate nach pädiatrischer HTx innerhalb verschiedener Altersgruppen im Zeitraum von 1982-2016 (Rossano et al. 2018).

**Tabelle 1:** Führende Todesursachen nach pädiatrischer HTx von 2004-2017

Todesursache	0-30 Tage (N=303)	31 Tage - 1 Jahr (N=359)	>1-3 Jahre (N=290)	>3-5 Jahre (N=239)	>5-10 Jahre (N=436)	>10 Jahre (N=532)
CAV	4 (1,3%)	9 (2,5%)	40 (13,8%)	39 (16,3%)	89 (20,4%)	128 (24,1%)
Akute Abstoßung	17 (5,6%)	57 (15,9%)	49 (16,9%)	34 (14,2%)	43 (9,9%)	25 (4,7%)
Lymphom	0 (0,0%)	7 (1,9%)	10 (3,4%)	10 (4,2%)	23 (5,3%)	35 (6,6%)
Andere maligne Erkrankung	0 (0,0%)	3 (0,8%)	4 (1,4%)	1 (0,4%)	9 (2,1%)	21 (3,9%)
CMV	0 (0,0%)	6 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Andere Infektion	21 (6,9%)	49 (13,6%)	17 (5,9%)	14 (5,9%)	21 (4,8%)	34 (6,4%)
Transplantatversagen	120 (39,6%)	80 (22,3%)	116 (40,0%)	89 (37,2%)	180 (41,3%)	173 (32,5%)
Technisch	24 (7,9%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	4 (0,9%)	6 (1,1%)
Multiorganversagen	38 (12,5%)	70 (19,5%)	15 (5,2%)	11 (4,6%)	19 (4,4%)	31 (5,8%)
Nierenversagen	0 (0,0%)	7 (1,9%)	4 (1,4%)	4 (1,7%)	3 (0,7%)	18 (3,4%)
Pulmonal	9 (3,0%)	31 (8,6%)	11 (3,8%)	10 (4,2%)	13 (3,0%)	13 (2,4%)
Zerebrovaskulär	48 (15,8%)	13 (3,6%)	8 (2,8%)	8 (3,3%)	9 (2,1%)	14 (2,6%)
Andere	22 (7,3%)	25 (7,0%)	16 (5,5%)	18 (7,5%)	23 (5,3%)	34 (6,4%)

(nach Rossano et al.)

## 2. Transplantatvaskulopathie

### 2.1 Begriffsdefinition

Die „cardiac allograft vasculopathy“ ist als beschleunigte Form der Arteriopathie definiert, welche die Koronargefäße pädiatrischer und erwachsener HTx-Empfänger beeinflussen kann (Schumacher et al. 2012; van den Hoogen et al. 2015). Charakterisiert ist sie durch eine konzentrisch diffuse und überwiegend fibromuskuläre Intimaproliferation mit Mediaverdickung, die zu einer voranschreitenden Stenosierung der Koronararterien führt (Schumacher et al. 2012; Skoric et al. 2014; van den Hoogen et al. 2015). Anfänglich sind davon nur kleine intramurale Gefäße des Herzens betroffen, doch im Verlauf dehnt sich die Gefäßwandveränderung auch auf epikardiale Gefäße aus. Im Endeffekt kann dies zu einem Verschluss proximaler und distaler Koronarabschnitte, einschließlich der intramyokardialen Gefäße, sowie der kardialen Venen führen (Jeewa et al. 2012). Dieser Prozess scheint jedoch exklusiv auf das Transplantat beschränkt zu sein (van den Hoogen et al. 2015). Während der orthotopen Herztransplantation kommt es zu einer Denervation des Spenderorgans, dessen Reinnervation häufig unvollständig verläuft (Jeewa et al. 2012). Bedingt durch diesen teilweise fragmentierten Prozess können klinische Symptome einer Ischämie oder eines Infarktes, verursacht durch eine CAV, stumm verlaufen oder mit atypischen Schmerzsymptomen einhergehen. Im äußersten Fall können die Patienten auch an einem plötzlichen Herztod, der hierbei als „erstes Symptom“ der Transplantatvaskulopathie auftritt, versterben (Jabbour and Macdonald 2015; Jeewa et al. 2012). Somit ist die CAV eine führende Ursache für späte Transplantatschäden, Mortalität und Retransplantation bei herztransplantierten Patienten (Kindel and Pahl 2012). Im Jahr 2010 berichtete die ISHLT (International Society of Heart and Lung-Transplantation) von einer angiographischen CAV-Inzidenz von 5% innerhalb der ersten zwei Jahre nach pädiatrischer HTx, welche zehn Jahre nach der Transplantation einen Anstieg auf 35% aufwies (Kindel and Pahl 2012; Kirk et al. 2010). Des Weiteren erlitten 50% dieser Patienten einen Organverlust oder den Tod innerhalb von zwei Jahren, nachdem eine signifikante CAV entdeckt worden war (Kindel and Pahl 2012). Im frühen Kindesalter ließ sich eine geringere absolute Inzidenz der Transplantatvaskulopathie dokumentieren, was vor allem auf ihr unreifes Immunsystem und ein dadurch bedingtes geringeres Abstoßungspotential zurückgeführt werden könnte. 74% dieser Kleinkinder waren innerhalb der ersten acht Jahre nach HTx frei von einer Transplantatvaskulopathie, wohingegen ältere Kinder (>10 Jahre) lediglich in 56% aller Fälle keine Anzeichen einer CAV zeigten (Mehra et al. 2010). Patienten im Alter von 11-17 Jahren wiesen somit die höchste CAV-Inzidenzrate infolge einer erhöhten Immunsystemfunktion im Zusammenspiel mit häufiger Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme oder einer Vorschädigung ihres Spenderorgans auf (Kindel and Pahl 2012).

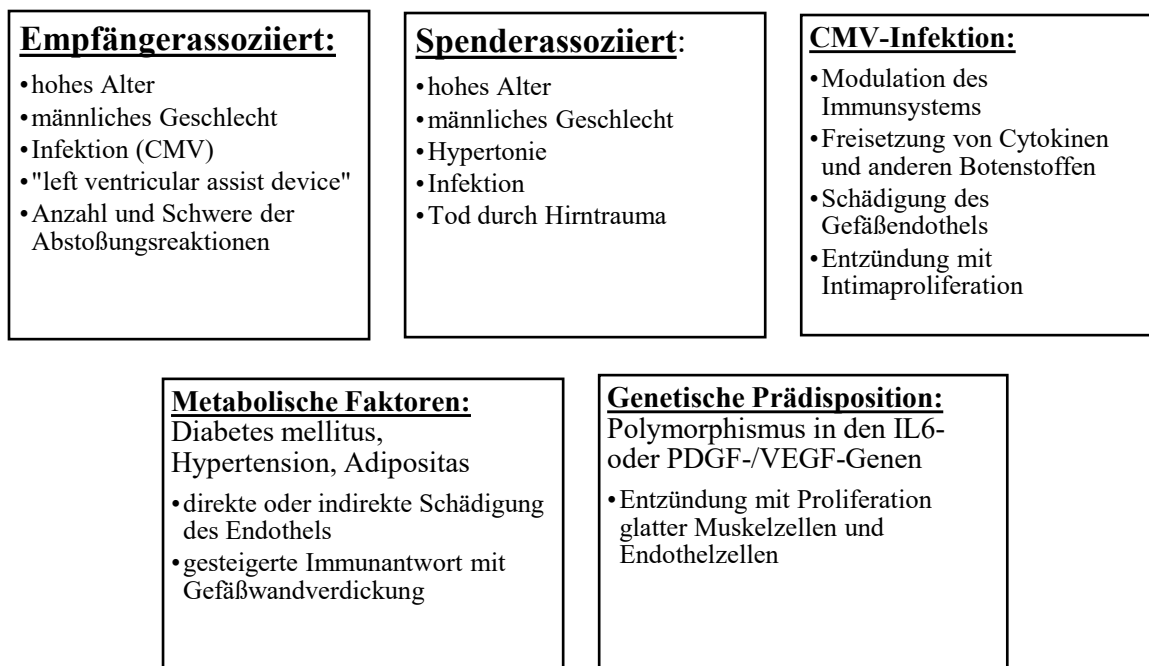
## 2.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Anhand der theoretischen Herleitung kann man schlussfolgern, dass sich die „cardiac allograft vasculopathy“ durch ein komplexes Zusammenspiel multipler immunologischer und nicht-immunologischer Komponenten entwickelt (Escobar et al. 1994; Kindel and Pahl 2012; Logani et al. 2011; Valantine 2004). Immunologische Faktoren scheinen hierbei die primäre Rolle zu spielen. Nach der Herztransplantation wird beim Transplantatempfänger auf direktem, indirektem oder halbdirektem Weg eine Immunantwort ausgelöst: beim direkten Weg werden die T-Lymphozyten des Empfängers nach Erkennen des „Major Histocompatibility Complexes“ (MHC's), das als spezielle Antigene der Identifizierung von Zellen dient, auf den antigenpräsentierenden Zellen (APC's) des Spenders aktiviert, wohingegen eine Aktivierung und Proliferation der T-Lymphozyten beim indirekten Weg durch APC's des Empfängers erfolgt, nachdem diese verarbeitete fremde Antigene wahrgenommen haben. Ein weiterer Weg, der beteiligt sein könnte, ist der halbdirekte Weg, der mit Hilfe von APC's des Empfängers, die wiederum MHC-Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen, stimuliert werden kann. Durch Zellinteraktionen können Spenderantigene auf den MHC's präsentiert werden, wodurch eine T-Lymphozyten-Antwort ausgelöst wird und schließlich eine chronische Abstoßungsreaktion folgt (van den Hoogen et al. 2015). Alle drei Pfade münden in einer Aktivierung von Zytokinkaskaden, sowie einer Schädigung des Endothels (Szygula-Jurkiewicz et al. 2015; van den Hoogen et al. 2015). Letzteres kann ebenfalls durch eine Vielzahl nichtimmunologischer Faktoren erfolgen (Schmauss and Weis 2008; Schumacher et al. 2012; Szygula-Jurkiewicz et al. 2015). Einerseits exprimiert das verletzte Endothel Zelladhäsionsmoleküle auf seiner Oberfläche („Endothelial-leukocyte adhesion molecule“ (ELAM), „Intercellular adhesion molecule – 1“ (ICAM-1), „Vascular cell adhesion molecule – 1“ (VCAM-1)), wodurch es seine protektiven Fähigkeiten verliert und Komplikationen wie Leukozytenadhäsion oder Thrombosierungen entstehen (Szygula-Jurkiewicz et al. 2015). Andererseits regen die freigesetzten Zytokine eine Proliferation von Immunzellen (T-Lymphozyten/B-Lymphozyten/Makrophagen), Fibroblasten und glatten Muskelzellen an (Szygula-Jurkiewicz et al. 2015; van den Hoogen et al. 2015). Die stimulierten B-Lymphozyten scheiden „Human Leukocyte Antigens“ (HLA)-Antikörper aus, was eine Bindung des Komplementsystems mit Folge einer direkten Transplantatschädigung bewirkt (Schumacher et al. 2012; van den Hoogen et al. 2015). Man fand heraus, dass HLA-Antikörper wichtige Mediatoren der CAV sind, ihre Inzidenz erhöhen und Progression beschleunigen (Schumacher et al. 2012). Darüber hinaus nimmt die Autoimmunität eine signifikante Rolle bei der Entwicklung der Transplantatvaskulopathie ein. Es wurden Auto-Antikörper gegen kardiales Myosin und Vimentin entdeckt, die im weiteren Verlauf für eine T-Lymphozyten-Reaktion verantwortlich sind (Kobashigawa et al. 2006; van den Hoogen et al. 2015). Sämtliche bisher beschriebenen Prozesse sind empfängervermittelt, aber auch Spenderfaktoren tragen ihren Teil zu CAV-Entstehung bei. So bedingt zum Beispiel eine Katecholaminfreisetzung während des Hirntods des Spenders eine

Endothelschädigung, welche wiederum eine Zytokinkaskade anstößt. Daneben ist es ebenfalls möglich, dass innerhalb des transplantierten Herzens Spenderzellen verbleiben, die aktiv eine Immunreaktion des Empfängers induzieren können (Schumacher et al. 2012; van den Hoogen et al. 2015). Letztlich enden alle hier aufgeführten Wege, empfänger- und spendervermittelt, in einer Proliferation glatter Muskelzellen und Anreicherung von extrazellulärer Matrix mit einhergehender Hyperplasie der Gefäßwandintima, woraufhin eine Ischämie bis hin zur totalen Obstruktion des Gefäßes als Abstoßungsreaktion auf das Transplantat folgt (Kindel and Pahl 2012; Schumacher et al. 2012; van den Hoogen et al. 2015).

Ferner lassen sich auch eine Reihe nicht-immunologischer Risikofaktoren identifizieren (Abb. 2), welche die Entstehung und Progression der CAV beeinflussen (Crespo-Leiro et al. 2012; Schmauss and Weis 2008). Spenderassoziiert und mit einem schlechteren „Outcome“ verbunden sind dabei ein höheres Alter, männliches Geschlecht, Hypertonie, CMV-Infektion und Tod durch Hirntrauma. Zu den empfängerbezogenen Faktoren zählen ebenfalls ein höheres Alter, männliches Geschlecht sowie CMV-Infektion, aber auch der Gebrauch eines „left ventricular assist device“ (LVAD) oder die Anzahl und Schwere vorangegangener Abstoßungsreaktionen (Crespo-Leiro et al. 2012). Bei genauerer Betrachtung der Geschlechterdiskrepanz wurde unter anderem entdeckt, dass die Transplantation eines männlichen Herzens in eine Frau einerseits durch eine höhere Abstoßungsrate, andererseits aber auch durch ein höheres Langzeitüberleben gekennzeichnet ist. Dagegen ist der umgekehrte Fall, also die Transplantation eines weiblichen Herzens in einen Mann, durch eine frühe Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie charakterisiert. Die weiblichen Koronargefäße sind dementsprechend immunologisch anfälliger als ihr männliches Pendant, was im Empfänger zu einer stärkeren Anregung des Immunsystems und darauffolgend zu einer früheren CAV-Entstehung führt (van den Hoogen et al. 2015). Dies gilt allerdings nur für die adulte HTx. Bislang wurden keine Daten erhoben, inwiefern sich diese Ergebnisse auch auf eine pädiatrische Population übertragen lassen. Des Weiteren ist eine Infektion mit dem Cytomegalie-Virus nach Herztransplantation aufgrund der Immunsuppression weit verbreitet. Der Virus ist zur Modulation des Immunsystems mit Freisetzung von Cytokinen und anderen Botenstoffen befähigt, kann alternativ auch das Gefäßendothel direkt schädigen. Die Folge ist eine frühe Entzündungsreaktion, die in einer beschleunigten Intimaverdickung mündet (Schumacher et al. 2012; Szygula-Jurkiewicz et al. 2015). Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sind weitere wichtige Marker, die eine Entwicklung der CAV vorantreiben. Hypertension, Adipositas, Diabetes mellitus und andere metabolische Faktoren können das Endothel direkt oder indirekt beeinträchtigen und dadurch eine gesteigerte Immunantwort auslösen. Folglich kommt es ebenfalls zu einer Gefäßwandverdickung (Kindel and Pahl 2012; Schumacher et al. 2012; Szygula-Jurkiewicz et al. 2015). Neben den metabolischen Eigenschaften des Spenders und des Empfängers, kann auch eine genetische Prädisposition, die auf der Ebene der Koronararterien wirken, signifikant mit dem Voranschreiten der CAV assoziiert sein. Ein Polymorphismus, zum Beispiel in Interleukin-6- (IL-6) oder „Platelet Derived Growth Factor“-/„Vascular Endothelial Growth Factor“-Genen (PDGF/VEGF) kann eine starke

Entzündung, beziehungsweise Proliferation glatter Muskel- und Endothelzellen, hervorrufen. Dadurch wird die Expression einzelner Botenstoffe moduliert, welche die CAV-Entstehung fördern. Weitere genetische Faktoren sind potentiell relevant für die Pathogenese der Transplantatvaskulopathie, deren Signifikanz allerdings noch geklärt werden muss (Schumacher et al. 2012; Szygula-Jurkiewicz et al. 2015).

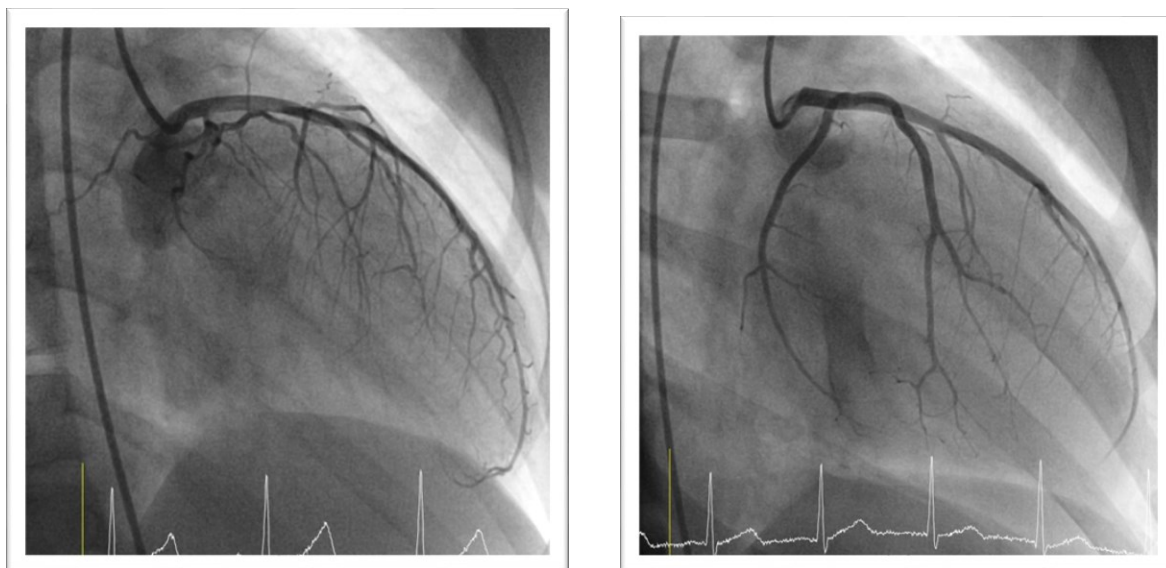


**Abbildung 2:** Nicht-immunologische Risikofaktoren der Transplantatvaskulopathie.

## 2.3 Diagnostik

### 2.3.1 Koronarangiographie

Der Goldstandard zur Diagnostik der „cardiac allograft vasculopathy“ ist aktuell immer noch die Koronarangiographie (Abb. 3, Payne et al. 2016). Hierbei werden die Gefäße im Herzkatheter selektiv unter Kontrastmittelgabe mittels Röntgendurchleuchtung dargestellt (Hamm et al. 2008). Mit Hilfe dieses Untersuchungsverfahrens erarbeitete die ISHLT verschiedene Klassifikationsstadien der CAV (Tab. 2): CAV<sub>0</sub> (nicht signifikant), CAV<sub>1</sub> (gering), CAV<sub>2</sub> (mittel), CAV<sub>3</sub> (schwer) (Crespo-Leiro et al. 2012; Guddeti et al. 2015; Olymbios et al. 2018). Zu den prinzipiellen Vorteilen der Koronarangiographie zählen neben ihrer klinischen Akzeptanz auch ihre umfangreiche Verfügbarkeit und Kosteneffizienz im Vergleich zu anderen fortschrittlichen intrakoronaren Bildgebungsmodalitäten (Guddeti et al. 2015). Sie weist eine gute Spezifität (98%) bei der Detektion der Transplantatvaskulopathie auf, allerdings fehlt es ihr an Sensitivität (79%) verglichen mit den Untersuchungen des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) oder der optischen Kohärenztomographie (OCT), beziehungsweise den histopathologischen Studien (Jeewa et al. 2012; Schmauss and Weis 2008). Limitiert sind hierbei besonders die Detektion der CAV im frühen Erkrankungsstadium und die Registrierung mikrovaskulärer Läsionen. In der Angiographie kann nämlich keine Aussage bezüglich der Gefäßwandstruktur getroffen werden, was für die Diagnostik der CAV nach HTx im weiteren Verlauf eine essenzielle Rolle spielt (Olymbios et al. 2018). Trotz ihrer Einschränkungen ist die jährliche angiographische Untersuchung die derzeitige Empfehlung für das Screening und die Überwachung der „cardiac allograft vasculopathy“, jedoch kann die Durchführung regulärer Koronarangiographien im Kindesalter unter anderem aufgrund der begrenzten Möglichkeiten, sich einen adäquaten vaskulären Zugang beim pädiatrischen Patienten zu verschaffen, eingeschränkt sein (Dalla Pozza et al. 2011; Payne et al. 2016).



**Abbildung 3:** Koronarangiographie bei unauffälliger OCT-Untersuchung (links) und Koronarangiographie bei Stanford-Stadium 2 im OCT-Befund (rechts).

**Tabelle 2:** ISHLT-Nomenklatur der CAV in der Koronarangiographie

CAV-Grad	Schwere der Erkrankung	Angiographie
CAV <sub>0</sub>	Keine Erkrankung	Keine angiographisch erkennbare Läsion
CAV <sub>1</sub>	Mild	Angiographische Hauptstammstenose <50%, oder Hauptgefäß mit maximaler Läsion <70%, oder Seitenaststenose <70%, ohne Transplantatdysfunktion
CAV <sub>2</sub>	Mittel	Angiographische Hauptstammstenose <50%, oder einzelnes Hauptgefäß mit einer Läsion >70%, oder isolierte Seitenaststenose >70% in Seitenästen zweier unterschiedlicher Versorgungssysteme, ohne Transplantatdysfunktion
CAV <sub>3</sub>	Schwer	Angiographische Hauptstammstenose >50%, oder $\geq 2$ Hauptgefäßstenosen >70%, oder isolierte Seitenaststenose >70% in allen drei Versorgungssystemen, oder CAV <sub>1</sub> bzw. CAV <sub>2</sub> mit Transplantatdysfunktion

(Olymbios et al. 2018).



## 2.3.2 Intravaskulärer Ultraschall

### 2.3.2.1 Definition

Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist ein katheterbasiertes Verfahren, das erstmals eine transmurale in-vivo-Darstellung der Koronargefäße im Querschnittformat erlaubte (Cardinal et al. 2006; Ge et al. 1994; Hombach et al. 2001). Die ersten intravaskulären Ultraschallbilder einer menschlichen Arterie wurden dabei 1988 von York et al. angefertigt (Hombach et al. 2001). Zur standardisierten Bewertung der Intimahyperplasie und präzisen Einteilung dieser IVUS-Befunde in das jeweilige CAV-Stadium wurde die Stanford-Klassifikation eingeführt (Tab. 3, Zakliczynski et al. 2005).

**Tabelle 3:** Stanford-Klassifikation zur Beurteilung des CAV-Stadiums mittels IVUS

CAV-Stadium nach Stanford	0	I (minimal)	II (gering)	III (moderat)	IV (schwer)
Intimadicke	-	<0,3mm	<0,3mm	0,3-0,5mm	>0,5mm >180°
		und	und	oder	oder
Zirkumferentielles Ausmaß	-	<180°	>180°	>0,5mm <180°	>1mm

(Pözl and Frick 2009).

### 2.3.2.2 Aufbau

Die Entwicklung intravaskulärer Ultraschallsysteme begann mit den initialen Arbeiten von Bom in den 1970er Jahren. Dabei änderte sich das Prinzip bis heute nur unwesentlich: Auf spezielle Koronarkatheter werden miniaturisierte Ultraschalltransducer montiert, mit denen es möglich ist, den Querschnitt des zu untersuchenden Gefäßes darzustellen (Rieber 2012). Die zwei Komponenten, aus denen dieses Ultraschallgerät aufgebaut ist, sind der IVUS-Katheter und eine Konsole. Bei der Kathetertechnologie werden wiederum zwei unterschiedliche Prinzipien angewendet: Dem mechanischen Polyethylenkatheter sitzt an seiner Spitze ein einzelner Transducer auf (Hombach et al. 2001; Nissen and Yock 2001). Dieser Transducer, je nach Bauart bestehend aus einem oder mehreren Kristallen, kann elektrische Energie in Ultraschallwellen umwandeln und umgekehrt (Hombach et al. 2001). Mit Hilfe eines Antriebskabels kann der Transducer mit 1800rpm rotiert werden, um so 30 tomographische Bilder pro Sekunde zu erzeugen (Hombach et al. 2001; Mintz et al. 2001; Nissen and Yock 2001). Die elektronische Kathetertechnologie wird auch als „phased-array“-Prinzip bezeichnet. Hierbei werden an der Spitze des Katheters mehrere Transducerelemente, meist 64 Stück, in zylindrischer Anordnung

angebracht. Aufgrund sequenzieller Ansteuerungen der Transducer entsteht ein Ultraschallstrahl, der elektronisch um 360° rotiert und dabei tomographische Bilder erstellt (Hombach et al. 2001; Nissen and Yock 2001). Die Katheter müssen letzten Endes an einer Ultraschallkonsole angeschlossen werden, welche die elektronischen Fähigkeiten besitzt, daraus ein Bild zu rekonstruieren (Lapp and Krakau 2014; Nissen and Yock 2001).

