

Aus der
Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der
rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer
Herztransplantation im Vergleich zu invasiven
diagnostischen Parametern**

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

vorgelegt von
Morgana Moira Michalski

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Nikolaus Haas

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Sebastian Michel

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Stefan Kääb

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. Robert Dalla Pozza

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2024

A. Inhaltsverzeichnis

A.	Inhaltsverzeichnis.....	2
B.	Zusammenfassung.....	5
C.	Abstract (Englisch)	7
D.	Verzeichnisse.....	9
1.	Tabellenverzeichnis.....	9
2.	Abbildungsverzeichnis.....	10
3.	Abkürzungsverzeichnis.....	11
E.	Gender Disclaimer.....	13
F.	Vorwort.....	14
G.	Wissenschaftliche Arbeit.....	15
1.	Einleitung.....	15
1.1.	Herztransplantation.....	15
1.2.	Follow-Up nach HTX: invasives Monitoring.....	16
1.3.	Follow-Up nach HTX: nicht-invasives Monitoring.....	18
1.4.	Rechtsventrikuläre Funktion.....	19
1.5.	TAPSE als nicht-invasiver Parameter der RV Funktion.....	21
1.6.	Fragestellung.....	24
2.	Material und Methodik.....	26
2.1.	Studiendesign.....	26
2.2.	Ethikantrag.....	26
2.3.	Patienten.....	27
2.3.1.	Patientenkollektiv, Ein-/Ausschlusskriterien.....	27
2.3.2.	Datenmanagement und Datenschutz.....	28
2.4.	Datensammlung, Parameter.....	28
2.4.1.	Allgemeine Patientendaten.....	29
2.4.2.	Komorbiditäten.....	29
2.4.3.	Medikation.....	30

2.4.4.	Herztransplantationsdaten.....	30
2.4.5.	Spenderkriterien.....	31
2.4.6.	Komplikationen und Verlaufsdaten.....	31
2.4.7.	Herzkatheter-Daten, Biopsie-Ergebnisse.....	35
2.4.8.	Echokardiographie und TAPSE.....	35
2.4.9.	Hämodynamik und EKG.....	37
2.4.10.	Laborwerte und immunologische Untersuchung.....	37
2.4.11.	Periphere klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz.....	38
2.5.	statistische Analyse.....	38
3.	Ergebnisse	40
3.1.	Population.....	40
3.1.1.	Patientendaten.....	40
3.1.2.	Komorbiditäten.....	41
3.1.3.	Medikation.....	41
3.1.4.	Herztransplantationsdaten.....	42
3.1.5.	Spenderkriterien.....	44
3.1.6.	Komplikationen.....	44
3.2.	Herzkatheter-Parameter.....	47
3.3.	Echokardiographische Parameter und TAPSE.....	48
3.4.	EKG.....	54
3.5.	Laborwerte und immunologische Untersuchung.....	54
3.6.	Periphere klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz.....	54
3.7.	Schrittweise Regression.....	54
3.8.	Multipl. Regressionsmodell.....	56
3.9.	Lineare Regressionsmodelle.....	57
3.9.1.	Zeit seit HTX.....	58
3.9.2.	mPAP.....	59
3.9.3.	Alter, Größe, Gewicht, BMI.....	60
3.10.	Gruppenunterteilung.....	63
3.10.1.	Zeit seit HTX (Cutoff 5 Jahre).....	63
3.10.2.	Zeit seit HTX (Cutoff 10 Jahre).....	64
3.10.3.	Alter (Cutoff 18 Jahre).....	65
3.11.	Rechtsventrikuläre Parameter.....	66
3.12.	Linksventrikuläre Parameter.....	69

3.13. Transplantatvaskulopathie und Abstoßungen.....	70
3.14. Überprüfung des Einflusses der Mehrfachmessungen.....	71
4. Diskussion.....	72
4.1. TAPSE.....	72
4.2. Linksventrikuläre Funktion.....	75
4.3. Rechtsventrikuläre Funktion.....	75
4.4. Zeit seit HTX.....	76
4.5. mPAP.....	77
4.6. Transplantatvaskulopathie und Abstoßungen.....	78
4.7. Limitationen.....	79
4.8. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick auf die Zukunft.....	80
5. Zusammenfassung.....	82
6. Literaturverzeichnis.....	84
H. Anhang.....	91
1. Ethikantrag.....	91
2. Bewilligung des Ethikantrags.....	96
3. Datenblatt.....	98
4. Publikationsliste.....	101
I. Danksagung.....	114
J. Eidesstattliche Versicherung.....	11

B. Zusammenfassung

Einleitung: Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) ist ein bedeutender echokardiographischer Parameter zur nicht-invasiven Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion. Besonders bei Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation (HTX) ist es wichtig, nicht-invasive Parameter zu verstehen und damit die Herzfunktion auch langfristig ≥ 10 Jahre nach HTX besser beurteilen zu können. Da die TAPSE bei Herztransplantierten kurz nach HTX oft deutlich vermindert ist, jedoch ohne dass eine Rechtsherzinsuffizienz vorliegt, sollten in dieser Studie der zeitliche Verlauf der TAPSE nach HTX, Abweichungen der TAPSE-Werte in verschiedenen Untergruppen und mögliche Korrelationen mit invasiven Parametern, Abstoßungen und Transplantatvaskulopathien geklärt werden.

Methodik: In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie wurden alle Patienten nach pädiatrischer HTX erfasst, bei denen im Zeitraum 2018-2019 eine Herzkatheteruntersuchung mit echokardiographischer Messung der TAPSE erfolgt ist. Es wurden 52 Patienten mit 57 unabhängigen Messungen eingeschlossen, davon waren 50,9% erwachsen, 52,6% weiblich. Der durchschnittliche zeitliche Abstand zur HTX betrug 10,17 Jahre, das mittlere Alter lag bei 18,4 Jahren. Die TAPSE wurde mit Normalwerten verglichen und in Z-Scores umgerechnet, um einen Vergleich aller Altersgruppen zu ermöglichen. Signifikante Korrelationen wurden über die schrittweise Regression ermittelt. Im Anschluss wurden alle Korrelationen mithilfe der linearen und multiplen Regression genauer beschrieben. Ein verzerrender Einfluss der Mehrfachmessungen wurde anhand von separaten Regressionsanalysen ausgeschlossen.

Ergebnisse: Bei der Mehrheit der Transplantierten zeigte sich auch ≥ 10 Jahre nach HTX noch eine deutlich verminderte TAPSE im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten bei jedoch unauffälligen invasiven Parametern.

Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur HTX konnte ein signifikanter Anstieg der TAPSE Z-Scores beobachtet werden (p-Wert $< 0,001$). Durch Verwendung der Z-Scores wurde deutlich, dass die TAPSE nicht nur im Rahmen des normalen Wachstums anstieg, sondern auch die Abweichung der TAPSE von Normwerten mit zunehmendem Abstand zur HTX abnahm. Die TAPSE war also vor allem in den ersten Jahren nach HTX stark verringert, verbesserte und stabilisierte sich jedoch über die Zeit. Altersspezifische

Normwerte konnten jedoch nicht erreicht werden, sodass für Herztransplantierte folglich auch ≥ 1 Jahr nach pädiatrischer HTX eigene Normwerte beschrieben werden müssten.

Neben der Zeit seit HTX wiesen auch das Alter (p-Wert $< 0,001$), die Größe (p-Wert $< 0,001$), das Gewicht (p-Wert $< 0,001$) und der BMI (p-Wert = $0,002$) eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores auf, was jedoch primär auf eine hohe Korrelation der Parameter untereinander zurückgeführt wurde.

Die invasiv gemessenen rechtsventrikulären Drücke (rechtsatrialer, rechtsventrikulärer systolischer und enddiastolischer Druck) wiesen in dieser Studie keine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores auf. Der linksventrikuläre systolische Druck und die linksventrikulären echokardiographischen Parameter (Ejektionsfraktion nach Simpson und aortale Velocity-Time-Integral Z-Scores) zeigten keine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores. Weder die Transplantatvaskulopathie, noch Abstoßungen im Biopsieergebnis, bzw. in den Vorbefunden korrelierten signifikant mit TAPSE Z-Scores.

Der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) zeigte eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores (p-Wert = $0,008$), vor allem ≥ 5 Jahre (p-Wert = $0,001$), bzw. ≥ 10 Jahre (p-Wert = $0,002$) nach HTX. < 5 Jahre nach HTX konnte keine signifikante Korrelation entdeckt werden (p-Wert = $0,811$), sodass die TAPSE in den ersten Jahren nach HTX vermutlich nicht mit dem pulmonalen Druck korreliert. Durch die Stabilisierung der TAPSE über die Zeit kann diese aber im Langzeit-Verlauf ≥ 5 , bzw. ≥ 10 Jahre nach HTX als wertvoller nicht-invasiver diagnostischer Parameter dienen und auf einen erhöhten pulmonalen Druck oder eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion hinweisen.

Fazit: Insgesamt ist die TAPSE ein bedeutender nicht-invasiver Parameter in der Follow-Up-Diagnostik nach pädiatrischer HTX. Vor allem in den ersten 5 Jahren nach HTX sollte sie jedoch nur mit Vorsicht interpretiert werden, da sie hier die rechtsventrikuläre systolische Funktion nicht zuverlässig genug darstellen kann. Nach Stabilisierung, im Vergleich zu Normwerten und unter Berücksichtigung individueller Vorwerte des Patienten kann die TAPSE langfristig nach HTX als wichtiger echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion dienen.

C. Abstract

Introduction: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) is an important echocardiographic parameter for the non-invasive evaluation of right heart function. As TAPSE is often reduced after pediatric heart transplantation (HTX), although there is no right heart failure, this study aimed to describe the development of TAPSE over time after HTX, its deviations from normal values in subgroups and correlations between TAPSE, invasive parameter, rejections and cardiac allograft vasculopathy.

Methods: This retrospective observational study included patients after pediatric HTX who had a heart catheterization with echocardiographic measurement of TAPSE in 2018-2019. 52 patients with 57 independent measurements were included (52,6% females and 50,9% adults). The median time since HTX was 10,2 years, the median age was 18,4 years. TAPSE was compared to normal values and converted into z-scores in order to facilitate the comparison between different ages. Significant correlations were detected by stepwise regression. Linear and multiple regression were used to describe these correlations further.

Results: The majority of the heart transplant recipients showed an abnormal reduction of TAPSE even ≥ 10 years after HTX compared to age specific normal values. With increasing time after HTX, there was however a significant increase in TAPSE z-scores (p-value $< 0,001$). By using z-scores it became apparent that not only did TAPSE increase as part of normal growth, but also that its deviation from normal values slowly decreased over time after HTX. Although TAPSE was significantly reduced in the first years after HTX, it improved and stabilized over time. Nevertheless, age-specific normal values could not be reached. Consequently, normal values for patients even ≥ 1 year after HTX need to be determined.

In addition to time since HTX age (p-value $< 0,001$), height (p-value $< 0,001$), weight (p-value $< 0,001$) and BMI (p-value = 0,002) also showed significant correlations with TAPSE z-scores, which were mainly ascribed to the strong correlations between those parameters.

Invasively measured right ventricular pressures (right atrial pressure, right ventricular systolic and end diastolic pressure) and left ventricular systolic pressure did not correlate significantly with TAPSE z-scores. Left ventricular echocardiographic parameters

(ejection fraction with Simpson's method and aortal velocity-time-integral z-scores) showed no significant correlation with TAPSE z-scores either. There was no significant correlation between TAPSE z-scores and cardiac allograft vasculopathy or acute rejections.

The mean pulmonary arterial pressure (mPAP) showed a significant correlation with TAPSE z-scores (p-value = 0,008), especially ≥ 5 years (p-value = 0,001) and ≥ 10 years (p-value = 0,002) after HTX. < 5 years after HTX there was no correlation between mPAP and TAPSE z-scores (p-value = 0,811), which leads to the assumption that TAPSE does not correlate with the pulmonary pressure in the first years after HTX. Nevertheless, after recovering and stabilizing TAPSE can be used as an important non-invasive parameter in long-term follow-up diagnostics ≥ 5 years after pediatric HTX as it may be able to indicate elevated pulmonary pressure or reduced right ventricular function then.

Conclusion: Overall, TAPSE is a valuable non-invasive parameter in follow-up diagnostics after pediatric HTX, but especially in the first 5 years after HTX it should be interpreted with caution as it might not represent the right ventricular systolic function reliably during that time. TAPSE should always be analyzed in comparison to normal values and under consideration of previously measured individual TAPSE values. After stabilizing, TAPSE can be used as an important echocardiographic parameter for the evaluation of right heart function in long-term follow-up of heart transplant recipients.

D. Verzeichnisse

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Stanford-Klassifikation der Transplantatvaskulopathie (St.Goar et al., 1992)</i>	33
Tabelle 2	<i>ISHLT-Klassifikation der Transplantatvaskulopathie (Mehra et al., 2010)</i>	33
Tabelle 3	<i>ISHLT-Klassifikation der akuten zellulären Abstoßung (Stewart et al., 2005)</i>	34
Tabelle 4	<i>Patientendaten (Michalski et al., 2022)</i>	40
Tabelle 5	<i>Komorbiditäten (Michalski et al., 2022)</i>	41
Tabelle 6	<i>Medikation (Michalski et al., 2022)</i>	42
Tabelle 7	<i>Herztransplantationsdaten (Michalski et al., 2022)</i>	43
Tabelle 8	<i>Spenderkriterien</i>	44
Tabelle 9	<i>Komplikationen</i>	45
Tabelle 10	<i>Herzkatheter-Parameter (Michalski et al., 2022)</i>	48
Tabelle 11	<i>Echokardiographische Parameter (Michalski et al., 2022)</i>	49
Tabelle 12	<i>Multiple Regressionsanalyse für TAPSE Z-Scores (Michalski et al., 2022)</i>	57
Tabelle 13	<i>Korrelationen rechtsventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores</i>	69
Tabelle 14	<i>Korrelationen linksventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores</i>	70
Tabelle 15	<i>Multiple Regressionsanalyse für TAPSE Z-Scores (Mehrfachmessungen ausgeschlossen)</i>	71

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>TAPSE Messung</i>	22
Abbildung 2	<i>Balkendiagramm: Ursache der HTX</i>	43
Abbildung 3	<i>Balkendiagramm: Verteilung der TVP-Schweregrade nach ISHLT-Klassifikation</i>	46
Abbildung 4	<i>Balkendiagramm: Verteilung der TVP-Schweregrade nach Stanford-Klassifikation</i>	46
Abbildung 5	<i>Balkendiagramm: Schweregrade der Abstoßungsreaktionen</i>	47
Abbildung 6	<i>Boxplot: Vergleich TAPSE Z-Scores <5 Jahre seit HTX und ≤5 Jahre seit HTX</i>	50
Abbildung 7	<i>Boxplot: Vergleich TAPSE Z-Scores <10 Jahre seit HTX und ≤10 Jahre seit HTX (Michalski et al., 2022)</i>	51
Abbildung 8	<i>Boxplot: Vergleich TAPSE Z-Scores <18 Jahre und ≥18 Jahre</i>	52
Abbildung 9	<i>Boxplots: Vergleich TAPSE Z-Scores nach Geschlecht, Abstoßung im Biopsieergebnis, TVP im Biopsieergebnis, Abstoßung seit HTX und TVP nach ISHLT seit HTX</i>	53
Abbildung 10	<i>Streudiagramm: Korrelation der Zeit seit HTX mit TAPSE Z-Scores (Michalski et al., 2022)</i>	58
Abbildung 11	<i>Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores (Michalski et al., 2022)</i>	59
Abbildung 12	<i>Streudiagramm: Korrelation des Alters mit TAPSE Z-Scores</i>	60
Abbildung 13	<i>Streudiagramm: Korrelation der Größe mit TAPSE Z-Scores</i>	61
Abbildung 14	<i>Streudiagramm: Korrelation des Gewichts mit TAPSE Z-Scores</i>	61
Abbildung 15	<i>Streudiagramm: Korrelation des BMI mit TAPSE Z-Scores</i>	62
Abbildung 16	<i>Streudiagramm-Matrix: Wechselbeziehungen zwischen Zeit seit HTX, Alter, Größe, Gewicht und BMI</i>	63
Abbildung 17	<i>Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores, aufgeteilt nach Zeit seit HTX (Cutoff 5 Jahre)</i>	64
Abbildung 18	<i>Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores, aufgeteilt nach Zeit seit HTX (Cutoff 10 Jahre) (Michalski et al., 2022)</i>	65
Abbildung 19	<i>Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores, aufgeteilt nach Alter (Cutoff 18 Jahre)</i>	66
Abbildung 20	<i>Streudiagramm: Korrelation des RAP mit TAPSE Z-Scores (Michalski et al., 2022)</i>	67
Abbildung 21	<i>Streudiagramm: Korrelation des RVSP mit TAPSE Z-Scores (Michalski et al., 2022)</i>	68
Abbildung 22	<i>Streudiagramm: Korrelation des RVEDP mit TAPSE Z-Scores (Michalski et al., 2022)</i>	68

3. Abkürzungsverzeichnis

aHT	arterielle Hypertonie
AS	Abstoßung
BMI	Body-Mass-Index
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	endomyokardiale Biopsie
FAC	Fractional Area Change
HK	Herzkatheter
HLA	Human Leukocyte Antigen
HTX	Herztransplantation
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IVC	Vena Cava Inferior
LV	linker Ventrikel, bzw. linksventrikulär
LVSP	linksventrikulärer systolischer Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NTproBNP	N-terminales pro Brain-Natriuretic-Peptide
mPAP	pulmonal arterieller Mitteldruck
PHT	pulmonale Hypertonie
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
RAP	right atrial pressure: Druck im rechten Vorhof/Atrium

Re-HTX	Re-Herztransplantation
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel, bzw. rechtsventrikulär
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
SVC	Vena Cava Superior
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDI	Tissue-Doppler-Imaging: Gewebe-Doppler
TVP	Transplantatvaskulopathie
VTI	Velocity-Time-Integral
ZVD	zentral-venöser Druck
2D	zwei-dimensional
3D	drei-dimensional

E. Gender Disclaimer

In dieser Arbeit wird ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Folglich bezieht sich diese männliche Form ausdrücklich auch auf weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten.

F. Vorwort

Einige Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits vorab in dem Journal *Clinical Transplantation* veröffentlicht:

Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation. *Clin Transplant*. 2022;e14710.

<https://doi.org/10.1111/ctr.14710>. (1)

Da diese Inhalte essentiell für die Argumentation und Verständlichkeit der Dissertation sind, werden sie hier erneut und teilweise tiefer gehend dargestellt.

G. wissenschaftliche Arbeit

1. Einleitung

1.1. Herztransplantation

Die erste erfolgreiche Allotransplantation eines menschlichen Herzens wurde 1967 von Christian Barnard in Kapstadt, Südafrika durchgeführt (2, 3). Das Herz des 54-jährigen Patienten war durch mehrere Myokardinfarkte irreparabel geschädigt, weshalb er am 3. Dezember erfolgreich transplantiert wurde (2). Der Mann verstarb jedoch schon 18 Tage nach der Operation an einer Pneumonie (3). Adrian Kantrowitz gelang drei Tage später - am 6. Dezember 1967 - die erste allogene pädiatrische Herztransplantation (HTX) bei einem drei Wochen alten Kind mit Ebstein Anomalie und Pulmonalatresie, auch wenn das Kind anschließend nur einige Stunden überlebte (3).

Das Interesse an Herztransplantationen flachte in den darauffolgenden Jahren aufgrund der hohen Mortalität, die vor allem durch akute Abstoßungen (AS) und den Mangel an immunsuppressiven Medikamenten bedingt war, deutlich ab (3, 4). Erst als in den frühen 1980er Jahren Cyclosporin als erstes orales Immunsuppressivum auf den Markt gebracht wurde, erfuhr die Entwicklung der HTX wieder einen Aufschwung, da dieses neue Medikament den Transplantierten eine deutlich bessere Überlebenschance bot (4). 1984 erfolgte dann die erste längerfristig erfolgreiche pädiatrische HTX durch Cooley et al. bei einem acht Monate alten Säugling mit subendokardialer Fibroelastose, bei der das Kind auch 18 Monate nach der Operation noch eine gute Entwicklung und normales Wachstum aufwies (3, 5).