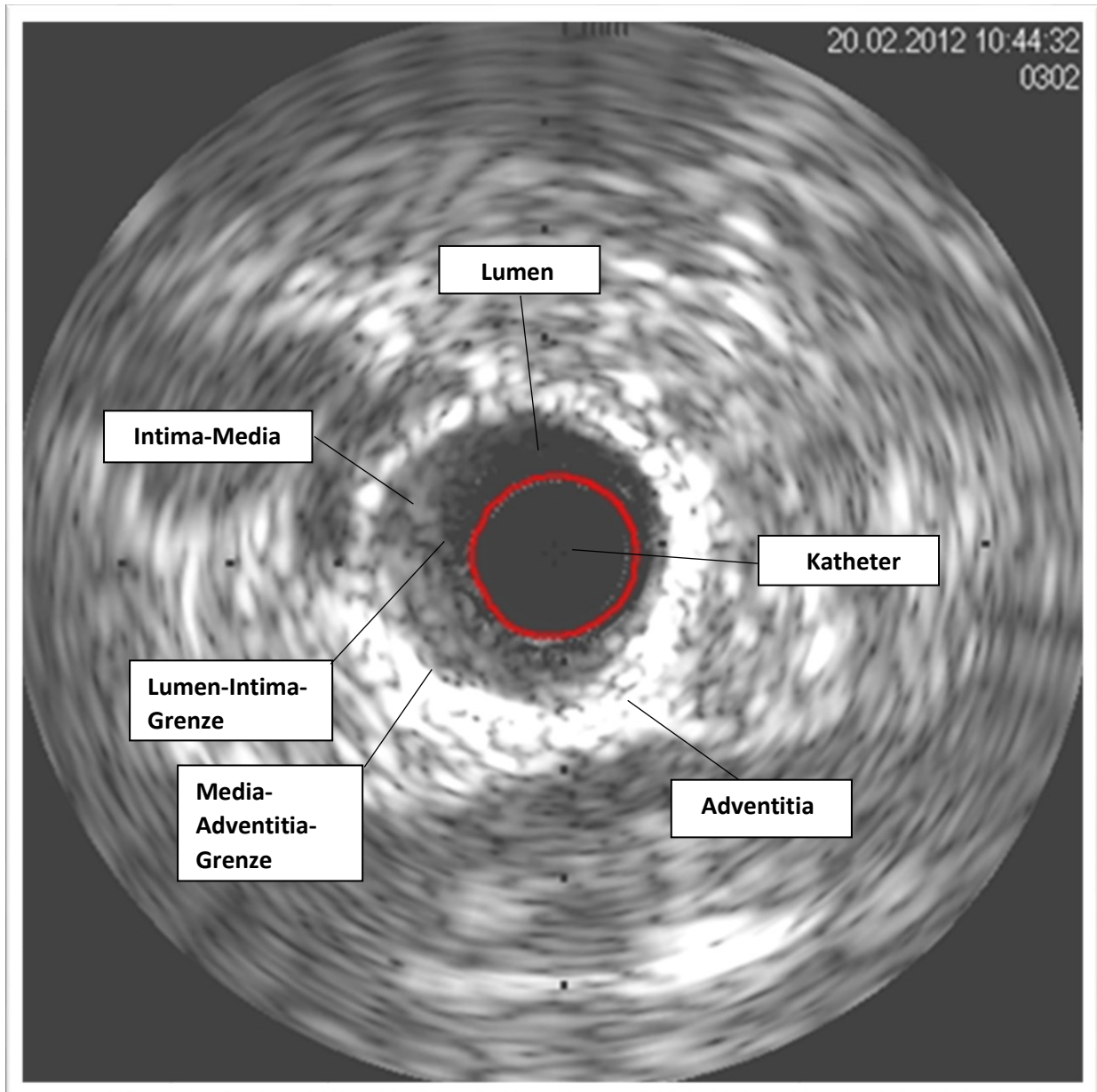
### **2.3.2.3 Anwendung**

Vor Beginn der Untersuchung sollte der Patient zur Vermeidung einer intrakoronaren Thrombenbildung ausreichend heparinisiert sein und eine Vorbehandlung mit Nitraten erfolgen, um Koronarspasmen vorzubeugen. Über die Arteria femoralis kann der IVUS-Katheter nun über einen Führungskatheter bis zu den Koronargefäßen vorgeschoben werden und unter flouroskopischer Kontrolle bis zum erwünschten Segment weitergeführt werden (Hombach et al. 2001; Lapp and Krakau 2014; Nissen and Yock 2001). Derzeit erhältliche Ultraschallkatheter haben Durchmesser von 3,5F (0,86mm-1,17mm) (Hombach et al. 2001; Lapp and Krakau 2014; Rieber 2012). Ist der IVUS-Katheter an einem distalen Koronarsegment platziert, wird dieser in vielen Zentren mittels motorisierten Rückzugs unter konstanter Geschwindigkeit (0,25-1,0mm/s) proximal bewegt (Mintz et al. 2001; Nissen and Yock 2001; Rieber 2012). Währenddessen führt zunächst ein elektrischer Impuls zum Aussenden einer Ultraschallwelle. Aufgrund hoher Trägerfrequenzen von 20-40 MHz kann damit eine örtliche Auflösung von 150-300µm erreicht werden (Rieber 2012). Die im Blut erhaltenen korpuskulären Bestandteile sind wegen ihrer geringen Dimensionen bei Schallfrequenzen unter 40 MHz, wie heute üblich, kein Problem für eine hochwertige Bildgebung, lediglich bei höheren Auflösungen können die resultierenden Artefakte die Bildqualität signifikant herabsetzen (Nissen and Yock 2001; Rieber 2012). Des Weiteren bedeutet ein Frequenzanstieg auch eine Zunahme der Auflösung, wobei die Eindringtiefe und der darstellbare Bereich vermindert werden (Hombach et al. 2001). Der ausgesendete Ultraschallimpuls wird folglich an der Grenze zweier Gewebe teils reflektiert, teils weitergeleitet, während der Grad der Reflektion von den Impedanzunterschieden beider Materialien abhängt (Mintz et al. 2001). Da die Ultraschallwellen mit zunehmender Entfernung divergieren, findet sich im Nahfeld eine bessere Bildauflösung als bei weiter entfernt liegendem Gewebe (Hombach et al. 2001). Je nach Gewebecharakteristik kehrt ein bestimmter Anteil des ausgesendeten Signals zum Transducer zurück und wird wieder in elektrische Energie konvertiert. Die Information wird an ein externes Signalverarbeitungssystem zur Verstärkung, Filterung, sowie benutzerkontrollierten Modifikation geleitet (Mintz et al. 2001). Hier werden die erhaltenen Rohdaten so bearbeitet, dass sie in einer 8-bit Grauwertskala (256 Graustufen) dargestellt werden können (Rieber 2012).

### 2.3.2.4 Klinische Relevanz

Der intravaskuläre Ultraschall ist, wie schon die Koronarangiographie, ein invasives Verfahren zur direkten Untersuchung der Koronargefäßwand. In muskulären Arterien, wie beispielsweise den Koronararterien, gibt es drei Schichten: Die Tunica intima ist als innerste Schicht, verglichen mit dem Lumen oder der nachfolgenden Tunica media, relativ echogen (Mintz et al. 2001). Hauptsächlich bestehend aus Endothelzellen und verbindendem Gewebe, geht sie mit einem geringen Impedanzunterschied zum Blut einher, kann aber meist als separate Schicht visualisiert werden (Nissen and Yock 2001). Hierauf folgt die Tunica media, die, wegen ihres geringen Kollagenanteils, im Hinblick auf die anderen Schichten der muskulären Arterien, gewöhnlich weniger echogen erscheint. Außen befindet sich die kollagenreiche, echogene Adventitia, welche auf den IVUS-Bildern nur schlecht zum benachbarten Gewebe abgegrenzt werden kann (Hombach et al. 2001; Mintz et al. 2001). Zusammenfassend zeigen sich im intravaskulären Ultraschall nur zwei eindeutige Grenzstrukturen mit histologischer Korrelation: Die Lumen-Intima-Grenze, sowie die Media-Adventitia-Abgrenzung (Abb. 4, Hombach et al. 2001).

Zu den Indikationen des IVUS zählen neben einer unklaren Koronarangiographie ebenfalls komplexe Koronarinterventionen, wie auch deren Planung und Steuerung, was einen zusätzlichen Vorteil gegenüber nichtinvasiven Diagnostikverfahren darstellt (Rieber 2012). Auch zur Früherkennung einer „cardiac allograft vasculopathy“ ist er eine optimale Untersuchungsmethode, da die diffuse Natur der Transplantatvaskulopathie deren Entdeckung während der routinemäßigen Angiographie häufig beeinträchtigt (Bedanova et al. 2016; Mintz et al. 2001; Nissen and Yock 2001). Nachteile dieser Untersuchung sind anlagebedingte Risiken, wie allgemeine Katheterkomplikationen (zum Beispiel Dissektion oder Koronarspasmen) (Hombach et al. 2001). Auch der Kostenfaktor und eine hohe Fachkompetenz, die eine wichtige Voraussetzung eines jeden Untersuchers ist, gehören zu den einschränkenden Umständen (Guddeti et al. 2015; Nissen and Yock 2001). Da mehr als die Hälfte der Patienten, die in der Koronarangiographie unauffällige Ergebnisse aufwiesen, im IVUS eine moderate bis schwere Intimaverdickung zeigten, wird der intravaskuläre Ultraschall häufig als neuer Goldstandard deklariert (Guddeti et al. 2015).



**Abbildung 4:** Darstellung des Querschnitts eines Koronargefäßes mittels intravaskulären Ultraschalls.

## 2.3.3 Optische Kohärenztomographie

### 2.3.3.1 Definition

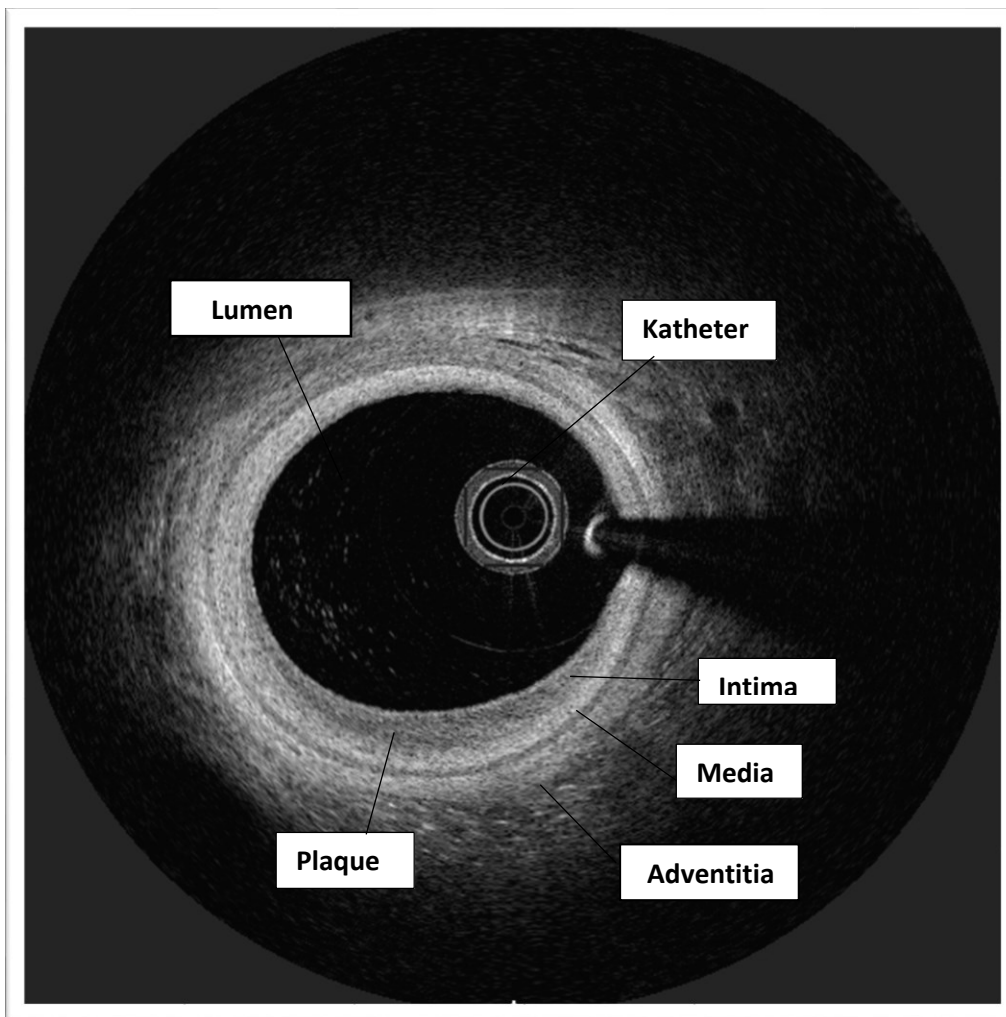
Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine auf Licht basierende Bildgebungstechnik, die eine histologieähnliche, ultrahohe Auflösung und tomographische Querschnittsbildgebung innerer Strukturen biologischer Materialien leistet (Fujimoto 2001; Regar et al. 2003). In den frühen 1990er Jahren entwickelten Forscher am Massachusetts Institute of Technology (MIT) diese Methode als zweidimensionale Bildgebung in biologischen Systemen, dessen klinische Anwendung in der Ophthalmologie begann (Regar et al. 2003).

Der Aufbau, sowie die Anwendung dieser Bildgebungstechnik werden im nachfolgenden Methodenteil ausführlich beschrieben.

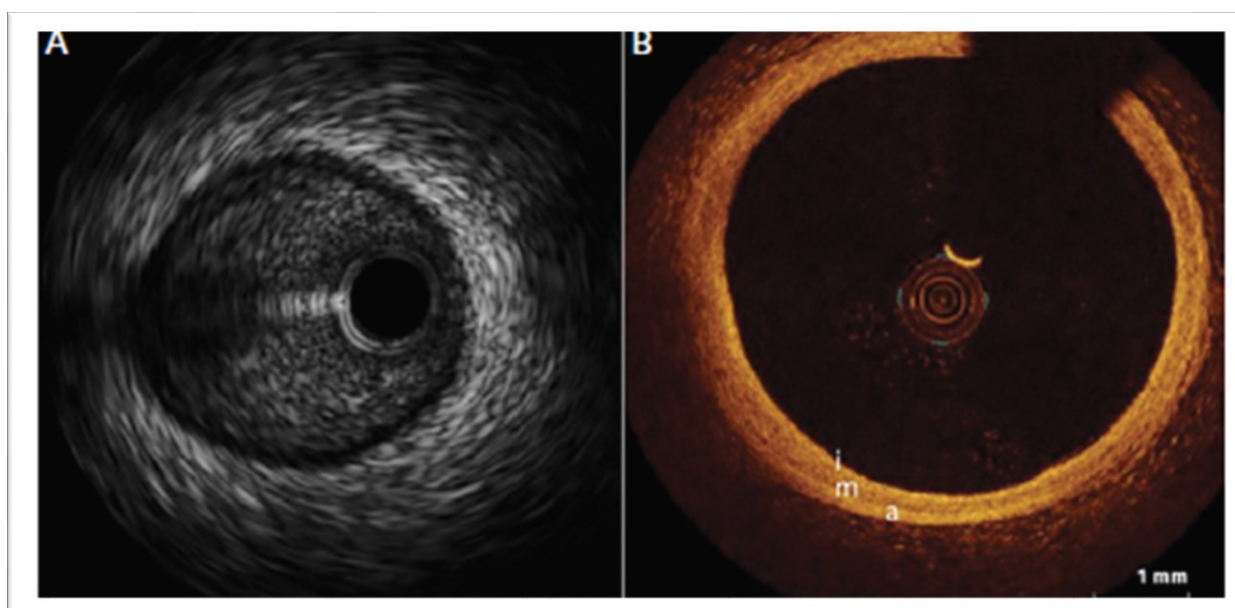
### 2.3.3.2 Klinische Relevanz

Die optische Kohärenztomographie ist ebenfalls eine neue, invasive Bildgebungstechnik, um Querschnittsbilder der Koronargefäße zu liefern. Die Strukturen normaler und arteriosklerotischer Koronararterien können mittels intravaskulärer optischer Kohärenztomographie zuverlässig visualisiert werden, wobei die OCT-Bilder gut mit histologischen Einzelproben korrelieren. Das Arterienlumen, die Grenze zwischen Lumen und Gefäßwand, sowie eine klare Abgrenzung zwischen Tunica intima, media und adventitia des Gefäßes, können adäquat dargestellt werden (Abb. 5, Guddeti et al. 2015). Grundsätzlich ist die Technik der intravaskulären optischen Kohärenztomographie ähnlich zu der des intravaskulären Ultraschalls, jedoch wird beim OCT eine geringe Menge an Kontrastmittel (ca. 10-20ml) während der Untersuchung in das betroffene Herzkranzgefäß appliziert, um eine hohe Bildqualität zu ermöglichen (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik-I/de/leistungsspektrum/oct/index.html>). Feine Veränderungen der Koronarintima im frühen Stadium der „cardiac allograft vasculopathy“ und die morphologische Charakterisierung der einzelnen Gewebestandteile, welche mittels Koronarangiographie nicht identifiziert werden können, sowie die Auflösung des IVUS überschreiten, können mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie gezeigt werden (Guddeti et al. 2015). Im Vergleich zum IVUS weist die OCT eine 10-fach höhere axiale Auflösung auf (10µm vs. 100µm) (McGovern et al. 2018). Im Hinblick auf die Penetrationstiefe schneidet dieses Verfahren allerdings signifikant schlechter ab (Guddeti et al. 2015; Regar et al. 2003). Auch die geringe Untersuchungsvariabilität unter den Ärzten bezüglich des luminalen Ausmaßes und der Intimadicke ist ein Vorteil gegenüber den anderen invasiven Methoden (Guddeti et al. 2015). Die Nachteile, wie Katheterkomplikationen oder der hohe Kostenaufwand, ähneln denen des IVUS (van der

Sijde et al. 2017), wobei auch der hohe Zeitaufwand bei ausführlicher OCT-Auswertung des Bildmaterials als negativer Aspekt aufgeführt werden muss. Im Endeffekt liefert diese Technik durch eine sensitivere Bildgebung eine bessere Einsicht in die Schichtung der Koronarwände, um die CAV-Progression zu prognostizieren (Guddeti et al. 2015).



**Abbildung 5:** OCT-Aufnahme des Querschnitts eines Koronargefäßes mit fortgeschrittener CAV (Stadium III nach Stanford).



**Abbildung 6:** IVUS- (A) versus OCT-Aufnahme (B) eines normalen Koronararteriensegments (Koganti et al. 2016).

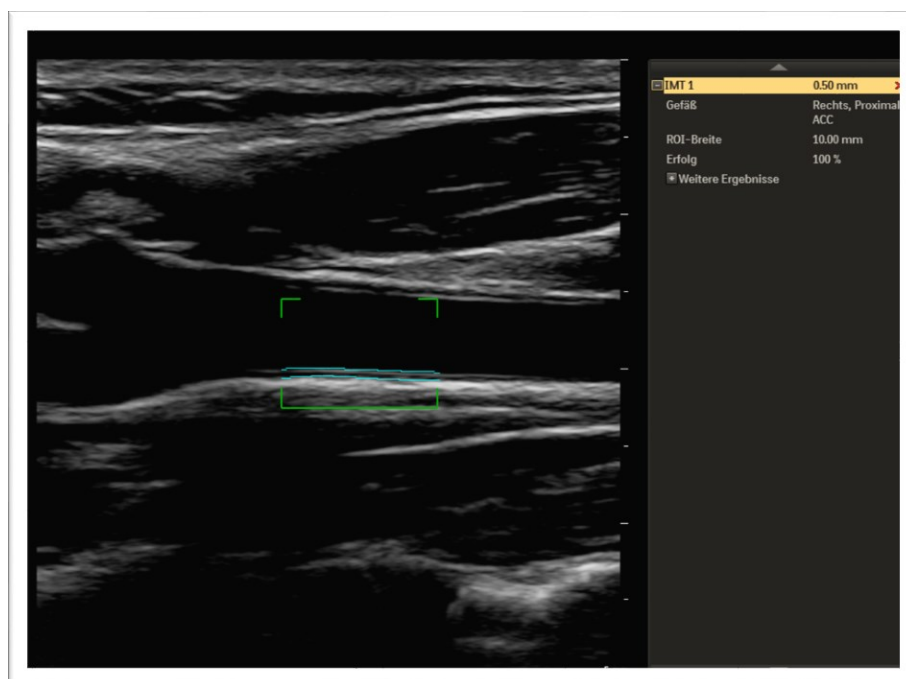
### 2.3.4 Nichtinvasive Verfahren

Momentan gibt es aufgrund unzureichender Sensitivität, Spezifität und schwacher Korrelation mit einem ungünstigen Outcome, noch keine nichtinvasiven Verfahren zur alleinigen Detektion der CAV (Javaheri et al. 2016; Logani et al. 2011). Sie werden stattdessen häufig als komplementäre Untersuchung, zusätzlich zu invasiven Methoden, zur Überwachung der herztransplantierten Patienten verwendet (Logani et al. 2011). Bei der Stressechokardiographie wird dabei, unter venöser Verabreichung von Dobutamin als Stressor, die Wandbewegung des Herzens im Hinblick auf ischämische Veränderungen und die Klappenfunktion des transplantierten Herzens unter Belastung beurteilt (Jeewa et al. 2012; Payne et al. 2016). Trotz einiger Nachteile wie Zeitaufwand, Untersucherkompetenz und ein höheres Risiko für Arrhythmien (Jeewa et al. 2012), wird das „dobutamin stress echocardiogram“ (DSE) routinemäßig bei allen HTx-Patienten mit Hinweis auf eine CAV in Großhadern durchgeführt, da die klinische Bedeutung der Transplantatvaskulopathie, im Sinne einer Minderdurchblutung der Koronargefäße unter Belastung mit kardinaler Funktionseinschränkung, untersucht werden kann. Außerdem konnte bereits nachgewiesen werden, dass ein unauffälliges DSE gut mit der Abwesenheit einer Transplantatvaskulopathie korreliert (Jeewa et al. 2012). Des Weiteren zählt das EKG zu den routinemäßigen Untersuchungen, die nach HTx regelmäßig kontrolliert werden. Anomalien in der Pulsrate oder Leitungsstörungen können hinweisend auf eine Abstoßungsreaktion sein und sollten eine genauere Diagnostik bezüglich der CAV-Progression nach sich ziehen (Jeewa et al. 2012). Auch kardiale Biomarker scheinen mit der CAV-Entwicklung zu korrelieren. Entsprechend sind erhöhte Mengen an Troponin I, C-reaktives Protein (CRP) und „Brain natriuretic Peptide“ (BNP) wohl mit dem Grad der CAV-Progression assoziiert und werden daher häufig bei routinemäßigen Blutabnahmen untersucht (Jeewa et al. 2012; Schmauss and Weis 2008). Weiterhin kann durch die Analyse verschiedener Marker (VCAM-1, ICAM-1, Fibrinogen, Thrombomodulin, Interleukin und von-Willebrand-Faktor), welche die vaskuläre Endothelfunktion auf unterschiedlichen Ebenen widerspiegeln, direkt oder indirekt eine Endotheldysfunktion reflektiert werden. Da der Zustand des Endothels ein wichtiger Punkt bei der Pathogenese der CAV ist, können die einzelnen Marker, die eine Endothelaktivierung anzeigen, als prognostisch für das Voranschreiten der Transplantatvaskulopathie angesehen werden (Szygula-Jurkiewicz et al. 2015). Trotz einiger weiterer vielversprechender Ansätze bei der nichtinvasiven Diagnostik der „cardiac allograft vasculopathy“ konnte noch kein Verfahren die invasiven Maßnahmen ablösen.



### 2.3.4.1 Intima-Media-Thickness

Die „Intima-Media-Thickness“ (IMT) ist ein nichtinvasiver Marker eines frühen Arterienwandumbaus, der mittels B-mode-Ultraschall in der Arteria carotis (cIMT) beurteilt werden kann und immer mehr in der klinischen Forschung angewandt wird (Abb. 7, Simon et al. 2002). Da die Wandveränderungen der A. carotis communis (CCA) ferner Rückschlüsse auf die Verhältnisse in anderen Gefäßgebieten zulassen, gilt deren Umbau bei pädiatrischen Patienten auch als Vorhersagewert für koronare und zerebrovaskuläre Komplikationen (Dalla Pozza et al. 2016; Davis et al. 2001; Frost et al. 1998; Groot et al. 2008; Iglesias del Sol et al. 2002; Lorenz et al. 2007; Simon et al. 2002). Eine frühzeitige Messung könnte bei ausgewählten Patientengruppen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko vorteilhaft sein und somit eine wichtige Auswirkung auf das klinische Patientenmanagement, sowie die Anwendung präventiver Strategien haben (Dalla Pozza et al. 2015). Des Weiteren konnten pathologische cIMT-Werte auch bei Kindern nach HTx oder Herz-Lungen-Transplantation gemessen werden, die auf vaskuläre Veränderungen nach der Transplantation schließen lassen (Dalla Pozza et al. 2011). Daher sollte die IMT-Messung auch in die klinische Routineuntersuchung herztransplantierte Patienten aufgenommen werden, allerdings nur als eine ergänzende Maßnahme zur grundlegenden Diagnostik der CAV, da das Ergebnis dieser Messung, zum Beispiel bei einer rasch progredienten Transplantatvaskulopathie, nicht immer zuverlässig ist (Dalla Pozza et al. 2011). Dabei sei weiterhin zu bedenken, dass die CAV, wie zuvor beschrieben, wohl lediglich auf das Transplantat beschränkt ist (van den Hoogen et al. 2015). Daher sollte der Zusammenhang zwischen cIMT und CAV-Progression zuerst näher beleuchtet werden.



**Abbildung 7:** IMT-Ultraschalluntersuchung der A. carotis communis kurz unterhalb der Teilungsstelle in A. carotis interna und externa mit automatischer IMT-Detektion über ein Segment von 10mm.

### 2.3.4.2 High-sensitive Troponin T

Da neue Fortschritte in der Analysetechnologie zu einer Verbesserung der Untersuchung des kardialen Troponin T's (cTn) geführt haben, erlangten diese Tests schlussendlich die klinische Fähigkeit, Kardiomyozytenverletzungen zu entdecken und zu quantifizieren (Twerenbold et al. 2012). Kardiales Troponin als spezieller biochemischer Marker ist damit zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit akuten koronaren Syndromen und bei der Auswahl von Patienten, die dabei von einer frühen nichtinvasiven oder invasiven Behandlung profitieren würden, hilfreich (Twerenbold et al. 2012). Diese Analysen erlauben auch eine Messung signifikanter cTn-Konzentrationen in scheinbar gesunden Individuen und bewerten kardiales Troponin T (TnT) als neuen Serummarker zur Diagnose einer Abstoßungsreaktion nach HTx (Thygesen et al. 2012; Walpoth et al. 1998). Heutzutage werden an einigen Standorten klinische HTx-Routineuntersuchungen mit speziellen „high-sensitive cardiac Troponin T“ (hs-cTnT)-Assays ergänzt (Thygesen et al. 2012). Im Vergleich zu früheren Troponin-Messungen weisen diese hsTnT-Tests eine bessere Sensitivität bei der Detektion des Biomarkers auf (Thygesen et al. 2012). Weiterhin unterstreicht die positive Assoziation des Troponins mit der CAV den Nutzen eines hsTnT-Monitorings, um eine Progression der Transplantatvaskulopathie zu entdecken und die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen (Garrido et al. 2012). Jedoch ist bisher noch unklar, ob und in welchen Stadien eine Korrelation zwischen hsTnT und CAV-Stadium nach Stanford besteht.

## 2.4 Therapie

Mangels einer effektiven Therapie, um einer Transplantatvaskulopathie vorzubeugen oder um eine bestehende Erkrankung rückgängig zu machen, gestaltet sich die HTx-Nachsorge nach wie vor reaktiv und deduktiv (Kindel and Pahl 2012). Gemäß den neuesten ISHLT-Richtlinien in der HTx-Betreuung sollte die primäre Prävention der CAV eine strikte Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren zusammen mit Strategien gegen eine CMV-Infektion beinhalten. Messungen zur CAV-Prävention müssen früh initiiert werden, da die stärkste Intimazunahme während des ersten Jahres nach Transplantation auftritt. Der leichte Rückgang der CAV-Inzidenz korreliert mit der Konsequenz vorbeugender Untersuchungen, der Vermeidung von endothelialen Schäden bei der Organentnahme und Implantation, sowie der Reduktion akuter Abstoßungsreaktionen (Crespo-Leiro et al. 2012).

Vasodilatoren haben eine signifikante Bedeutung für die Steigerung der Koronarantwort im Zuge einer Transplantatischämie, Endothelverletzung und Dysfunktion (Kindel and Pahl 2012; Schmauss and Weis 2008). Calciumkanal-Antagonisten und „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE) - Hemmer als primäre Vertreter sollen das lumenale Ausmaß der Koronararterien im Rahmen der Intimahyperplasie verbessern. Der Mechanismus zur Erklärung einer Regression der Intimaprolieration bleibt dennoch unklar (Kindel and Pahl 2012).

Obwohl der Großteil der Lumeneinengung im betroffenen Gefäßsegment durch eine Hyperplasie von Intimakomponenten induziert ist, sind auch Statine ein wichtiger Faktor beim Management von Koronarerkrankungen. Ungefähr 60-80% aller Transplantatempfänger sind nach der HTx von einer Hypercholesterinämie betroffen, was wiederum mit einer CAV-Entwicklung im Transplantat assoziiert ist (Kobashigawa et al. 1995). HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren reduzieren dabei nicht nur die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch eine Senkung des Cholesterolspiegels, sondern sie besitzen auch antientzündliche Effekte (Crespo-Leiro et al. 2012). Einerseits scheinen diese Medikamente, durch die Inhibierung von MHC-II-Molekülen, eine Repression der T-Lymphozyten-Aktivierung zu bewirken, andererseits werden natürliche Killerzellen supprimiert, was zuletzt die Entwicklung einer akuten Abstoßung und eine nachfolgende Transplantatvaskulopathie beeinflussen kann (Kobashigawa et al. 1995; Kwak et al. 2000). Allerdings haben einige Nebenwirkungen wie hepatische Beeinträchtigungen, Nierenschädigungen und besonders schwere Myositiden mit Rhabdomyolyse in manchen Zentren dazu geführt, aufgrund dieser Kenntnisse den Gebrauch bei jüngeren Patienten zu vermeiden (Kindel and Pahl 2012). Die Behandlung von Kindern mit Statinen nach Herztransplantation ist jedoch mit einer geringeren CAV-Inzidenz assoziiert und optimiert das Langzeit-Outcome ungeachtet der Lipidspiegel, was letztendlich für eine frühe Statintherapie nach HTx spricht (Crespo-Leiro et al. 2012).

Betrachtet man die immunsuppressive Medikation, so brachte die Einführung der „Mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR) – Inhibitoren einen wichtigen Fortschritt hinsichtlich der Reduktion der CAV-

Inzidenz (Crespo-Leiro et al. 2012). Die beiden Vertreter, Everolimus und Sirolimus, werden auch aufgrund ihrer Fähigkeit, antigenvermittelte Zellproliferationen zu reduzieren, „Proliferation signal inhibitor“ (PSI) genannt (Crespo-Leiro et al. 2012). Anhand von Studien wurde bereits belegt, dass mTOR-Inhibitoren unter anderem mit einer geringeren Intimazunahme, sowie einer geringeren Inzidenz vaskulärer Erkrankungen assoziiert sind (Crespo-Leiro et al. 2012). Hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils fallen allerdings Wundheilungsstörungen, Pulmonalfibrosen, Nierenbeeinträchtigung, Hyperlipidämie, Aphten und ein gesteigertes Infektionsrisiko negativ auf (Kindel and Pahl 2012). Im Endeffekt sollte die gesamte immunsuppressive Medikation auf jeden einzelnen pädiatrischen HTx-Patienten, unter Beobachtung der Nebenwirkungen, individuell abgestimmt werden, um somit eine optimale CAV-Prävention zu erreichen (Kindel and Pahl 2012).

Im Stenosefall kann die „cardiac allograft vasculopathy“ aufgrund ihres diffusen Auftretens nur in einer Minderheit der transplantierten Patienten mittels perkutaner Koronarintervention behandelt werden (Crespo-Leiro et al. 2012). Hier zeigt sich außerdem eine höhere Restenoserate als im Falle einer nativen Koronarerkrankung (Crespo-Leiro et al. 2012; Schmauss and Weis 2008). Die Morphologie der CAV ist des Weiteren auch der Grund für die limitierte Anwendbarkeit einer operativen Revaskularisierung. Im Endeffekt kann nur individuell entschieden werden, welche Maßnahme, sei es medikamentöser oder interventioneller Natur, für jeden einzelnen Patienten die geeignete ist (Crespo-Leiro et al. 2012). Beide Verfahren gelten daher als realisierbare Kurzzeit- oder palliative Lösungen für eine ausgewählte Patientengruppe mit signifikanten fokalen Stenosen, aber in den meisten Fällen nicht als dauerhafte Therapieoption zur Transplantaterhaltung (Kindel and Pahl 2012).

Der „Implantable cardioverter defibrillator“ (ICD) ist mittlerweile eine wichtige Behandlungsmethode bei der Therapie schwerer Koronarerkrankungen und kardialer Dysfunktion, ebenso für Patienten mit primären arrhythmischen Erkrankungen. Indikationen zur Implantationen der ICD's sind neben der ventrikulären Tachyarrhythmie, unter anderem auch unerklärliche Synkopen und eine schwere CAV mit verminderter systolischer Funktion. Der ICD kann also eingesetzt werden, um gefährliche Herzrhythmen in HTx-Patienten zu konvertieren und somit das Überleben des ICD-Trägers zu sichern. Dennoch sind die klinische Rolle, sowie Kriterien zu Auswahl geeigneter Kandidaten unklar (Kindel and Pahl 2012). Schlussendlich behandelt der ICD lediglich die Symptome der CAV, nicht jedoch die Grunderkrankung.

Die einzig definitive Behandlung für Patienten mit schwerer CAV ist die Retransplantation (Schmauss and Weis 2008). Mangels einheitlicher Kriterien bezüglich des Zeitpunktes, an welchem eine Wiederaufnahme auf die Transplantationsliste erfolgen sollte, muss dies für jeden Patienten individuell entschieden werden (Kindel and Pahl 2012). Das Gesamtüberleben verschlechtert sich nach pädiatrischer Retransplantation gegenüber dem Überleben nach der ersten Transplantation (Kindel and Pahl 2012; Schmauss and Weis 2008; Schumacher et al. 2012). Außerdem ist eine erneute

Transplantation, laut des ISHLT-Berichts von 2010, signifikant mit einer früh beginnenden Transplantatvaskulopathie assoziiert (Schumacher et al. 2012).

Weitere Forschung bezüglich der Therapie und Prävention nach HTx ist erforderlich. Eine nähere Beleuchtung dieses Themas kann binnen dieser Arbeit nicht geleistet werden, sollte aber weiterverfolgt werden.

## 2.5 Fragestellung

Folgende Studie erfolgte, um die Diagnostik der CAV nach pädiatrischer HTx zu verbessern. Hierzu wurde einerseits die invasive Untersuchungsmethode zur CAV-Detektion evaluiert, andererseits aber auch nichtinvasive Maßnahmen näher beleuchtet. Das Ziel ist hierbei die Klärung folgender Fragen:

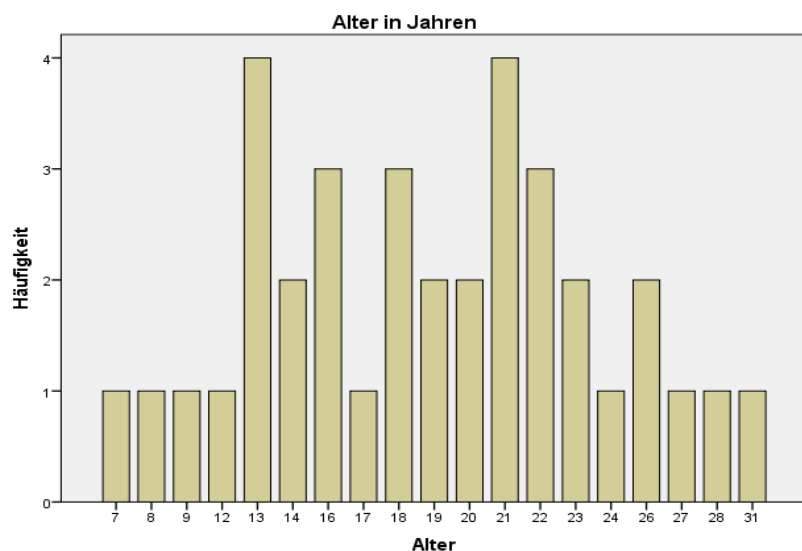
- 1) Stimmt die Einteilung der pädiatrischen Patienten in die verschiedenen Stanford-Stadien, die direkt im Herzkatheter erfolgt, mit der Zuordnung der Kinder in die CAV-Stadien nach Stanford mittels eines speziellen Computerprogramms (QIVUS) überein oder kann das jeweilige CAV-Stadium mit dem Computerprogramm laut Stanford-Kriterien genauer bestimmt werden? Kann auf eine aufwendigere Bildauswertung verzichtet werden?
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen der IMT der A. carotis communis und dem CAV-Stadium des Patienten, bemessen mit dem QIVUS-Programm.
- 3) Korreliert der hsTnT-Wert nach pädiatrischer HTx mit dem zuvor beschriebenen CAV-Stadium des Kindes und ist der Troponin-Wert abhängig von Faktoren, wie dem Geschlecht, Alter, sowie der Transplantationszeit?

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

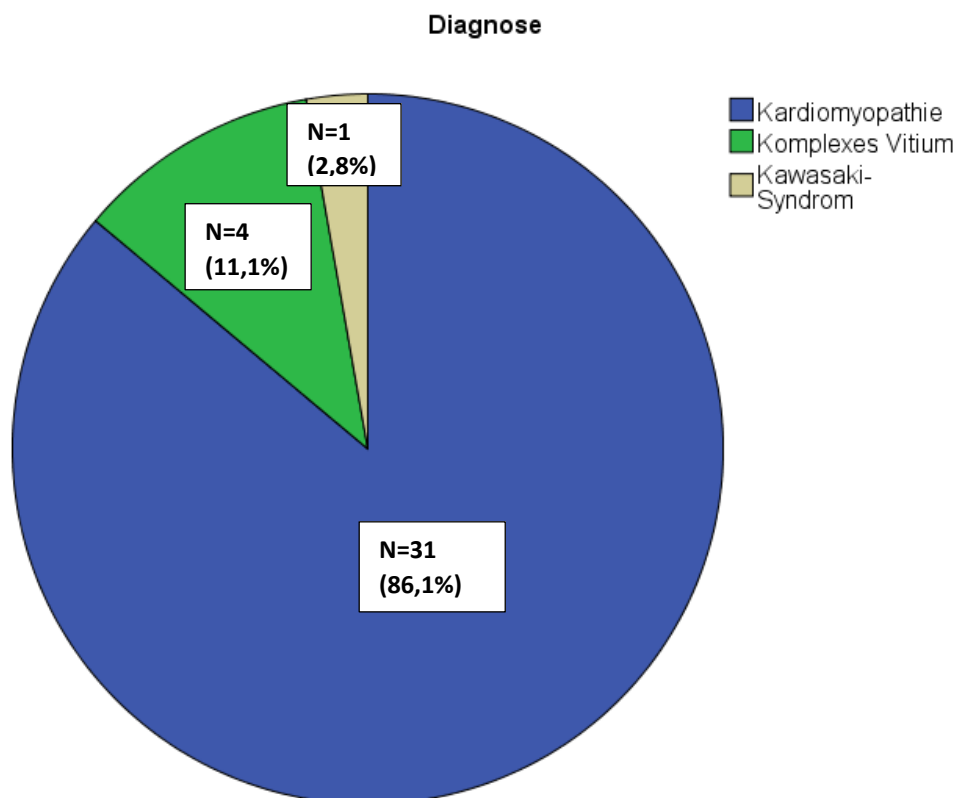
In dieser Studie wurde ein Patientenkollektiv im Kindesalter nach HTx aus der kinder-kardiologischen Abteilung des Klinikums Großhadern eingeschlossen. Beim Großteil der transplantierten Kinder wurde während der routinemäßigen Herzkatheterkontrolle zwischen 2011 und 2016 eine IVUS- oder OCT-Diagnostik vorgenommen. Hierbei handelt es sich um insgesamt 36 Patienten, deren Untersuchungen gemäß der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu den „Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt wurden (WMA 2013). Die evaluierte Patientengruppe besteht dabei aus 15 weiblichen (41,7%) und 21 männlichen Patienten (58,3%). Das durchschnittliche Alter betrug 18,6 Jahre, wobei der jüngste Patient zum Zeitpunkt der Katheteruntersuchung ein Alter von 7 Jahren aufwies und der älteste Transplantatempfänger 31 Jahre alt war (Abb. 8, Tab. 4). Häufigster Grund für die Durchführung der Herztransplantation war in diesem Kollektiv das Vorliegen einer Kardiomyopathie (86,1%), aber auch komplexe Vitien (11,1%) und das Kawasaki-Syndrom (2,8%) zählen zu den Ursachen einer HTx innerhalb der vorliegenden Studienpopulation (Abb. 9).

**Tabelle 4:** Aktuelles Alter der Studienpopulation



Alter in Jahren		
N	Gültig	36
	Fehlend	0
	Mittelwert	18,6
	Standardabweichung	5,7
	Minimum	7,0
	Maximum	31,0

**Abbildung 8:** Aktuelles Alter der Studienpopulation in Jahren im Balkendiagramm

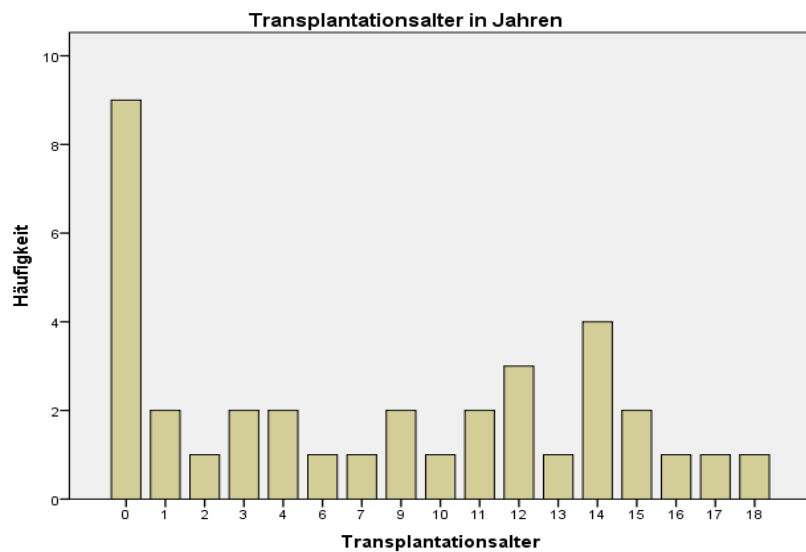


**Abbildung 9:** Aetiologie der HTx innerhalb der Studienpopulation mittels Kreisdiagramm.

Das durchschnittliche Transplantationsalter lag hierbei bei 7,4 Jahren. Der jüngste HTx-Empfänger war dabei 14 Tage, der älteste Patient 18 Jahre 5 Monate alt (Abb. 10, Tab. 5). Der Zeitraum zwischen Organtransplantation und den, mittels QIVUS-Computerprogramm ausgewerteten, OCT-Aufnahmen betrug im Durchschnitt 6,0 Jahre (Tab. 6, Abb. 11). Eine Messung der „Intima-Media-Thickness“ der A. carotis communis der Patienten folgte der ersten OCT-Bildgebung durchschnittlich nach 2,0 Jahren, beziehungsweise der zweiten Aufnahme nach 1,4 Jahren. Bei dem Patienten mit der dritten OCT-Sequenz ergab sich ein zeitlicher Abstand von 0,33 Jahren zu dessen letzter OCT-Bildgebung (Tab. 7, Abb. 12).



**Tabelle 5:** Durchschnittliches Transplantationsalter in Jahren



Gültig	36
Fehlend	0
Mittelwert	7,4
Standardabweichung	6,3
Minimum	0,0
Maximum	18,0

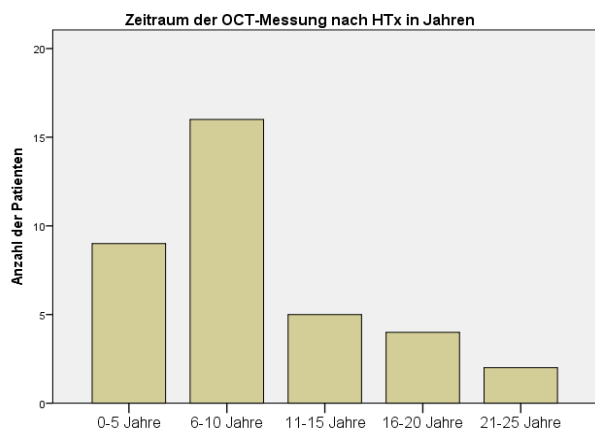
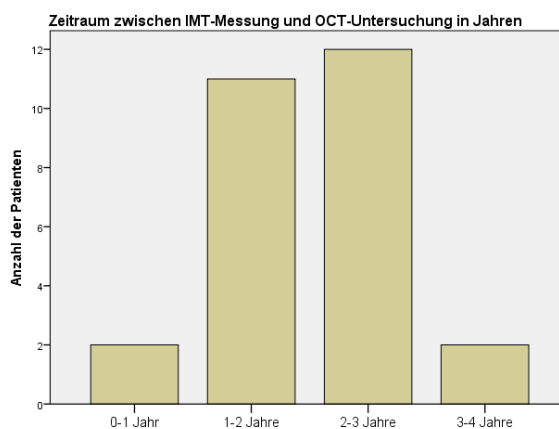
**Abbildung 10:** Durchschnittliches Transplantationsalter der Population im Balkendiagramm.

**Tabelle 6:** Zeitraum zwischen HTx und den OCT-Untersuchungen in Jahren

		Intervall zwischen HTx und OCT-Messungen in Jahren
N	Gültig	46
	Fehlend	0
Mittelwert		6,0
Standardabweichung		5,5
Minimum		0,1
Maximum		21,1

**Tabelle 7:** Zeitraum zwischen OCT-Untersuchungen und IMT-Messungen in Jahren

		Intervall zwischen OCT- und IMT-Messung in Jahren	Intervall zwischen 2. OCT- und IMT-Messung in Jahren	Intervall zwischen 3. OCT- und IMT- Messung in Jahren
N	Gültig	27	8	1
Mittelwert		2,0	1,4	0,3
Standardabweichung		0,7	0,8	-
Minimum		0,5	0,3	0,3
Maximum		3,6	2,8	0,3

**Abbildung 11:** Zeitintervall zwischen erster OCT-Untersuchung und HTx**Abbildung 12:** Zeit zwischen IMT-Messung und erster OCT-Untersuchung in Jahren

Die meisten Patienten wurden mit Everolimus (n=30) und Tacrolimus (n=30) doppelt immunsupprimiert, in seltenen Fällen kamen auch Cyclosporin A (n=4) und Mycophenolate mofetil (n=8) zum Einsatz. Je nach Bedarf erfolgte eine medikamentöse Einstellung mit Antihypertensiva (n=30), Statinen (n=27) oder anderen Arzneimitteln (z.B. Infektionsprophylaxe).

## 3.2 Statistik

Die Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows vollzogen. Der Vergleich zwischen der Einteilung in das jeweilige CAV-Stadium durch das QIVUS-Programm und die Beurteilung der Bilder direkt im Katheterlabor erfolgte mittels einer nicht-parametrischen Wilcoxon-Regression für verbundene Stichproben. Bei diesem Test wird geprüft, ob die zentralen Tendenzen zweier abhängiger Stichproben verschieden sind. ([https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html)).

Um einen Zusammenhang zwischen der Höhe des CAV-Stadiums nach Stanford, gemessen im OCT, und der Zunahme der IMT der A. carotis communis herauszustellen, wurde eine ANOVA-Analyse durchgeführt. Diese prüft den Einfluss einer unabhängigen Variable mit verschiedenen Stufen (CAV-Stadium mittels QIVUS) auf eine Zufallsvariable, in diesem Fall die gemittelte IMT der rechten und linken A. carotis communis der pädiatrischen Patienten ([https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/evarianz.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/evarianz.html)).

Bei der Analyse der Blutwerte im Hinblick auf ihre Korrelation mit dem CAV-Stadium, wurde der exakte Test nach Fischer angewandt. Um eventuelle Einflussfaktoren auf den Zusammenhang zwischen CAV-Stadium und hsTnT zu identifizieren, wurde, ebenfalls mit dem exakten Test nach Fischer, der Zusammenhang zwischen hsTnT und Geschlecht, Alter, sowie Transplantationszeit der Patienten ermittelt. Hierbei wird überprüft, ob zwischen zwei kategorialen Variablen eine Korrelation besteht. Beobachtete Häufigkeiten werden dabei mit theoretischen Häufigkeiten verglichen und eine Stärke, sowie Richtung des Zusammenhangs bestimmt. Da es sich um eine kleine Studienpopulation handelt wird an Stelle des üblichen Chi-Quadrat-Tests der exakte Test nach Fischer bevorzugt ([https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html)).

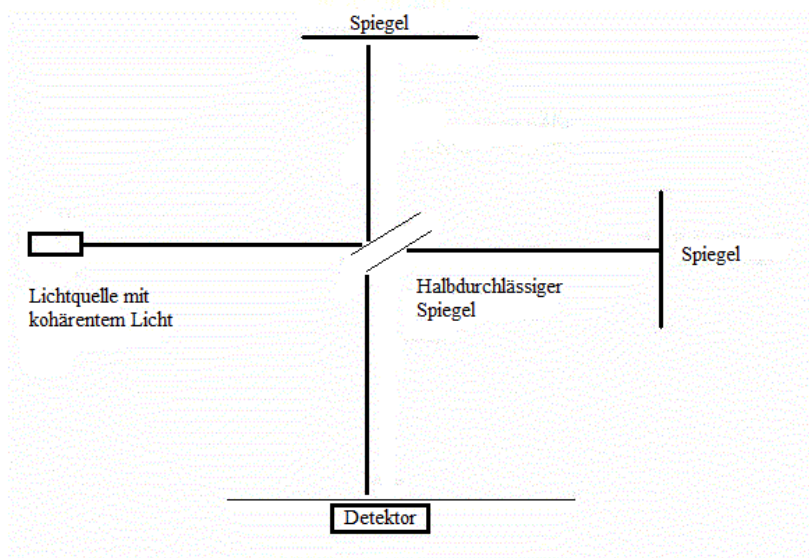
Sowohl für den Wilcoxon-Test, als auch für die anderen beiden statistischen Testverfahren bedingt ein p-Wert  $<0,05$  eine statistische Signifikanz.

### 3.3 Optische Kohärenztomographie

Zuerst wird der Vergleich von OCT-Herzkatheterbefunden, welche direkt im Katheterlabor in unterschiedliche CAV-Stadien eingeteilt wurden, mit eben jenen Ergebnissen, die mittels QIVUS retrospektiv bewertet wurden, betrachtet. Aufgrund der Intimahyperplasie in den Aufnahmen wurden die HTx-Patienten dabei dem jeweiligen Stanford-Stadium zugeteilt. Zuletzt wurde beurteilt, inwiefern die spätere Evaluation mittels QIVUS mit den aus dem Katheter erhaltenen Ergebnissen übereinstimmt.