Von 1967 bis Juni 2018 wurden bei der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) über 14 000 pädiatrische HTX registriert, wobei die ISHLT nach eigener Schätzung ca. 80% der weltweiten HTX-Aktivität erfasst (6). Die Verbesserungen der Operationstechnik, des klinischen Follow-Ups, vor allem aber auch der medikamentösen Behandlung nach Transplantation führten zu immer längeren Überlebenszeiten, sodass heute bei Kindern nach HTX ein mittleres Überleben von 18 Jahren erreicht wird (6). 50% der Patienten, die als Säuglinge transplantiert wurden, erreichen sogar ein Alter von 24,5 Jahren (6).

Der funktionale Status der überlebenden HTX-Patienten ist dabei gut: 80% berichten von keinen oder nur geringen Einschränkungen bei körperlicher Anstrengung (6). Außerdem

ist es durch das langfristige Überleben möglich, bei guter Herzfunktion wieder zur Arbeit oder zur Schule zu gehen, ein Kraftfahrzeug zu lenken oder sogar eine Schwangerschaft zu planen (7). Diese Entscheidungen müssen zwar individuell besprochen und getroffen werden, können den Transplantierten aber die Chance auf ein normales Leben geben.

Die häufigsten Indikationen für eine pädiatrische HTX sind weltweit gesehen kongenitale Herzfehler, bzw. angeborene Vitien und Kardiomyopathien, wobei ersteres häufiger bei Säuglingen unter einem Jahr und letzteres häufiger bei Kindern zwischen einem und 17 Jahren auftritt (6, 8). Bei Kindern unter einem Jahr zeigt sich außerdem weltweit die höchste Anzahl an Herztransplantationen pro Lebensjahr (6).

Das höchste Risiko zu versterben, besteht immer noch im ersten Jahr nach HTX, wobei gleichzeitig die Inzidenz der behandelten AS im selben Zeitraum sinkt (6). Insgesamt ist das Transplantatversagen die häufigste Todesursache bei HTX-Patienten (6). Zusätzlich dazu sind anfangs Infektionen und akute AS relevante Todesursachen, sowie im späteren Verlauf vor allem das chronische Transplantatversagen durch eine Transplantatvaskulopathie (TVP), welches über 20% der Todesfälle >10 Jahre nach HTX verursacht (6). 15 Jahre nach Transplantation haben fast 50% der Transplantierten eine TVP entwickelt, was die TVP zu einer bedeutenden Morbidität nach HTX macht (6).

1.2. Follow Up nach HTX: invasives Monitoring

Um Komorbiditäten, Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente zu kontrollieren und Komplikationen wie akute oder chronische AS frühzeitig zu entdecken, sollten Patienten nach HTX ein lebenslanges Follow-Up durch ein multidisziplinäres Team erhalten (7). Die Häufigkeit von Routine-Untersuchungen hängt vom zeitlichen Abstand zur HTX und vom postoperativen klinischen Verlauf ab. Daher werden beispielsweise im ersten Jahr nach Transplantation und bei auftretenden Komplikationen häufigere Kontrollen durchgeführt (7). Zusätzlich zu regelmäßigen Routine-Tests sollten Patienten auch bei unauffälligem Verlauf alle ein bis zwei Jahre eine ausführlichere klinische Beurteilung erhalten, bei der unter anderem eine Koronarangiographie, eine Intravaskuläre Bildgebung und eine endomyokardiale Biopsie (EMB) gemacht werden können (7).

Die Gewinnung einer EMB via Herzkatheter (HK) gilt als Goldstandard, um eine akute AS zu erkennen und zu überwachen (7, 9, 10). Deshalb sollte bei Verdacht auf eine akute AS möglichst zeitnah eine EMB durchgeführt werden (7). Auch bei Patienten mit Verdacht auf eine infiltrative Kardiomyopathie oder Entzündungsprozesse wie Myokarditis kann eine diagnostische EMB erfolgen (7). Da besonders bei Säuglingen und kleinen Kindern der venöse Zugang oft schwierig ist, das noch wachsende Herz durch häufige Biopsien sehr stark manipuliert werden kann und man die Narkose, bzw. Sedierung meiden will, wird die EMB bei Kindern deutlich seltener eingesetzt als bei Erwachsenen (7). Zwei aktuelle Studien beschreiben außerdem die Option, die Häufigkeit der EMB bei pädiatrischen Patienten zu verringern (11, 12). Bei Säuglingen kann alternativ auch ein rein echokardiographisches AS-Monitoring durchgeführt werden (7).

Die EMB ist jedoch nicht die einzige invasive Technik der Verlaufskontrolle nach HTX. Besonders die frühe perioperative Überwachung der HTX-Patienten beinhaltet invasives hämodynamisches Monitoring über einen HK (7). Dabei sollen vor allem der arterielle Blutdruck, der rechtsatriale Druck (RAP) bzw. der zentralvenöse Druck (ZVD), der pulmonal kapilläre Verschlussdruck und das Herzzeitvolumen gemessen werden (7). Bei späteren HK-Untersuchungen ist es für die klinische Diagnosestellung von Bedeutung, zusätzlich zur EMB oder Koronarangiographie hämodynamische Werte zu erfassen (10). Da der enddiastolische rechtsventrikuläre Druck (RVEDP) und der Lungenkapillaren-Verschlussdruck bei einer vorliegenden TVP beispielsweise als Zeichen der Entzündung erhöht sein können, kann eine hämodynamische Messung hier sinnvoll sein (13–15).

Des Weiteren sind auch die Koronarangiographie, der intravaskuläre Ultraschall und die optische Kohärenztomographie invasive diagnostische Methoden, die über einen HK die Beurteilung der Koronargefäße ermöglichen und vor allem zur Beurteilung einer TVP wichtig sind (7, 9, 10). Die ISHLT empfiehlt, bei herztransplantierten Kindern alle 6-12 Monate eine Koronarangiographie durchzuführen (7). Wenn nach 3-5 Jahren keine Zeichen einer TVP vorliegen, könne das Zeitintervall auch vergrößert werden (7). Diese Zeitangaben sind jedoch nur Expertenmeinungen, d.h. Evidenzlevel C und aufgrund von mangelnden randomisierten kontrollierten Studien und geringen Patientenzahlen nicht durch belastbare Daten bewiesen (7). Der Einsatz von Koronarangiographie und intravaskulärem Ultraschall variiert bei Kindern stark und besonders bei Kindern, die als Säuglinge transplantiert wurden, ist der häufige Routine-Einsatz fraglich, da sie meist

länger frei von TVP sind als Patienten, die als Jugendliche transplantiert wurden (8, 9, 16, 17).

Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung werden oft mehrere dieser Methoden kombiniert, um ein ganzheitliches Bild der Herzfunktion zu erhalten. Doch jeder HK geht auch mit Risiken einher: Beispiele dafür sind arterielle Verletzungen, Risiken der Narkose oder Sedierung, Koronarspasmus, Störung des Reizleitungssystems, Schädigung des Trikuspidalklappen-Apparates, die sehr geringe Gefahr der Myokardperforation bei einer EMB und das niedrige Risiko der Dissektion einer Koronararterie beim intravaskulären Ultraschall (4, 9, 10, 18). Insgesamt wird die invasive Diagnostik über HK als sichere Standarduntersuchung eingeschätzt, die in vielen Situationen wichtige Daten liefern kann (7, 18). Aufgrund des leicht erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos bei häufiger invasiver Diagnostik ist die Suche nach alternativen oder ergänzenden nicht-invasiven Methoden aber dennoch von äußerster Wichtigkeit (9).

1.3. **Follow-Up nach HTX: nicht-invasives Monitoring**

Da bei Kindern nach HTX ein multimodales Follow-Up erfolgen sollte, gibt es neben den invasiven Varianten auch viele nicht-invasive Untersuchungen, die bei der Beurteilung der Herzfunktion und des Allgemeinzustands des Patienten wichtig sind. Dazu gehören unter anderem die komplette körperliche Untersuchung, Medikationsprüfung, ein Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm (7). Die Echokardiographie wird besonders bei kleinen Kindern häufig verwendet, um die Frequenz der Biopsieentnahme zu verringern, kann aber auch zum Monitoring einer behandelten AS, zur Überwachung von Patienten mit wiederholten AS, als Funktionstest bei einer geplanten Schwangerschaft nach HTX oder als Routine-Untersuchung für Herztransplantierte eingesetzt werden (7). Vorteile dabei sind schnelle Verfügbarkeit, beliebig reproduzierbare Ergebnisse, geringer Personalaufwand, bewegliche Einsatzmöglichkeit, niedrige Kosten und die Durchführung ohne Narkose oder Sedierung (9). Da eine AS nicht bei allen Patienten echokardiographisch zuverlässig nachweisbar ist, müssen gegebenenfalls zusätzliche invasive Untersuchungen wie die EMB ergänzt werden (7, 9, 10).

Bei der transthorakalen Echokardiographie kann man sich anhand der Wandbewegung, Wanddicke, Größe der Ventrikel und Klappeninsuffizienzen einen Überblick über die

Gesamtfunktion des Herzens verschaffen. Außerdem kann man die systolische Funktion des linken Ventrikels (LV) anhand der Ejektionsfraktion (EF) und der Verkürzungsfraktion, die systolische Funktion des rechten Ventrikels (RV) anhand der Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) und des Fractional Area Change (FAC) darstellen (19). Die diastolische Funktion kann mithilfe des Gewebe-Dopplers (Tissue-Doppler-Imaging; TDI) genauer bestimmt werden (19). Abhängig von Patienten, Untersucher und Ziel der Echokardiographie können noch weitere Messwerte wie die Planimetrie, das aortale Velocity-Time-Integral oder die pulmonale Akzelerationszeit erfasst werden.

Neben der traditionellen Echokardiographie gibt es die Möglichkeit, über ein 3D-Echokardiogramm beispielsweise die Volumina der Ventrikel und die EF darzustellen (9, 10, 19). Eine TVP kann zusätzlich zur invasiven Diagnostik über die Stress-Echokardiographie beobachtet werden, die in verschiedenen Studien einen hohen negativen prädiktiven Wert gezeigt hat, sodass ein negatives Ergebnis das Vorliegen einer TVP eher ausschließt, wobei es bisher nur wenige Daten zur Anwendung bei Kindern gibt (9, 10, 20, 21).

Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) kann wertvolle reproduzierbare Informationen über den Transplantatstatus liefern, denn dabei können die Herzvolumina vermessen und das Gewebe, bzw. Veränderungen im Gewebe wie Ödeme oder Fibrose beurteilt werden (9, 10). Besonders das Volumen des RV lässt sich durch die MRT besser darstellen als durch zweidimensionale echokardiographische Methoden, was an der geometrischen Komplexität des RV liegt (10, 19, 22). Als Routineuntersuchung zur Abstoßungskontrolle wird die MRT von der ISHLT jedoch nicht empfohlen (7).

1.4. Rechtsventrikuläre Funktion

Ursprünglich wurde die Herzfunktion vor allem anhand der linksventrikulären Parameter beurteilt, mittlerweile hat jedoch auch die RV Funktion an Bedeutung gewonnen (22). Heute ist das Assessment des RV ein fester Bestandteil der echokardiographischen Untersuchung bei Kindern und Erwachsenen, wie sie von der American Society of Echocardiography empfohlen wird (19, 23). Die Einschätzung der RV Funktion ist nicht nur nach HTX wichtig, sondern kann auch bei pulmonaler Hypertonie (PHT), kongenitalen Herzerkrankungen und Kardiomyopathien bedeutsame Informationen liefern (22).

Bei Erwachsenen konnte die RV Ejektionsfraktion (RV EF) sowohl bei der PHT, als auch bei der moderaten chronischen Herzinsuffizienz als Prädiktor für das Outcome bzw. für das Überleben identifiziert werden (24, 25). Außerdem konnte eine Korrelation zwischen RV Funktion und dem 2-Jahres-Outcome nach Herzoperationen gezeigt werden (26). Bei Herztransplantierten trägt eine RV Dysfunktion zu früher Morbidität und Mortalität bei und muss deshalb kontrolliert werden (27). Auch in den Guidelines der ISHLT wird die RV-Dysfunktion oder -Insuffizienz als schwerwiegende Komplikation nach HTX beschrieben, bei der eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden sollte (7).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass RV Parameter nach HTX deutlich verringert sind (27–33). Im ersten Jahr nach HTX konnten besonders anfangs deutlich verminderte TDI-Geschwindigkeiten als Messwerte der LV und RV Funktion bei Kindern und Erwachsenen nachgewiesen werden, die sich im Laufe des Jahres wieder verbesserten (28, 29). Auch die Beurteilung anhand von FAC, Tei-Index, Tricuspid Annular Velocity, TAPSE und Speckle Tracking zeigte im ersten Jahr nach HTX deutlich verringerte Werte, die mit der Zeit wieder anstiegen (27, 30). Harrington et al. konnten bei Kindern sehr früh nach HTX ebenfalls stark abnormale Werte von TAPSE, FAC und Tei-Index nachweisen (31). Über die Normalisierung der Werte wird unterschiedlich berichtet, aber die meisten Studien geben an, dass RV Parameter und darunter besonders longitudinale Werte wie z.B. die TAPSE auch ein Jahr nach HTX noch abnormal waren (27–29). Die Messwerte des Speckle Trackings normalisierten sich ein Jahr post-HTX, die Studie hatte jedoch nur eine geringe Anzahl an Teilnehmern (30).

Auch in Long-Term-Studien war zu erkennen, dass die RV Funktion bei Patienten nach HTX im Vergleich zu gesunden Probanden vermindert war (32–34). Die untersuchten herztransplantierten Kinder wiesen im TDI abnormale Ergebnisse auf, obwohl sie frei von akuter AS waren (32). Unter den Erwachsenen konnte auch bei stabilen HTX Patienten über TDI, TAPSE und FAC eine verringerte RV Funktion gemessen werden (33).

Eine derartige Verringerung der RV Parameter wurde ebenfalls bei Patienten nach kardialer Operation beobachtet, obwohl die globale Herzfunktion nicht gleichermaßen vermindert war (35, 36). Des Weiteren wurde festgestellt, dass sich das Kontraktilitätsmuster nach einer Herzoperation verändert, sodass longitudinale Verkürzung, die normalerweise ca. 80% der globalen Funktion ausmacht, einen kleineren Teil und transversale Verkürzung einen größeren Anteil zur Kontraktion beitragen (35). Das könnte beispielsweise eine Veränderung der longitudinalen RV Messwerte direkt

nach HTX erklären (27). Geometrische Änderungen der Kontraktion könnten auch der langfristigen Minderung der RV Parameter zugrunde liegen (37).

Sowohl Harrington et al., als auch Ingvarsson et al. schlugen aufgrund dieser verminderten Werte bei teilweise stabilen Patienten nach HTX vor, eigene Referenzwerte für die Gruppe der Herztransplantierten zu bilden, um damit eine bessere Einschätzung der RV Funktion zu ermöglichen (27, 31, 33). Zusätzlich dazu fanden Streeter et al. heraus, dass LV EF und RV EF nach mehr als einem Jahr bis zu 16 Jahren post-HTX stabil bleiben und vor allem Veränderungen dieser Werte eine dringende klinische Evaluation bedingen (38).

Die Geometrie des rechten Ventrikels ist komplexer als die des LV, weil er je nach Ansicht dreieckig oder halbmondförmig erscheint, grobe Trabekulierung aufweist und sich an den LV anpasst, da dieser höhere Drücke erreicht (22). Diese Komplexität und die Lage direkt hinter dem Sternum machen es schwieriger, den RV im Ganzen echokardiographisch zu beurteilen (10, 22, 28). Deshalb gibt es verschiedene Parameter, um die RV Funktion zu bewerten. Die 2D RV EF nach Simpson, die in der MRT bestimmte RV EF und der FAC sind globale volumenbasierte Werte, die dementsprechend von der Ventrikelfüllung und der Nachlast abhängig sind (19, 22, 23). Weitere Messwerte der RV Funktion sind beispielsweise der Tei-Index, der longitudinale Parameter TAPSE und TDI Geschwindigkeiten (19, 22, 23).

1.5. TAPSE als nicht-invasiver Parameter der RV Funktion

Die Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) ist ein bedeutender und gut etablierter echokardiographischer Parameter, um die RV Funktion zu bestimmen. Sie wurde zum ersten Mal in einer im Jahr 1984 veröffentlichten Studie genauer beschrieben, in der Kaul et al. eine enge Korrelation zwischen TAPSE und RV EF zeigen konnten (39).

Die Messung der TAPSE als Parameter der systolischen RV Funktion wird sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern von der American Society of Echocardiography empfohlen (19, 23, 40). Die TAPSE wird dabei aus dem apikalen Vierkammerblick im M-Mode erfasst: Der Cursor wird durch den lateralen Rand des Trikuspidalklappenrings gelegt, wobei die Achse entlang der longitudinalen Bewegungsrichtung des RV verlaufen sollte (Abbildung 1) (19, 23, 40). Damit kann die longitudinale Bewegung des

Trikuspidalklappenrings während der Systole aufgezeichnet und anschließend vermessen werden (19, 23, 40) .

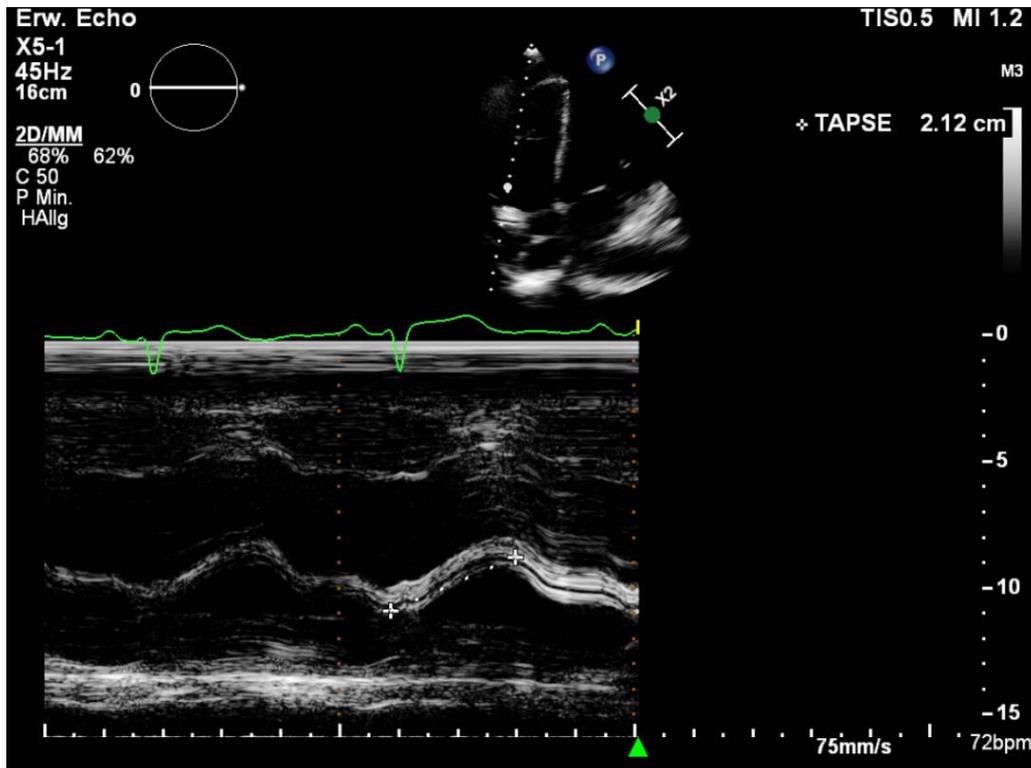


Abbildung 1: TAPSE-Messung im M-Mode im apikalen Vierkammerblick

Nach Lang et al. deutet ein Wert von weniger als 17mm bei Erwachsenen auf eine RV Dysfunktion hin und gilt als abnormal (40). Für gesunde Kinder haben Koestenberger et al. und Núñez-Gil et al. Referenzwerttabellen nach Alter erstellt, da sich die TAPSE während der kindlichen Entwicklung der Größenzunahme des Herzens stark verändert (41, 42) .