#### 3.3.1 Aufbau des OCT's

Zur „in vivo“ Visualisierung der koronararteriellen Mikrostrukturen wird das Michelson-Interferometer verwendet. Hierbei können Bildauflösungen von 1-15 $\mu\text{m}$  erreicht werden (Payne et al. 2016). Eine niedrigkohärente Lichtquelle ist dabei mit dem Interferometer gekoppelt, das als teildurchlässiger Spiegel einerseits als Strahlenteiler, andererseits auch als strahlenvereinigende Apparatur fungiert. Ein Arm des Michelson-Interferometers weist in Richtung der Gewebeprobe, wohingegen der zweite Arm gegen einen Referenzspiegel gerichtet ist. Am Ausgang des Interferometers wird die daraus resultierende Interferenz mittels einer Photodiode wahrgenommen und in ein Bild umgewandelt (Fujimoto 2001; Hamdan et al. 2012). Eine schematische Darstellung des Interferometers zeigt Abbildung 13.



**Abbildung 13:** Schematische Darstellung eines Michelson-Interferometers, (modifiziert nach: [http://www.chemgapedia.de/vsengine/media/vsc/de/ch/16/physik/glos\\_gifs/michelson\\_interferometer.gif](http://www.chemgapedia.de/vsengine/media/vsc/de/ch/16/physik/glos_gifs/michelson_interferometer.gif) 2019).

### 3.3.2 Anwendung

Geringkohärentes, infrarotnahes Licht wird von einer Diode, welche - ähnlich dem intravaskulären Ultraschall - über einen Herzkatheter in die Koronargefäße eingeführt wird, direkt auf einen Strahlenteiler geleitet. Dabei wird eine Wellenlänge von ungefähr 1300nm verwendet, um Energieabsorptionen im Lichtstrahl, die unter anderem durch Proteine oder Hämoglobin bedingt sein können, zu minimieren (Behrends R., Schulz C., Brai M.; Hamdan et al. 2012; Regar et al. 2003). Ein optischer Teilstrahl wird nun auf das abzubildende Gewebe gelenkt, welches - abhängig von den optischen Fähigkeiten des Materials - eine gewisse Menge des Lichts absorbiert, bricht oder reflektiert. Der zweite Strahl wandert zu einem Referenzspiegel, von wo aus er direkt zurück auf das Interferometer gesendet wird (Hamdan et al. 2012). Das rückgestreute Licht der Probe interferiert dort mit dem reflektierten Licht des Referenzarms, welches die Basis der OCT-Bildgebung beschreibt. Befinden sich beide Lichtwellen in der gleichen Phase, addieren sich ihre Amplituden (konsekutive Interferenz). Sind sie allerdings gegenphasig, löschen sie sich gegenseitig aus (destruktive Interferenz). Über eine Intensitätsmessung der daraus resultierenden Wellen können selbst kleinste Veränderungen des Gangunterschiedes zwischen beiden Wellen mit Hilfe eines Photodetektors am Interferometerausgang gemessen werden (Fujimoto 2001). Die einzelnen Intensitäten der detektierten Lichtwellen werden zuletzt kodiert und in eine Grau- oder Falschfarbenskala übersetzt. Nach dem Abspannen einer ganzen Fläche kann somit ein komplettes Bild eines Gewebes erstellt werden (Regar et al. 2003).

### 3.3.3 Untersuchung

Seit Juni 2013 wird die optische Kohärenztomographie in der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin des Klinikums Großhadern routinemäßig zur Evaluation der Transplantatvaskulopathie verwendet. Dabei erfolgt die Untersuchung gemäß dem Standard der „International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation“: zu Beginn der Katheteruntersuchung wird die Femoralarterie des Patienten kanüliert und ein 6-French-Führungskatheter in die darzustellende Koronararterie eingeführt. Ein 0,014' Führungsdraht wird in die Peripherie vorgeschoben, über welchen der OCT-Katheter (von Terumo) platziert wird. Nun erfolgen simultan die Aufnahme einer Koronarangiographie und der automatische Rückzug des OCT-Katheters über 6-8cm in der Koronararterie bei gleichzeitiger Kontrastmittelgabe. Hierbei werden die Bilder erfasst. Während der Untersuchung werden alle Patienten mit einer Dosierung von 100 U/kg ohne Kontrolle der „activated clotting time“ heparinisiert und auch nach dem Eingriff erhält jeder Patient eine zusätzliche kontinuierliche, intravenöse Antikoagulation mit 100 U/kg/d Heparin für 24 Stunden. Nach Entfernung der Femorkanüle erfolgt zuerst eine manuelle Kompression der Punktionsstelle, danach wird ein Kompressionsverband für mindestens sechs Stunden angelegt. Im weiteren Verlauf wird die Perfusion des punktierten Beins mittels Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie

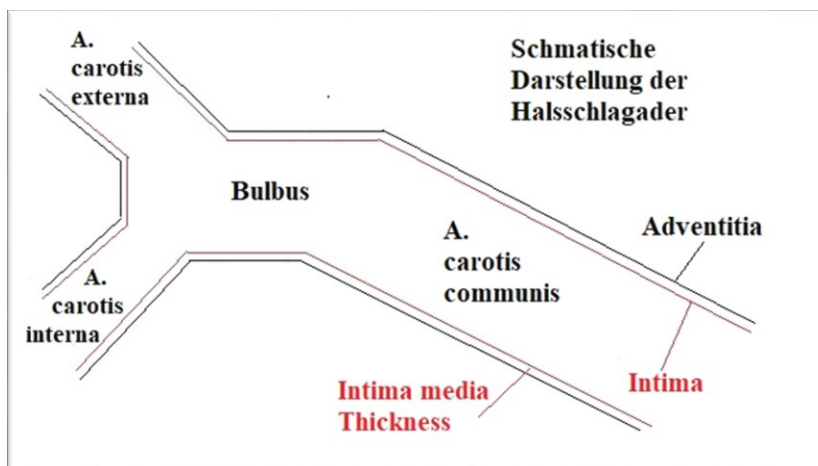
überprüft (Ulrich et al. 2017). Mit Hilfe der QIVUS-Software kann die Dicke der Intima nach Ablauf der Untersuchung am Computer in jeder Kathetersequenz genau bestimmt werden. Bemessen wird die Intima dabei an der dicksten Stelle jedes Katheterbildes und an der gegenüberliegenden Seite. Aufgrund der Messergebnisse kann jeder Patient einem CAV-Stadium in der Stanford-Klassifikation zugeteilt werden. Im Gegensatz dazu findet die Befunderhebung im Katheterlabor direkt nach der Untersuchung am OCT-Gerät statt. Nach kurzem Beurteilen des Gefäßes wird an der optisch am dicksten wirkenden Stelle die Intimamessung durchgeführt und anhand dieser Daten in das CAV-Stadium nach Stanford eingeteilt. Zuletzt soll hierbei beurteilt werden, ob die spätere Auswertung der Katheterdaten mit Hilfe des QIVUS im Vergleich zur direkten Bewertung der Befunde im Katheterlabor auf ähnliche oder gar identische Ergebnisse schließen lässt.

## 3.4 Messung der Intima-Media-Thickness der CCA

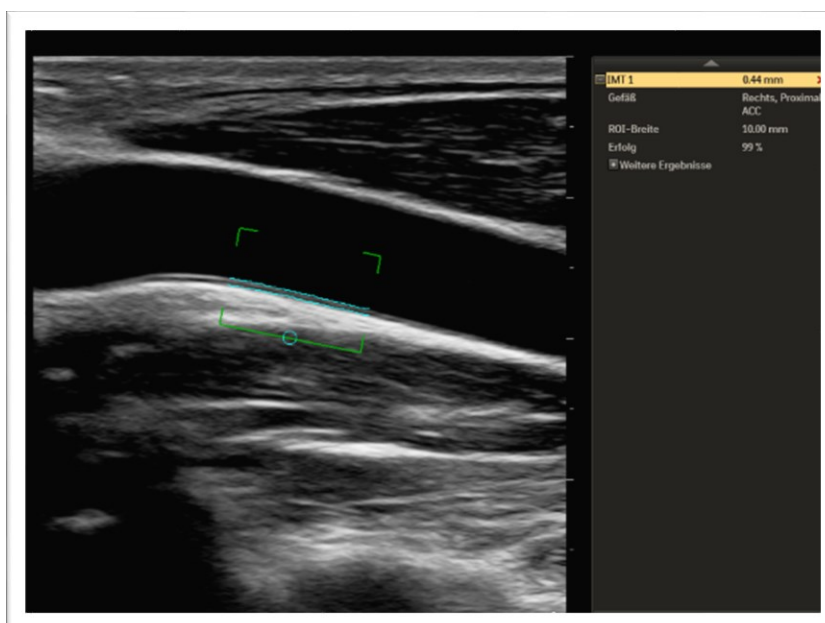
Des Weiteren soll erfasst werden, ob ein höheres CAV-Stadium nach Stanford mit einer erhöhten IMT der A. carotis communis im Ultraschall korreliert. Da die Diagnostik der CAV bisher invasiv erfolgt und derartige Maßnahmen für pädiatrische Patienten minimiert werden sollen, wird im Folgenden die Korrelation dieser Erkrankung mit den Ergebnissen nichtinvasiver Untersuchungen, unter anderem der Messung der IMT, evaluiert.

### 3.4.1 Grundlagen

Die „Intima-Media-Thickness“ großer Arterien, besonders der A. carotis, kann mittels Ultraschall meist problemlos beurteilt werden und stellt damit eine sichere, billige, präzise, sowie reproduzierbare Messung dar (Simon et al. 2002). Der B-mode-Ultraschall ist eine hochauflösende, nichtinvasive Technik, die sich einerseits als eine gute Methode zur Entdeckung atherosklerotischer Erkrankungen erweist, andererseits aber trotz klinischer Relevanz keine Informationen bezüglich früher Arterienwandmodulationen liefert (Groot et al. 2004; Onut et al. 2012; Touboul et al. 2012). Basierend auf seinem simplen Aufbau, weitläufigen Verfügbarkeit und bewiesenen Leistungsfähigkeit, kann der Ultraschall Wandstrukturen mit einer besseren Auflösung als andere ähnliche Techniken darstellen (Touboul et al. 2012). Für die Messung wurde ein hochauflösender, linearer Breitbandmesskopf verwendet, der einen digitalen Bilderwerb, Speicherung und Bewertung erlaubt. Der lineare Transducer des Ultraschallsystems arbeitet dabei mit Frequenzen  $> 7$  MHz und einer Basisfläche von 3-4cm. Bei kleineren Kindern können auch spezielle Transducer mit höheren Frequenzen angewandt werden (Dalla Pozza et al. 2015). Aufgrund dieser hohen Frequenz besitzt der lineare Ultraschalltransducer ein gutes Auflösungsvermögen, aber auch eine geringe Eindringtiefe. Damit führt er zu besten Bildqualität bei oberflächlichen Arterien (Michels and Jaspers 2012; Touboul et al. 2012). Nach Empfehlung von Dalla Pozza et al. wurde ein standardisiertes Scanprotokoll definiert und alle Ultraschallaufnahmen von einem Untersucher durchgeführt, um so die Messunterschiede zu minimieren (Dalla Pozza et al. 2015).



**Abbildung 14:** Schematische Darstellung der A. carotis communis (modifiziert nach: <http://www.docwernet.de/wp-content/uploads/2014/02/intima-media-dicke-1.gif> 2019).



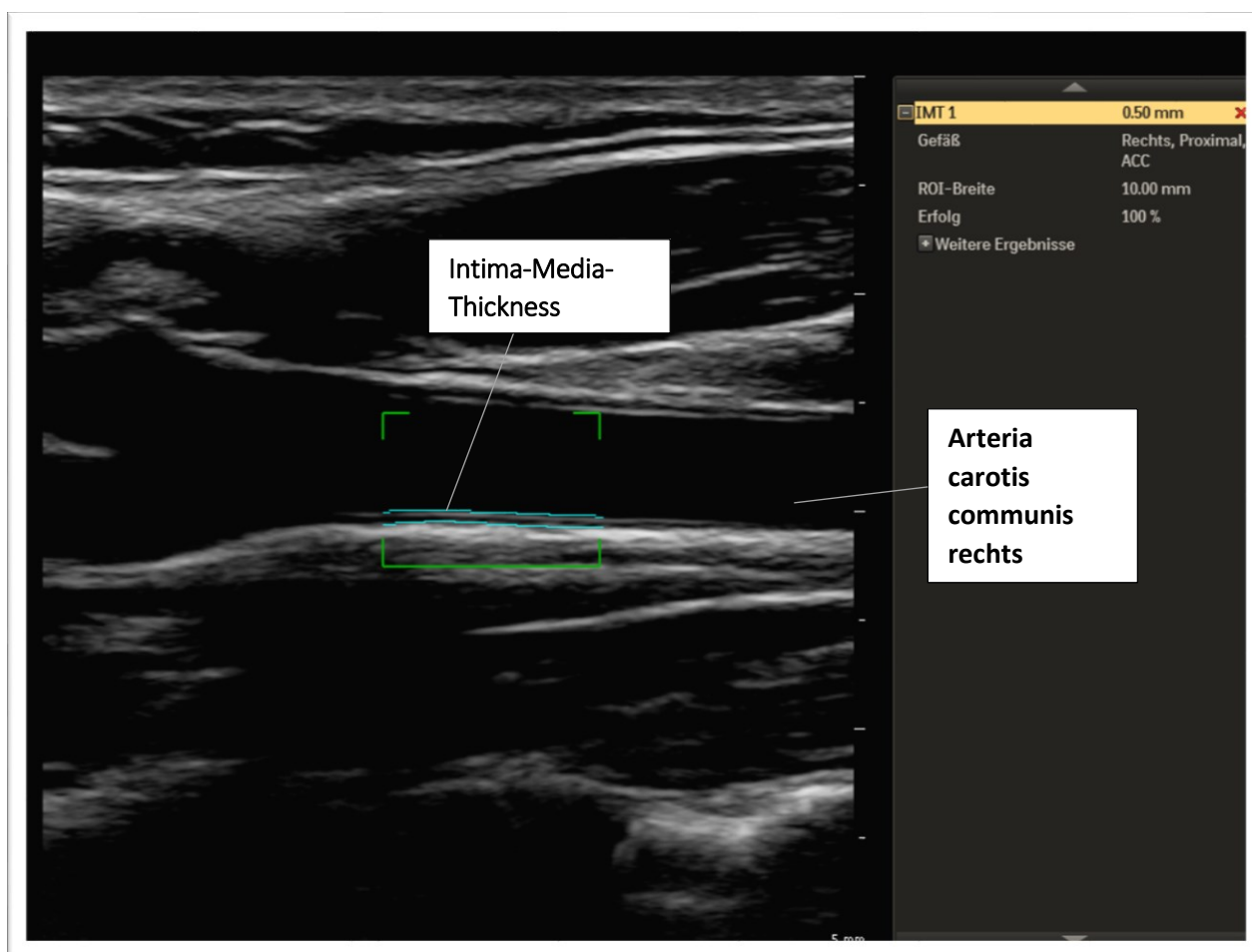
**Abbildung 15:** Reale Ultraschallaufnahme der A. carotis communis.

### 3.4.2 Untersuchung

Zur Vorbereitung der IMT-Untersuchung begibt sich der Patient in Rückenlage. Hierbei sollte der Hals leicht überstreckt und um 45° auf die Gegenseite des zu untersuchenden Gefäßes gedreht sein. Der Untersucher positioniert sich zuletzt am Kopfende des Patienten (Dalla Pozza et al. 2015). Mittels linearem Breitband-Schallkopf (12 MHz, Philipps) wird die A. carotis communis bis zur Karotisbifurkation dargestellt. Die Messungen der „Intima-Media-Thickness“ finden innerhalb eines plaquefreien Areals mit klar identifizierbarem Doppellinien-Muster der proximalen Karotisarterie statt, allerdings ohne den Beginn des Bulbus einzuschließen (Dalla Pozza et al. 2015; Touboul et al. 2012). Die IMT wird dabei als Doppelgerade visualisiert: direkt an das Lumen angrenzend findet sich eine



schmale, echodichte Zone, die der Grenzfläche zwischen Lumen und Intima entspricht. Daran schließt eine schmale, echoarme Zone an, die wiederum von einer breiteren, echodichten und nach peripher unschärfer verlaufender Schicht begrenzt wird. Dieser zweite echodichte Reflex wird durch die Grenze zwischen Media und Adventitia hervorgerufen (Abb. 16, Frost et al. 1998; Touboul et al. 2012). Die IMT-Doppellinie wird nun in einem longitudinalen Schnitt, strikt im Lot zum Ultraschallträger, an der fernen Wand der A. carotis communis erfasst. Somit wird der Vorgang unabhängiger vom Untersucher. Für die Messung werden jeweils drei Ultraschallbilder der CCA pro Seite aufgenommen. Die Analyse der digital gespeicherten Daten wird an einem hochauflösenden Monitor durchgeführt, wobei eine cIMT-Grenzdeteckionssoftware eine Distanz von 10mm auf Pixelbasis bemisst. Die finale „Intima-Media-Thickness“ jedes Patienten wird dann zuletzt als Mittelwert der drei Messungen der rechten und der linken CCA festgelegt. Der Sinn hinter dem Nachweis eines Zusammenhangs zwischen CAV-Stadium und IMT liegt darin, diese Diagnostik als mögliche nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Detektion der Transplantatvaskulopathie etablieren zu können, um den jungen Patienten zukünftig einige invasive Herzkatheteruntersuchungen zu ersparen.



**Abbildung 16:** Intima-Media-Messung der rechten A. carotis communis mittels Ultraschall.

## 3.5 High sensitive Troponin T

Zuletzt soll eine zweite nichtinvasive Untersuchung zur Detektion der CAV näher betrachtet werden, um zu klären, ob ein höheres CAV-Stadium nach Stanford mit pathologischen hsTnT-Werten  $>0,013\text{ng/ml}$  einhergeht.

### 3.5.1 hsTnT-Assay

Die verschiedenen Isoformen des Proteins Troponin T (TnT), kodiert durch individuelle Gene, wurden im Herzmuskel (cTnT) sowie in den Skelettmuskelfasern der weißen und roten Muskulatur identifiziert (Apple and Collinson 2012). Intaktes cTnT interagiert als Komplex mit Troponin C (TnC) und kardialen Troponin I (cTnI) oder ist als freies cTnT vorhanden. Die Mehrheit des cTnT's findet sich im kontraktilem Apparat der Muskulatur, wobei ein kleiner Anteil des Marker auch als freie zytosolische Komponente auftritt (Apple and Collinson 2012). Die kardiale Troponinfreisetzung wird unter anderem im Falle einer Ischämie ausgelöst, was mit einer Apoptose, Myozytenumsatz, zellulären Freisetzung von proteolytischen Zersetzungsprodukten, einer erhöhten Wandpermeabilität sowie der Formation und Freisetzung membranöser Blebs einhergeht (Apple and Collinson 2012). Die Halbwertszeit des zirkulierenden cTnT's liegt bei 120 Minuten, inklusive eines verlängerten Detektionsfensters, da die Freisetzung des cTnT aus dem myofibrillären Pool kontinuierlich erfolgt. (Apple and Collinson 2012).

Zur Messung des Troponins wird die neue Generation der hsTnT-Tests verwendet. Der Ausdruck „high sensitivity“ (hs) reflektiert ausschließlich die Charakteristik des Assays und bezieht sich nicht auf die verschiedenen Formen des kardialen Troponins, das gemessen wird. Es handelt sich erst um einen „hs“-Test, wenn folgende zwei Basiskriterien zutreffen:

- 1) Die Ungenauigkeit der Messung auf der 99. Perzentile sollte  $\leq 10\%$  sein.
- 2) Messbare Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile sollten für 50% der gesunden Individuen einen Konzentrationswert über dem Detektionslimit des Assays erzielen.

Die hsTnT-Tests verwenden dabei „fragment antigen binding“ (FAB)-Anteile von zwei cTnT-spezifischen monoklonalen Antikörpern (MAb) von Mäusen, die gegen Epitope der zentralen Region des menschlichen Troponin T's gerichtet sind. Die Sensitivität der Tests wurde durch die Erhöhung des Blutprobenvolumens von 15 auf  $50\mu\text{l}$  und eine Pufferoptimierung gesteigert (Apple and Collinson 2012). Die hohe Präzision dieser hs-TnT-Assays steigert damit ihre Fähigkeit, geringe Troponinunterschiede über die Zeit zu bestimmen (Thygesen et al. 2012).

### **3.5.2 Untersuchung**

Bei den routinemäßigen Blutabnahmen während des ambulanten Kontrolltermins des HTx-Patienten wird das hsTnT im Labor bestimmt und dem bereits erhobenen CAV-Stadium des Patienten, bewertet mit QIVUS, gegenübergestellt. Auf diese Weise soll ebenfalls evaluiert werden, ob die Bestimmung des hsTnT als nichtinvasive Diagnostik der CAV signifikant aussagekräftig erscheint und sich in Zukunft einige invasive Untersuchungen für die HTx-Patienten vermeiden lassen.

## 4. Ergebnisse und Auswertung

### 4.1 CAV-Beurteilung mittels QIVUS und Kathetermessung

Insgesamt wurden für diese Untersuchung 46 Herzkatheterbefunde beurteilt. Von 9 der 36 Patienten flossen hierbei mehrere OCT-Aufnahmen in die Arbeit ein.

**Tabelle 8:** OCT-Befunde, ermittelt im Katheterlabor und mittels QIVUS, mit dem jeweiligen medianen CAV-Stadium.

	Katheter	QIVUS
Gültig	46,0	46,0
Fehlend	0,0	0,0
Median	2,0	3,0

Bei der OCT-Katheterdiagnostik wurde im Median am häufigsten das CAV-Stadium 2 vergeben, wohingegen bei der OCT-Auswertung mit dem QIVUS-Programm die Befunde der transplantierten Patienten im Durchschnitt häufiger mit dem CAV-Stadium 3 bewertet wurden (Tab. 8). Außerdem erfolgten bei der direkten Befundung der OCT-Untersuchung im Katheterlabor teilweise Einteilungen in Zwischenstufen wie 0,5 oder 1,5, wenn eine klare Zuordnung zu einem der Stanford-Grade nicht möglich schien. In Tab. 9 wird deutlich, dass vor allem in den niedrigen CAV-Stadien (0-2) eine zu geringe Bewertung der Transplantatvaskulopathie direkt im Katheterlabor erfolgte, wohingegen sich die Befunde, die im Katheter bereits mit hohen Werten eingeteilt wurden (3 und 4), alle im QIVUS bestätigen.

**Tabelle 9:** Verteilung des CAV-Stadiums bei Bewertung im Katheterlabor in Gegenüberstellung mit der Auswertung mittels QIVUS.

Stanford-Stadium	Häufigkeit des Stanford-Stadiums im Katheterlabor	Prozentanteil des Stanford-Stadiums bestimmt im Katheterlabor	Häufigkeit des Stanford-Stadiums bestimmt mit dem QIVUS-Programm	Prozentanteil des Stanford-Stadiums bestimmt mit dem QIVUS-Programm
Gültig 0,0	2,0	4,3	0,0	0,0
0,5	1,0	2,2	0,0	0,0
1,0	13,0	28,3	4,0	8,7
1,5	3,0	6,5	0,0	0,0
2,0	9,0	19,6	8,0	17,4
2,5	3,0	6,5	0,0	0,0
3,0	10,0	21,7	29,0	63,0
4,0	5,0	10,9	5,0	10,9

**Tabelle 10:** Direkte Gegenüberstellung der CAV-Einteilung mittels QIVUS-Programm und Im Katheterlabor.

CAV-Stadium im Katheter	CAV-Stadium im QIVUS-Programm				Gesamt
	1,0	2,0	3,0	4,0	
0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	2,0
0,5	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0
1,0	3,0	4,0	6,0	0,0	13,0
1,5	0,0	1,0	2,0	0,0	3,0
2,0	0,0	2,0	7,0	0,0	9,0
2,5	0,0	0,0	3,0	0,0	3,0
3,0	0,0	0,0	10,0	0,0	10,0
4,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0
Gesamt	4,0	8,0	29,0	5,0	46,0

**Tabelle 11:** Direkter Vergleich der CAV-Stadien-Bewertung der QIVUS- und Katheterbefunde in der Wilcoxon-Regression.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
QIVUS -	Negative Ränge	0 <sup>a</sup>	0,00	0,00
Katheter	Positive Ränge	26 <sup>b</sup>	13,50	351,00
	Bindungen	20 <sup>c</sup>		
	Gesamt	46		

a. QIVUS < Katheter

b. QIVUS > Katheter

c. QIVUS = Katheter

Anhand der Ränge in der Wilcoxon-Regression (Tab. 11) kann man klar erkennen, dass bei der OCT-Auswertung das CAV-Stadium des Patienten mittels QIVUS immer als gleichwertig oder höher beschrieben wurde als zuvor im Katheterlabor ermittelt (QIVUS < Katheter = 0 Befunde, QIVUS = Katheter = 20 Befunde, QIVUS > Katheter = 26 Befunde). Letzten Endes ergibt sich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ein p-Wert von 0,00, was zuvor als statistisch signifikant definiert wurde. Aufgrund der geringen Fallzahl (n=46) kann man allerdings nicht von einer statistischen Signifikanz des Testergebnisses sprechen. Es lassen sich lediglich klare Tendenzen erkennen, dass es zwar einerseits oft zu Übereinstimmungen der Ergebnisse beider Auswertungsmethoden kommt, andererseits mit dem QIVUS-Programm, verglichen mit der direkten Katheterbewertung, trotzdem häufiger eine Einteilung der Patienten in einen höheren CAV-Schweregrad erfolgt.

## 4.2 Korrelation zwischen Intima-Media-Thickness und CAV-Stadium

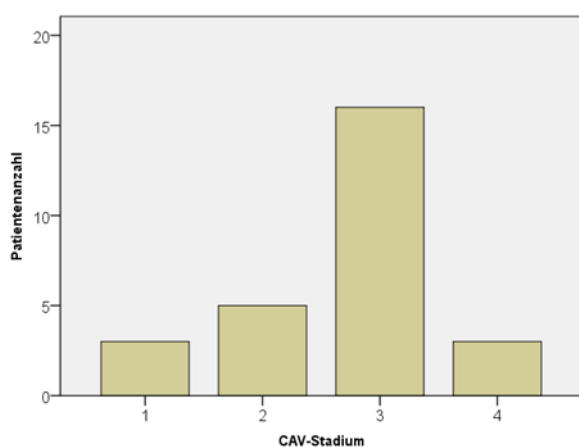
Des Weiteren steht der Zusammenhang zwischen CAV-Stadium und „Intima-Media-Thickness“ der A. carotis communis im Fokus. Hierbei fließen die Daten von 27 Patienten ein, wobei die IMT-Messung der übrigen neun Patienten wegen einer heimatnahen Transplantationsnachsorge nicht möglich war.

**Tabelle 12:** Durchschnittliche IMT rechts/links der Studienpopulation.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
IMT rechts	27	0,40	0,50	0,4387	0,02844
IMT links	27	0,40	0,55	0,4465	0,04383

Die pädiatrischen Patienten zeigten einen durchschnittlichen IMT-Wert von  $0,439 \pm 0,028$  mm im Bereich der rechten A. carotis communis und einen Mittelwert von  $0,447 \pm 0,044$  mm für die linke IMT (Tab. 12).

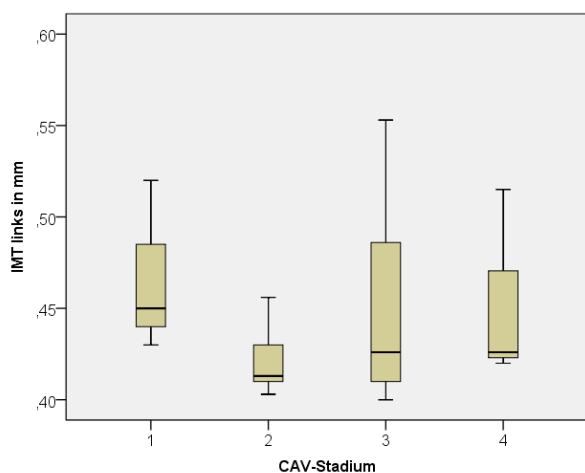
**Tabelle 13:** Verteilung der Patienten mit IMT-Messung in die verschiedenen CAV-Stadien nach Stanford, bemessen mittels QIVUS



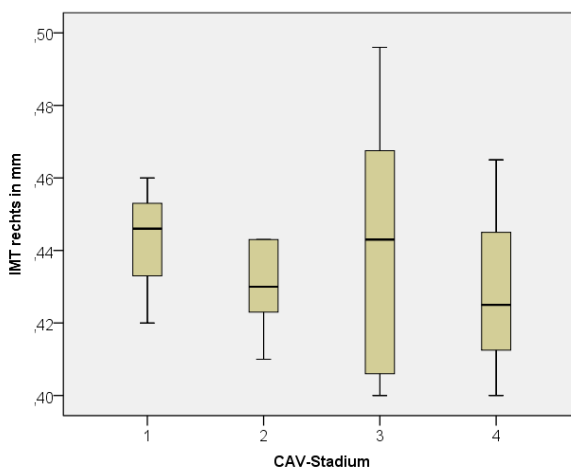
	Häufigkeit	Prozent
CAV- Stadium 1,0	3,0	11,1
CAV- Stadium 2,0	5,0	18,5
CAV- Stadium 3,0	16,0	59,3
CAV- Stadium 4,0	3,0	11,1
Gesamt	27,0	100,0

**Abbildung 17:** Verteilung der Patienten mit IMT-Messung in die verschiedenen CAV-Stadien nach Stanford im Balkendiagramm.

Des Weiteren wiesen 11,1% der 27 examinierten Patienten im QIVUS-Programm in den aktuellsten OCT-Aufnahmen jeweils das CAV-Stadium 1, beziehungsweise 4 auf, wohingegen 18,5% dieser Population dem Stadium 2 und 59,3% dem Stadium 3 zugeteilt wurden (Abb. 17, Tab. 13).



**Abbildung 18:** IMT links in mm und CAV-Stadium nach Befundung im QIVUS mittels Boxplot-Darstellung.



**Abbildung 19:** IMT rechts in mm und CAV-Stadium nach Befundung im QIVUS mittels Boxplot-Darstellung.

Die beiden Boxplot-Schaubilder (Abb. 18, 19) lassen hier einen Negativtrend erkennen: mit zunehmender Schwere der Transplantatvaskulopathie findet man innerhalb unserer Studienpopulation eine geringere „Intima-Media-Thickness“ der Halsschlagader. Kinder mit dem CAV-Stadium 1 zeigen durchschnittlich die höchsten IMT-Werte. Im Vergleich zu diesen Patienten weist die Studienpopulation mit einer Transplantatvaskulopathie Stadium 2 eine relativ geringe IMT links auf. Darauf folgend nimmt die IMT der linken Arterie dann wieder kontinuierlich bis zum CAV-Stadium 4 zu. Die IMT der rechten A. carotis communis weist hingegen kein regelmäßiges Muster auf.

Mittels einfaktorieller ANOVA-Analyse lässt sich kein signifikantes Ergebnis dieser Untersuchung feststellen (p-Wert rechts=0,796, p-Wert links=0,542). Laut Statistik hat das fortschreitende CAV-Stadium der transplantierten Kinder keinen eindeutigen Einfluss auf das Verhalten der IMT der A. carotis communis. Die Ergebnisse beschreiben lediglich einen Trend.



## 4.3 Zusammenhang zwischen hsTnT und CAV-Stadium

Zuletzt wird die Korrelation zwischen CAV-Stadium, bestimmt mit dem QIVUS-Programm, und dem „high-sensitive Troponin T“ untersucht. Dabei fließen Daten von 32 herztransplantierten Patienten ein, da bei den übrigen 4 Kindern innerhalb der letzten 6 Monate vor oder nach der OCT-Untersuchung kein hsTnT bestimmt wurde.

**Tabelle 14:** Korrelation zwischen hsTnT und CAV-Stadium nach Befundung mittels QIVUS-Programm.

			CAV-Stadium bei der OCT-Untersuchung				Gesamt
			1,0	2,0	3,0	4,0	
hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	3,0	6,0	12,0	3,0	24,0
		% innerhalb von CAV-Stadium bei der 1. OCT-Untersuchung	100,0%	85,7%	66,7%	75,0%	75,0%
	>0,013ng/ml	Anzahl	0,0	1,0	6,0	1,0	8,0
		% innerhalb von CAV-Stadium bei der 1. OCT-Untersuchung	0,0%	14,3%	33,3%	25,0%	25,0%
Gesamt		Anzahl	3,0	7,0	18,0	4,0	32,0
		% innerhalb von CAV-Stadium bei der 1. OCT-Untersuchung	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

HsTnT-Werte >0,013ng/ml stellen ein pathologisches Ergebnis dar. Anhand der Kreuztabelle (Tab. 14), die den Zusammenhang zwischen „high sensitive Troponin T“ und CAV-Stadium darstellt, lässt sich ableiten, dass die Häufigkeit der Patienten mit pathologischen Troponin-Werten in höheren CAV-Stadien tendenziell zunimmt (Stadium 1: 0%; Stadium 2: 14,3%, Stadium 3: 33,3%; Stadium 4: 25,0%). Allerdings ergibt sich im exakten Test nach Fischer ein p-Wert von 0,739, was das Ergebnis unter Berücksichtigung des Signifikanzniveaus ( $p < 0,05$ ) als nicht signifikant darstellt. Jedoch scheint ein Trend vorzuliegen, dass höhere CAV-Stadien häufiger mit pathologischen hsTnT-Werten einhergehen.

Betrachtet man des Weiteren die Beziehung zwischen hsTnT und dem Geschlecht, so findet man innerhalb unserer Studienpopulation bei transplantierten Jungen insgesamt häufiger hsTnT-Werte >0,013ng/ml als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 15: Jungen 31,6%, Mädchen 15,4%). Außerdem zeigen sich besonders beim männlichen Geschlecht mit fortgeschrittener Transplantatvaskulopathie

erhöhte Troponin-Werte: im Stanford-Stadium 1 weist keines der beiden Geschlechter pathologische Troponin-Werte auf. Im CAV-Stadium 2 können bei 33,3% der männlichen Studienpopulation ein Ergebnis  $>0,013\text{ng/ml}$  nachgewiesen werden, wohingegen die weiblichen Probanden in diesem Stadium wieder normwertige IMT-Werte zeigen. Die Troponin-Werte bei Patienten im CAV-Stadium 3 sind bei 36,4% der Jungen und 28,6% der Mädchen erhöht, wohingegen im Stanford-Stadium 4 wieder nur 33,3% der männlichen Patienten pathologische Werte zeigen (Tab. 16).

**Tabelle 15:** Korrelation zwischen hsTnT und Geschlecht.

			Geschlecht		Gesamt
			Männlich	Weiblich	
hsTnT bei der OCT- Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	13,0	11,0	24,0
		% innerhalb von Geschlecht	68,4%	84,6%	75,0%
	>0,013ng/ml	Anzahl	6,0	2,0	8,0
		% innerhalb von Geschlecht	31,6%	15,4%	25,0%
Gesamt		Anzahl	19,0	13,0	32,0
		% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 16: hsTnT bezogen auf das Geschlecht und CAV-Stadium.

CAV-Stadium bei der OCT-Untersuchung				Geschlecht		Gesamt	
				Männlich	Weiblich		
1,00	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	2,0	1,0	3,0	
			% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	
	>0,013ng/ml	Anzahl	0,0	0,0	0,0		
		% innerhalb von Geschlecht	0,0%	0,0%	0,0%		
	Gesamt			Anzahl	2,0	1,0	3,0
				% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
2,00	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	2,0	4,0	6,0	
			% innerhalb von Geschlecht	66,7%	100,0%	85,7%	
	>0,013ng/ml	Anzahl	1,0	0,0	1,0		
		% innerhalb von Geschlecht	33,3%	0,0%	14,3%		
	Gesamt			Anzahl	3,0	4,0	7,0
				% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
3,00	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	7,0	5,0	12,0	
			% innerhalb von Geschlecht	63,6%	71,4%	66,7%	
	>0,013ng/ml	Anzahl	4,0	2,0	6,0		
		% innerhalb von Geschlecht	36,4%	28,6%	33,3%		
	Gesamt			Anzahl	11,0	7,0	18,0
				% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%
4,00	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	2,0	1,0	3,0	
			% innerhalb von Geschlecht	66,7%	100,0%	75,0%	
	>0,013ng/ml	Anzahl	1,0	0,0	1,0		
		% innerhalb von Geschlecht	33,3%	0,0%	25,0%		
	Gesamt			Anzahl	3,0	1,0	4,0
				% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%

Das Alter scheint auf ähnliche Weise mit dem hsTnT in Beziehung zu stehen: tendenziell findet man in höheren Altersgruppen auch pathologische Troponin-Werte (Tab. 17: 6 von 8 Patienten mit erhöhtem hsTnT befinden sich in der Altersgruppe >18 Jahre). Nimmt man nun zusätzlich das CAV-Stadium als weiteren Korrelationsfaktor mit hinzu, schwächt sich der Trend höherer Troponinwerte bei zunehmendem Alter und fortgeschrittener CAV merklich ab (CAV-Stadium 1: keine pathologischen Troponin-Werte in allen Altersgruppen; CAV-Stadium 2: 25,0% der Kinder im Alter von 11-18 Jahren mit erhöhten hsTnT-Werten; CAV-Stadium 3: der einzige Patient der Altersgruppe 6-10 Jahre (100,0%) und 45,5% der >18-jährigen zeigen Troponin-Werte >0,013ng/ml; CAV-Stadium 4: 25,0% der Transplantierten >18 Jahre mit erhöhten Enzymwerten) (Tab. 18).

**Tabelle 17:** hsTnT innerhalb verschiedener Altersgruppen.

		Altersspanne			Gesamt	
		6-10 Jahre	11-18 Jahre	>18 Jahre		
hsTnT bei der OCT- Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl	1,0	12,0	11,0	24,0
		% innerhalb von Altersspanne	50,0%	92,3%	64,7%	75,0%
	>0,013ng/ml	Anzahl	1,0	1,0	6,0	8,0
		% innerhalb von Altersspanne	50,0%	7,7%	35,3%	25,0%
Gesamt		Anzahl	2,0	13,0	17,0	32,0
		% innerhalb von Altersspanne	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18: hsTnT in Korrelation mit dem Alter und dem CAV-Stadium.

CAV-Stadium bei der 1. OCT-Untersuchung				Altersspanne			
				6-10 Jahre	11-18 Jahre	>18 Jahre	Gesamt
1,0	hsTnT bei der OCT- Untersuchung	<0,013ng/ ml	Anzahl	0,0	3,0	0,0	3,0
			% innerhalb von Altersspanne	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
2,0	hsTnT bei der OCT- Untersuchung	<0,013ng/ ml	Anzahl	1,0	3,0	2,0	6,0
			% innerhalb von Altersspanne	100,0%	75,0%	100,0%	85,7%
		>0,013ng/ ml	Anzahl	0,0	1,0	0,0	1,0
			% innerhalb von Altersspanne	0,0%	25,0%	0,0%	14,3%
	Gesamt		Anzahl	1,0	4,0	2,0	7,0
			% innerhalb von Altersspanne	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
3,0	hsTnT bei der OCT- Untersuchung	<0,013ng/ ml	Anzahl	0,0	6,0	6,0	12,0
			% innerhalb von Altersspanne	0,0%	100,0%	54,5%	66,7%
		>0,013ng/ ml	Anzahl	1,0	0,0	5,0	6,0
			% innerhalb von Altersspanne	100,0%	0,0%	45,5%	33,3%
	Gesamt		Anzahl	1,0	6,0	11,0	18,0
			% innerhalb von Altersspanne	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
4,0	hsTnT bei der OCT- Untersuchung	<0,013ng/ ml	Anzahl	0,0	0,0	3,0	3,0
			% innerhalb von Altersspanne	0,0%	0,0%	75,0%	75,0%
		>0,013ng/ ml	Anzahl	0,0	0,0	1,0	1,0
			% innerhalb von Altersspanne	0,0%	0,0%	25,0%	25,0%
	Gesamt		Anzahl	0,0	0,0	4,0	4,0
			% innerhalb von Altersspanne	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%

Allerdings lässt sich weder für die Korrelation zwischen hsTnT und Geschlecht (p-Wert: 0,420), noch für die Verknüpfung zwischen einer Troponinerhöhung und dem zunehmenden Alter der Patienten (p-Wert: 0,148) eine Signifikanz nachweisen.

Zuletzt wurde die Korrelation zwischen hsTnT und der Transplantationszeit bis zum Zeitpunkt der Troponin-Bestimmung betrachtet: innerhalb des ersten Transplantationsjahres fand man häufiger Troponin-Werte  $>0,013\text{ng/ml}$  vor. Der prozentuale Anteil erhöhter hsTnT-Werte nimmt daraufhin in unserer Studienpopulation innerhalb des Zeitraums von 2-10 Jahren (20%) und 11-20 Jahren (16,7%) nach Herztransplantation ab, um in den folgenden Jahren ( $>20$  Jahre: 33,3%) nach dem Eingriff wieder anzusteigen (Tab. 19).

**Tabelle 19:** Zusammenhang zwischen hsTnT und Transplantationszeit

			Transplantationszeit				Gesamt
			0-1 Jahr	2-10 Jahre	11-20 Jahre	$>20$ Jahre	
hsTnT bei der OCT- Untersuchung	$<0,013\text{ng/ml}$	Anzahl	1,0	16,0	5,0	2,0	24,0
		% innerhalb von Transplantationszeit	33,3%	80,0%	83,3%	66,7%	75,0%
	$>0,013\text{ng/ml}$	Anzahl	2,0	4,0	1,0	1,0	8,0
		% innerhalb von Transplantationszeit	66,7%	20,0%	16,7%	33,3%	25,0%
Gesamt		Anzahl	3,0	20,0	6,0	3,0	32,0
		% innerhalb von Transplantationszeit	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 20: hsTnT in Korrelation mit der Transplantationszeit und dem CAV-Stadium

				Transplantationszeit				Gesamt
				0-1 Jahr	2-10 Jahre	11-20 Jahre	>20 Jahre	
CAV-Stadium bei der OCT-Untersuchung								
1,0	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	0,0 0,0%	3,0 100,0%	0,0 0,0%	0,0 0,0%	3,0 100,0%
2,0	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	0,0 0,0%	5,0 100,0%	1,0 100,0%	0,0 0,0%	6,0 85,7%
		>0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	1,0 100,0%	0,0 0,0%	0,0 0,0%	0,0 0,0%	1,0 14,3%
	Gesamt		Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	1,0 100,0%	5,0 100,0%	1,0 100,0%	0,0 0,0%	7,0 100,0%
3,0	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	1,0 50,0%	6,0 66,7%	4,0 80,0%	1,0 50,0%	12,0 66,7%
		>0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	1,0 50,0%	3,0 33,3%	1,0 20,0%	1,0 50,0%	6,0 33,3%
	Gesamt		Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	2,0 100,0%	9,0 100,0%	5,0 100,0%	2,0 100,0%	18,0 100,0%
4,0	hsTnT bei der OCT-Untersuchung	<0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	0,0 0,0%	2,0 66,7%	0,0 0,0%	1,0 100,0%	3,0 75,0%
		>0,013ng/ml	Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	0,0 0,0%	1,0 33,3%	0,0 0,0%	0,0 0,0%	1,0 25,0%
	Gesamt		Anzahl % innerhalb von Transplantationszeit	0,0 0,0%	3,0 100,0%	0,0 0,0%	1,0 100,0%	4,0 100,0%

Letzten Endes ergibt sich bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einem Anstieg des hsTnT über die gesamte Transplantationszeit der Patienten ein p-Wert von 0,322. Auch wenn man den Faktor CAV-Stadium über den Transplantationszeitraum mit einbezieht, resultieren hier nur p-Werte  $>0,05$  (CAV-Stadium 1: -, CAV-Stadium 2:  $p=0,286$ , CAV-Stadium 3:  $p=1,000$ , CAV-Stadium 4:  $p=1,000$ ), was die Ergebnisse als nicht-signifikant beschreibt. Der Trend hierbei geht in Richtung erhöhter hsTnT-Werten  $>0,013\text{ng/ml}$  innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation, sowie ab  $>11$  Jahren nach HTx (CAV-Stadium 1: keine Troponinerhöhung; CAV-Stadium 2: 100,0% der Patienten im 1. Jahr nach HTx mit pathologischen Werten; CAV-Stadium 3: besonders Kinder, die 0-1 Jahr oder  $>20$  Jahre transplantiert sind (jeweils 50,0%), zeigen Werte  $>0,013\text{ng/ml}$ ; CAV-Stadium 4: 33,3% der pädiatrischen Patienten mit einer HTx-Zeit von 2-10 Jahren mit pathologischen Troponin-Ergebnissen) (Tab. 20).

Insgesamt bedeutet dies für unsere Studie, dass tendenziell vor allem die männlichen Transplantierten mit fortgeschrittenem Alter und längerer Transplantationszeit, beziehungsweise im ersten Jahr nach HTx, zu hsTnT-Werten  $>0,013\text{ng/ml}$  neigen.



## 5. Diskussion

Mittlerweile können die Transplantatvaskulopathie, sowie verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren dank verbesserter diagnostischer Maßnahmen frühzeitig erkannt und bestmöglich behandelt werden. Die engmaschigen Routineuntersuchungen nach Herztransplantation und eine angepasste medikamentöse Einstellung der Patienten tragen wesentlich dazu bei, dass sich durch eine Verringerung der Abstoßungsreaktionen und CAV-Progression das Überleben für die pädiatrischer HTx-Empfänger verbessert hat (Kobashigawa et al. 2005).

Da die Koronarangiographie das Ausmaß und die Schwere der CAV nach HTx häufig unterschätzt, wenden viele Transplantationszentren intravaskuläre Bildgebungsmodalitäten während der Routineangiographie an, um den Lumenverlust, sowie die Plaquezusammensetzung innerhalb der Koronargefäße im Rahmen der CAV besser beurteilen zu können (Tomai et al. 2016). Besonders die OCT qualifiziert sich für diese Untersuchung aufgrund seiner besseren Auflösung im Vergleich zum IVUS (Tomai et al. 2016).

Nichtinvasive Screeningmethoden sind momentan aufgrund ihrer geringen Sensitivität und schwachen Korrelation mit einem ungünstigen Outcome limitiert (Javaheri et al. 2016). Um den transplantierten Kindern jedoch eine invasive Diagnostik, die zum jetzigen Zeitpunkt den Goldstandard bei der Detektion einer Transplantatvaskulopathie bildet, zukünftig weitestgehend ersparen zu können, sollte weiterhin nach zuverlässigen, nichtinvasiven Methoden gesucht werden, um eine CAV zu identifizieren.

## 5.1 Vergleich zwischen Katheterlabor- und QIVUS-Auswertung

Obwohl die Koronarangiographie immer noch das Mittel der Wahl bei der Diagnostik der „cardiac allograft vasculopathy“ darstellt, können insbesondere frühe CAV-Stadien nur selten mit dieser Untersuchung identifiziert werden (Ulrich et al. 2017). Durch die prädominante konzentrisch diffuse und langstreckige Verteilung der Intimahyperplasie wird die diagnostische Genauigkeit der Angiographie bezüglich des Erkrankungsausmaßes limitiert (Guddeti et al. 2015). Leichtere stenotische Veränderungen, sowie milde bis mäßige Intimaverdickungen werden häufig unterschätzt und auch bei der Detektion von Remodelling-Prozessen, die in frühen CAV-Stadien auftreten, ist die Koronarangiographie eingeschränkt (Guddeti et al. 2015). Zur Diagnostik dieser Vorgänge wird unter anderem der intravaskuläre Ultraschall angewendet, der im Vergleich zur Koronarangiographie das sensitivere Werkzeug bei der CAV-Detektion ist und wegen seiner besseren Gewebepenetration ( $\leq 10\text{mm}$ ) eine exakte Einschätzung des Plaquevolumens, wie auch die Visualisierung früher Gefäßwandveränderungen erlaubt (Badano et al. 2015; Bedanova et al. 2016; Ge et al. 1994; Logani et al. 2011; Schmauss and Weis 2008; Skoric et al. 2014). Im Hinblick darauf, dass eine Progression der Intimaverdickung von  $\geq 0,5\text{mm}$  im ersten Jahr nach HTx ein zuverlässiger Marker für ungünstige kardiale Ereignisse ist, erklären Richtlinien zum Management herztransplantierten Patienten, dass der intravaskuläre Ultraschall in Verbindung mit der Angiographie eine gute Option ist, um eine Koronarerkrankung des Spenders auszuschließen, eine schnell progressive CAV zu entdecken und prognostische Informationen zu konkretisieren (Badano et al. 2015; Sato et al. 2016). Eine alternative Bildgebungsmodalität hinsichtlich der Gewebecharakterisierung, sowie im Bezug auf die Variabilität bei der Auswertung verschiedener Befunde durch unterschiedliche Personen, stellt die optische Kohärenztomographie dar. Sie ist beiden zuvor erwähnten Methoden gar in diversen Aspekten überlegen (Garrido et al. 2012; Ulrich et al. 2017). Neue Studien belegen, dass diese Technologie eine sichere Methode zur intravaskulären Bildgebung früher CAV-Stadien innerhalb der Koronargefäße ist und auch bei Kindern ohne erhöhtes Komplikationsrisiko durchgeführt werden kann (Ulrich et al. 2017). Was den Einsatz im pädiatrischen Bereich betrifft, bietet die optische Kohärenztomographie sogar mehr positive Aspekte als der intravaskuläre Ultraschall, wie unter anderem eine bessere Bildqualität (Greenway et al. 2014; McGovern et al. 2018). Trotz dieser früheren Möglichkeit des Nachweises von Intimahyperplasien mittels intravaskulärer Bildgebung im Vergleich zur Koronarangiographie, ist letztere Untersuchung weiterhin die erste Wahl im Rahmen CAV-Diagnostik (Payne et al. 2016). Ein Grund hierfür ist die komplexere und damit zeitaufwendigere Befundauswertung bei der intravaskulären Bildgebung.

Daher stellt sich die Forschungsfrage, ob eine kurze Befunderhebung im Katheterlabor mit einer komplexeren Befundung an einem speziellen Computerprogramm vergleichbar ist, oder auf die aufwendigere Auswertung des Bildmaterials grundsätzlich gar verzichtet werden kann.

Betrachtet man die Ergebnisse, die sich im Vergleich zur Befundung der OCT-Aufnahmen durch die Katheterärzte bei der Nachevaluation der OCT-Bilder mit Hilfe des QIVUS ergeben, so kristallisiert sich heraus, dass die Einordnung der Patienten bei der Auswertung mittels QIVUS häufig in gleichwertige oder höhere CAV-Stadien erfolgte (durchschnittliches CAV-Stadium bei der Katheterbewertung: 2; durchschnittliches CAV-Stadium bei der Nachevaluation am Computer: 3). Der hohe Übereinstimmungsgrad lässt den Schluss zu, dass diese Methode als Alternative zur direkten Bewertung der Transplantatvaskulopathie im Katheterlabor herangezogen werden kann. Allerdings wurden die Patienten bei der nachträglichen Auswertung mittels QIVUS noch häufiger (26 von 46 OCT-Ergebnisse) einem höheren CAV-Schweregrad zugeteilt. Dabei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, beispielsweise die fünfstufige, der Auswertung zugrunde liegende, Stanford-Klassifikation.