Vorteile der TAPSE sind die einfache und schnelle Durchführung, die auch am Krankenbett stattfinden kann, die gute Reproduzierbarkeit, die geringere Abhängigkeit von optimaler Bildqualität und die gute Korrelation mit der RV EF (19, 23, 40, 41). Des Weiteren ist die TAPSE von der geometrischen Komplexität des RV unabhängig und kann auch bei hoher Herzfrequenz noch erfasst werden, wobei letzteres vor allem bei der Untersuchung von Kindern und Säuglingen vorteilhaft ist (22, 43). Nachteile sind, dass die TAPSE von der Ventrikelfüllung, bzw. der Nachlast beeinflusst wird und winkelabhängig ist (19, 23, 40). Außerdem wird bei der Messung nur ein Segment des Myokards erfasst, sodass die TAPSE evtl. nicht immer die Funktion des kompletten RV widerspiegeln kann (23, 40).

Obwohl die TAPSE nur die longitudinale Verkürzung des RV darstellt, konnte gezeigt werden, dass sie mit der RV EF nach Simpson, mit der RV EF der Radionuklid-Ventrikulographie und mit dem RV FAC der 2D-Echokardiographie korreliert (39, 40, 44). Schon 1984 erkannten Kaul et al. einen Zusammenhang zwischen der TAPSE und der über Radionuklid-Ventrikulographie bestimmten RV EF (39). Miller et al. bestimmten später eine Korrelation zwischen der TAPSE und der RV EF nach Simpson, wobei die TAPSE <15mm eine hohe Spezifität in der Erfassung einer abnormalen systolischen RV Funktion aufwies (44). Bei Patienten nach HTX konnten Doutreleau et al. einen starken Zusammenhang zwischen TAPSE und RV FAC zeigen (45). In der Studie von Simsek et al. konnte bei Herztransplantierten jedoch keine Korrelation zwischen TAPSE und im MRT bestimmter RV EF bestätigt werden (46).

Die TAPSE kann bei verschiedenen Erkrankungen wertvolle prognostische Informationen liefern und wird teilweise auch als Verlaufsparemeter eingesetzt: dazu gehören die akute Lungenembolie, der Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz, die dilatative Kardiomyopathie, die Fallot-Tetralogie, die systemische Sklerose und die PHT (43, 47–60).

Bei der akuten Lungenembolie konnte eine verringerte TAPSE bei abnormaler RV Funktion und eine Korrelation der TAPSE mit Surrogatmarkern für Morbidität und Mortalität gezeigt werden (48).

Bei Erwachsenen konnte die TAPSE bei akutem inferiorem Myokardinfarkt die RV Funktion gut darstellen und war signifikant erniedrigt (47). Nach Damy et al. erwies sich die TAPSE bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz als unabhängiger Prädiktor für das Outcome (49). Bei Gupta et al. konnte die TAPSE bei Herzinsuffizienz-Patienten eine LV Dyssynchronität vorhersagen (50). Eine verringerte TAPSE und damit verminderte RV Funktion gingen bei Herzinsuffizienz mit erhöhtem kardialen Risiko und erhöhter Mortalität einher (51, 52). Die TAPSE kann neben der NYHA-Klassifikation wichtige prognostische Informationen für Herzinsuffizienz-Patienten liefern (53).

Kinder mit dilatativer Kardiomyopathie wiesen häufig eine systolische RV Dysfunktion mit verminderter TAPSE auf (54). Moderate und schwere RV Dysfunktionen waren mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert (54).

Bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Fallot-Tetralogie korrelierte die TAPSE mit der RV EF und dem RV enddiastolischen Volumen (55, 56).

Auch bei der systemischen Sklerose wird die TAPSE bei der echokardiographischen Routine-Kontrolle der RV Funktion verwendet (57). Bei einer mit systemischer Sklerose assoziierten PHT ist die TAPSE sogar ein Prädiktor für das Überleben der Patienten (58).

Die TAPSE hat sich mittlerweile als Routine-Verlaufsparmeter zur Beurteilung der RV Funktion im Follow-Up der PHT etabliert (43). Es konnte eine positive Korrelation der TAPSE zur RV EF und eine negative Korrelation zum RV enddiastolischen Volumen nachgewiesen werden (56). Außerdem kann die TAPSE wertvolle prognostische Informationen für den weiteren Verlauf und das Outcome bei PHT liefern (59, 60).

Bei Herztransplantierten konnten sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen früh nach HTX stark abnormale Messwerte der TAPSE nachgewiesen werden (27, 31, 61). Diese verbesserten sich oft innerhalb des ersten Jahres, waren jedoch ein Jahr post-HTX im Vergleich zu Kontrollen meist immer noch verringert (27, 61, 62). Bei erwachsenen Patienten nach HTX konnten trotz eines klinisch stabilen Allgemeinzustandes auch langfristig verminderte TAPSE-Werte nachgewiesen werden (33). Auch bei Kindern konnte man im langfristigen Verlauf nach HTX signifikant erniedrigte TAPSE-Werte im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (63).

Akute zelluläre AS hatten einen negativen Einfluss auf die Regeneration der TAPSE im ersten Jahr nach HTX und auch bei Herztransplantierten mit wiederholten AS konnte eine verringerte TAPSE gemessen werden (62, 64).

Da die Werte der TAPSE sich nach HTX schon mehrfach abnormal gezeigt haben, schlagen einige Autoren vor, bei der Patientengruppe der Herztransplantierten eigene Referenzwerte zu ermitteln und anzuwenden, um die RV Funktion besser einschätzen zu können (27, 31, 33).

1.6. Fragestellung

Basierend auf diesen Vorkenntnissen stellt sich die Frage, ob die TAPSE trotz eventuell verminderter Messwerte im Vergleich zu Kontrollen als Verlaufsparmeter nach HTX dienen kann. Welchen prognostischen Wert hat sie? Und wie hängt sie insbesondere mit invasiven Parametern zur Messung der RV Funktion zusammen? Gibt es Korrelationen zwischen der TAPSE und Komplikationen, wie AS oder einer TVP?

In dieser Studie sollen deshalb folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Wie verhält sich die TAPSE nach pädiatrischer HTX im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten?
- Verändert sich die TAPSE mit zunehmendem Abstand zur HTX?
- Besteht eine Korrelation zwischen der TAPSE und dem mPAP?
- Besteht eine Korrelation zwischen der TAPSE und rechtsventrikulären Drücken im HK (RAP, RVSP, RVEDP)?
- Wird die TAPSE von aktuellen oder abgelaufenen AS beeinflusst?
- Wird die TAPSE von einer TVP beeinflusst?
- Welche weiteren Einflussfaktoren korrelieren mit der TAPSE?
- Unterscheiden sich die Korrelationen in verschiedenen Altersgruppen?
- Verändern sich die Korrelationen mit zunehmendem Abstand zur HTX?

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign

Die Beobachtungsstudie *´Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer Herztransplantation im Vergleich zu invasiven diagnostischen Parametern´* ist eine retrospektive Analyse der Herzkatheterparameter sowie der echokardiographischen Parameter herztransplantierte Patienten der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern, bei denen zwischen dem 01.01.2018 und 31.12.2019 eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Die Daten wurden aus der Krankenakte, den Herzkatheterbefunden, sowie den echokardiographischen Untersuchungen gesammelt und anonymisiert dokumentiert.

Die Datenerfassung erfolgte vom 01.01.2020 bis zum 31.08.2020. Danach wurden die Daten vom 01.09.2020 bis zum 01.09.2022 erschlossen und statistisch ausgewertet.

Zur Reduktion der möglichen untersucherabhängigen Schwankungen des empfindlichen Messparameters TAPSE wurde dieser Wert anhand der bereits erhobenen echokardiographischen Untersuchungsdateien von zwei Personen jeweils separat am Computer nachgemessen und dokumentiert.

Zur Beurteilung der zusätzlichen Einflussfaktoren der TAPSE wurden beispielsweise Biopsiebefunde, klinische Zeichen von AS, Laborwerte, sowie allgemeine Daten der Patienten aus den Akten miterfasst.

Die Gesamtheit der Datenerfassung wird in *2.4 Datensammlung, Parameter* dargestellt und genauer erläutert.

2.2. Ethikantrag

Der Ethikantrag zur retrospektiven Studie *´Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer Herztransplantation im Vergleich zu invasiven diagnostischen Parametern´* wurde der Ethikkommission der LMU München im November 2019 vorgelegt und am 09.12.2019 vom Vorsitzenden, Herrn Prof. Dr. W. Eisenmenger bewilligt (siehe H. *Anhang*). Aufgrund des anonymisierten retrospektiven

Studiendesigns entschied die Ethikkommission, dass keine informierte Zustimmung der Patienten zur Datenerhebung notwendig war.

2.3. Patienten

2.3.1. Patientenkollektiv, Ein-/Ausschlusskriterien

In die Studienpopulation wurden alle herztransplantierten Patienten der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern eingeschlossen, bei denen zwischen dem 01.01.2018 und dem 31.12.2019 ein HK mit Messung rechtsventrikulärer Parameter stattgefunden hatte. Dieser HK konnte entweder als Teil der Follow-Up-Diagnostik oder bei Verdacht auf AS, bzw. bei klinisch instabilen Patienten durchgeführt worden sein. Zusätzlich musste in einem Zeitraum von höchstens 4 Tagen vor oder nach dem HK eine echokardiographische Untersuchung mit Messung der TAPSE erfolgt sein.

Einschlusskriterien:

- HK-Untersuchung im Zeitraum vom 01.01.2018 bis einschließlich 31.12.2019
- Messung rechtsventrikulärer Parameter und des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) im HK
- Echokardiographische Untersuchung im Zeitraum von maximal 4 Tagen vor oder nach dem HK mit reproduzierbarer Messung der TAPSE

Ausschlusskriterien:

- Keine Messung des mPAP im HK
- Keine echokardiographische Untersuchung in einem Zeitraum von maximal 4 Tagen vor oder nach dem HK
- Keine Messung der TAPSE in der Echokardiographie
- Schlechte Qualität der TAPSE in der Echokardiographie, sodass keine Nachmessung der TAPSE möglich war

Vier Patienten (n=4) mussten aufgrund dieser Kriterien aus der Studie ausgeschlossen werden.

In dem definierten Zeitraum von 2018/2019 erfolgten bei fünf Patienten zwei HK-Untersuchungen, da sowohl Follow-Up-Untersuchungen als auch Untersuchungen bei Verdacht auf AS eingeschlossen wurden.

Letztendlich konnten somit 52 Patienten mit 57 unabhängigen Messungen in die Studie eingeschlossen werden.

2.3.2. Datenmanagement und Datenschutz

Bei dieser Studie wurden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Die erhobenen persönlichen Daten und Befunde der Patienten wurden anonymisiert gespeichert, sodass kein Rückschluss auf die Patienten möglich ist und weder Namen noch Initialen oder Geburtsdaten im Verschlüsselungscode erscheinen.

Die Originaldaten werden 10 Jahre in einem abschließbaren Schrank aufbewahrt. Die elektronischen Daten werden 10 Jahre auf einem zugangsgeschützten Datenserver der Klinik gespeichert.

2.4. **Datensammlung, Parameter**

Die Datensammlung fand anhand eines detaillierten Datenblattes statt, auf dem alle zu dokumentierenden Parameter stichpunktartig aufgelistet sind (siehe H. *Anhang 3.Datenblatt*). Zur strukturierten Erfassung und Auswertung wurden die ermittelten Daten anschließend anonymisiert in eine Excel®-Tabelle übertragen.

Im Folgenden wird genauer erläutert, welche Daten aus der Krankenakte, den Herzkatheterbefunden, sowie den echokardiographischen Untersuchungen erhoben wurden.

2.4.1. Allgemeine Patientendaten

Zuerst wurden allgemeine Patientendaten gesammelt, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik zum HK erfasst wurden. Dabei wurde das Alter der Patienten in Jahren, das Geschlecht, die Größe in cm und das Gewicht in kg dokumentiert. Um das Gewicht ins Verhältnis zur Körpergröße zu setzen, wurde anschließend der Body-Mass-Index (BMI oder auch Körpermassenindex) berechnet. Dieser ist definiert als der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2) (65). Zusätzlich wurde dabei festgehalten, ob die Patienten zu dem Zeitpunkt adipös waren oder nicht. Als adipös galten Erwachsene (ab 18 Jahren) nach der entsprechenden AWMF-S3-Leitlinie ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (65) und Kinder ab einem BMI über der 97. Perzentile (66). Die jeweilige Perzentile wurde anhand von Referenzwerten von K. Kromeyer-Hauschild et al. 2001 ermittelt, die auch in der aktuellen Leitlinie zitiert werden (66, 67).

2.4.2. Komorbiditäten

Als nächstes wurden die Komorbiditäten beurteilt, die bei Aufnahme ins Klinikum bestanden. Beurteilt wurde das Vorkommen einer arteriellen Hypertonie (aHT), PHT, eines Diabetes mellitus (DM), einer Hyperlipidämie, einer Niereninsuffizienz, einer Post-Transplant-Lymphoproliferative-Disorder (PTLD) und einer Myopathie.

Eine aHT wurde als solche gesehen, wenn sie als Diagnose im Aufnahme-Bericht zu finden war, wobei bei Kindern von 0 bis 15 Jahren ein arterieller Blutdruck ≥ 95 . Perzentile (68) und bei Patienten ab 16 Jahren ein systolischer Druck $\geq 140 \text{ mmHg}$ und/oder ein diastolischer Druck $\geq 90 \text{ mmHg}$ (69) eine aHT definierte. Wenn keine aHT als Diagnose dokumentiert war, aber eine Medikation einer aHT bestand, wurde sie in dieser Studie ebenfalls als vorhanden gewertet.

Eine PHT wurde verzeichnet, wenn sie als Diagnose im zum Zeitpunkt des HK aktuellen Arztbrief beschrieben war.

Ein DM bzw. eine diabetogene Stoffwechsellage wurde dokumentiert, wenn ein DM als Diagnose im Arztbrief zum Zeitpunkt des HK erfasst war oder bei Aufnahme zum HK eine Medikation einer diabetogenen Stoffwechsellage oder eines DM zu erkennen war. Eine solche Medikation bestand, wenn entweder ein Insulinpräparat oder Metformin langfristig eingenommen wurden.

Eine Hyperlipidämie wurde festgehalten, wenn sie als Diagnose im Arztbrief des HK-Aufenthalts zu finden war. Zusätzlich wurden hier die aktuellen Laborwerte der Serumlipide (Triglyceride und Gesamtcholesterin) gesammelt. Diese sind unter *2.4.10 Laborwerte und immunologische Untersuchung* genauer beschrieben.

Bei der Niereninsuffizienz wurden nur chronische oder rezidivierende Formen berücksichtigt. Diese mussten als Diagnose im Arztbrief zum Zeitpunkt des HK erfasst sein.

Eine PTLD wurde dokumentiert, wenn sie als Diagnose im Arztbrief des HK-Aufenthalts beschrieben war. Zusätzlich wurde eingetragen, in welchem Jahr die PTLD das erste Mal diagnostiziert worden war und ob bei Aufnahme zum HK eine Therapie der PTLD bestand oder nicht.

Als letzte Komorbidität wurde das Vorkommen einer Myopathie bewertet. Diese musste als Diagnose im Arztbrief zum Zeitpunkt des HK zu finden sein.

2.4.3. Medikation

Des Weiteren wurde die regelmäßige Einnahme von Medikamenten beurteilt.

Die erfassten Medikamentengruppen waren Immunsuppressiva, Antihypertensiva, Statine, Anti-Diabetika, Diuretika, PHT-Medikation und Antikoagulantien.

In der Gruppe der Immunsuppressiva wurde die Einnahme von den Vertretern Tacrolimus, Cyclosporin, Everolimus, Mycophenolsäure, Azathioprin und Prednisolon jeweils einzeln dokumentiert. Die restlichen Medikamentengruppen wurden bei der Analyse nicht weiter unterteilt.

2.4.4. Herztransplantationsdaten

Bei den Herztransplantationsdaten wurden das Datum der HTX, die Zeit seit der HTX und das Alter bei HTX in Jahren erfasst. Zusätzlich wurde die Ursache der HTX eingetragen, wobei diese in folgende Kategorien eingeteilt wurde: dilatative Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie, angeborenes Vitium und sonstige. Die letzte Gruppe sollte seltene Ursachen einer HTX zusammenfassen und beinhaltete beispielsweise die Re-

HTX, das Kawasaki-Syndrom, den intrauterinen Herzinfarkt und die arrhythmogene oder ischämische Kardiomyopathie.

2.4.5. Spenderkriterien

Anschließend wurden Informationen zu den Spenderkriterien gesammelt. Hier wurde das Alter in Jahren, die Größe in cm und das Geschlecht dokumentiert. Außerdem wurde beurteilt, ob der Spender adipös war. Als adipös galten Erwachsene (ab 18 Jahren) nach der entsprechenden AWMF-S3-Leitlinie ab einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (65) und Kinder ab einem BMI über der 97. Perzentile (66). Die jeweilige Perzentile wurde anhand von Referenzwerten von K. Kromeyer-Hauschild et al. 2001 ermittelt, die auch in der aktuellen Leitlinie zitiert werden (66, 67). Als letztes wurde bei den Spenderkriterien bewertet, ob zwischen Spender und Empfänger ein HLA-Mismatch bestand.

2.4.6. Komplikationen und Verlaufsdaten

Um den **Verlauf** seit der HTX und den Zustand des transplantierten Herzens zu beurteilen, wurden unterschiedliche Komplikationen erfasst. Um auch alle akuten oder neu aufgetretenen Zustandsverschlechterungen, bzw. -veränderungen zu berücksichtigen, wurden alle Komplikationen zwischen der letzten HTX und der Entlassung aus der Klinik nach dem HK dokumentiert. Genauer beurteilt wurden Infektionen, Reanimationereignisse, akute kardiale ischämische Ereignisse, Stents in Koronargefäßen, Schrittmacher-Implantationen, Transplantatvaskulopathie und Abstoßungsereignisse.

Bei den **Infektionen** wurden nur Cytomegalievirus- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen gewertet, die schwer genug waren, um als Diagnose im Arztbrief des Aufenthalts zum HK erwähnt zu werden, wobei hier jeweils die letzte durchlaufene Infektion vor dem HK entscheidend war. Anschließend wurde die gesamte Anzahl an Cytomegalievirus- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen zwischen der letzten HTX und dem HK-Aufenthalt ermittelt.

Als nächstes wurde beurteilt, ob seit der letzten HTX mindestens ein **Reanimationereignis** stattgefunden hatte. Auch hier wurde zusätzlich die Anzahl aller

Reanimationsereignisse zwischen der letzten HTX und der Entlassung nach dem HK notiert, wobei diese im Arztbrief des Klinikaufenthalts dokumentiert sein mussten.

Das Vorkommen von **akuten kardialen ischämischen Ereignissen** wurde ebenfalls bewertet und die Anzahl aller akuter kardialer ischämischer Ereignisse vermerkt, die zwischen der letzten HTX und der Entlassung nach dem HK aufgetreten waren und im aktuellen Arztbrief des HK-Aufenthalts beschrieben wurden.

Bei den **Stents** in Koronargefäßen wurde das generelle Vorkommen und die Anzahl aller vorhandenen Stents in Koronarien zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem HK-Aufenthalt erhoben.

Weiterhin wurde dokumentiert, ob dem Patienten zwischen der letzten HTX und der Entlassung nach dem HK-Aufenthalt ein **Schrittmacher** implantiert worden war. Das musste im Arztbrief des Klinikaufenthalts zum HK beschrieben sein. Die Zeit zwischen der ersten Schrittmacherimplantation nach der HTX und dem HK wurde einer der folgenden Gruppen zugeordnet: kein Schrittmacher, erste Schrittmacherimplantation vor weniger als einem Jahr, vor 1-5 Jahren, vor 5-10 Jahren oder vor über 10 Jahren.

Sobald im Arztbrief des Aufenthalts zum HK eine **Transplantatvaskulopathie (TVP)** beschrieben wurde, die zwischen der letzten HTX und der Entlassung nach der Herzkatheteruntersuchung aufgetreten war, wurde diese als vorhanden eingetragen. Zusätzlich wurde der Grad der TVP nach zwei verschiedenen Klassifikationen genauer eingeteilt, wobei immer der schwerste Grad, der aus den Akten ermittelt werden konnte, ausschlaggebend war. Bei der Klassifikation nach Stanford wurde die TVP in folgende Gruppen unterteilt: keine TVP „0“, minimale TVP (Class I) „1“, milde TVP (Class II) „2“, moderate TVP (Class III) „3“, schwere TVP (Class IV) „4“, Grad nicht definiert „5“ (Tabelle 1) (70, 71). Die Klassifikation nach Stanford musste im Arztbrief des HK-Aufenthalts entsprechend dokumentiert sein.

Tabelle 1: Stanford-Klassifikation der Transplantatvaskulopathie

Anmerkungen: 1992 veröffentlichte Klassifikation der Transplantatvaskulopathie mittels intravaskulärem Ultraschall bei Herztransplantierten

Quelle: In Anlehnung an St.Goar et al., Circulation 1992, Volume 85, Issue 3, 979–87 (71)

	Klasse			
	I	II	III	IV
Schweregrad	Minimal	Mild	Moderat	Schwer
Intimadicke	<0,3 mm <180°	<0,3 mm >180°	0,3 – 0,5 mm oder >0,5 mm, <180°	>1,0 mm oder >0,5 mm, >180°

Nach der ISHLT-Klassifikation wurde die TVP folgendermaßen untergliedert: CAV0 - keine TVP, CAV1 - milde TVP, CAV2 - moderate TVP, CAV3 - schwere TVP, Grad nicht definiert (Tabelle 2) (72). Die Einteilung nach ISHLT erfolgte durch die erneute Beurteilung der Angiographie durch einen erfahrenen Untersucher.

Tabelle 2: ISHLT-Klassifikation der Transplantatvaskulopathie

Anmerkungen: 2010 von der ISHLT veröffentlichte Klassifikations-Nomenklatur der Transplantatvaskulopathie

Abkürzungen: CAV, cardiac allograft vasculopathy; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Quelle: In Anlehnung an Mehra et al., The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 29, Issue 7 (July 2010), Seiten 717-727 (72)

Empfohlene Nomenklatur für die Transplantatvaskulopathie

ISHLT CAV0 (nicht signifikant): keine nachweisbare angiographische Läsion

ISHLT CAV1 (Mild): angiographische Läsion der linken Koronararterie (LCA) <50%; primäre Gefäße mit maximaler Läsion von <70%, oder Abgangsstenosen <70% (einschließlich diffuser Verengung) ohne Transplantatdysfunktion

ISHLT CAV2 (Moderat): angiographische Läsion der LCA <50%; maximal ein primäres Gefäß mit einer Stenose von ≥70%, oder isolierte Abgangsstenosen ≥70% in 2 Systemen, ohne Transplantatdysfunktion

ISHLT CAV3 (Schwer): angiographische Läsion der LCA ≥50%, oder mindestens zwei primäre Gefäße mit einer Stenose von ≥70%, oder isolierte Abgangsstenosen ≥70% in allen 3 Systemen; oder ISHLT CAV1 oder CAV2 mit Transplantatdysfunktion (LVEF ≤45% mit Wandbewegungsstörungen) oder Nachweis einer signifikanten restriktiven Physiologie

Zudem wurde jegliche Art der **Abstoßungsreaktion** zwischen der letzten HTX und der Entlassung nach dem HK festgehalten. Falls eine AS stattgefunden hatte, wurde

zusätzlich beschrieben, ob diese akut war. Als nächstes wurde die Zeit zwischen der letzten AS und dem HK einer der folgenden Gruppen zugeteilt: keine AS, letzte AS vor <1 Jahr, vor 1-5 Jahren, vor 5-10 Jahren oder vor >10 Jahren. Um die Art der AS genauer zu beschreiben, wurde die Anzahl der zellulären AS und deren Grad nach ISHLT-Guidelines dokumentiert. Die ISHLT-Klassifikation wies folgende Kategorien auf: Grad 0R – keine akute AS; Grad 1R – akute, milde, Low-Grade-AS; Grad 2R – akute, moderate, Intermediate-Grade-AS; Grad 3R – akute, schwere, High-Grade-AS (Tabelle 3) (73).

Tabelle 3: ISHLT-Klassifikation der akuten zellulären Abstoßung

Anmerkungen: 2004 von der ISHLT überarbeitete Klassifikation der akuten kardialen zellulären Abstoßung

Quelle: In Anlehnung an Stewart et al., The Journal of Heart and Lung Transplantation, Volume 24, Issue 11, Seiten 1710-1720 (73)

standardisierte Klassifizierung der Myokardbiopsie: akute zelluläre Abstoßung

Grad 0R: keine Abstoßung

Grad 1R: interstitielle ± perivaskuläre Infiltrate; maximal ein Fokus mit Myozytenschaden

Grad 2R: Zwei oder mehr Foci mit Infiltrat und assoziiertem Myozytenschaden

Grad 3R: Diffuse Infiltrate mit multifokalem Myozytenschaden ± Ödem ± Hämorrhagie ± Vaskulitis

Um die Schwere besser beurteilen zu können, wurde in dieser Studie der Grad der zellulären AS abhängig von der Häufigkeit in folgende Untergruppen eingeteilt: keine AS (Grad 0R nach ISHLT-Guidelines); ≤3 milde AS (Grad 1R); >3 milde AS (Grad 1R) oder maximal eine moderate bis schwere AS (Grad 2R bis 3R); >1 moderate bis schwere AS (Grad 2R bis 3R); Grad nicht definiert. Zuletzt wurde die Anzahl der humoralen AS zwischen der HTX und der Entlassung nach dem HK ermittelt. Alle Informationen zur AS mussten im Arztbrief des HK-Aufenthalts entsprechend vermerkt sein.

2.4.7. Herzkatheter-Daten, Biopsie-Ergebnisse

Die HK-Daten wurden aus dem Arztbrief des HK-Aufenthalts und aus der Dokumentation des HK ermittelt, d.h. aus Befund, Bildern und Druckkurven der HK-Untersuchung. Hier wurden verschiedene Drücke, der Cardiac Index und das Herzzeitvolumen dokumentiert.

Der Druck der Vena cava superior (SVC), Vena cava inferior (IVC), des rechten Atriums (right atrial pressure: RAP), sowie der ZVD, der mPAP und der systolische und enddiastolische Druck des rechten und linken Ventrikels wurden in mmHg dokumentiert. Als Parameter zur Beurteilung der Herzleistung wurden das Herzzeitvolumen in l/min und der CI, also der Quotient aus Herzminutenvolumen und Körperoberfläche, in l/min/m² dokumentiert.

Zu den Biopsien, die beim HK entnommen wurden, wurde immer das Ergebnis der histologischen Untersuchung aus dem Labor des Universitätsklinikums Tübingen verwendet. Aus dem Bericht wurden die Informationen zum aktuellen Abstoßungsgrad und dem Vorhandensein einer TVP verwendet. Der Abstoßungsgrad wurde nach der ISHLT-Klassifikation in folgende Kategorien unterteilt: Grad 0R – keine akute AS; Grad 1R – akute, milde, Low-Grade-AS; Grad 2R – akute, moderate, Intermediate-Grade-AS; Grad 3R – akute, schwere, High-Grade-AS (73). Zusätzlich wurden humorale AS dokumentiert.

2.4.8. Echokardiographie und TAPSE

Die echokardiographische Messung der TAPSE musste innerhalb von maximal 4 Tagen vor oder nach dem Herzkatheter erfolgt sein, wobei wenn möglich Untersuchungsdaten mit maximal 48 Stunden Abstand zum HK verwendet wurden.

Da bei dieser einen Echokardiographie teilweise nicht alle restlichen für die Studie relevanten Parameter erfasst wurden, wurde zur Vervollständigung der fehlenden Werte eine zweite echokardiographische Untersuchung innerhalb von maximal vier Monaten vor oder nach dem HK hinzugezogen. Alle Werte wurden aus dem Arztbrief zum HK-Aufenthalt oder aus der Dokumentation der Echokardiographie, d.h. aus dem schriftlichen Befund und den gespeicherten Untersuchungsbildern, bestimmt.

Hier wurde im M-Mode der Wert der TAPSE in mm ermittelt, der in den Echokardiographie-Dokumenten vermerkt war. Anschließend wurde die TAPSE von Frau Michalski und Frau Dr. med. Ulrich jeweils erneut im M-Mode anhand der echokardiographischen Bilder vermessen, wobei durch Mittelung zweier Werte die Intraobserver-Variabilität minimiert wurde. Aus den drei TAPSE-Werten (von Frau Michalski, Frau Dr. med. Ulrich und dem Wert im ursprünglichen Befund) wurde anschließend der Mittelwert berechnet, um auch untersucherabhängige Schwankungen auszugleichen und die Interobserver-Variabilität zu verringern. Der TAPSE-Mittelwert wurde daraufhin mit Referenzwerten gesunder Kinder und Erwachsener verglichen und auf Normwertigkeit überprüft (40, 41). Da die TAPSE altersabhängig sehr stark variiert, wurde anhand dieser Normwerte nach Koestenberger et al. für Kinder und nach Lang et al. für Erwachsene ab 18 Jahren der jeweilige Z-Score für den TAPSE-Mittelwert berechnet (40, 41). Da der Z-Score nicht mehr altersabhängig ist, sondern nur die Abweichung von altersspezifischen Normwerten beschreibt, konnten die TAPSE Z-Scores aller Patienten miteinander verglichen werden. Die für die Berechnung verwendete Formel lautete: $z = (x - \mu) / \sigma$, wobei x der jeweilige TAPSE-Mittelwert war, μ der altersspezifische Referenz-Mittelwert und σ die altersspezifische Referenz-Standardabweichung.

Die TAPSE pro Zeit in cm/s wurde von Frau Michalski und Frau Dr. med. Ulrich ebenfalls aus den echokardiographischen Bildern erfasst. Anschließend wurde der Mittelwert aus beiden Messungen berechnet.

Die Trikuspidalklappen-Insuffizienz wurde anhand der Befunde einer der folgenden Kategorien zugeordnet: keine TI; Grad 1 - milde TI; Grad 2 - moderate TI; Grad 3 - schwere TI; Grad der TI nicht definiert (74).

Die pulmonale Akzelerationszeit wurde in ms dokumentiert. Beim TDI wurde der Wert E zu E' erfasst. Die EF des linken Ventrikels (LV) wurde nach zwei verschiedenen Methoden gemessen: EF nach Simpson und EF im M-Mode, wobei beide in Prozent angegeben wurden. Auch die Verkürzungsfraktion des LV wurde in Prozent notiert. Im Befund der Echokardiographie beschriebene Wandbewegungsstörungen wurden ebenfalls dokumentiert. Als letzter Wert der Echokardiographie wurde das aortale Velocity-Time-Integral (VTI) in cm festgehalten. Auch dieser variiert stark in verschiedenen Altersgruppen, sodass hier erneut der Z-Score anhand von Normwerten nach Pees et al. berechnet wurde (75).

2.4.9. Hämodynamik und EKG

Um einen Überblick über den Allgemeinzustand der Patienten zu erhalten, wurden die Hämodynamik und das EKG bei Aufnahme ins Klinikum genauer betrachtet. Diese Informationen mussten im Arztbrief des HK-Aufenthalts angegeben sein.

Dazu wurde bei der Hämodynamik die Herzfrequenz in 1/min, sowie der systolische und der diastolische Blutdruck in mmHg erfasst. Damit die Werte der Patienten vergleichbar waren, wurde wenn möglich immer der Blutdruck am rechten Arm dokumentiert.

Beim EKG war relevant, ob sich ein Sinusrhythmus, ein Schrittmacherrhythmus oder keiner von beiden zeigte. Außerdem wurde ermittelt, ob ein Rechtsschenkelblock (RSB) bestand: kein RSB; inkompletter RSB; kompletter RSB.

2.4.10. Laborwerte und immunologische Untersuchung

Bei den Laborwerten wurden die Werte bei Aufnahme ins Klinikum herausgesucht bzw. die Werte die am nächsten am HK-Datum lagen. Der maximale Abstand wurde auf ein Jahr vor oder nach dem HK festgelegt, da auch die selten durchgeführte immunologische Untersuchung auf donorspezifische HLA-Antikörper (HLA-AK) eingeschlossen wurde.

Um sowohl die Herz-, als auch die Leberfunktion, die z.B. durch eine Rückstauung beeinträchtigt sein könnte, zu beurteilen, wurden folgende Parameter dokumentiert: high sensitive TroponinT in ng/ml, NTproBNP in pg/ml, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase in U/l, Glutamat-Pyruvat-Transaminase in U/l und Gesamtbilirubin in mg/dl.

Zusätzlich wurden die aktuellen Laborwerte der Serumlipide zur genaueren Beschreibung der Hyperlipidämie gesammelt. Hier wurden Gesamtcholesterin in mg/dl und Triglyceride in mg/dl bestimmt.

Anschließend wurde anhand der zeitlich am nächsten am HK liegenden HLA-Antikörper-Untersuchung festgestellt, ob donorspezifische HLA-AK im Serum zu finden waren. Bei manchen Patienten waren HLA-AK zu sehen, aufgrund von fehlenden Informationen über das Spenderorgan war jedoch keine Aussage über die Donorspezifität möglich, weshalb dies separat festgehalten wurde.

2.4.11. Periphere klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

Die Funktion des rechten Herzens wurde anhand von peripheren klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz beurteilt. Diese mussten bei Aufnahme ins Klinikum dokumentiert worden sein. Die Informationen wurden aus dem Arztbrief zum HK-Aufenthalt entnommen.

Als Auswirkung eines Rückstaus in die Lunge wurde eine Tachy- oder Dyspnoe ohne zugrunde liegenden Infekt begutachtet. Als allgemeines Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wurden Ödeme genauer betrachtet, wobei die Lokalisation des Ödems nicht relevant war und auch Aszites oder Pleuraergüsse miteinbezogen wurden. Eine venöse Stauung wurde als Halsvenenstauung oder als im Ultraschall erkennbare Lebervenenstauung definiert. Dabei wurden auch schon frühe Anzeichen einer Lebervenenstauung, wie *leicht dilatierte*, *prominente* oder *betonte* Lebervenen gewertet, da davon auszugehen war, dass sich bei Kindern eine ausgeprägtere Stauung meist erst bei einer schweren Form der Rechtsherzinsuffizienz zeigen würde.

2.5. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde IBM SPSS ® (Juni 2020) für Microsoft Windows verwendet.

Alle kontinuierlichen Variablen werden im Folgenden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Kategoriale Variablen werden in absoluten Werten mit Prozentangabe dargestellt. Statistische Signifikanz wurde für P-Werte $<0,05$ definiert.

Die Normalverteilung der Variablen wurde primär anhand des Kolmogorov-Smirnof-Tests überprüft. Sekundär überprüften wir diese Ergebnisse in Histogrammen und Q-Q-Plots. In den Ergebnissen wurden alle nicht-normalverteilten Daten mit Median und Spannweite angegeben.

Mittelwerte zweier Gruppen wurden mithilfe des T-Tests bei normalverteilten Variablen und mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bei nicht-normalverteilten Variablen verglichen.

Ein Hauptziel der Studie war, herauszufinden, welche dieser zahlreichen Parameter einen Einfluss auf die TAPSE haben. Dazu wurde die schrittweise Regression mit

Rückwärtselimination angewandt (Ausschluss-Kriterium: F-Wahrscheinlichkeit $<0,10$). Mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde Multikollinearität zwischen den Variablen ermittelt. Um Störfaktoren in der Regression zu minimieren, wurden bei wechselseitigen Korrelationen zwischen Parametern nur die relevantesten Parameter ausgewählt und in die schrittweise Regression eingefügt. Um keine Variablen zu übersehen, die eine Korrelation mit TAPSE Z-Scores aufweisen könnten, wurde in Streudiagrammen optisch eine mögliche Korrelation mit TAPSE Z-Scores überprüft.

Alle Parameter, die in der schrittweisen Regression mit Rückwärtselimination einen signifikanten Einfluss auf TAPSE Z-Scores aufwiesen wurden anschließend in einem multiplen Regressionsmodell genauer dargestellt. Dieses Regressionsmodell wurde graphisch auf Multikollinearität, Homoskedastizität, bzw. Varianzhomogenität und Normalverteilung der Residuen getestet.

Um die einzelnen Variablen und deren Einfluss auf TAPSE Z-Scores deutlicher darstellen zu können, wurden für alle Parameter mit signifikanter Korrelation mit TAPSE Z-Scores lineare Regressionsmodelle und die dazugehörigen Streudiagramme erstellt.

Zusätzlich sollte auch der zeitliche Verlauf dieser Zusammenhänge und Korrelationen genauer exploriert werden. Somit wurde die Population in zwei Gruppen aufgeteilt: Zeit seit HTX <10 Jahre und Zeit seit HTX ≥ 10 Jahre. Für beide Gruppen wurden separate lineare Regressionsmodelle erstellt. Anschließend wurde eine zweite Gruppierung der Population unternommen: Zeit seit HTX <5 Jahre und Zeit seit HTX ≥ 5 Jahre. Erneut wurden für die zwei Gruppen separate lineare Regressionsmodelle berechnet.

Die rechtsventrikulären (RV) Parameter wurden zuletzt noch einmal separat betrachtet, da wechselseitige Korrelationen der HK-Parameter die Beurteilung in der schrittweisen Regression erschwert hatten. Drei zusätzliche lineare Regressionsmodelle zwischen RV Parametern und TAPSE Z-Scores wurden erstellt, um die Beziehung dieser Variablen besser darzustellen.

Da bei 5 Patienten zwei separate HK-Untersuchungen in die Studie eingeschlossen worden waren, musste getestet werden, ob dies die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Dazu wurden von jedem dieser Patienten die zweite HK-Untersuchung ausgeschlossen und anschließend eine erneute multiple Regressions-Analyse durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Population

3.1.1. Patientendaten

Insgesamt wurden 57 HK-Messungen von 52 verschiedenen Patienten in die Studie inkludiert. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen mit 52,6% weiblichen und 47,4% männlichen Teilnehmern. 50,9% der Patienten waren bei der HK-Untersuchung im Erwachsenenalter, d.h. ≥ 18 Jahre alt. Das mittlere Alter der Population lag bei 18,54 Jahren (SD: $\pm 7,88$ Jahre). Das mittlere Gewicht aller Patienten belief sich auf 52,0 kg und der Median der Größenverteilung auf 165,0 cm. Für jeden Teilnehmer wurde zusätzlich der BMI berechnet, wobei hauptsächlich die Frage nach Adipositas relevant war. Nach der in 2.4.1. *Allgemeine Patientendaten* beschriebenen Definition wies keiner der Patienten eine Adipositas auf, sodass dieser Parameter im weiteren Verlauf der Studie nicht weiterverfolgt werden konnte. Alle Patientendaten sind in Tabelle 4 noch einmal aufgelistet.

Tabelle 4: Patientendaten

Abkürzungen: BMI, Body-Mass-Index; SD, Standardabweichung

*zum Zeitpunkt des HK

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), *Clinical Transplantation*, e14710 (1)

Patientendaten	
	n (Prozentsatz) oder Mittelwert \pm SD oder Median (Spannweite)
Fallzahl	57 (100,0%)
weiblich	30 (52,6%)
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	29 (50,9%)
Alter* (Jahre)	18,54 \pm 7,88
Gewicht* (kg)	52,0 \pm 20,7
Größe* (cm)	165,0 (84,0 – 193,0)
BMI* (kg/m ²)	19,8 (12,5 – 27,1)
Adipositas	0 (0,0%)

3.1.2. Komorbiditäten

Bei Aufnahme ins Klinikum zum HK wurden die Komorbiditäten der Patienten erfasst. Die häufigste Diagnose war dabei eine arterielle Hypertonie bei 80,7% der Teilnehmer. Eine PHT konnte bei keinem der Transplantierten festgestellt werden und auch eine PTLD kam nur bei 2 Personen und damit sehr selten vor. Deswegen wurden diese zwei Parameter im weiteren Verlauf nicht tiefergehend betrachtet. Alle weiteren Komorbiditäten und deren Häufigkeit sind in Tabelle 5 genauer dargestellt.