Diese Skala wurde bisher zur standardisierten Beschreibung einer Intimahyperplasie, gemessen im IVUS, eingesetzt (Zakliczynski et al. 2005). In unserem Fall allerdings wird dieses Bewertungssystem auf Bilder, die mit Hilfe der OCT-Technik aufgenommen wurden, übertragen.

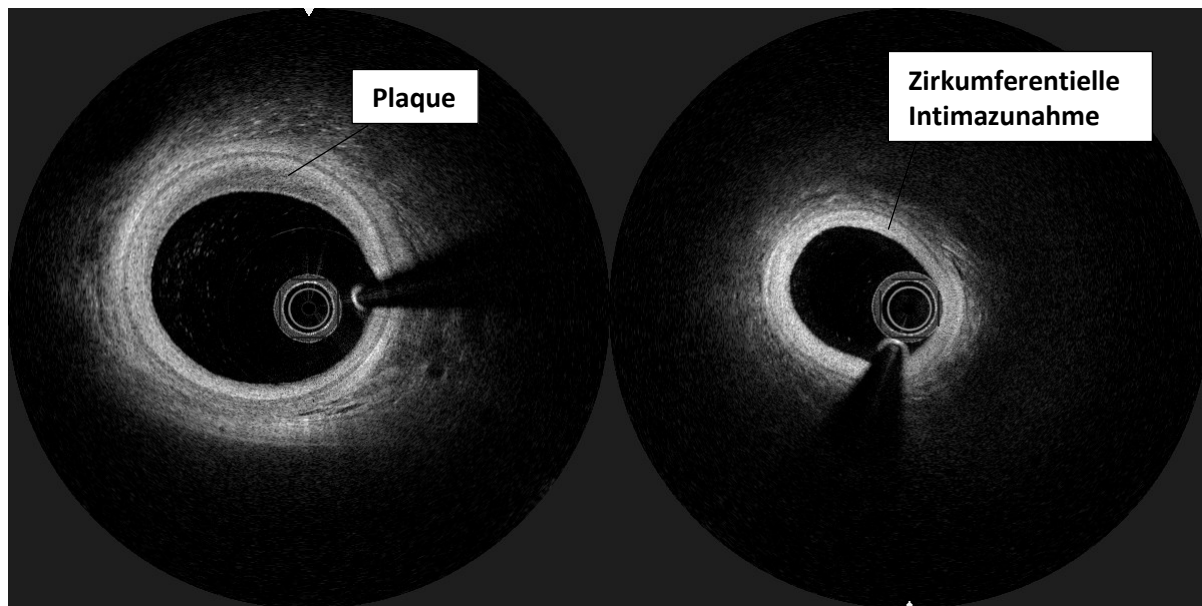
Ein Problem bei der Eingliederung der Katheterbefunde ergab sich dadurch, dass sieben Patienten, während der direkten Beurteilung der OCT-Bilder im Herzkatheter, Zwischenstufen (CAV-Stadium 0,5; 1,5; 2,5) zugeteilt wurden. Eben jener Einteilung (CAV-Stadien 0,1,2,3,4) und ihrer strikten Einhaltung geschuldet, erschwert sich ein retrospektiver Vergleich der Patienten in Zwischenstufen. Bei der Gegenüberstellung der OCT-Befunde der betroffenen pädiatrischen Patienten wurde somit automatisch eine Diskrepanz der Ergebnisse erreicht. Diese Patienten wurden nach Einschätzung im Computerprogramm, unter anderem wegen des mathematischen Prinzips des Aufrundens, alle dem jeweils höheren CAV-Stadium zugeordnet.

Des Weiteren wurden 15 der 26 OCT-Befunde, die einen höheren CAV-Schweregrad bei der Nachevaluation am Computer deklariert bekamen als zuvor im Katheter gemessen, aufgrund einer punktuellen, plaqueförmigen Veränderung des Koronargefäßes in wenigen Bildsequenzen, statt infolge einer kontinuierlichen Intimazunahme selbst, dem jeweils höheren Stadium zugeteilt. Dies lässt die Frage aufkommen, ob die Stanford-Klassifikation ein geeignetes Werkzeug zur Bewertung der CAV darstellt. Berücksichtigt wird bei dieser Skala primär das zirkumferentielle Ausmaß der Intimahyperplasie innerhalb der Bildsequenz ohne Beachtung punktueller Gewebeveränderungen (Zakliczynski et al. 2005). Die Erkrankung ist allerdings durch verschiedene vaskuläre Veränderungen, wie Hyperplasie, Atherosklerose, sowie Vaskulitis, charakterisiert, wobei diese Heterogenität bezüglich der durch die CAV bedingten Gefäßverletzungen mit Hilfe des IVUS bestätigt werden konnte (Lu et al. 2011). Dies lässt bereits die Überlegung aufkommen, einen weiteren Fokus bei der Einteilung in die einzelnen CAV-Stadien auch auf punktuelle Gefäßveränderungen zu legen.

Um, verglichen mit den IVUS-Aufnahmen, eine noch bessere Darstellung der Gefäßwandstruktur mit eindeutiger Plaquecharakterisierung zu erzielen, wird die OCT-Technologie angewendet, da sie Katheterbilder mit einer Auflösung von ca. 10µm hervorbringen kann (Guddeti et al. 2015; Hou et al. 2012; Jang et al. 2002). Nachdem geringfügige Veränderungen der Intima bei einer frühen CAV in der

Koronarangiographie unentdeckt bleiben und das Auflösungsvermögen des intravaskulären Ultraschalls überschritten wird, erweist sich die optische Kohärenztomographie in diesem Bereich gegenüber den anderen beiden Techniken als überlegen (Guddeti et al. 2015). Man kann dem OCT also dank der besseren Bildauflösung, die eine vergleichsweise geringe Penetrationstiefe (1-2mm) zur Folge hat (IVUS 4-8mm), eine höhere Sensitivität bei der frühen CAV-Detektion zuschreiben (Guddeti et al. 2015; Hou et al. 2012). Eine Studie, welche die OCT-Technologie zur Erkenntnisgewinnung nutzte, fand komplexe Plaques und atherosklerotische Veränderungen mit zunehmender Transplantationszeit bei HTx-Patienten vor, die dort den Mechanismen der Transplantatvaskulopathie zugeschrieben werden und so das klassische Bild der CAV als rein konzentrisch fibrotische Intimahyperplasie anzweifeln (Cassar et al. 2013; Clemmensen et al. 2017)(Abb. 20). Frühe Läsionen scheinen dabei eher diffus und konzentrisch zu sein, wobei auch hier eine signifikante Anzahl an Patienten fokale, nicht-zirkumferentielle Veränderungen aufweist (Kapadia et al. 1998). Im Hinblick auf diese Ergebnisse sollte abgewogen werden, ob die Entwicklung einer neuen Skala, die diese fokalen Veränderungen mit einbezieht, zur Kategorisierung der unterschiedlichen Schweregrade der Transplantatvaskulopathie in Betracht gezogen werden sollte, um alle Patienten, auch betreffend der medizinischen Nachsorge und medikamentösen Einstellung, innerhalb der unterschiedlichen CAV-Stadien optimal versorgen zu können. Ein Konsensus der ISHLT befürwortet ein Wechsel von der Stanford-Klassifikation auf ein neues System, das seinen Wert nicht auf die qualitative Erscheinung des Gefäßes legt, sondern den prozentualen Anstieg des Stenosegrades quantifiziert und gleichzeitig die Dysfunktion des Transplantats berücksichtigt (Jeewa et al. 2012; Mehra et al. 2010). Laut Jeewa et al. scheint der momentane ISHLT-Konsensus betreffend die CAV für pädiatrische Patienten allerdings nicht immer angemessen zu sein (Jeewa et al. 2012). Deren Erfahrungen, dass diskrete proximale Koronarläsionen seltener und diffuse distale Gefäßverletzungen prädominant sind, heben eine potentiell unterschiedliche Verteilung der CAV-Typen bei kindlichen und erwachsenen Transplantatempfängern hervor (Jeewa et al. 2012). Somit wäre neben der Einführung einer neuen Skala zur Beurteilung des CAV-Ausmaßes auch eine eigene CAV-Klassifikation für pädiatrische Patienten zu überdenken.

Insgesamt lässt sich daher unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Punkte im Hinblick auf unsere Studie sagen, dass eine Auswertung der Befunde im Katheterlabor für den ersten Überblick möglich ist und die OCT-Bildgebung nicht wegen einer zu aufwendigen Auswertung weggelassen werden sollte. Weiterhin sollte sich, um das Patientenkollektiv besser mit anderen Populationen vergleichen zu können, strikt an die Stufen des Stanford-Systems gehalten werden oder gar eine Überarbeitung der Stanford-Klassifikation zur exakten Befundung der Katheterbilder und Einteilung in das passende CAV-Stadium in Betracht gezogen werden. Dieser letzte Aspekt unterstreicht ebenfalls die Notwendigkeit einer genaueren intravaskulären Bildgebung und Auswertung, die beispielsweise mittels des evaluierten QIVUS-Programms erreicht werden kann.



**Abbildung 20:** OCT-Aufnahme zweier Koronararterien mit punktueller, plaqueförmiger Verdickung der Intima (links) und gleichmäßiger, zirkumferentieller Intimazunahme.

## 5.2 Korrelation zwischen Intima-Media-Thickness der A. carotis communis und dem CAV-Stadium

Die „Intima-Media-Thickness“ der A. carotis communis gilt als ein nichtinvasiver Marker einer subklinischen Artherosklerose (Groot et al. 2008; Toledo-Corral et al. 2011). Neuere epidemiologische Daten zeigen darüber hinaus, dass eine erhöhte IMT ( $\geq 1\text{mm}$ ) in jedem Alter mit einem signifikant erhöhten Risiko eines Myokardinfarkts oder einer zerebrovaskulären Erkrankung einhergeht (Iglesias del Sol et al. 2002; Simon et al. 2002). Die komplexe Pathogenese der Artherosklerose, zu der neben hämodynamischen und thrombotischen Faktoren auch der Metabolismus seinen Teil beiträgt, führt zu einer Neuorganisation der Arterienwand (Berenson et al. 1998). Mittlerweile wird die cIMT-Messung bei pädiatrischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose sogar empfohlen und ist als nichtinvasive Methode für eine ambulante Beobachtung geeignet, da sie detaillierte Informationen über den generellen vaskulären Status des Patienten darlegt (Dalla Pozza et al. 2011).

Obwohl Studien beschreiben, dass die CAV lediglich auf das Transplantat beschränkt sei (van den Hoogen et al. 2015), interessiert dennoch - da ja auch kardiovaskuläre Risikofaktoren einen Einfluss auf die Pathogenese der CAV haben - ob die Transplantatvaskulopathie selbst die IMT der A. carotis communis herztransplantierter Kinder moduliert und somit eine Korrelation zwischen beiden Größen besteht.

Anhand der Ultraschallmessungen ergibt sich innerhalb der untersuchten Studienpopulation eine durchschnittliche IMT von  $0,439 \pm 0,028\text{mm}$  für die rechte A. carotis communis, sowie  $0,447 \pm 0,044\text{mm}$  für die linke IMT. Jedoch ließ sich hier kein konstantes Entwicklungsmuster der IMT mit fortschreitender Transplantatvaskulopathie herauskristallisieren. Patienten mit dem CAV-Stadium 1 ( $n=3$ ) weisen im Durchschnitt innerhalb der Studienpopulation die höchsten IMT-Werte auf. Auf der linken Seite sinkt der durchschnittliche IMT-Wert der A. carotis communis im CAV-Stadium 2, um dann im Folgenden von Stadium 2-4 kontinuierlich zuzunehmen. Dagegen lässt die IMT auf der rechten Seite keinen regelmäßigen Trend erkennen. Insgesamt kann durch die Studie kein signifikantes Ergebnis bezüglich des Zusammenhangs zwischen IMT und CAV-Schweregrad erzielt werden.

Da die Herztransplantation ein sehr seltener Eingriff ist, gibt es bisher noch keine umfassenden, einheitlichen IMT-Normwerte für eine derartige Population. Es bleibt die Möglichkeit, die Messergebnisse der HTx-Patienten einer gesunden Referenzgruppe gegenüberzustellen. Im vorliegenden Fall wurden die IMT-Daten mit einer Studienpopulation von Jourdan et al. abgeglichen. Diese Studie erfasste die IMT von 247 gesunden Heranwachsenden im Alter von 10-20 Jahren mit Normalgewicht und ohne hypertensive Erkrankung (Dalla Pozza et al. 2015; Jourdan et al. 2005). Die Aufteilung der Probanden erfolgte in drei Altersgruppen:

10-13,9 Jahre:	IMT männlich: 0,38±0,04mm
	IMT weiblich: 0,38±0,03mm
14-16,9 Jahre:	IMT männlich: 0,40±0,04mm
	IMT weiblich: 0,39±0,05mm
17-20 Jahre:	IMT männlich: 0,39±0,03mm
	IMT weiblich: 0,40±0,03mm

(Dalla Pozza et al. 2015; Jourdan et al. 2005).

Betrachtet man die dargestellte HTx-Studienpopulation, fällt zuerst auf, dass 13 der 28 evaluierten Patienten aufgrund ihres Alters diesen Referenzwerten nicht gegenübergestellt werden können, da sie zu jung (<10 Jahre) oder zu alt (>20 Jahre) sind. Um diese Patienten aus dem folgenden Vergleich nicht ausklammern zu müssen, wurden die jeweiligen Transplantierten der entsprechend höchsten, beziehungsweise niedrigsten Altersgruppe zugeteilt. Dies muss bei der nachfolgenden Interpretation der Werte unbedingt beachtet werden. Insgesamt lagen 16 der 28 Kinder (57,1%) der Studiengruppe bei den IMT-Werten der rechten CCA und 14 Transplantierte (50%) bei der Messung des linken Gefäßes über der, durch die Referenzgruppe festgelegten, Norm. Fokussiert man nun die einzelnen Altersgruppen und überträgt diese auf die Studienpopulation, so befinden sich in Gruppe 1 (10-13,9 Jahre) fünf Patienten, wobei ein Kind ein Alter von < 10 Jahren aufweist. Diese Fraktion bietet eine durchschnittliche IMT von 0,450mm an der rechten, sowie 0,454mm an der linken Halsschlagader. Dabei liegen jeweils vier der fünf pädiatrischen Patienten, verglichen mit den Normwerten von Jourdan et al., oberhalb des Referenzbereichs. Gruppe 2 (14-16,9 Jahre) enthält lediglich vier Patienten mit einer gemittelten IMT von 0,455mm der rechten und 0,453mm der linken CCA. Jeweils die Hälfte (n=2) der Transplantierten zeigte dabei auf beiden Seiten IMT-Werte über dem Normbereich. Die 3. Gruppe (17-20 Jahre) schließt mit 19 von 28 Patienten den Großteil der transplantierten Kinder ein, wobei zu berücksichtigen ist, dass 12 Transplantierte dieser Gruppe >20 Jahre alt sind. Fünf dieser 12 Patienten erzielten dabei beidseitig unauffällige IMT-Befunde. Im Durchschnitt weist die gesamte Kohorte (n=19) IMT-Werte von 0,434mm an der rechten Halsschlagader auf. 10 der 19 Patienten liegen hier über den Referenzwerten. Die linke CCA besitzt einen gemittelten IMT-Wert von 0,443mm, während dabei bei acht transplantierten Kindern erhöhte Werte gemessen wurden. Anhand dieser Resultate wird bestätigt, dass HTx-Patienten häufig höhere IMT-Werte zeigen als eine gesunde Referenzgruppe. Dies deckt sich wiederum mit den Ergebnissen der Studie von Dalla Pozza et al., welche Daten von 63 herztransplantierten Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 13±6,1 Jahren mit alters- und geschlechtsspezifischen normativen Werten gesunder Studienteilnehmer verglich (Dalla Pozza et al. 2011). Dabei zeigte ein Großteil der Patienten ebenfalls erhöhte cIMT-Werte (Dalla Pozza et al. 2011). Somit wäre es sinnvoll, weitere umfassende Studien anzuschließen, um Normwerte für transplantierte Patienten zu validieren, da vor allem junge Patienten nach HTx engmaschig bezüglich vaskulärer

Erkrankungen überwacht werden sollten (Dalla Pozza et al. 2011). Weiterhin fanden Dalla Pozza et al. in ihrer Studie, einen signifikanten Anstieg der cIMT in drei von vier Patienten mit CAV (Dalla Pozza et al. 2011). Dies könnte einerseits den Schluss zulassen, dass innerhalb dieser Patienten atherosklerotische Prozesse bei der Entstehung der Transplantatvaskulopathie involviert sind, andererseits, dass doch eine Koinzidenz zwischen einer erhöhten cIMT und der CAV vorherrscht (Dalla Pozza et al. 2011). Gleichzeitig muss berücksichtigt werden, dass lediglich vier Patienten evaluiert wurden und daher nur Vermutungen über das Verhalten der IMT im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Transplantatvaskulopathie angestellt werden können. Jedoch indiziert diese Studie, dass auch eine voranschreitende Atherosklerose das Verhalten der IMT der A. carotis communis einer herztransplantierten Population beeinflussen kann.

Um also einen medizinischen Zusammenhang zwischen IMT und CAV herauszustellen und zu verifizieren, sollten auch deren Risikofaktoren als IMT-Modulatoren bedacht werden.

Da die IMT als Atherosklerose-Marker gilt (Groot et al. 2008; Toledo-Corral et al. 2011), berücksichtigt die Studie von Jourdan et al. die Interaktion der IMT mit funktionellen Parametern und kardiovaskulären Faktoren der Population (Jourdan et al. 2005; Litwin and Niemirska 2009). Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder Hypertension, sowie andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, gemessen im jungen Erwachsenenalter, sind signifikant mit der cIMT im Erwachsenenalter assoziiert (Iannuzzi et al. 2004; Li et al. 2003; Raitakari et al. 2003). Bei Jourdan et al. korrelierte die IMT während des Jugendalters mit der Körpergröße, dem BMI, dem systolischen Blutdruck und dem Druckpuls (Jourdan et al. 2005; Litwin and Niemirska 2009). Diesbezüglich stellte die „Bogalusa Heart Study“ dabei vor allem den „Low Density Lipoprotein Cholesterin“ (LDL-c)-Spiegel als konsistenten Einflussfaktor auf die cIMT junger Erwachsener heraus (Li et al. 2003). Damit verbunden wurde hier auch der Body-Mass-Index (BMI) als zweiter unabhängiger Faktor, der zu einer Zunahme der Intima-Media der CCA führt, identifiziert (Li et al. 2003). Diese These wird durch eine aktuelle Studie von Al-Shorman et al. bestätigt, wobei Kinder, welche laut BMI-Wert übergewichtig waren, signifikant höhere cIMT-Durchschnittswerte zeigten als ihre normalgewichtigen Pendanten (Al-Shorman et al. 2017). Demgegenüber scheinen sich jedoch auch nicht beeinflussbare Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Ethnie auf die IMT auszuwirken (Breton et al. 2011). Doyon et al. wiesen eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der IMT nach (Doyon et al. 2013). Im Alter von 6-14,9 Jahren zeigten sich dabei keine Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern bezüglich einer IMT-Differenz, jedoch ließen Jungen ab dem 15. Lebensjahr im Durchschnitt signifikant höhere IMT-Wert erkennen als Mädchen (Doyon et al. 2013). Andere Studien beschreiben, dass selbst Umweltfaktoren, wie beispielsweise Rauchen, einen Einfluss auf die Intimastruktur haben und zu einer Zunahme der IMT führen können (Chambless et al. 2002; Herder et al. 2012; Tattersall et al. 2014). Bisher konnte aber nicht geklärt werden, ob überwiegend ein Risikofaktor einen Anstieg der cIMT bedingt, beziehungsweise welche Parameter in welcher spezifischen Relation zum Ausmaß der Verdickung einen Einfluss auf diese Strukturveränderung haben (Berni et al. 2011). Da unsere Studienpopulation im Hinblick auf



anthropometrische und kardiovaskuläre Parameter nicht einheitlich ist und die Herztransplantation einen Eingriff mit Modulation der Hämodynamik darstellt, kann die IMT jedes Patienten unter individuellem Einfluss stehen, was sowohl die Vergleichbarkeit der Messungen von Transplantierten untereinander beeinträchtigt, als auch die Gegenüberstellung zu einer gesunden Referenzgruppe. Eine detailliertere Auseinandersetzung mit den Wechselwirkungen der kardiovaskulären Faktoren und der Zunahme der IMT ist unabdingbar, um eine exakte Korrelation der einzelnen Parameter festzustellen.

Erschwerend kommt hinzu, dass eine korrekte Einstellung des Blutdrucks oder der metabolischen Faktoren – invers zu kardiovaskulären Risikofaktoren – eine Regression der arteriellen Wandveränderungen bewirken kann (Berni et al. 2011; Litwin and Niemirska 2009). Folglich könnte die individuelle Medikation transplantierten Patienten ebenfalls eine signifikante Rolle bei der IMT-Veränderung spielen, wodurch die Evaluation des Zusammenhangs zwischen CAV und IMT noch vielschichtiger wird.

Die Mehrzahl der untersuchten pädiatrischen Patienten ist zur Senkung des kardiovaskulären Risikos mit Antihypertensiva (n=30) und Statinen (n=27) eingestellt. Die Behandlung von Kindern mit Statinen nach Herztransplantation ist dabei mit einer geringeren kardialen Abstoßungsrate assoziiert und reduziert die Entwicklung einer CAV innerhalb der ersten Jahres nach HTx (Kobashigawa et al. 1995; Kobashigawa et al. 2006). Mehrere Studien belegen, dass eine lipidsenkende Therapie die Progression der Atherosklerose verlangsamt oder sogar zu einer Abnahme der cIMT führen kann (Groot et al. 1998; Herder et al. 2012; Smilde et al. 2001). Aber auch antihypertensive Medikamente beeinflussen den Umbau der intimalen Strukturen und hemmen die Progression der IMT (Tattersall et al. 2014; Tropeano et al. 2011). Außerdem sollte noch die immunsuppressive Medikation der Patienten berücksichtigt werden. Lediglich vier Patienten innerhalb der Studienpopulation erhalten Cyclosporin A (Cyc A) zur Aufrechterhaltung der Immunsuppression. Allerdings konnte in einer Studie von Sazliyana et al., die die Auswirkung der Immunsuppression auf die Intima-Media-Thickness der CCA untersuchten, ein gewisser Einfluss von Calcineurin-Inhibitoren (CNI), speziell von Cyc A, auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und letztendlich eine negative Korrelation mit der Zunahme der IMT beobachtet werden (Kisiel et al. 2015; Sazliyana et al. 2011). Dies wird von Oryoji et al. bestätigt, die in ihrem Paper Cyc A ebenfalls ein sinkendes Atheroskleroserisiko, sowie eine protektive Wirkung bezüglich einer cIMT-Zunahme beimessen (Oryoji et al. 2014). Zu beachten ist jedoch, dass beiden genannten Studien Populationen mit anderen Grunderkrankungen (Lupusnephritis, Lupus erythematoses) zugrunde liegen, die bei keinem unserer pädiatrischen HTx-Patienten bekannt sind und wodurch gegebenenfalls eine andersartige Medikamentenwirkung in der transplantierten Studienpopulation zu erwarten ist. Des Weiteren erhalten einige Patienten Mykofenolat mofetil (MMF), welches seit vielen Jahren als antiproliferatives Immunsuppressivum verwendet wird und die Vermehrung von Intimamuskelzellen, sowie Fibroblasten, die zur CAV-Entstehung beitragen, reduziert (Kindel and Pahl 2012; Schmauss and Weis 2008). Hinsichtlich dieser Erkenntnis und der Fähigkeit von MMF, verschiedene Entzündungsmediatoren zu inhibieren, die eine tragende Rolle im Rahmen der Atherogenese spielen,

untersuchten neuere Studien das antiatherogene Potential dieses Medikaments (Sazliyana et al. 2011). Die Forschungsergebnisse mit HTx-Patienten bezüglich des Einflusses von MMF auf die IMT verhielten sich allerdings kontrovers (Kiani et al. 2012). Das Ausmaß, mit welchem MMF kardiovaskuläre Faktoren letzten Endes beeinflusst und damit zur Atherogenese, sowie IMT-Modulation beiträgt, kann also bisher nicht klar herausgestellt werden (Sazliyana et al. 2011).

Zweifellos den vielversprechendsten Fortschritt innerhalb der Immunsuppression zur Reduktion der CAV-Inzidenz bringt die Einführung der mTOR-Inhibitoren, Everolimus und Sirolimus, mit sich. Sie vermindern die durch Interleukine angetriebene T- und B-Zell-Reaktion und reduzieren zusätzlich die Proliferation glatter Muskelzellen, um eine voranschreitende vaskuläre Stenosierung zu verhindern (Crespo-Leiro et al. 2012; Kindel and Pahl 2012). Eine Studie von Borchert-Mörlins et al. mit 109 Kindern nach Nierentransplantation beschäftigte sich unter anderem mit dem Effekt von mTOR-Inhibitoren auf die IMT, wobei jedoch kein klarer Zusammenhang zwischen der immunsuppressiven Medikation und einer IMT-Veränderung festgestellt werden konnte (Borchert-Mörlins et al. 2017). Trotz der begrenzten Studienlage und gemessen an der Auswirkung anderer Immunsuppressiva auf die cIMT, wäre es durchaus möglich, dass auch mTOR-Inhibitoren eine Progression oder Regression der cIMT hervorrufen könnten.