Tabelle 5: Komorbiditäten

Abkürzungen: PTLD, Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Komorbiditäten	
	n (Prozentsatz)
Arterielle Hypertonie	46 (80,7%)
Pulmonale Hypertonie	0 (0,0%)
Diabetes mellitus	4 (7,0%)
Hyperlipidämie	17 (29,8%)
Niereninsuffizienz	16 (28,1%)
PTLD	2 (3,5%)
Myopathie	4 (7,0%)

3.1.3. Medikation

Alle Patienten nahmen zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung mindestens ein Immunsuppressivum ein. Die am häufigsten vorkommenden Vertreter waren Tacrolimus (Einnahme bei 75,4% der Patienten) und Everolimus (Einnahme bei 75,4% der Patienten). 38,6% der Teilnehmer nahmen Mycophenolat ein und nur jeweils 5,3% hatten Azathioprin, Ciclosporin oder Prednisolon verordnet bekommen. Um das kardiovaskuläre Risiko zu senken war bei 78,9% eine Medikation mit Statinen erfolgt. Antihypertensiva nahmen 87,2% der Herztransplantierten ein. Antidiabetika waren bei 7,0%, Diuretika bei 15,8% und Antikoagulantien bei 14,0% zu finden. Alle Medikationsdaten sind in Tabelle 6 noch einmal abgebildet, wobei Mehrfachangaben möglich waren.

Tabelle 6: Medikation

*Anmerkung: hier waren Mehrfachnennungen möglich

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Medikation*	
	n (Prozentsatz)
Immunsuppressiva	57 (100,0%)
Tacrolimus	43 (75,4%)
Everolimus	42 (73,7%)
Mycophenolat	22 (38,6%)
Azathioprin	3 (5,3%)
Ciclosporin	3 (5,3%)
Prednisolon	3 (5,3%)
Antihypertensiva	48 (87,2%)
Statine	45 (78,9%)
Antidiabetika	4 (7,0%)
Diuretika	9 (15,8%)
Antikoagulantien	8 (14,0%)

3.1.4. Herztransplantationsdaten

Der Median der Altersverteilung zum Zeitpunkt der HTX betrug 9,4 Jahre mit einer Spannweite von 0,04 Jahren bis 18,7 Jahre. Zum Zeitpunkt des HK betrug die mittlere Zeit seit HTX 10,17 Jahre (SD: $\pm 6,89$ Jahre), wobei die HTX bei 47,4% der Patienten ≥ 10 Jahre zurücklag. Bei 75,4% waren schon ≥ 5 Jahre seit HTX vergangen. Die HTX-Daten sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Herztransplantationsdaten

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Herztransplantationsdaten	
	n (Prozentsatz) oder Mittelwert \pm SD oder Median (Spannweite)
Alter bei HTX (Jahre)	9,4 (0,04 – 18,7)
Zeit seit HTX (Jahre)	10,17 \pm 6,89
Zeit seit HTX \geq 10 Jahre	27 (47,4%)
Zeit seit HTX \geq 5 Jahre	43 (75,4%)

Die häufigste Ursache für eine HTX war die dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit 71,9% (n=41) (siehe Abbildung 2). Danach schlossen sich das kongenitale Vitium mit 10,5% (n=6) und die restriktive Kardiomyopathie mit 8,8% (n=5) an. Bei 8,8% (n=5) fanden sich andere seltene Ursachen für die HTX. Unter der letzten Gruppe wurden Re-HTX, Kawasaki-Syndrom, intrauteriner Herzinfarkt und arrhythmogene und ischämische Kardiomyopathie zusammengefasst.

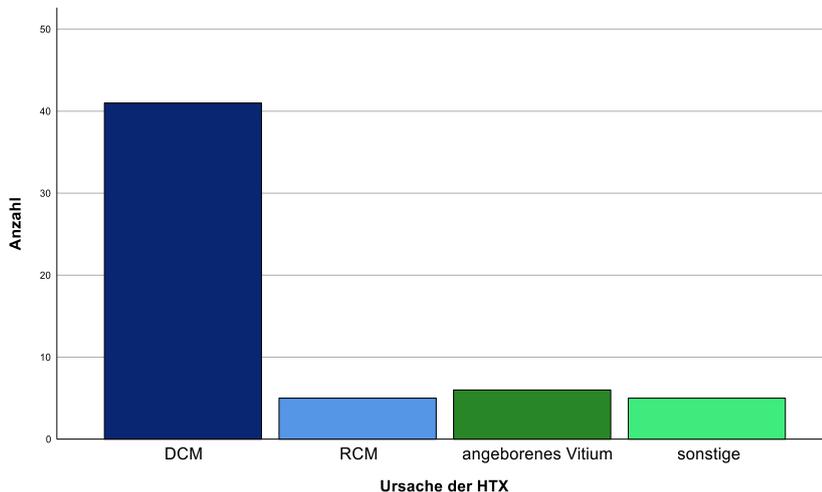


Abbildung 2: Balkendiagramm: Ursache der HTX

Abkürzungen: DCM, dilatative Kardiomyopathie; HTX, Herztransplantation; RCM restriktive Kardiomyopathie
Definition „sonstige“: Re-HTX, Kawasaki-Syndrom, intrauteriner Herzinfarkt und arrhythmogene oder ischämische Kardiomyopathie

3.1.5. Spenderkriterien

Bei 4 Patienten konnten die Spenderkriterien aufgrund fehlender Daten nicht ausreichend beurteilt werden. Diese wurden von der Analyse ausgeschlossen, wodurch sich die Fallzahl hier auf n=53 reduzierte. Etwa die Hälfte der Spender (50,9%) war weiblich. Der Median des Spenderalters betrug 12,5 Jahre und bei 4 Spendern fiel eine Adipositas auf. Nur 2 Patienten wiesen bei Transplantation ein HLA-Mismatch zum Spender auf, sodass dieser Parameter aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl in weiteren Analysen nicht genauer berücksichtigt wurde. Die Daten sind in Tabelle 8 detailliert dargestellt.

Tabelle 8: *Spenderkriterien*

Abkürzungen: HLA, human leucocyte antigen

Spenderkriterien	
	n (Prozentsatz) oder Median (Spannweite)
Alter (Jahre)	12,5 (0,08 – 52,9)
Adipositas	4 (7,5%)
weiblich	27 (50,9%)
HLA-Mismatch	2 (3,8%)

3.1.6. Komplikationen

Im Folgenden wurden alle Komplikationen zwischen der letzten HTX und der HK-Untersuchung beurteilt. Diese sind in Tabelle 9 genauer beschrieben. 4 Patienten (7,0%) hatten eine Infektion mit Cytomegalievirus oder Epstein-Barr-Virus durchlaufen. 2 Herztransplantierte (3,5%) waren im Verlauf reanimiert worden und 3 (5,3%) hatten ein akutes kardiales ischämisches Ereignis erlitten. 7 Patienten (12,3%) war mindestens ein Stent implantiert worden und ebenfalls 7 (12,3%) ein Schrittmacher. Bei allen bisher erwähnten Parametern wurden zusätzliche Daten wie der zeitliche Abstand der Komplikation zum HK erhoben. Diese Zusatzinformation diente jedoch aufgrund der geringen Fallzahl lediglich zur genaueren Beschreibung und zum besseren Verständnis der Patientenvorgeschichte und konnte nicht zur weiteren Unterteilung der Gruppen verwendet werden.

Tabelle 9: Komplikationen

Abkürzungen: CMV, Cytomegalievirus; EBV, Eppstein-Barr-Virus; TVP, Transplantatvaskulopathie

*TVP: alle Patienten, bei denen seit der letzten HTX eine TVP in der Koronarangiographie oder in der optischen Kohärenztomographie diagnostiziert wurde

**akute Abstoßung: alle Patienten, bei denen seit der letzten HTX ≥ 1 akute Abstoßung diagnostiziert wurde

Komplikationen	
	n (Prozentsatz)
Infektionen mit CMV oder EBV	4 (7,0%)
Reanimationsereignis	2 (3,5%)
Akutes kardiales ischämisches Ereignis	3 (5,3%)
Stents	7 (12,3%)
Schrittmacher	7 (12,3%)
TVP*	50 (87,7%)
TVP nach ISHLT	17 (29,8%)
Akute Abstoßung**	19 (33,3%)
Humorale Abstoßung	2 (3,5%)

Bei 87,7% der Studienteilnehmern (n=50) war entweder nach der ISHLT-Klassifikation (Koronarangiographie) oder der Stanford-Klassifikation (optische Kohärenztomographie) eine TVP diagnostiziert worden. Die genauen Definitionen können unter 2.4.6. *Komplikationen und Verlaufsdaten* nachgelesen werden. Nach ISHLT-Klassifikation wiesen lediglich 29,8% (n=17) eine TVP auf. Die Verteilung der TVP-Schweregrade nach ISHLT ist in Abbildung 3 dargestellt, die nach Stanford in Abbildung 4.

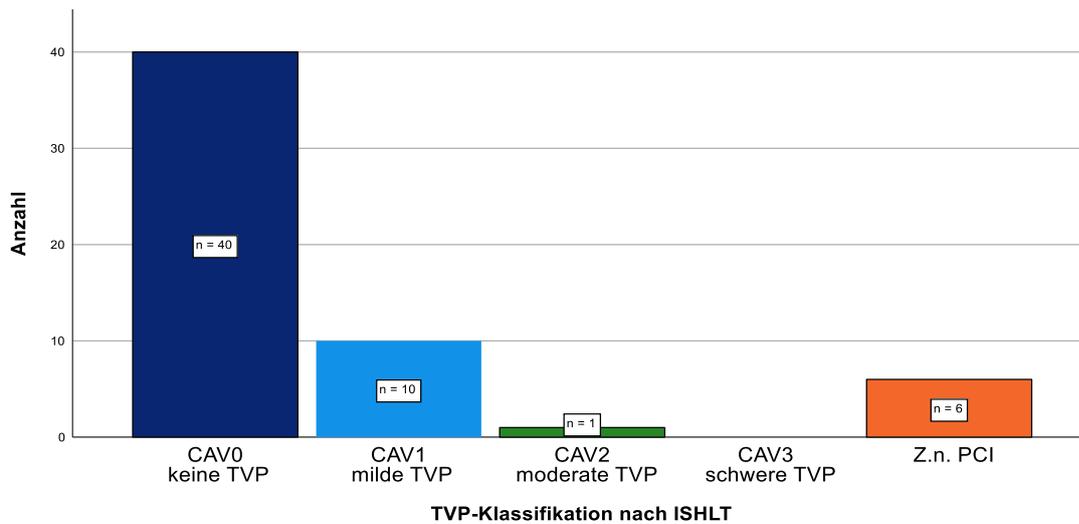


Abbildung 3: Balkendiagramm: Verteilung der TVP-Schweregrade nach ISHLT-Klassifikation(72)

Abkürzungen: CAV, cardiac allograft vasculopathy; PCI, perkutane Koronarintervention; TVP, Transplantatvaskulopathie

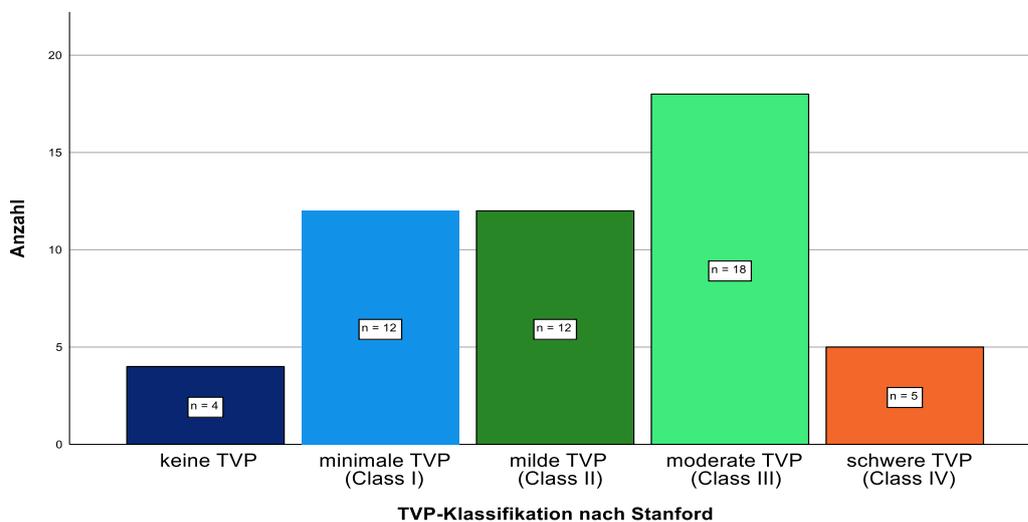


Abbildung 4: Balkendiagramm: Verteilung der TVP-Schweregrade nach Stanford-Klassifikation (70)

Abkürzungen: TVP, Transplantatvaskulopathie

Bei 6 Patienten konnte der TVP-Grad nach Stanford nicht ermittelt werden, weshalb diese nicht im Grafikmodell eingeschlossen wurden. Die Fallzahl beträgt hier somit n=51.

Zu den ausgeschlossenen Patienten: 2 hatten eine PCI erhalten, weswegen bei ihnen die TVP nach Stanford nicht genauer beurteilt werden konnte. Bei 4 Patienten war keine genauere Einteilung nach Stanford erfolgt, nach der ISHLT-Klassifikation hatten 3 davon jedoch keine TVP und eine Person eine milde TVP (CAV1).

Zwischen HTX und HK hatten 19 Patienten (33,3%) mindestens eine akute AS durchgemacht, wovon 2 Transplantierte (3,5%) eine humorale AS aufgewiesen hatten. Die Schweregrade der 17 zellulären AS werden in Abbildung 5 aufgezeigt, wobei die genaue Einteilung der Gruppen in Kapitel 2.4.6. *Komplikationen und Verlaufsdaten* nachgelesen werden kann.

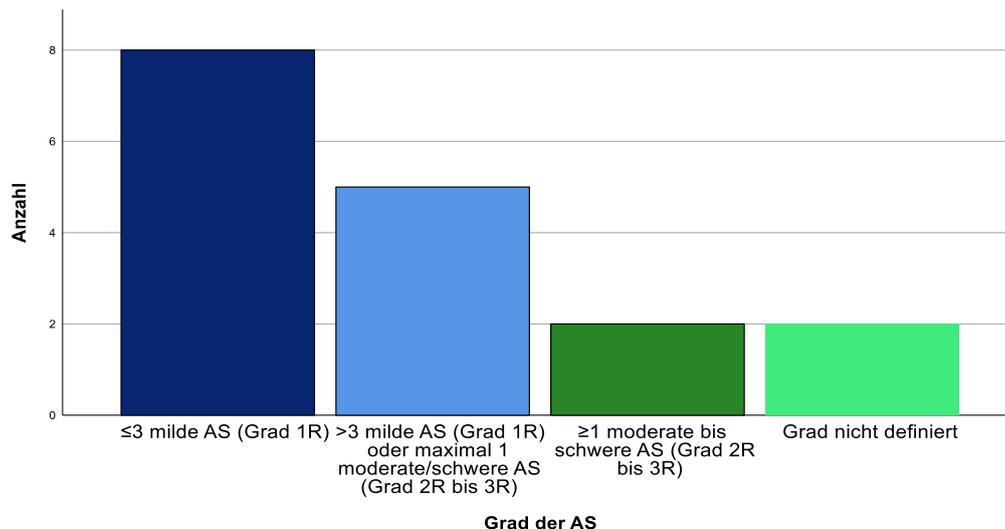


Abbildung 5: Balkendiagramm: Schweregrade der Abstoßungsreaktionen (73)

Abkürzungen: AS, Abstoßung

Gruppeneinteilung:

- 1) ≤3 milde AS (Grad 1R)
- 2) >3 milde AS (Grad 1R) oder maximal eine moderate bis schwere AS (Grad 2R bis 3R)
- 3) >1 moderate bis schwere AS (Grad 2R bis 3R)
- 4) Grad nicht definiert

3.2. Herzkatheter-Parameter

Beim HK wurde in dieser Studie primär auf die RV Drücke geachtet. Der Median des RAP betrug 3 mmHg mit einer Spannweite von 0-16 mmHg. Bei vier Patienten wurde ein RAP >10 mmHg gemessen. Der Median des RVEDP lag bei 4,0 mmHg mit einer Spannweite von 0-14 mmHg, wobei nur zwei Patienten einen RVEDP >10 mmHg aufwiesen. Der Mittelwert des RVSP betrug 26,4 mmHg (\pm 6,5 mmHg). Der Median des mPAP war 13 mmHg mit einer Spannweite von 7-30 mmHg. Ein abnormal erhöhter mPAP \geq 22 mmHg konnte bei 4 Patienten gemessen werden (76).

Der mittlere LVSP betrug 105,0 mmHg (\pm 14,8 mmHg). Der Median des LVEDP lag bei 9 mmHg mit einer Spannweite von 4-27 mmHg.

Alle HK-Parameter sind in Tabelle 10 dokumentiert.

Tabelle 10: Herzkatheter-Parameter

Abkürzungen: LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LVSP, linksventrikulärer systolischer Druck; mPAP, mittlerer pulmonalarterieller Druck; RAP, rechtsatrialer Druck; RVEDP, rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck; RVSP, rechtsventrikulärer systolischer Druck; SD, Standardabweichung

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Herzkatheter-Parameter			
		Mittelwert \pm SD oder Median	Spannweite
Herzkatheter-Daten	RAP (mmHg)	3,0	0-16
	RVSP (mmHg)	26,4 \pm 6,5	14-40
	RVEDP (mmHg)	4,0	0-14
	mPAP (mmHg)	13,0	7-30
	LVSP (mmHg)	105,0 \pm 14,8	74-145
	LVEDP (mmHg)	9,0	4-27

3.3. Echokardiographische Parameter und TAPSE

Zur echokardiographischen Beurteilung der Herzfunktion wurden RV und LV Parameter analysiert. 68,4% der Transplantierten wiesen im Ultraschall eine Trikuspidalinsuffizienz auf. Die durchschnittliche pulmonale Akzelerationszeit belief sich auf 132,14 s (\pm 25,96 s). Die mittlere LV EF nach Simpson betrug 65,33 % (\pm 8,80 %). Der Mittelwert der LV Verkürzungsfraktion war 36,86 % (\pm 6,45 %). Bei vier Patienten war im Ultraschall eine Wandbewegungsstörung zu sehen. Das aortale VTI erreichte einen Mittelwert von 23,50 cm (\pm 7,08 cm). Da das aortale VTI in verschiedenen Altersgruppen stark variiert, wurden Z-Scores anhand von Normwerten nach Pees et al. berechnet (75). Dabei ergab sich ein durchschnittlicher Z-Score von -0,60 (\pm 2,05) für das aortale VTI.

Alle echokardiographischen Parameter sind in Tabelle 11 genau aufgeführt. Die TAPSE und zugehörige Parameter werden im Anschluss detailliert beschrieben.

Tabelle 11: Echokardiographische Parameter

Abkürzungen: LV EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PAAT, pulmonalarterielle Akzelerationszeit; SD, Standardabweichung; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TDI, Gewebedoppler; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; VTI, velocity-time-integral

*die TAPSE Z-Scores geben die Abweichung der TAPSE von altersspezifischen Normwerten an (40, 41)

**den Normwerten entsprechende TAPSE Z-Scores von <-2 (entspricht >2 Standardabweichungen der Normwerte)

***die aortalen VTI Z-Scores geben die Abweichung des aortalen VTI von altersspezifischen Normwerten an (75)

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

		Echokardiographische Parameter	
		n (Prozentsatz) oder Mittelwert \pm SD oder Median	Spannweite
Echokardiographische Daten	TAPSE (mm)	14,0	6-24
	TAPSE Z-Scores*	-3,48 \pm 2,25	-8,93-0,00
	Abnormale TAPSE**	39 (68.4%)	
	TAPSE pro Zeit (cm/s)	5,27 \pm 1,31	2,9-9,2
	TI	39 (68,4%)	
	PAAT (s)	132,14 \pm 25,96	60-174
	TDI E zu E´	6,64 \pm 2,17	3,6-13,8
	LV EF (M-Mode) (%)	65,33 \pm 8,80	38,2-85,7
	LV EF (Simpson) (%)	63,1	24,0-87,3
	Verkürzungsfraction (%)	36,86 \pm 6,45	16,7-54,9
	Wandbewegungsstörungen	4 (7,0%)	
	Aortales VTI (cm)	23,50 \pm 7,08	12,1-44,0
	Aortale VTI Z-Scores***	-0,60 \pm 2,05	-3,86-5,56

Der Median der TAPSE betrug 14,0 mm mit einer Spannweite von 6 mm bis 24 mm. Um die Daten in allen Altersgruppen vergleichbar darzustellen, wurde der TAPSE Z-Score verwendet. Dieser zeigte die Abweichung von altersspezifischen Normwerten an. Der mittlere TAPSE Z-Score aller Patienten war -3,48 (SD: \pm 2,25). Die Spannweite ging hier von -8,93 bis 0,00, was bedeutet, dass keiner der Herztransplantierten einen höheren Wert als den durchschnittlichen Normwert seiner Altersgruppe aufwies. Insgesamt zeigten 68,4% der Teilnehmer eine abnormale TAPSE mit einem Z-Score von \leq -2,

obwohl die meisten invasiv gemessenen hämodynamischen Parameter im Normbereich lagen.