Zusammenfassend kann die IMT der CCA nicht als alleiniges nichtinvasives Untersuchungsverfahren zur Diagnostik einer Transplantatvaskulopathie angewendet werden. Zu viele Störfaktoren führen zu Modulationen der Intimastruktur und auch der Vergleich mit Normwerten gestaltet sich schwierig. Außerdem wird kontrovers diskutiert, ob die IMT-Messung bei der kardiovaskulären Risikostratifizierung überhaupt nützlich ist, da bisher noch kein globaler Standard bei der Erhebung der Werte vorliegt (Nezu et al. 2016). Dalla Pozza et al. befürworten die regelmäßigen IMT-Messungen nach pädiatrischer Herztransplantation, um frühe, subklinische atherosklerotische Veränderungen rechtzeitig zu entdecken und behandeln zu können (Dalla Pozza et al. 2011). In ihrer zuvor angesprochenen Studie konnte allerdings bei einem der vier Patienten mit einer rasch progredienten CAV im Ultraschall keine erhöhte IMT nachgewiesen werden, was bedeutet, dass Patienten mit einer prädominant immunologischen Ursache für die Transplantatvaskulopathie mit Hilfe des Screenings eventuell nicht erkannt werden können (Dalla Pozza et al. 2011). Deshalb räumen Dalla Pozza et al. dieser Ultraschalluntersuchung nur eine Berechtigung als Zusatzdiagnostik bei der Identifizierung einer CAV ein (Dalla Pozza et al. 2011). Grundsätzlich könnte diese Messung also zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos der transplantierten Patienten herangezogen werden und einen Teil zur Optimierung der Nachsorge nach HTx beitragen.

## 5.3 Zusammenhang zwischen hsTnT und CAV-Stadium

Kardiales Troponin T (cTnT) und I (cTnI) sind myofibrilläre Proteine, die momentan die spezifischsten und sensitivsten Labormarker einer myokardialen Zellschädigung darstellen (Erbel et al. 2013; Gleissner et al. 2002). Diese Indikatoren haben dabei folglich die Kreatinkinase MB als diagnostisches Kriterium der Wahl ersetzt (Erbel et al. 2013). Aufgrund dessen, dass Troponin T nur in den Myozyten exprimiert wird, gilt die Bestimmung des kardialen Troponins im Blut heutzutage als Richtmaß bei der Detektion ischämischer Verletzungen im Zuge des akuten Koronarsyndroms (Munoz-Esparza et al. 2011). Grundsätzlich kann eine Vielzahl von Prozessen zu einer Erhöhung des cTn-Spiegels führen. Diesbezüglich sprechen Dengler et al. in ihrer Studie sogar von 25% falsch-positiv erhöhter Troponin-Werte bei der Evaluierung einer gesunden Population (Dengler et al. 1998). Jedoch können auch strukturelle, beziehungsweise funktionelle kardiale Abnormalitäten widerspiegelt und am Ende eine wichtige prognostische Relevanz für den Patienten erreicht werden (Seliger et al. 2017; Twerenbold et al. 2012). Beobachtet man das Verhalten des Biomarkers nach HTx, so wird im Allgemeinen ein kontinuierlicher Anstieg des Troponin T über 2-3 Monate nach dem Eingriff beschrieben (Dengler et al. 1998; Erbel et al. 2013). Auch Episoden einer akuten Transplantatabstoßung nach Herztransplantation werden häufig von erhöhten Serumkonzentrationen des cTnT begleitet, weswegen der hs-TnT-Test nicht in der kritischen frühen Phase nach HTx angewendet werden kann, in welcher Patienten am häufigsten die schwersten Abstoßungsepisoden erleiden (Gleissner et al. 2002; Walpoth et al. 1998). Betrachtet man nun allerdings den Zusammenhang zwischen hsTnT und dem chronischen Prozess der CAV, erweist sich die momentane Datenlage als spärlich. Aufgrund dessen wurde innerhalb der Studie die Korrelation des Troponins mit der Transplantatvaskulopathie untersucht. Da bisher noch kein gen- oder proteinbasierender Biomarker zur Ermittlung der CAV auf dem Markt ist, könnte der hsTnT-Ansatz in diesem Bereich einen vielversprechenden Ansatz bieten und von großem Interesse sein (Garrido et al. 2012).

Unter Berücksichtigung der Resultate lässt sich jedoch innerhalb der Studie im Gegensatz zu anderen Beobachtungen kein signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang einer fortschreitenden CAV mit einer hsTnT-Erhöhung ableiten. Tendenziell zeigen sich zwar häufig pathologische hsTnT-Werte  $>0,013\text{ng/ml}$  bei Patienten mit höherem CAV-Schweregrad, doch muss diese Hypothese unter Beachtung des Signifikanzniveaus innerhalb der vorliegenden Studienpopulation abgelehnt werden. Laut einer Studie von Garrido et al. besteht eine Korrelation der hsTnT-Konzentration mit dem Schweregrad der Intimahyperplasie bei HTx-Patienten im IVUS oder OCT, wohingegen mit dem konventionellen Troponin T keine Assoziation bestand (Garrido et al. 2012). Die hsTnT-Konzentration war bei Patienten mit schwerer CAV ( $\text{IMT}>0,5\text{mm}$ ) signifikant höher als bei Transplantierten mit einer milden oder moderaten Transplantatvaskulopathie, wobei das konventionelle Assay bei Patienten mit hohem CAV-Schweregrad oft keine Troponinwerte erfassen konnte (Garrido et al. 2012). Da es sich bei

Garrido et al. ebenfalls um eine sehr kleine Studienpopulation (n=21) handelte, sollte eher von einer tendenziellen Erhöhung der hsTnT-Werte  $>0,013\text{ng/ml}$  bei Vorkommen eines hohen CAV-Schweregrades die Rede sein, was wiederum mit den vorliegenden Ergebnissen korreliert (Garrido et al. 2012). Weiterhin spricht Garrido et al. den Unterschied zwischen hsTnT-Tests und konventionellen Assays an (Garrido et al. 2012). Hauptunterscheidungsmerkmal bezüglich beider Testverfahren ist die erhöhte Sensitivität des hsTnT-Tests: ein Troponinanstieg wird nun zu einem früheren Zeitpunkt entdeckt als bei älteren Assays (Thygesen et al. 2012). Aufgrund dieser höheren Sensitivität ist allerdings auch das Potential für analytische Störungen innerhalb der hs-Analyse höher: Hämolyse, Drogentoxizität oder andere Bedingungen führen zu kleinen Veränderungen im Test, die dessen Ergebnis im negativen Sinne beeinflussen (Thygesen et al. 2012; Twerenbold et al. 2012).

Daneben muss bei der Interpretation des hsTnT berücksichtigt werden, dass auch dieses durch verschiedene Faktoren wie Alter, Geschlecht und Transplantationszeit beeinflusst werden kann. Eine Gegenüberstellung der Geschlechter hinsichtlich der Troponin-Konzentration ergab für die durchgeführte Studie kein signifikantes Ergebnis, ebenso wenig der Vergleich der hsTnT-Werte innerhalb verschiedener Altersgruppen (6-10 Jahre; 11-18 Jahre;  $>18$  Jahre). Allerdings deutet sich an, dass besonders häufig Jungen mit fortgeschrittener CAV zu pathologischen Troponinwerten neigen und auch HTx-Patienten in höheren Altersgruppen vermehrt pathologische hsTnT-Spiegel aufwiesen verglichen mit jüngeren Transplantierten. Hinsichtlich der Korrelation eines hsTnT-Anstiegs mit der Transplantationszeit (0-1 Jahr, 2-10 Jahre; 11-20 Jahre;  $>20$  Jahre nach HTx), findet sich ebenfalls lediglich einen p-Wert  $>0,05$ , was das Ergebnis als nicht signifikant deklariert. Dennoch lässt sich ein Trend erkennen: innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation werden bei den Patienten häufiger hsTnT-Werte  $>0,013\text{ng/ml}$  gemessen. Im Zeitraum von 2-10 Jahren nach HTx weisen weniger Patienten diese Pathologie auf, wohingegen ab 11 Jahren nach Transplantation wieder mehr Patienten erhöhte Troponinwerte zeigen.

Unterschiedliche Studien wiesen signifikante Korrelationen zwischen verschiedenen Einflussfaktoren und dem Troponin T auf: in zwei Multicenter-Studien boten Männer und Frauen statistisch signifikante Unterschiede bei den hsTnT-Konzentrationen mit durchschnittlich höheren Werten für Männer (Mueller-Hennessen et al. 2016; Saenger et al. 2011). Zu beachten ist, dass sich beide Studien mit Erwachsenen befassten, die zum Zeitpunkt der Evaluation ein akutes kardiales Geschehen zeigten. Die pathophysiologischen Erscheinungen beim akuten Koronarsyndrom, wozu auch die anatomisch kleineren Koronargefäße oder höhere Prävalenz endothelialer Dysfunktionen bei Frauen zählen, sind bei den Geschlechtern unterschiedlich, was die unterschiedlichen Troponinkonzentrationen im Blut erklärt (Saenger et al. 2011). Ob sich allerdings die Freisetzung dieser Biomarker bei einem chronischen Geschehen wie der Transplantatvaskulopathie genauso verhält wie bei einem akuten kardialen Ereignis, ist unklar. Desweiteren fand eine Studie von Sribhen et al. mit Hilfe von 47 männlichen und 28 weiblichen gesunden Probanden im durchschnittlichen Alter von 20 Jahren signifikant höhere hsTnT-Plasmakonzentrationen innerhalb der männlichen Studienpopulation (Sribhen et al. 2010). Dies kann

physiologisch aufgrund einer größeren Herzmuskelmasse heranwachsender Männer im Vergleich zu weiblichen Jugendlichen oder hormonell durch den kardioprotektiven Effekt des höheren Östrogenspiegels bei Frauen erklärt werden (Sribhen et al. 2010). Betreffend die vorliegende Studie deckt sich diese Beobachtung mit der evaluierten HTx-Population, die tendenziell Jungen höhere Troponinwerte zuschreibt. Da die Datenlage bezüglich des geschlechtsabhängigen Verhaltens des hsTnT bei Kinder, vor allem aber bei pädiatrischen HTx-Patienten, jedoch begrenzt ist, sollten weitere Untersuchungen bezüglich dieses Aspekts angeschlossen werden.

Betrachtet man weiterhin den Zusammenhang zwischen Alter und hsTnT, so identifizierten bereits frühere Studien das zunehmende Alter als möglichen Grund für eine cTn-Erhöhung in Patienten mit und ohne akutes Koronarsyndrom (Mueller-Hennessen et al. 2016). Zusätzlich wurden in einer Studie von Koerbin et al. bei älteren, gesunden Patienten grundsätzlich höhere Troponinwerte gemessen: die Prävalenz nachweisbarer hsTnT-Konzentrationen ( $\geq 3\text{ng/l}$ ) lag in dieser Kohortenstudie mit einem hsTnT-Assay bei 14% für <40-Jährige und stieg auf 57,6% bei  $\geq 60$  Jahre alten Studienteilnehmer an (Koerbin et al. 2010; Mueller-Hennessen et al. 2016). Zusammenfassend handelt es sich aber bei den meisten Studien fast ausschließlich um erwachsene Patienten >65 Jahre, die erhöhte Troponinwerte zeigen (Gore et al. 2014; Mueller-Hennessen et al. 2016). Dies bekräftigt die Aussage, dass es erst im höheren Erwachsenenalter zu einem grundsätzlichen Troponinanstieg kommt. Da sich die vorliegende Studie mit pädiatrischen Transplantierten befasste und ein geringeres Alter nicht nachweislich mit einem höheren hsTnT korreliert, stimmt das Resultat eines nicht-signifikanten Zusammenhangs zwischen kardialen Troponin und kindlichem Alter mit diesen Studien überein. Allerdings muss hier besonders auf die geringe Anzahl der transplantierten Kinder im Alter von 6-10 Jahren innerhalb der Studienpopulation hingewiesen werden. Ein Patient zeigte dabei einen hsTnT-Wert  $< 0,013\text{ng/ml}$ , wohingegen der zweite Repräsentant dieser Altersgruppe eine pathologische Konzentration dieses Markers aufweist. Daher wurde dieses Ergebnis bei der Interpretation des Resultats weitestgehend unbeachtet gelassen. Auch hier ist die Datenlage zum Verhalten des hsTnT bei pädiatrischen Patienten sehr begrenzt und es kann keine Aussage gemacht werden, ob im Kindesalter signifikante Konzentrationsanstiege innerhalb verschiedener Altersgruppen nachzuweisen sind. Daher sollte dieser Forschungsansatz weiter verfolgt werden.

Hinsichtlich des Einflusses der Herztransplantation auf die hsTnT-Konzentration wurde bereits von Zimmermann et al. anhand 19 erwachsener Patienten beobachtet, dass die Konzentration des Troponins während der ersten 5-10 Tage nach dem Eingriff ansteigt und auch durchschnittlich nach 59 Tagen noch nachgewiesen werden kann (Zimmermann et al. 1993). Wahrscheinlich kann diese Erhöhung des hsTnT ischämischen Verletzungen während der Transplantation und verschiedenen Traumata im Zuge des chirurgischen Eingriffs zugeschrieben werden (Chance et al. 2001). Anhand von 14 pädiatrischen Patienten bestätigten Wähler et al. in ihrer Studie, dass auch die HTx bei Kindern mit einer Erhöhung der Troponinwerte über einen Monat einhergeht (Wähler et al. 2002). Daher ergibt die Messung des cTnT wahrscheinlich häufiger falsch-positive Troponinwerte, die lediglich mit der HTx assoziiert sind

und sonst keinen weiteren diagnostischen Wert haben (Wählander et al. 2002). Dies könnte auch die gehäuft pathologischen hsTnT-Werte innerhalb des ersten Transplantationsjahres erklären, welche bei drei der untersuchten Patienten auftraten. Weiterhin wurde beobachtet, dass es erhebliche Schwankungen bei der kumulativen Troponinfreisetzung der einzelnen Patienten nach HTx gibt, was eher auf immunologisch vermittelte Veränderungen als auf eine ischämische Schädigung des Herzens zurückzuführen ist (Zimmermann et al. 1993). Zimmermann et al. beschrieben in ihrer Studie beispielsweise bei allen Patienten im Verlauf eine Abnahme der Troponinkonzentration unter die Nachweisgrenze des Assays innerhalb der ersten drei Monate nach der Herzoperation (Zimmermann et al. 1993). Auch Wang et al. beobachteten anhand einer größeren Studienpopulation (n=186) zuerst einen frühen cTnT-Anstieg nach HTx mit einer anschließenden Abnahme der Konzentration über die darauffolgenden 4-6 Wochen (Wang et al. 1996). Dieses Muster findet sich sowohl bei Patienten mit, als auch ohne Abstoßungsreaktion (Wang et al. 1996). In weiteren Studien variiert dieser Vorgang, korreliert aber mit den Tendenzen der vorliegenden Studie, die einen Rückgang pathologischer hsTnT-Werte ab dem zweiten Jahr nach HTx beschreibt (Zimmermann et al. 1993). Eine doppelte Immunsuppression im Rahmen der vorliegenden Studie bedingt eine Betrachtung der Medikation als potentieller Einflussfaktor auf die Troponinkonzentration. Wählander et al. untersuchen in ihrer Studie, dass HTx-Patienten unter der konstanten Belastung einer kardialen Abstoßung stehen, die durch die Immunsuppression moduliert wird (Wählander et al. 2002). In Situationen, in denen die Balance zwischen immunologischer Aktivierung und Suppression beeinträchtigt wird, wäre es demnach möglich, dass vor allem Patienten mit reduzierter Nierenfunktion mehr cTnT im Körper akkumulieren als unter normalen Umständen (Wählander et al. 2002). Dies stimmt mit Ergebnissen von Musso et al. überein, die anhand von 49 Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz einen moderaten Anstieg des cTnT bei dieser Population nachwiesen (Musso et al. 1999; Wählander et al. 2002). Häufig findet man bei transplantierten Kindern aufgrund jahrelanger Medikation mit nierenschädigenden Medikamenten, zu denen unter anderem die Immunsuppression zählt, eine Beeinträchtigung dieses Organs. Erhöhte Troponinwerte könnten daher möglicherweise durch eine eingeschränkte Nierenfunktion des Patienten bedingt sein, wobei hier ebenfalls weitere Untersuchungen erforderlich wären, um validierte Ergebnisse präsentieren zu können.

Da tendenziell ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des kardialen Troponins und dem CAV-Stadium vorzuliegen scheint, sollte die Bestimmung dieses Biomarkers weiterhin als Teil der HTx-Nachsorge pädiatrischer Patienten durchgeführt werden. Einflussfaktoren, die sich auf die Troponinkonzentration auswirken, zu identifizieren und quantifizieren wäre ein essentieller Aspekt für weitere Studien. Somit könnte mit der hsTnT-Messung in Zukunft eine zusätzliche nichtinvasive Diagnosemethode etabliert werden, um frühzeitig den chronischen Prozess der CAV zu erkennen und eine Reduktion invasiver Maßnahmen für pädiatrische HTx-Patienten zu erreichen.

## 6. Limitationen

Die Arbeit gibt grundsätzlich einen guten Einblick hinsichtlich des Verlaufs einer CAV über die Jahre nach pädiatrischer HTx. Einschränkend bezüglich der Aussagekraft dieser Studie ist jedoch besonders die relativ geringe Fallzahl. Die kleine Studienpopulation lässt innerhalb dieser Arbeit keine eindeutig signifikanten Ergebnisse zu und daher wurde im Verlauf immer nur ein Ergebnistrend beschrieben.

Weiterhin erschwert die Inhomogenität des Patientenkollektivs bezüglich Alter, Geschlecht, Transplantationszeit, Transplantationsgrund, sowie einige weitere Faktoren die getrennte Beurteilung der einzelnen Einflussfaktoren.

Im Hinblick auf die Auswertung der OCT-Aufnahmen flossen aufgrund der, dem Krankheitsbild geschuldeten, kleinen Fallzahl mehrere Aufnahmen derselben Kinder in unterschiedlichen Zeitabständen ein.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass bei der Beurteilung des CAV-Ausmaßes im OCT die Patienten in die Stanford-Stadien eingeteilt wurden, welche bislang nur für die IVUS-Bildgebung evaluiert wurden.

Ein weiteres allgemeines Problem bei der Erfassung einer ausreichenden Studiengruppe sind die anatomischen Gegebenheiten der pädiatrischen Population. Die IMT-Messung mittels Ultraschall gestaltet sich bei Kleinkindern wegen der körperlichen Gegebenheiten oft schwierig und führt dazu, dass diese Patientengruppe häufig nicht berücksichtigt wird (Dalla Pozza et al. 2015). In der vorliegenden Studie weist der jüngste HTx-Patient ein Alter von sieben Jahren auf. Bei familiär bedingten Kardiomyopathien oder angeborenen Herzfehlern muss eine HTx eventuell schon im frühen Kleinkindesalter durchgeführt werden. Somit kann diese Studie auch keinen Schluss über die Verhältnisse der IMT bei sehr jung transplantierten Patienten ziehen. Außerdem kann die Gegenüberstellung von Wertepaaren unterschiedlicher Studien aufgrund verschiedener IMT-Messtechniken problematisch sein. Die beschriebene Patientengruppe wurde nach dem Untersuchungsprotokoll von Dalla Pozza et al. (Dalla Pozza et al. 2015) examiniert, was im späteren Vergleich mit Studien, die andere Protokolle zur Standardisierung des Untersuchungsvorgangs heranziehen, zu Schwierigkeiten beim Abgleichen der IMT-Werte führen kann.

## 7. Zusammenfassung

Diese Studie untersuchte die Früherkennung einer „cardiac allograft vasculopathy“ nach pädiatrischer Herztransplantation mittels invasiver und nichtinvasiver diagnostischer Verfahren. Dabei wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 36 herztransplantierten Kindern, davon 21 Jungen und 15 Mädchen, mit einem durchschnittlichen Alter von 19 Jahren aus der kinder-kardiologischen Abteilung des Klinikums Großhadern rekrutiert.

Es erfolgte eine Auswertung von OCT-Herzkatheterbefunden dieser pädiatrischen Patienten mit Hilfe des QIVUS, eines speziellen Computerprogramms zur Evaluation und Vermessung der OCT-Aufnahmen, um den Schweregrad der Transplantatvaskulopathie jedes einzelnen Patienten mit Hilfe der Stanford-Klassifikation in fünf Stadien (0-4) einteilen zu können. Daraufhin wurde diese Kategorisierung in die verschiedenen CAV-Schweregrade mit den Ergebnissen der Herzkatheterbeurteilung, die zuvor direkt durch die Ärzte im Katheterlabor durchgeführt wurde, verglichen. Außerdem wurde ein Ultraschall beider Arteriae carotis communis angefertigt, um zu untersuchen, ob die Intima-Media-Thickness der Gefäße mit einer CAV-Progression nach HTx korreliert. Zuletzt wurde bei den routinemäßigen HTx-Nachsorgeuntersuchungen im Blut der Kinder der Biomarker hsTnT bestimmt und evaluiert, ob dieser Marker im Zusammenhang mit dem CAV-Schweregrad steht. Um weitere Einflussfaktoren einer pathologischen Troponinerhöhung ausfindig zu machen, wurde des Weiteren die Korrelation des Troponins mit dem Geschlecht, Alter und der Transplantationzeit der Patienten ermittelt. Sowohl die Messung der IMT, als auch die Bestimmung des hsTnT wurden durchgeführt, um eine nichtinvasive Diagnostik als Alternative zu den invasiven Maßnahmen bei der Ermittlung einer Transplantatvaskulopathie zu eruieren.

Beim Vergleich der Ergebnisse, die sich aus der Analyse der Herzkatheterbefunde ergaben, fand sich ein hoher Übereinstimmungsgrad der Nachevaluation mittels QIVUS und der direkten Bewertung des CAV-Schweregrades im Katheter, aber auch eine hohe Anzahl an Aufnahmen, die bei nachträglicher Auswertung dem nächst höheren CAV-Stadium zugeordnet wurden. Grund dafür scheinen vor allem punktuelle, plaqueförmige Veränderungen der Koronarintima zu sein, die bei der Beurteilung der Transplantatvaskulopathie in der Stanford-Klassifikation nicht berücksichtigt werden. Trotz eines höheren Aufwandes bei der Bildauswertung sollte daher wegen der exakten Bildanalyse, die mittels Computerprogramm erreicht werden kann, nicht auf die OCT-Bildgebung verzichtet werden. Weiterhin sollte aufgrund der Komplexität der CAV das Klassifikationssystem überdacht werden, um weitere Aspekte, wie punktuelle, kurzstreckige Gefäßveränderungen, bei der Bewertung und Einteilung in das jeweilige CAV-Stadium einfließen zu lassen.



Bei der Ultraschallmessung der Intima-Media-Thickness der Karotiden ergaben sich durchschnittliche IMT-Werte von  $0,439 \pm 0,028$  mm für die rechte A. carotis communis, sowie  $0,447 \pm 0,044$  mm für die linke IMT. Mit voranschreitender Transplantatvaskulopathie ließ sich hier allerdings kein einheitliches Entwicklungsmuster der cIMT feststellen oder ein signifikantes Ergebnis für einen Zusammenhang zwischen der Zunahme der cIMT und dem CAV-Schweregrad ermitteln. Im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe scheinen HTx-Patienten zwar höhere cIMT-Werte aufzuweisen, jedoch fehlen aufgrund zu geringer Datensätze Vergleichsmöglichkeiten, um diese spezielle Studienpopulation zu kategorisieren und somit das individuelle, kardiale Risiko abschätzen zu können. Außerdem beeinflussen viele andere Faktoren, wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, anthropometrische Werte oder die Medikation, die grundlegende Progression, beziehungsweise Regression, der „Intima-Media-Thickness“ der Halsschlagadern und erschweren somit die Evaluation bezüglich einer Korrelation zwischen der Zunahme der cIMT und einem fortschreitendem CAV-Stadium. Schlussendlich kann diese Ultraschalluntersuchung die invasive Diagnostik der CAV nicht ersetzen, jedoch besteht die Möglichkeit, diese nichtinvasive Maßnahme als Zusatzdiagnostik zur Identifizierung einer Transplantatvaskulopathie einzusetzen, wobei sie vor allem zur Einschätzung des kardialen Risikos und Optimierung der Nachsorge nach Herztransplantation beitragen kann. Mittels weiterer nichtinvasiver Untersuchungsmethoden, ergänzend zur IMT-Messung, könnte man zukünftig versuchen, invasive Eingriffe bezüglich der CAV-Diagnostik nach pädiatrischer HTx zu reduzieren.

Unter diesem letzten Aspekt wurde auch mit Hilfe eines high-sensitive Assays die Troponin T-Konzentration der Studienpopulation bestimmt. Im Endeffekt konnte zwar auch hier kein statistisch signifikantes Ergebnis die Korrelation zwischen einer pathologischen Erhöhung der hsTnT-Werte  $>0,013$  ng/ml und einer CAV-Progression beschreiben, allerdings kristallisierte sich die Tendenz erhöhter pathologischer hsTnT-Werte bei männlichen HTx-Patienten binnen des ersten Jahres nach Transplantation – oder  $>20$  Jahre danach – heraus. Um weitere Einflussfaktoren auf eine Änderung des hsTnT-Levels aufzudecken, wurde der Zusammenhang zwischen Troponin und Geschlecht, Alter, sowie Transplantationzeit beleuchtet, wobei für keinen Korrelationsfaktor ein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte. Diesem Mangel an Erkenntnissen stehen allerdings Studien gegenüber, die eine signifikante Assoziation zwischen hsTnT und den unterschiedlichen Einflussfaktoren deklarieren. Daher wäre es wichtig, den Zusammenhang zwischen Troponin T und dem CAV-Stadium, sowie den Einfluss verschiedener Faktoren, die den hsTnT-Spiegel modulieren, noch intensiver zu untersuchen, um das hsTnT-Assay als nichtinvasives Diagnostikverfahren zu etablieren.