Anschließend wurden die TAPSE Z-Scores in verschiedenen Untergruppen verglichen:

Bei den Gruppen <5 Jahre seit HTX und ≥5 Jahre seit HTX zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der TAPSE Z-Scores ($p < 0,001$). Die Gruppe <5 Jahre seit HTX inkludierte 14 Herztransplantierte mit einem mittleren TAPSE Z-Score von -5,33 (SD: $\pm 2,01$), während bei den restlichen Teilnehmern ($n=43$) mit ≥5 Jahre Abstand zur HTX ein mittlerer TAPSE Z-Score von -2,88 (SD: $\pm 2,00$) erfasst wurde. Abbildung 6 verbildlicht den Vergleich dieser zwei Gruppen.

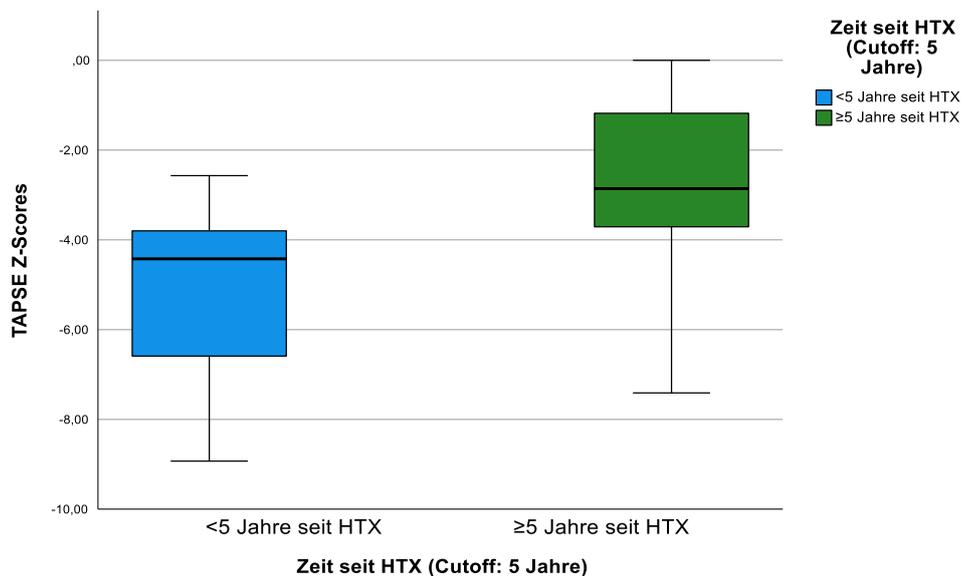


Abbildung 6: Boxplot: Vergleich TAPSE Z-Scores <5 Jahre seit HTX und ≥5 Jahre seit HTX

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Es zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied bei den Gruppen <10 Jahre seit HTX und ≥10 Jahre seit HTX. Bei einem Abstand von <10 Jahren zur HTX zeigten 83,3% eine abnormale TAPSE ($n=25$), während bei einem Abstand von ≥10 Jahren nur 51,9% ($n=14$) abnormale TAPSE-Werte aufwiesen. Bei einem Vergleich der Mittelwerte mittels T-Test zeigten sich in der Gruppe <10 Jahre seit HTX signifikant niedrigere TAPSE Z-Scores ($p < 0,001$). Der mittlere TAPSE Z-Score der Patienten mit <10 Jahren Abstand zur HTX

(n=30) betrug -4,53 (SD: $\pm 2,30$). Die Gruppe ≥ 10 Jahre seit HTX (n=27) erreichte einen mittleren TAPSE Z-Score von -2,32 (SD: $\pm 1,54$). Zur Veranschaulichung der Daten wurden die beiden Gruppen in einem Boxplot graphisch verglichen (Abbildung 7).

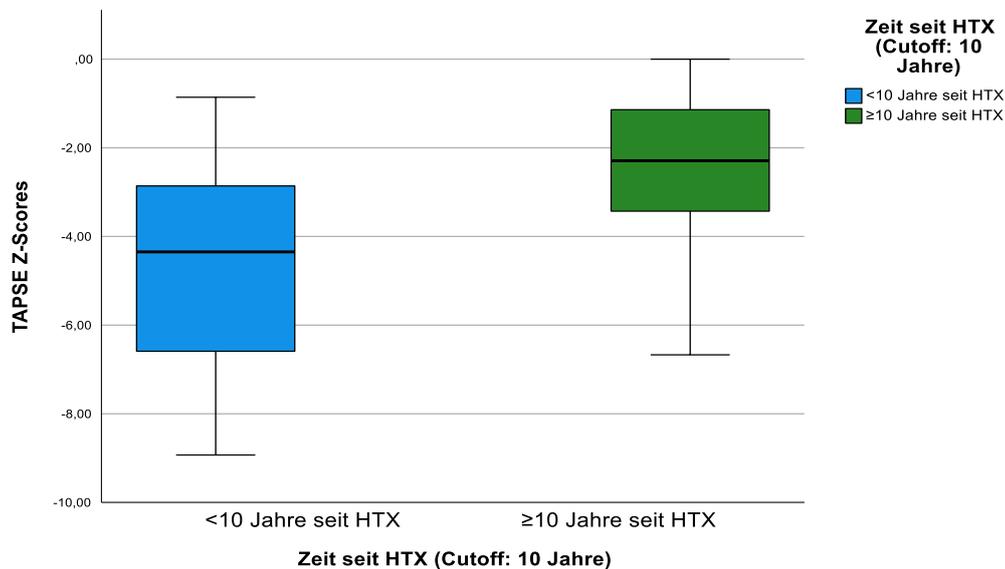


Abbildung 7: Boxplot: Vergleich TAPSE Z-Scores <10 Jahre seit HTX und ≥ 10 Jahre seit HTX

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Der Vollständigkeit halber wurden die TAPSE Z-Scores auch in zwei Alterskategorien verglichen: <18 Jahre und ≥ 18 Jahre, wobei hier angemerkt werden muss, dass das Alter zum HK-Zeitpunkt sehr stark mit der Zeit seit HTX korreliert. Es kann also nicht sicher gesagt werden, welche der beiden Größen die TAPSE stärker beeinflusst. Auch im Mittelwertvergleich der TAPSE Z-Scores dieser Untergruppen fand sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Der TAPSE Z-Score Mittelwert der Kinder <18 Jahre (n=28) ergab -5,02 (SD: $\pm 2,04$), der der Erwachsenen (n=29) -1,99 (SD: $\pm 1,21$). Der Boxplot dazu ist in Abbildung 8 dargestellt.

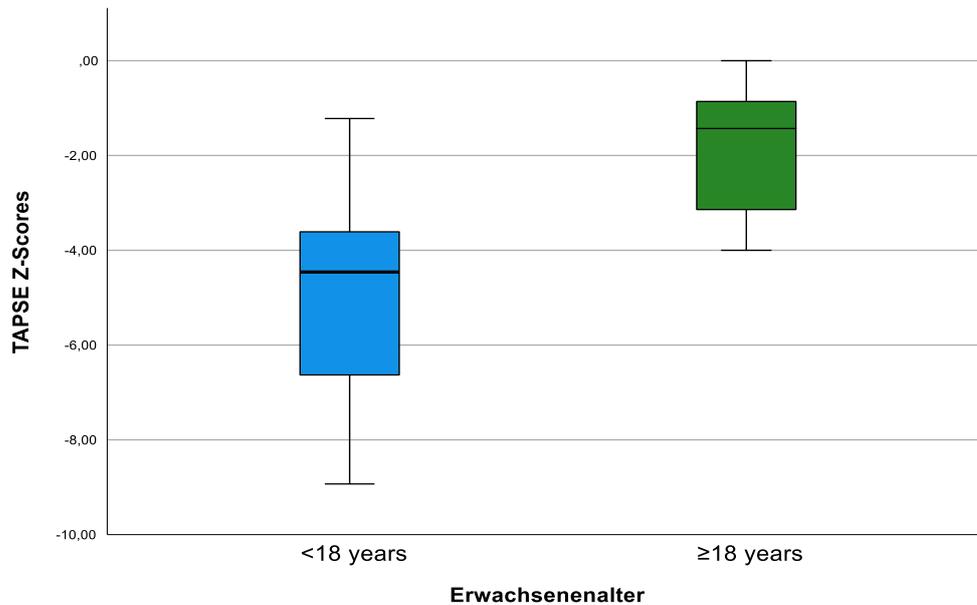


Abbildung 8: *Boxplot: Vergleich TAPSE Z-Scores <18 Jahre und ≥18 Jahre*

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Des Weiteren wurden die TAPSE Z-Scores in den Gruppen Geschlecht, AS im Biopsieergebnis, TVP im Biopsieergebnis, AS seit HTX, TVP nach ISHLT seit HTX verglichen. Dieser Vergleich erfolgte als Mittelwertsvergleich mithilfe des T-Tests, bzw. des Mann-Whitney-U-Tests und als graphischer Vergleich über die Boxplots (Abbildung 9). Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen.

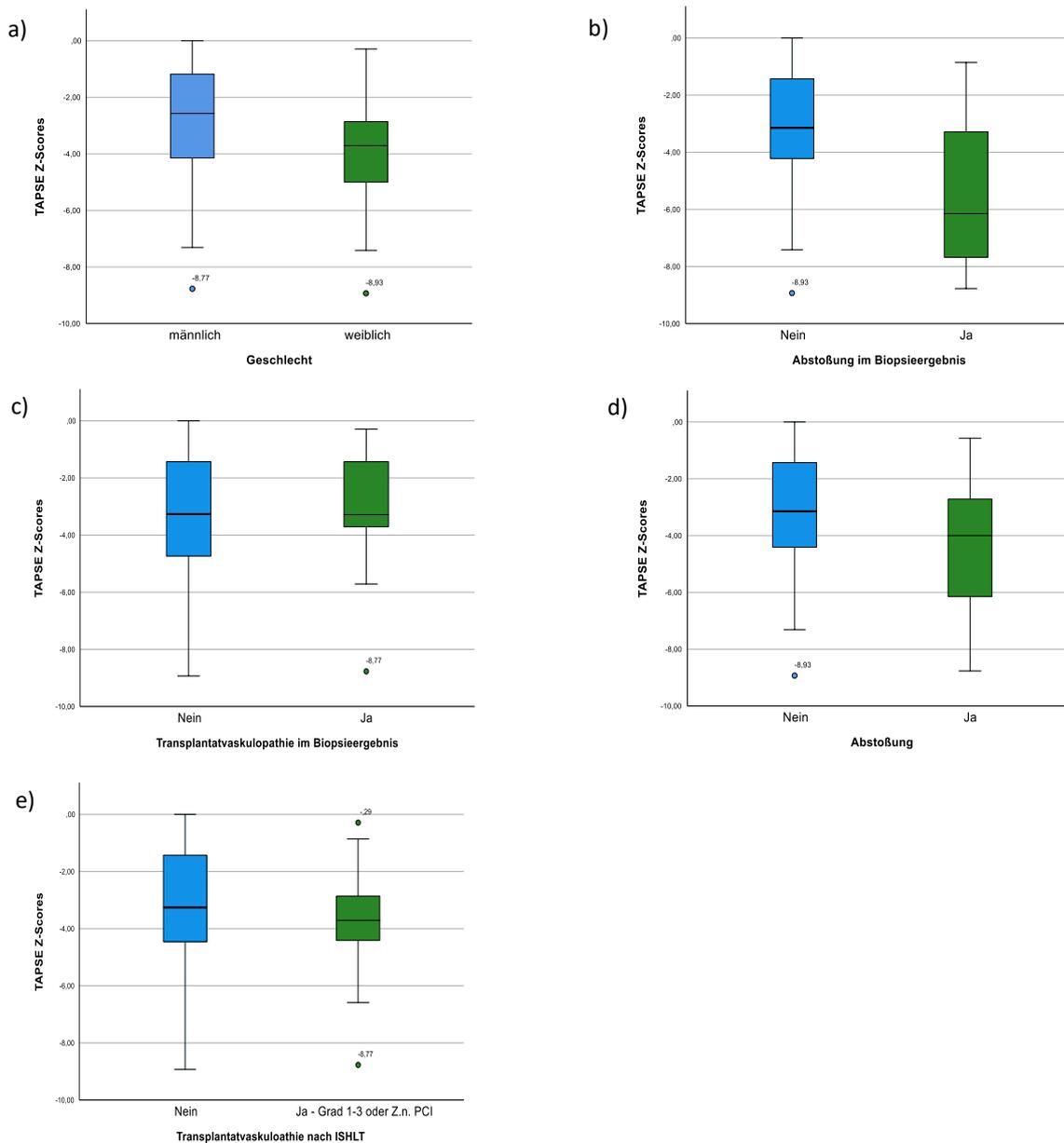


Abbildung 9: Boxplots: Vergleich TAPSE Z-Scores nach Geschlecht, Abstoßung im Biopsieergebnis, TVP im Biopsieergebnis, Abstoßung seit HTX und TVP nach ISHLT seit HTX
 Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; ISHLT, International Society for Heart and Lung Transplantation; PCI, perkutane Koronarintervention; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TVP, Transplantatvaskulopathie

- Untergruppen:
- a) Mittelwertsvergleich der TAPSE Z-Scores nach Geschlecht
 Signifikanz: $p = 0,251$; Mittelwerte: männlich: -2,84, weiblich: -3,92
 - b) Mittelwertsvergleich der TAPSE Z-Scores nach Abstoßung im Biopsieergebnis
 Signifikanz: $p = 0,175$; Mittelwerte: ja: -5,48, nein: -3,17
 - c) Mittelwertsvergleich der TAPSE Z-Scores nach TVP im Biopsieergebnis
 Signifikanz: $p = 0,657$; Mittelwerte: ja: -3,15, nein: -3,40
 - d) Mittelwertsvergleich der TAPSE Z-Scores nach Abstoßung seit HTX
 Signifikanz: $p = 0,094$; Mittelwerte: ja: -4,20, nein: -3,01
 - e) Mittelwertsvergleich der TAPSE Z-Scores nach TVP nach ISHLT seit HTX
 Signifikanz: $p = 0,576$; Mittelwerte: ja: -3,74, nein: -3,27

3.4. EKG

Im EKG konnte bei 87,7% der Patienten ein Sinusrhythmus gefunden werden. 5 Patienten (8,8%) hatten einen Schrittmacherrhythmus und das EKG von 2 Patienten (3,5%) war arrhythmisch, jedoch ohne Therapieindikation. Bei 18 Herztransplantierten (31,6%) war ein inkompletter RSB zu erkennen, bei 10 Patienten (17,5%) ein kompletter RSB.

3.5. Laborwerte und immunologische Untersuchung

Durchschnittlich lag der Wert des high sensitive TroponinT bei 0,031 ng/ml ($\pm 0,052$ ng/ml). Der Mittelwert des NTproBNP betrug 830,6 pg/ml ($\pm 1588,4$ pg/ml). Bei 8 Patienten (14,0%) konnten im Serum HLA-AK nachgewiesen werden. Bei einem davon konnte jedoch aufgrund fehlender Informationen zum Spenderorgan keine Aussage zur Donorspezifität gemacht werden.

3.6. Periphere klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

Bei 2 Patienten (3,5%) bestand bei Aufnahme zum HK eine Dyspnoe ohne zugrunde liegenden Infekt. Ödeme zeigten sich ebenfalls bei 2 Herztransplantierten (3,5%). Aufgrund der geringen Fallzahl wurden diese Parameter im weiteren Verlauf nicht näher betrachtet. Bei 10,5% der Patienten (n=6) war eine venöse Stauung der Hals- oder Lebervenen zu sehen.

3.7. Schrittweise Regression

Um alle signifikanten Einflussfaktoren auf die TAPSE Z-Scores herauszufinden, wurde in der statistischen Analyse die schrittweise Regression mit Rückwärtselimination (Ausschluss-Kriterium: F-Wahrscheinlichkeit $< 0,10$) angewandt. Bevor diese durchgeführt werden konnte, wurden die Variablen, die in das Modell integriert werden sollten, auf Wechselbeziehungen und Korrelationen untereinander getestet, um Multikollinearität im Modell zu verhindern. Hierbei fiel auf, dass das Alter und die Zeit seit HTX stark miteinander korrelierten (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,693; p

<0,001), weswegen die Variable Alter aus dem Modell ausgeschlossen wurde. Da die Größe, das Gewicht und der BMI stark vom Alter, bzw. der Zeit seit HTX abhängig waren, wurden auch diese Parameter im weiteren Verlauf separat betrachtet.

Des Weiteren wurden die Variablen RVEDP, EF im M-Mode, NTproBNP, Stents in Koronarien und Antikoagulation aufgrund von Interkorrelationen aus dem Modell der schrittweisen Regression ausgeschlossen. Der RVEDP wurde aufgrund einer starken Korrelation mit dem ZVD (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,767; $p < 0,001$) ausgeschlossen. Die EF im M-Mode zeigte eine Korrelation mit der Verkürzungsfraction (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,889; $p < 0,001$), weshalb nur die Verkürzungsfraction in das Modell übernommen wurde. Das NTproBNP korrelierte mit der EF nach Simpson (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,595; $p < 0,001$) und mit dem ZVD (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,527; $p < 0,001$), weshalb es nicht ins Modell integriert wurde. Die TVP nach ISHLT korrelierte mit Stents in den Koronarien (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,932; $p < 0,001$) und mit der Antikoagulation (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,855; $p < 0,001$). Da die TVP Teil der primären Fragestellungen war, wurde diese ins Regressionsmodell eingefügt. Die beiden anderen Variablen wurden ausgeschlossen.

Um eine Verzerrung durch diese Selektion zu verhindern, wurden alle aus dem Modell ausgeschlossenen Variablen anhand von Streudiagrammen und linearen Regressionen auf eine Korrelation mit TAPSE Z-Scores überprüft.

Folgende Variablen wurden in das Modell der schrittweisen Regression mit TAPSE Z-Scores als abhängige Variable eingefügt: EF nach Simpson, VTI Z-Scores, pulmonalarterielle Akzelerationszeit, TDI, Verkürzungsfraction, Wandbewegungsstörung, Trikuspidalklappen-Insuffizienz, ZVD, mPAP, RVSP, LVSP, Cardiac Index, Zeit seit HTX, Geschlecht, high sensitive TroponinT, HLA-Antikörper, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Statin-Einnahme, Schrittmacher, AS im Biopsieergebnis, TVP im Biopsieergebnis, TVP nach ISHLT, TVP nach Stanford, AS, RSB und Zeichen einer venösen Stauung.

Am Ende der schrittweisen Regression stellte sich heraus, dass lediglich die Zeit seit HTX und mPAP signifikant mit TAPSE Z-Scores korrelierten (finales Regressionsmodell nach der schrittweisen Regression: $p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,338$). Dies wird im nächsten Abschnitt detailliert beschrieben.

Um sicherzustellen, dass keine relevante Korrelation übersehen worden war, wurden alle Parameter in einer Streudiagramm-Matrix graphisch auf eine Korrelation mit den TAPSE Z-Scores überprüft. Dies war besonders bei den aus der schrittweisen Regression ausgeschlossenen Parametern von Bedeutung. Hier zeigten vor allem das Alter, die Größe, das Gewicht und der BMI eine graphische Korrelation mit TAPSE Z-Scores, was im Kapitel 3.9 *Lineare Regressionsmodelle* genauer untersucht wird.

3.8. Multiples Regressionsmodell

Im finalen Regressionsmodell nach der schrittweisen Regression wurden die TAPSE Z-Scores als abhängige Variable und mPAP und die Zeit seit HTX als unabhängige Variablen hinzugefügt. Das multiple Regressionsmodell war hochsignifikant und konnte 33,8% der Varianz erklären (korrigiertes $R^2=0,338$; $p < 0,001$). Die Regressionskoeffizienten betragen 0,163 für die Zeit seit HTX und -0,146 für den mPAP. Um diesen Wert anschaulicher darzustellen, wurde er in ein TAPSE-Äquivalent für Erwachsene umgerechnet: 1 TAPSE Z-Score entspricht dabei laut Normwerten 3,5 mm bei Erwachsenen (40). Der Regressionskoeffizient gibt an, dass die TAPSE Z-Scores mit jedem Jahr nach HTX um den Wert 0,159 steigen, was einen Anstieg der TAPSE um 0,57 mm pro Jahr nach HTX bedeutet. Ein Anstieg von 1 mmHg des mPAP führt nach den Ergebnissen des Regressionsmodells zu einer Verminderung der TAPSE um 0,51 mm und einer Verringerung der TAPSE Z-Scores um 0,146 bei Erwachsenen. Besonders bei Kleinkindern oder Säuglingen weichen die Normwerte stark von denen der Erwachsenen ab, sodass auch die Äquivalente der Kinder deutlich variieren und individuell nach Altersgruppe berechnet werden müssten. Alle Daten der multiplen Regression sind in Tabelle 12 ausführlich aufgelistet. Das Modell erwies sich als homoskedastisch, zeigte eine Normalverteilung der Residuen und es konnte keine Multikollinearität entdeckt werden.

Tabelle 12: Multiple Regressionsanalyse für TAPSE Z-Scores

Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse: Signifikanz: $p=0.001$; korrigiertes $R^2=0,338$

Abkürzungen: mPAP, mittlerer pulmonalarterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

*signifikante Werte: $p < 0.05$

**Berechnung des Äquivalents für Erwachsene in mm: 1 TAPSE Z-Score entspricht laut Normwerten 3.5mm der TAPSE bei Erwachsenen (40)

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Multiple Regressionsanalyse für TAPSE Z-Scores					
Variable	Regressions- koeffizient B	Standard Fehler	Standardisierter Koeffizient Beta	Äquivalent für Erwachsene** (mm)	p-Wert
Zeit seit HTX	0,163	0,036	0,499	0,571	<0.001*
mPAP	-0,146	0,053	-0,300	-0,511	0.008*

3.9. Lineare Regressionsmodelle

Um die Korrelation mit TAPSE Z-Scores genauer zu beschreiben wurden für Zeit seit HTX, mPAP, Alter, Größe, Gewicht und BMI jeweils eine eigene lineare Regression mit entsprechenden Streudiagrammen erstellt.

3.9.1. Zeit seit HTX

Die lineare Regression der Zeit seit HTX und TAPSE Z-Scores zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) und konnte 25,9% der Varianz erklären (korrigiertes $R^2=0,259$). Der Regressionskoeffizient betrug 0,171, was zu ähnlichen Ergebnissen führte wie bei dem multiplen Regressionsmodell: Mit jedem Jahr nach HTX würde der TAPSE Z-Score um 0,171 und die TAPSE bei Erwachsenen somit um 0,60 mm ansteigen. Auch im Streudiagramm ist die Korrelation eindeutig zu erkennen (Abbildung 10).

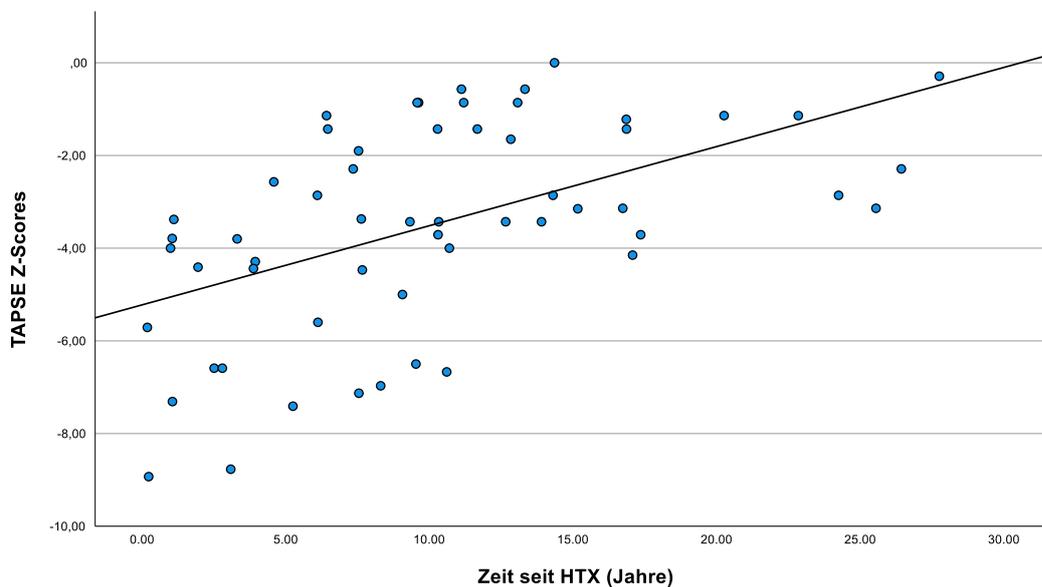


Abbildung 10: Streudiagramm: Korrelation der Zeit seit HTX mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **signifikant**; $p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,259$; Regressionskoeffizient: 0,171

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

3.9.2. mPAP

Der mPAP zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores in der linearen Regression, konnte jedoch nur 9,9% der Varianz erklären ($p=0,010$; korrigiertes $R^2=0,099$). Der Regressionskoeffizient war $-0,165$, was übertragen eine Verminderung der TAPSE um $0,58$ mm für jeden Anstieg des mPAP um 1 mmHg bedeuten würde. Die Korrelation ist in Abbildung 11 verbildlicht.

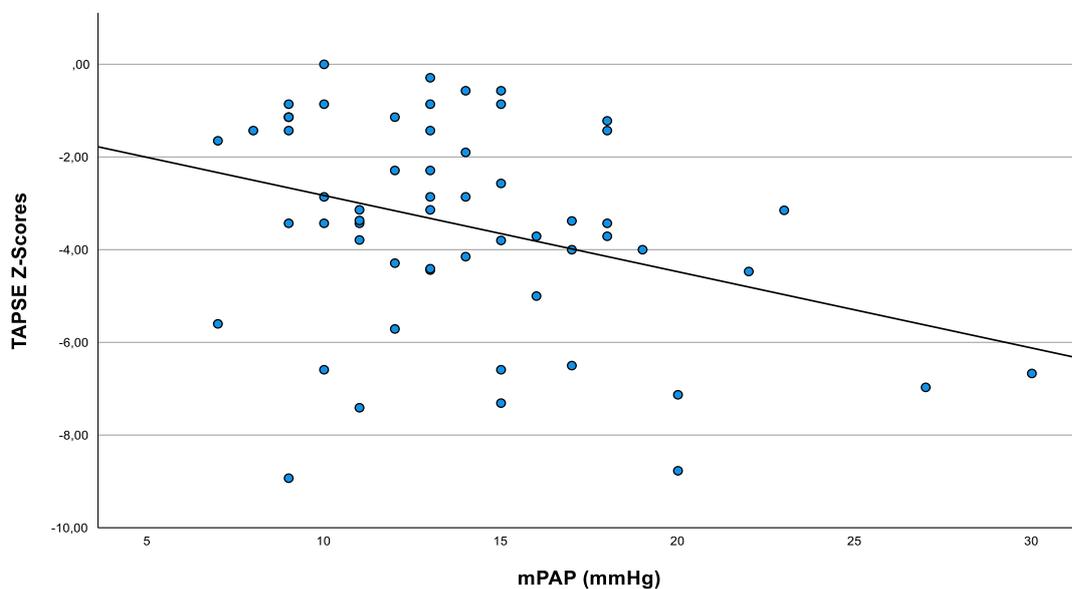


Abbildung 11: Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **signifikant**; $p=0,010$; korrigiertes $R^2=0,099$; Regressionskoeffizient: $-0,165$
Abkürzungen: mPAP, mittlerer pulmonalarterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion
Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

3.9.3. Alter, Größe, Gewicht, BMI

Auch die lineare Regression des Alters mit TAPSE Z-Scores zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,398$) mit einem Regressionskoeffizienten von 0,183 (TAPSE-Äquivalent für Erwachsene: 0,64mm). Abbildung 12 zeigt den graphischen Zusammenhang der zwei Variablen.

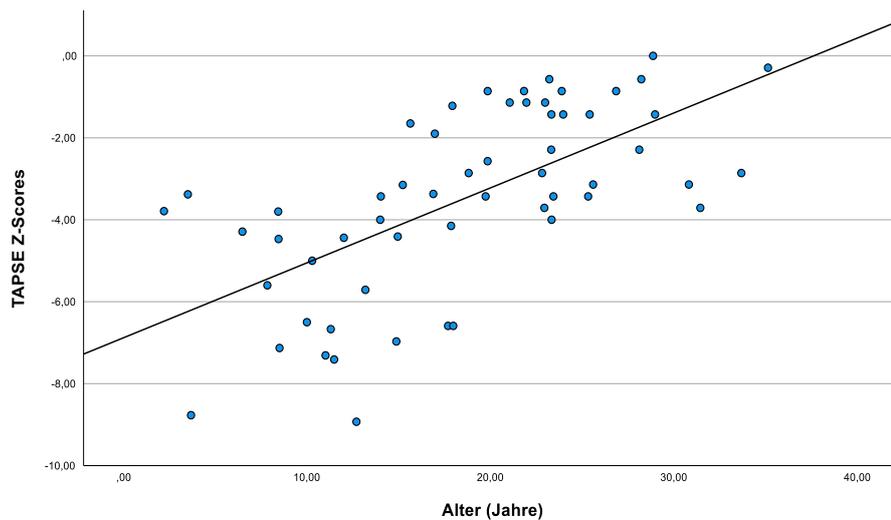


Abbildung 12: Streudiagramm: Korrelation des Alters mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **signifikant**; $p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,398$; Regressionskoeffizient: 0,183

Abkürzungen: TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Die Größe zeigte ebenfalls eine Korrelation mit TAPSE Z-Scores ($p < 0,001$, korrigiertes $R^2= 0,305$) (Abbildung 13). Der Regressionskoeffizient betrug 0,053, was sich bei Erwachsenen in einen TAPSE Anstieg von 0,19 mm mit jedem zusätzlichen Zentimeter umrechnen lässt.

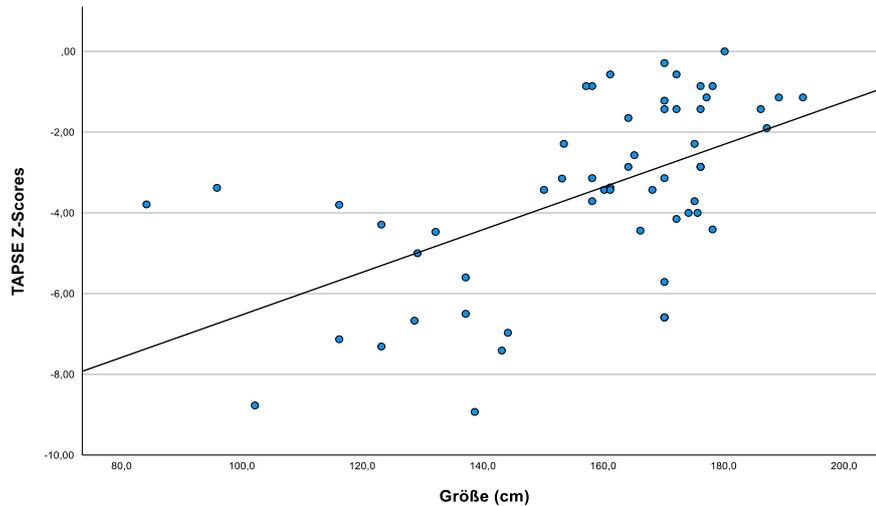


Abbildung 13: Streudiagramm: Korrelation der Größe mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **signifikant**; $p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,305$; Regressionskoeffizient: 0,053

Abkürzungen: TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Das Gewicht korrelierte signifikant mit den TAPSE Z-Scores ($p < 0,001$, korrigiertes $R^2=0,289$) (Abbildung 14). Es ergab sich ein Regressionskoeffizient von 0,060, was bei Erwachsenen einem TAPSE-Anstieg von 0,21 mm pro zusätzlichem kg Gewicht entspricht.

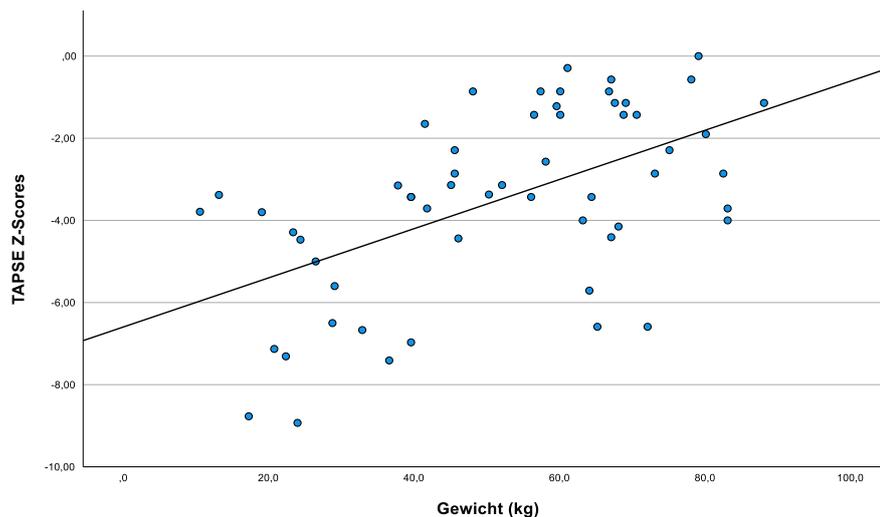


Abbildung 14: Streudiagramm: Korrelation des Gewichts mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **signifikant**; $p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,289$; Regressionskoeffizient: 0,060

Abkürzungen: TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Zuletzt korrelierte auch der BMI mit den TAPSE Z-Scores ($p=0,002$, korrigiertes $R^2=0,143$) (Abbildung 15). Hier betrug der Regressionskoeffizient 0,219 (TAPSE-Äquivalent für Erwachsene: 0,78 mm).

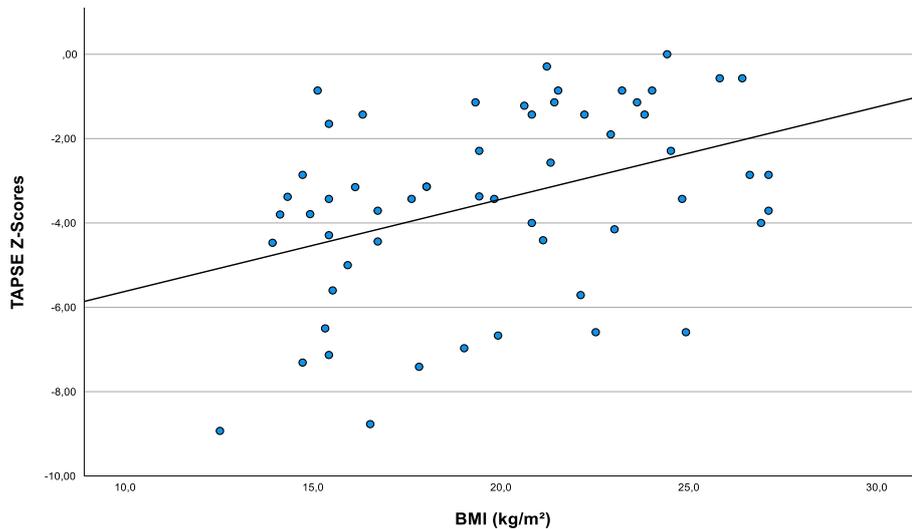


Abbildung 15: Streudiagramm: Korrelation des BMI mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **signifikant**; $p=0,002$; korrigiertes $R^2=0,143$; Regressionskoeffizient: 0,219

Abkürzungen: BMI, body mass index; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Bei den Variablen Zeit seit HTX, Alter, Größe, Gewicht und BMI müssen noch einmal die starken Korrelationen untereinander betont werden. Dazu wurden sie in einer Streudiagramm-Matrix veranschaulicht (Abbildung 16). Diese starken Wechselbeziehungen sind vermutlich die Ursache für die Korrelation all dieser Parameter mit TAPSE Z-Scores.

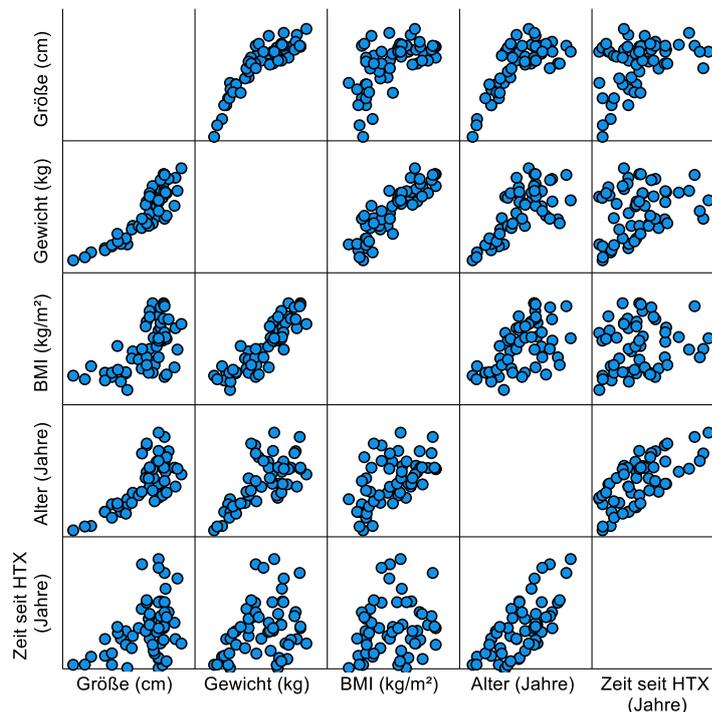


Abbildung 16: Streudiagramm-Matrix: Wechselbeziehungen zwischen Zeit seit HTX, Alter, Größe, Gewicht und BMI

Abkürzungen: BMI, body mass index; HTX, Herztransplantation

3.10. Gruppenunterteilung

Die Population wurde in verschiedene Gruppen unterteilt: Zeit seit HTX mit Cutoff 5 Jahre, Zeit seit HTX mit Cutoff 10 Jahre und Alter mit Cutoff 18 Jahre. Anschließend wurde in den Gruppen jeweils die Wechselbeziehung zwischen dem mPAP und TAPSE Z-Scores verglichen, um herauszufinden, wie die verschiedenen Parameter diese Korrelation beeinflussten.

3.10.1. Zeit seit HTX (Cutoff 5 Jahre)

Nach der Unterteilung der Population in die zwei Gruppen Zeit seit HTX <5 Jahre (n=14) und Zeit seit HTX ≥5 Jahre (n=43) zeigte sich ein deutlicher Unterschied der Wechselbeziehung zwischen mPAP und TAPSE Z-Scores. In der linearen Regression der seit <5 Jahren Herztransplantierten konnte keine signifikante Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores nachgewiesen werden (p=0,811). Die Gruppe ≥5 Jahre seit HTX

zeigte jedoch eine signifikante Korrelation der zwei Parameter ($p=0,001$; korrigiertes $R^2=0,215$; Regressionskoeffizient: $-0,190$). Beide Analysen sind in Abbildung 17 dargestellt.

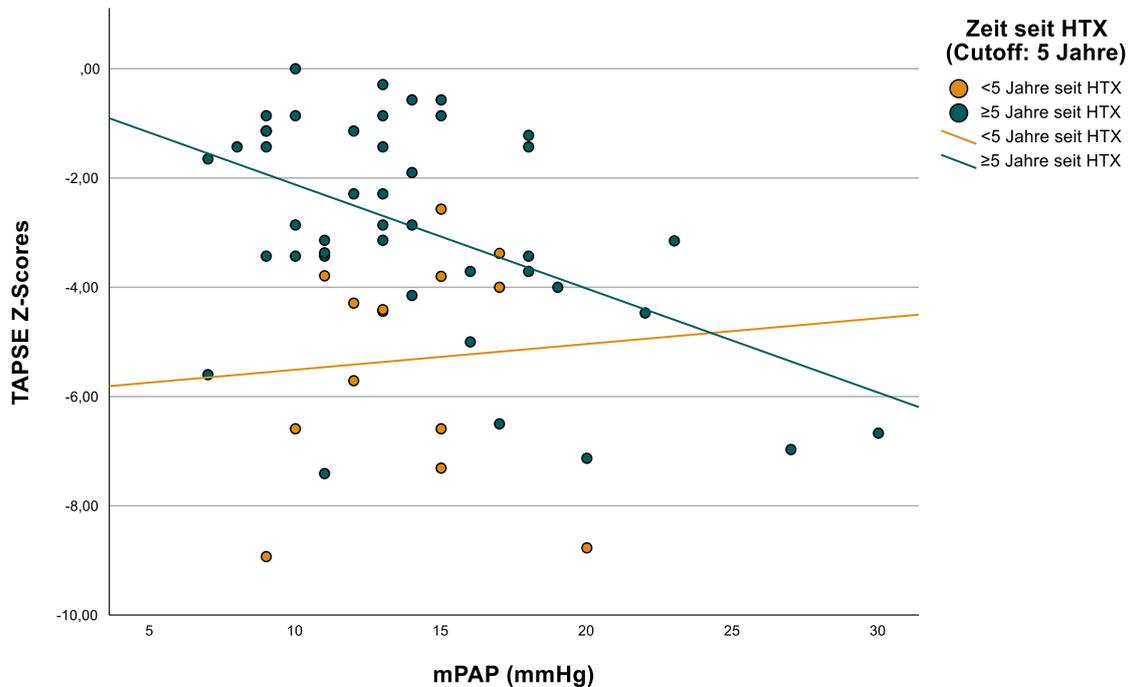


Abbildung 17: Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores, aufgeteilt nach Zeit seit HTX (Cutoff 5 Jahre)

Berechnung über 2 separate lineare Regressionsmodelle:

<5 Jahre seit HTX: **nicht signifikant**; $p=0,811$; korrigiertes $R^2=-0,078$

≥5 Jahre seit HTX: **signifikant**; $p=0,001$; korrigiertes $R^2=0,215$; Regressionskoeffizient: $-0,190$

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; mPAP, pulmonaler arterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

3.10.2. Zeit seit HTX (Cutoff 10 Jahre)

Die Population wurde anschließend neu nach Zeit seit HTX (Cutoff 10 Jahre) aufgeteilt. Dabei zeigte die Gruppe der weniger lang Transplantierten (<10 Jahre seit HTX; $n=30$) keine signifikante Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores ($p=0,153$). In der Gruppe der Langzeit-Transplantierten mit ≥10 Jahren Abstand zur HTX ($n=27$) konnte eine signifikante Korrelation dieser zwei Variablen gesehen werden ($p=0,002$; korrigiertes

$R^2=0,284$; Regressionskoeffizient: $-0,170$). Die Berechnungen der linearen Regressionen sind in Abbildung 18 veranschaulicht.

Hier lässt sich außerdem grob orientierend erkennen, dass die meisten Patienten mit normalem mPAP aber sehr niedrigen TAPSE Z-Scores - also deutlich abnormaler TAPSE - vor <10 Jahren transplantiert worden waren.

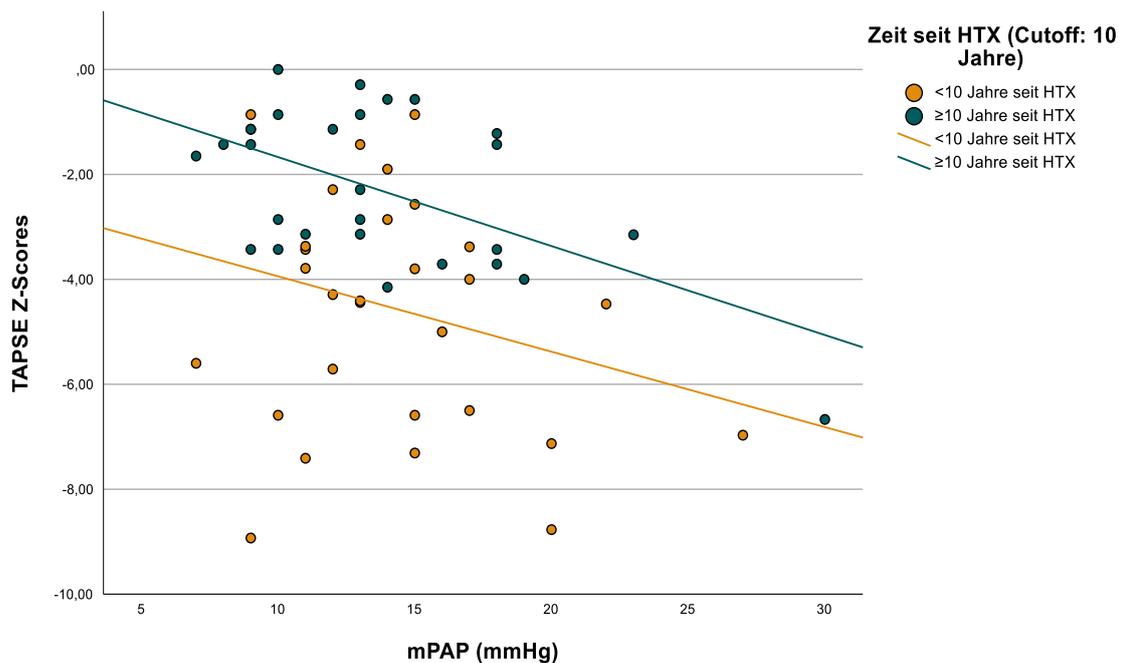


Abbildung 18: Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores, aufgeteilt nach Zeit seit HTX (Cutoff 10 Jahre)

Berechnung über 2 lineare Regressionsmodelle:

<10 Jahre seit HTX: **nicht signifikant**; $p=0,153$; korrigiertes $R^2=0,039$

≥ 10 Jahre seit HTX: **signifikant**; $p=0,002$; korrigiertes $R^2=0,284$; Regressionskoeffizient: $-0,170$

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; mPAP, pulmonaler arterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

3.10.3. Alter Cutoff (18 Jahre)

Da die Zeit seit HTX und das Alter eine deutliche Korrelation untereinander gezeigt hatten (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $0,693$; $p < 0,001$), ist hier zur Vervollständigung der Analyse noch eine Unterteilung der Population nach Alter <18 Jahre ($n=28$) und ≥ 18 Jahre ($n=29$) erfolgt (Abbildung 19). Hier konnte in keiner der beiden Gruppen eine

signifikante Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores bestätigt werden (<18 Jahre: $p=0,510$; ≥ 18 Jahre: $p=0,164$).

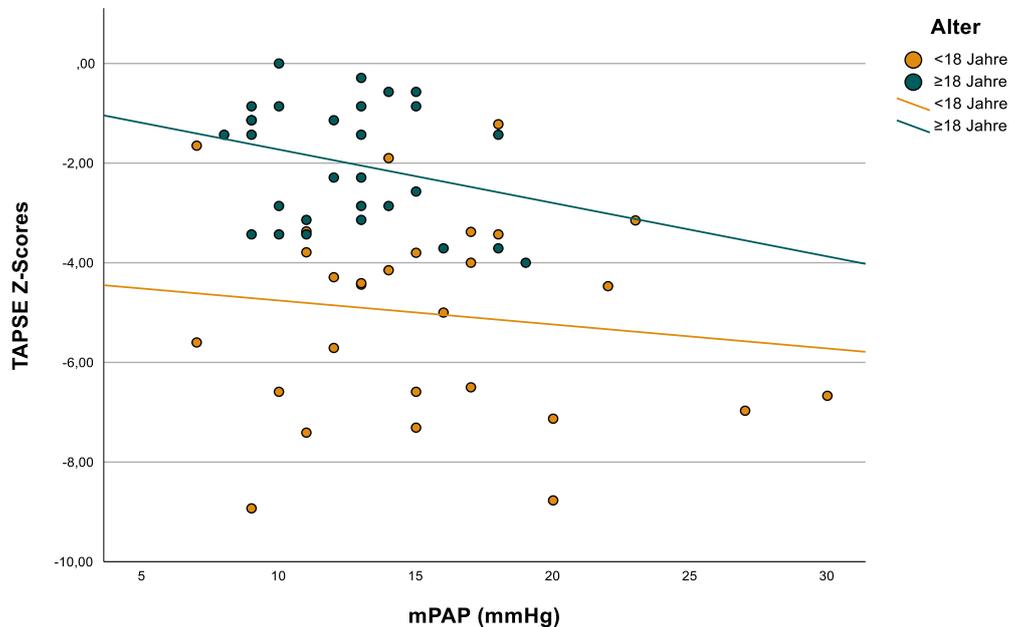


Abbildung 19: Streudiagramm: Korrelation des mPAP mit TAPSE Z-Scores, aufgeteilt nach Alter (Cutoff 18 Jahre)

Berechnung über 2 lineare Regressionsmodelle:

<18 Jahre: **nicht signifikant**; $p=0,510$; korrigiertes $R^2=-0,021$

≥ 18 Jahre: **nicht signifikant**; $p=0,164$; korrigiertes $R^2=0,036$

Abkürzungen: HTX, Herztransplantation; mPAP, pulmonalarterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

3.11. Rechtsventrikuläre Parameter

Die rechtsventrikulären HK-Parameter zeigten Korrelationen mit mPAP: der Pearson Korrelationskoeffizient betrug 0,661 ($p < 0,001$) für RAP und mPAP, 0,473 für RVSP und mPAP ($p < 0,001$) und 0,571 für RVEDP und mPAP ($p < 0,001$). Deswegen wurden für die rechtsventrikulären Parameter drei eigene lineare Regressionsmodelle berechnet, um sicher feststellen zu können, welchen Einfluss diese Variablen auf die TAPSE Z-Scores haben.

Graphisch wurde eine Korrelation zwischen dem RAP und TAPSE Z-Scores vermutet, jedoch konnte diese Vermutung im linearen Regressionsmodell nicht bestätigt werden (nicht signifikant mit $p=0,058$) (Abbildung 20).

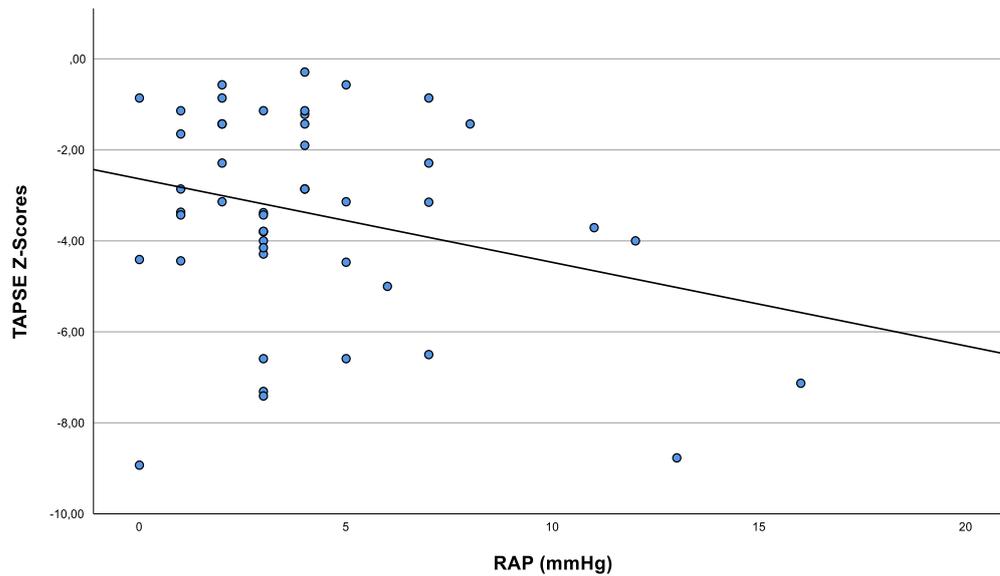


Abbildung 20: Streudiagramm: Korrelation des RAP mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **nicht signifikant**; $p=0,058$; korrigiertes $R^2=0,057$

Abkürzungen: RAP, rechtsatrialer Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Auch der systolische und der diastolische Druck des rechten Ventrikels zeigten in separaten linearen Regressionen keine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores (RVSP: $p=0,437$; RVEDP: $p=0,093$). Die Zusammenhänge sind in Abbildung 21 und 22 veranschaulicht.

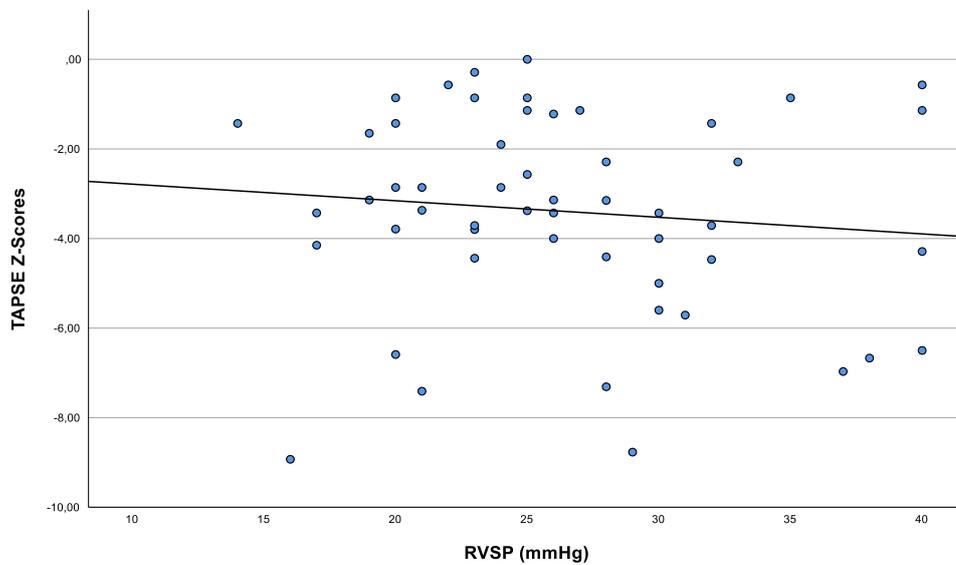


Abbildung 21: Streudiagramm: Korrelation des RVSP mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **nicht signifikant**; $p=0,437$; korrigiertes $R^2=-0,007$

Abkürzungen: RVSP, rechtsventrikulärer systolischer Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

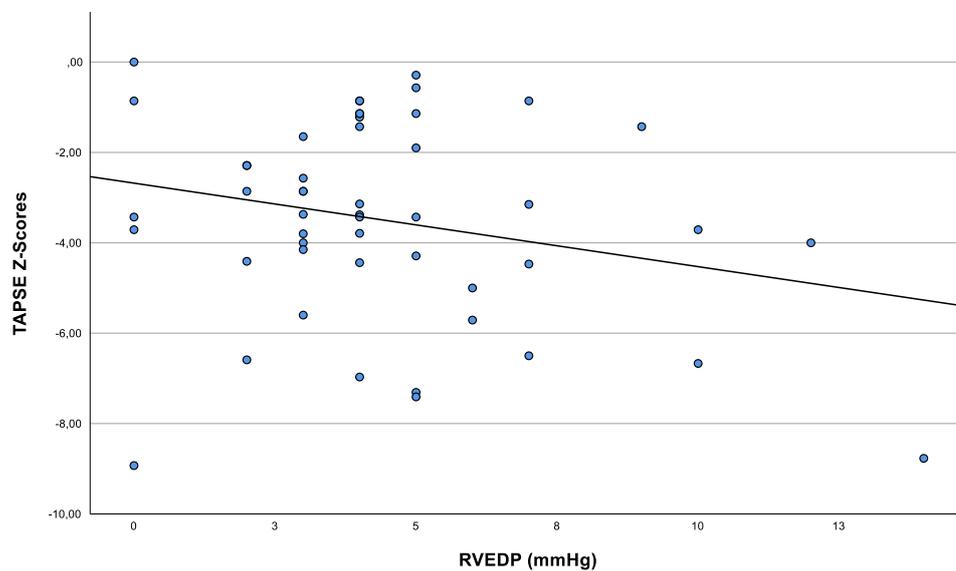


Abbildung 22: Streudiagramm: Korrelation des RVEDP mit TAPSE Z-Scores

Lineares Regressionsmodell: **nicht signifikant**; $p=0,093$; korrigiertes $R^2=0,038$

Abkürzungen: RVEDP, rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Quelle: In Anlehnung an Michalski et al. (2022), Clinical Transplantation, e14710 (1)

Um zu überprüfen, ob die Korrelationen vom Abstand zur HTX beeinflusst werden könnten, wurden diese in den zwei Gruppen <10 Jahre seit HTX und ≥10 Jahre seit HTX noch einmal betrachtet. In keiner der beiden Gruppen konnte im linearen Regressionsmodell eine signifikante Korrelation zwischen TAPSE Z-Scores und einem der rechtsventrikulären Drücke RAP, RVSP oder RVEDP nachgewiesen werden. Die genauen Daten dazu sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: *Korrelationen rechtsventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores*

Abkürzungen: RAP, rechtsatrialer Druck; RVEDP, rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck; RVSP, rechtsventrikulärer systolischer Druck

*Signifikanz: $p < 0,05$

Korrelationen rechtsventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores		
	<10 Jahre seit HTX	≥10 Jahre seit HTX
	p-Wert*	p-Wert*
RAP	0,066	0,111
RVSP	0,869	0,599
RVEDP	0,300	0,076

3.12. Linksventrikuläre Parameter

Um auch den Einfluss linkventrikulärer Parameter anschaulich darzustellen, wurden die Korrelationen zwischen TAPSE Z-Scores und LVSP, LV EF nach Simpson und aortalen VTI Z-Scores in linearen Regressionen berechnet. Keine dieser Variablen zeigte eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores, wie in Tabelle 14 genauer beschrieben.

Tabelle 14: Korrelationen linksventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores

Abkürzungen: EF, Ejektionsfraktion; LV, linksventrikulär; LVEDP, linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LVSP, linksventrikulärer systolischer Druck; VTI, Velocity-Time-Integral

*Signifikanz: $p < 0,05$

Korrelationen linksventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores		
	p-Wert	Signifikanz*
LVSP	0,626	nicht signifikant
LV EF nach Simpson	0,176	nicht signifikant
Aortale VTI Z-Scores	0,369	nicht signifikant

3.13. Transplantatvaskulopathie und Abstoßungen

Da in der anfänglichen Fragestellung überlegt wurde, ob eine TVP oder AS einen Einfluss auf die TAPSE hätten, wurden diese Variablen genauer betrachtet.

Die TVP konnte in keinem der statistischen Tests einen signifikanten Einfluss auf die TAPSE Z-Scores zeigen. Es wurden Mittelwertvergleiche anhand von T-Tests durchgeführt. Hier wurde erst nach dem Vorkommen einer TVP in der Biopsie unterteilt, als zweites nach dem Vorkommen einer TVP in Vorbefunden und als letztes nach dem Vorkommen einer mindestens milden TVP (\geq CAV I) nach der ISHLT-Klassifikation (72). In keinem dieser Tests konnte ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte gefunden werden. Anschließend wurden die zwei ordinalskalierten Variablen der Schweregrade der TVP nach Stanford und nach ISHLT auf eine Korrelation mit TAPSE Z-Scores überprüft. Hier zeigte sich in den linearen Regressionen ebenfalls keine signifikante Korrelation (TVP nach Stanford: $p=0,112$; TVP nach ISHLT $p=0,434$).

Auch die AS konnten keinen signifikanten Einfluss auf die TAPSE Z-Scores zeigen. Es wurden jeweils die Mittelwerte in den Gruppen AS im Biopsieergebnis (ja/nein) und AS in den Vorbefunden (ja/nein) verglichen. Hier zeigten sich beide Male keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