Die derzeitige Studienlage bezüglich einer herztransplantierten Population ist momentan limitiert. Aufgrund des zunehmenden medizinischen Fortschritts in diesem Bereich sollten allerdings verstärkt Untersuchungen vorgenommen werden, um besonders die Langzeitkomplikationen zu reduzieren und das Ergebnis zu verbessern. Einerseits wurde mit dieser Arbeit die Auswertung der Herzkatheterbefunde mittels QIVUS näher betrachtet. Dank dieses Computerprogramms kann das Ausmaß der CAV jedes einzelnen HTx-Patienten genau evaluiert werden, sowie die Gefäßveränderungen des Transplantats

differenziert werden. Andererseits wurde versucht, nichtinvasive Untersuchungsverfahren für pädiatrische HTx-Patienten zu etablieren, um auf schnelle, einfache Art, Risikopatienten zu identifizieren und zeitnah präventive Maßnahmen einleiten zu können. Momentan kann die invasive Diagnostik zur Evaluation herztransplantierter Patienten noch nicht ersetzt werden, jedoch können die untersuchten nichtinvasiven Verfahren zur Zusatzdiagnostik herangezogen werden, um im Verlauf das kardiovaskuläre Risikoprofil des betroffenen Patienten näher zu beleuchten und das Langzeitüberleben zu verbessern.

## 8. Literaturverzeichnis

- Al-Shorman A, Al-Domi H, Al-Atoum M (2017): The associations of body composition and anthropometric measures with carotid intima-media thickness in obese and non-obese schoolchildren: A possible predictor for cardiovascular diseases. *Vascular*, 0 (0).
- Apple FS, Collinson PO (2012): Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clinical Chemistry*, 58 (1), S. 54–61.
- Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, Colafranceschi AS, Muraru D, Bacal F, Nieman K, Zoppellaro G, Marcondes Braga FG, Binder T, Habib G, Lancellotti P (2015): European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16 (9), S. 919–948.
- Bedanova H, Orban M, Tretina M, Fila P, Horvath V, Krejci J, Nemeč P (2016): Monitoring of allograft vasculopathy by intravascular ultrasound one month and one year after heart transplantation: A single center study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic*, 160 (1), S. 130–135.
- Behrends R., Schulz C., Brai M. Handbook: Laser Physics III, DE-37070 Göttingen
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA (1998): Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *The New England Journal of Medicine*, 338 (23), S. 1650–1656.
- Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, Tromba L, Sgueglia M, Blasi S, Russo G (2011): Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis*, 216 (1), S. 109–114.
- Borchert-Mörlins B, Thurn D, Schmidt BMW, Büscher AK, Oh J, Kier T, Bauer E, Baig S, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Büscher R, Melk A (2017): Factors associated with cardiovascular target organ damage in children after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*, 32 (0), S. 2143–2154.
- Breton CV, Wang X, Mack WJ, Berhane K, Lopez M, Islam TS, Feng M, Hodis HN, Künzli N, Avol E (2011): Carotid artery intima-media thickness in college students: Race/ethnicity matters. *Atherosclerosis*, 217 (2), S. 441–446.
- Cardinal M-HR, Meunier J, Soulez G, Maurice RL, Therasse E, Cloutier G (2006): Intravascular ultrasound image segmentation: A three-dimensional fast-marching method based on gray level distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25 (5), S. 590–601.
- Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Gulati R, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A (2013): Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: New insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *European Heart Journal*, 34 (33), S. 2610–2617.

- Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW (2002): Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *American Journal of Epidemiology*, 155 (1), S. 38–47.
- Chance JJ, Segal JB, Wallerson G, Kasper E, Hruban RH, Kickler TS, Chan DW (2001): Cardiac troponin T and C-reactive protein as markers of acute cardiac allograft rejection. *International Journal of Clinical Chemistry*, 312 (1-2), S. 31–39.
- Clemmensen TS, Holm NR, Eiskjær H, Løgstrup BB, Christiansen EH, Dijkstra J, Barkholt TØ, Terkelsen CJ, Maeng M, Poulsen SH (2017): Layered Fibrotic Plaques Are the Predominant Component in Cardiac Allograft Vasculopathy: Systematic Findings and Risk Stratification by OCT. *JACC Cardiovascular Imaging*, 10 (7), S. 773–784.
- Crespo-Leiro MG, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Paniagua-Martin MJ (2012): Prevention and treatment of coronary artery vasculopathy. *Current Opinion on Organ Transplantation*, 17 (5), S. 546–550.
- Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R (2015): Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*, 238 (2), S. 380–387.
- Dalla Pozza R, Greil S, Januszewska K, Netz H, Kozlik-Feldmann R (2011): Carotid intima media thickness and cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation in childhood. *Transplantation*, 91 (6), S. e46-47.
- Dalla Pozza R, Pirzer R, Beyerlein A, Weberruss H, Oberhoffer R, Schmidt-Trucksass A, Netz H, Haas N (2016): Beyond intima-media-thickness: Analysis of the carotid intima-media-roughness in a paediatric population. *Atherosclerosis*, 251 (0), S. 164–169.
- Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM (2001): Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation*, 104 (23), S. 2815–2819.
- Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, Muller-Bardorff M, Zehelein J, Sack FU, Schnabel PA, Kubler W, Katus HA (1998): Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*, 32 (2), S. 405–412.
- Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BMW, Sozeri B, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wuhl E (2013): Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension*, 62 (3), S. 550–556.
- Erbel C, Taskin R, Doesch A, Dengler TJ, Wangler S, Akhavanpoor M, Ruhparwar A, Giannitsis E, Katus HA, Gleissner CA (2013): High-sensitive Troponin T measurements early after heart transplantation predict short- and long-term survival. *Transplant International*, 26 (3), S. 267–272.

- Escobar A, Ventura HO, Stapleton DD, Mehra MR, Ramee SR, Collins TJ, Jain SP, Smart FW, White CJ (1994): Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *American Journal of Cardiology*, 74 (10), S. 1042–1046
- Frost D, Friedl A, Beischer W (1998): Bestimmung der Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis: Methoden-, probanden- und untersucherabhängige Einflüsse (Determination of intima-media thickness of the carotid artery: influences of methods, proband and examination variables). *Ultraschall in der Medizin*, 19 (4), S. 168–173.
- Fujimoto J (2001): Optical coherence tomography. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences Paris*, (4), S. 1099–1111.
- Garrido IP, Garcia-Lara J, Pinar E, Pastor-Perez F, Sanchez-Mas J, Valdes-Chavarri M, Pascual-Figal DA (2012): Optical coherence tomography and highly sensitivity troponin T for evaluating cardiac allograft vasculopathy. *American Journal of Cardiology*, 110 (5), S. 655–661.
- Ge J, Erbel R, Gerber T, Gorge G, Koch L, Haude M, Meyer J (1994): Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: A prospective study in vivo. *British Heart Journal*, 71 (6), S. 572–578.
- Gleissner CA, Zehelein J, Sack FU, Schnabel P, Haass M, Dengler TJ (2002): Extended experience and subgroup analysis using cardiac troponin T for rejection monitoring after heart transplantation. *Transplantation Proceedings*, 34 (6), S. 2178–2180.
- Gore MO, Seliger SL, deFilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, Hoogeveen RC, Ayers CR, Sun W, McGuire DK, Ballantyne CM, Lemos JA de (2014): Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Journal of the American College of Cardiology*, 63 (14), S. 1441–1448.
- Greenway SC, Hosking M, Harris KC (2014): Optical coherence tomography for the evaluation of asymmetric cardiac allograft vasculopathy in a child. *Pediatric Transplantation*, 18 (6), S. E190-192.
- Groot E de, Jukema JW, van Montauban Swijndregt AD, Zwinderman AH, Akerstaff RG, van der Steen AF, Bom N, Lie KI, Bruscke AV (1998): B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Journal of the American College of Cardiology*, 31 (7), S. 1561–1567.
- Groot E de, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart J-C, Kastelein JJP (2004): Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*, 109 (23), S. III33-8.
- Groot E de, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, Kastelein JJ (2008): Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*, 5 (5), S. 280–288.

- Guddeti RR, Matsuo Y, Matsuzawa Y, Aoki T, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A (2015): Clinical implications of intracoronary imaging in cardiac allograft vasculopathy. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 8 (1).
- Hamdan R, Gonzalez RG, Ghostine S, Caussin C (2012): Optical coherence tomography: From physical principles to clinical applications. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 105 (10), S. 529–534.
- Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, Terres W, Voelker W (2008): Diagnostische Herzkatheteruntersuchung (Diagnostic heart catheterization). *Clinical Research in Cardiology*, 97 (8), S. 475–512.
- Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB (2012): Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: A 13-year follow-up study: the Tromsø Study. *Stroke*, 43 (7), S. 1818–1823.
- Hombach V, Hoffmann R, Hanrath R (2001): Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Intravaskulärer Ultraschall. Technik, Klinik, Therapie. *Schattauer*, S. 73-79
- Hou J, Lv H, Jia H, Zhang S, Xing L, Liu H, Kong J, Zhang S, Yu B, Jang I-K (2012): OCT assessment of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *JACC Cardiovascular Imaging*, 5 (6), S. 662–663.
- [http://www.chemgapedia.de/vsengine/media/vsc/de/ch/16/physik/glos\\_gifs/michelson\\_interferometer.gif](http://www.chemgapedia.de/vsengine/media/vsc/de/ch/16/physik/glos_gifs/michelson_interferometer.gif). vom 24.09.2019
- <http://www.docwernet.de/wp-content/uploads/2014/02/intima-media-dicke-1.gif>. vom 01.10.2019
- <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik/Kinderkardiologie/de/Spezialsprechstunden/Herztransplantation/Herztransplantation.html>. vom 07.10.2016
- <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Medizinische-Klinik-und-Poliklinik/de/leistungsspektrum/oct/index.html>. vom 30.07.2019
- [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/wilcoxon.html) vom 21.11.2018.
- [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html) vom 21.11.2018.
- [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/unterschiede/zentral/evarianz.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/evarianz.html) vom 21.11.2018.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M (2004): Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*, 27 (10), S. 2506–2508.
- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JCM (2002): Carotid intima-media thickness at different sites: Relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *European Heart Journal*, 23 (12), S. 934–940.

- Jabbour A, Macdonald P (2015): Latest developments in heart transplantation: A review. *Clinical Therapeutics*, 37 (10), S. 2234–2241.
- Jang I-K, Bouma BE, Kang D-H, Park S-J, Park S-W, Seung K-B, Choi K-B, Shishkov M, Schlendorf K, Pomerantsev E, Houser SL, Aretz HT, Tearney GJ (2002): Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology*, 39 (4), S. 604–609.
- Javaheiri A, Saha N, Lilly SM (2016): How to Approach the Assessment of Cardiac Allograft Vasculopathy in the Modern Era: Review of Invasive Imaging Modalities. *Current Heart Failure Report*, 13 (2), S. 86–91.
- Jeewa A, Dreyer WJ, Kearney DL, Denfield SW (2012): The presentation and diagnosis of coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Congenital Heart Disease*, 7 (4), S. 302–311.
- Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk J-P, Grenda R, Mehls O, Tröger J, Schaefer F (2005): Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *Journal of Hypertension*, 23 (9), S. 1707–1715.
- Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Guetta V, Crowe TD, Hobbs RE, Starling RC, Young JB, Tuzcu EM (1998): Development of transplantation vasculopathy and progression of donor-transmitted atherosclerosis: Comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation*, 98 (24), S. 2672–2678.
- Kiani AN, Magder LS, Petri M (2012): Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatology International*, 32 (9), S. 2701–2705.
- Kindel SJ, Pahl E (2012): Current therapies for cardiac allograft vasculopathy in children. *Congenital Heart Disease*, 7 (4), S. 324–335.
- Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI (2010): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth official pediatric heart transplantation report--2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29 (10), S. 1119–1128.
- Kisiel B, Kruszewski R, Juskiewicz A, Raczkiwicz A, Bachta A, Tłustochowicz M, Staniszevska-Varga J, Kłós K, Duda K, Bogusławska-Walecka R, Płoski R, Tłustochowicz W (2015): Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*, 2015
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA (1995): Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *New England Journal of Medicine*, 333 (10), S. 621–627.

- Kobashigawa JA, Laks H, Wu G, Patel J, Moriguchi J, Hamilton M, Fonarow G, Fishbein M, Ardehali A (2005): The University of California at Los Angeles heart transplantation experience. *Clinical Transplants*, *S. 173–185*.
- Kobashigawa JA, Starling RC, Mehra MR, Kormos RL, Bhat G, Barr ML, Sigouin CS, Kolesar J, Fitzsimmons W (2006): Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *25 (9)*, *S. 1063–1069*.
- Koerbin G, Tate JR, Hickman PE (2010): Analytical characteristics of the Roche highly sensitive troponin T assay and its application to a cardio-healthy population. *Annals of Clinical Biochemistry*, *47 (6)*, *S. 524–528*.
- Koganti S, Kotecha T, Rakhit RD (2016): Choice of Intracoronary Imaging: When to use Intravascular Ultrasound or Optical Coherence Tomography. *Interventional Cardiology*, *11 (1)*, *S. 11–16*.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F (2000): Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine*, *6 (12)*, *S.: 1399–1402*.
- Lapp H, Krakau I (eds) (2014): Das Herzkatheterbuch, Teil III: 25 spezielle Herzkatheteruntersuchungen. *Thieme*.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, Berenson GS (2003): Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *JAMA*, *290 (17)*, *S. 2271–2276*.
- Litwin M, Niemirska A (2009): Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatric Nephrology*, *24 (4)*, *S. 707–719*.
- Logani S, Saltzman HE, Kurnik P, Eisen HJ, Ledley GS (2011): Clinical utility of intravascular ultrasound in the assessment of coronary allograft vasculopathy: A review. *Journal of Interventional Cardiology*, *24 (1)*, *S. 9–14*.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M (2007): Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*, *115 (4)*, *S. 459–467*.
- Lu W-h, Palatnik K, Fishbein GA, Lai C, Levi DS, Perens G, Alejos J, Kobashigawa J, Fishbein MC (2011): Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: A pathologic study of 64 allograft hearts. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *30 (9)*, *S. 1044–1050*.
- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J (2013): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, *32 (10)*, *S. 951–964*.
- McGovern E, Hosking MCK, Balbacid E, Voss C, Berger F, Schubert S, Harris KC (2018): Optical Coherence Tomography for the Early Detection of Coronary Vascular Changes in Children and



- Adolescents After Cardiac Transplantation: Findings From the International Pediatric OCT Registry. *JACC. Cardiovascular Imaging*.
- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, Madsen J, Parameshwar J, Starling RC, Uber PA (2010): International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29 (7), S. 717–727.
- Michels G, Jaspers N (2012): Sonographie organ- und leit-symptomorientiert: Grundlagen, Diagnostik, Differentialdiagnostik, Befundung, Dokumentation. *Springer*.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG (2001): American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*, 37 (5), S. 1478–1492.
- Mueller-Hennesen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, deFilippi CR, Christ M, Santalobel M, Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C (2016): Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *International Journal of Cardiology*, 209 (0), S. 26–33.
- Munoz-Esparza C, Garrido IP, Blanco R, Casas T, Gonzalez-Canovas C, Pastor-Perez F, Penafiel P, Minguela A, Valdes M, Pascual-Figal DA (2011): Utilidad de la prueba de troponina T de alta sensibilidad en la deteccion de rechazo agudo en trasplante cardiaco (Usefulness of high sensitivity troponin T assay in detecting acute allograft rejection after heart transplantation). *Revista espanola de cardiologia*, 64 (12), S. 1109–1113.
- Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M (1999) Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: Prevalence and clinical significance. *Clinical Biochemistry*, 32 (2), S. 125–130.
- Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M (2016): Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 23 (1), S. 18–31.
- Nissen SE, Yock P (2001): Intravascular ultrasound: Novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*, 103 (4), S. 604–616.
- Olymbios M, Kwiecinski J, Berman DS, Kobashigawa JA (2018): Imaging in Heart Transplant Patients. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 11 (10), S. 1514–1530.
- Onut R, Balanescu AS, Constantinescu D, Calmac L, Marinescu M, Dorobantu M (2012): Imaging Atherosclerosis by Carotid Intima-media Thickness in vivo: How to, Where and in Whom ? *Maedica*, 7 (2), S. 153–162.
- Oryoji K, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Niuro H, Shimoda T, Akashi K, Yanase T (2014): Reduced carotid intima-media thickness in systemic lupus erythematosus patients treated with cyclosporine A. *Modern Rheumatology*, 24 (1), S. 86–92.

- Payne GA, Hage FG, Acharya D (2016): Transplant allograft vasculopathy: Role of multimodality imaging in surveillance and diagnosis. *Journal of Nuclear Cardiology*, 23 (4), S. 713–727.
- Pözl G, Frick M (2009): Transplantvaskulopathie: Pathophysiologie, Diagnose und Therapie. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 16 (3-4), S. 80–84.
- Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Ronnema T, Akerblom HK, Viikari JSA (2003): Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*, 290 (17), S. 2277–2283.
- Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW (2003): Optical coherence tomography. *Cardiovascular Radiation Medicine*, 4 (4), S. 198–204.
- Rieber J (2012): Intravaskuläre Bildgebung und Integration in die moderne Herzkatheterdiagnostik (Intravascular imaging and its integration into coronary angiography). *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137 (14), S. 726–731.
- Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Khush KK, Kucheryavaya AY, Toll AE, Levvey BJ, Meiser B, Stehlik J (2018): The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first pediatric heart transplantation report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37 (10), S. 1184–1195.
- Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, Giannitsis E, Gustafson S, Handy B, Katus H, Melanson SE, Panteghini M, Venge P, Zorn M, Jarolim P, Bruton D, Jarausch J, Jaffe AS (2011): Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *International Journal of Clinical Chemistry*, 412 (9-10), S. 748–754.
- Sato T, Seguchi O, Ishibashi-Ueda H, Yanase M, Okada N, Kuroda K, Hisamatsu E, Sunami H, Watanabe T, Nakajima S, Wada K, Hata H, Fujita T, Fukushima N, Kobayashi J, Nakatani T (2016): Risk Stratification for Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients - Annual Intravascular Ultrasound Evaluation. *Circulation Journal*, 80 (2), S. 395–403.
- Sazliyana S, Mohd Shahrir MS, Kong CTN, Tan HJ, Hamidon BB, Azmi MT (2011): Implications of immunosuppressive agents in cardiovascular risks and carotid intima media thickness among lupus nephritis patients. *Lupus*, 20 (12), S. 1260–1266.
- Schmauss D, Weis M (2008): Cardiac allograft vasculopathy: Recent developments. *Circulation*, 117 (16), S. 2131–2141.
- Schmid C, Hirt S, Scheld HH (2009): Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. *Springer*.
- Schumacher KR, Gajarski RJ, Urschel S (2012) Pediatric coronary allograft vasculopathy-a review of pathogenesis and risk factors. *Congenital Heart Disease*, 7 (4), S. 312–323.
- Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JAC, Lemos JA de, Bertoni A, deFilippi CR (2017): High-Sensitive Cardiac Troponin T as an Early Biochemical Signature for

- Clinical and Subclinical Heart Failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*, 135 (16), S. 1494–1505.
- Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien J-L, Levenson J (2002): Intima-media thickness: A new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*, 20 (2), S. 159–169.
- Skoric B, Cikes M, Ljubas Macek J, Baricevic Z, Skorak I, Gasparovic H, Biocina B, Milicic D (2014): Cardiac allograft vasculopathy: Diagnosis, therapy, and prognosis. *Croatian Medical Journal*, 55 (6), S. 562–576.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF (2001): Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): A prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 357 (9256), S.577–581.
- Sribhen K, Piyophrapong S, Wannasilp N (2010): Cardiac troponin T concentrations in healthy adolescents. *Clinica Chimica Acta*, 411 (19-20), S. 1542–1543.
- Szygula-Jurkiewicz B, Szczurek W, Gasior M, Zembala M (2015): Risk factors of cardiac allograft vasculopathy. *Kardiologia i torakochirurgia polska*, 12 (4), S. 328–333.
- Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, Astor BC, Sheppard L, Kronmal RA, Stein JH (2014): Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*, 45 (11), S. 3257–3262.
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS (2012): How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *European Heart Journal*, 33 (18), S. 2252–2257.
- Toledo-Corral CM, Davis JN, Alderete TL, Weigensberg MJ, Ayala CT, Li Y, Hodis HN, Goran MI (2011): Subclinical atherosclerosis in Latino youth: Progression of carotid intima-media thickness and its relationship to cardiometabolic risk factors. *Journal of Pediatrics*, 158 (6), S. 935–940.
- Tomai F, Luca L de, Petrolini A, Di Vito L, Ghini AS, Corvo P, Persio G de, Parisi F, Pongiglione G, Giulia Gagliardi M, Prati F (2016): Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy in late survivors of pediatric heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35 (1), S. 74–79.
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif J-C, Taylor A, Vicaut E, Woo KS (2012): Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular Diseases*, 34 (4), S. 290–296.

- Tropeano A-I, Saleh N, Hawajri N, Macquin-Mavier I, Maison P (2011): Do all antihypertensive drugs improve carotid intima-media thickness? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 25 (3), S. 395–404.
- Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C (2012): High-sensitive troponin T measurements: What do we gain and what are the challenges? *European Heart Journal*, 33 (5), S. 579–586.
- Ulrich SM, Lehner A, Birnbaum J, Heckel S, Haas NA, Hakami L, Schramm R, Dalla Pozza R, Fischer M, Kozlik-Feldmann R (2017): Safety of optical coherence tomography in pediatric heart transplant patients. *International Journal of Cardiology*, 228 (0), S. 205–208.
- Valantine H (2004): Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: Risk factors and management. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 23 (5), S. 187-93.
- Van den Hoogen P, Huibers MMH, Sluijter JPG, Weger RA de (2015): Cardiac allograft vasculopathy: A donor or recipient induced pathology? *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 8 (2), S. 106–116.
- Van der Sijde JN, Karanasos A, van Ditzhuijzen NS, Okamura T, van Geuns R-J, Valgimigli M, Ligthart JMR, Witberg KT, Wemelsfelder S, Fam JM, Zhang B, Diletti R, Jaegere PP de, van Mieghem NM, van Soest G, Zijlstra F, van Domburg RT, Regar E (2017): Safety of optical coherence tomography in daily practice: A comparison with intravascular ultrasound. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 18 (4), S. 467–474.
- Wähländer H, Kjellström C, Holmgren D (2002): Sustained elevated concentrations of cardiac troponin T during acute allograft rejection after heart transplantation in children. *Transplantation*, 74 (8), S. 1130–1135.
- Walpoth BH, Celik B, Printzen G, Peheim E, Colombo JP, Schaffner T, Althaus U, Carrel T, Reichenspurner H, Reitz B (1998): Assessment of troponin-T for detection of clinical cardiac rejection. *Transplantation International*, 11 Suppl 1, S. 502-507.
- Wang CW, Steinhubl SR, Castellani WJ, van Lente F, Miller DP, James KB, Young JB (1996): Inability of serum myocyte death markers to predict acute cardiac allograft rejection. *Transplantation*, 62 (12), S. 1938–1941.
- WMA (2013): Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen
- Zakliczynski M, Swierad M, Zakliczynska H, Maruszewski M, Buszman P, Zembala M (2005): Usefulness of stanford scale of intimal hyperplasia assessed by intravascular ultrasound to predict time of onset and severity of cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation Proceedings*, 37 (2), S. 1343–1345.
- Zimmermann R, Baki S, Dengler TJ, Ring GH, Remppis A, Lange R, Hagl S, Kübler W, Katus HA (1993): Troponin T release after heart transplantation. *British Heart Journal*, 69 (5), S. 395–398.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name:	Heckel
Vorname:	Stefanie
Geburtsdatum:	15.12.1991
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch

### Ausbildung

05/2011	Allgemeine Hochschulreife am Wolfram-von-Eschenbach Gymnasium Schwabach
10/2011	Bundesfreiwilligendienst bei „Die Johanniter“
10/2012	Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums mit Anschließendem 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
10/2014	Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums mit Anschließendem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
06/2019	Abschluss des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilian- Universität München
12/2019	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe im Helios Amper Klinikum Dachau
07/2021	Assistenzärztin Frauenklinik Rotkreuzklinikum München Abteilung Geburtshilfe

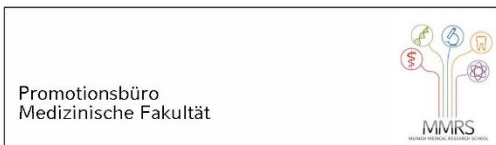
## 10. Danksagung

Zunächst möchte ich mich hauptsächlich bei meiner Betreuerin Fr. Dr. Sarah Ulrich und meinem Doktorvater Hr. Prof. Dr. Robert Dalla Pozza für die stete Unterstützung über den gesamten Zeitraum meiner Doktorarbeit bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Hr. Prof. Dr. Nikolaus Haas, der mir ebenfalls mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team der kinderkardiologischen Ambulanz, besonders Fr. Dr. Julia Birnbaum, danken, unter deren Aufsicht ich die Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Transplantationssprechstunde durchführen durfte.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mir jederzeit mit nützlichen Ratschlägen und einem offenen Ohr zur Seite standen. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.



## Eidesstattliche Versicherung

**Heckel, Stefanie**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Früherkennung einer "cardiac allograft vasculopathy" nach pädiatrischer Herztransplantation mittels neuer invasiver und nichtinvasiver diagnostischer Verfahren

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, 10.03.2023**

Ort, Datum

**Stefanie Heckel**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand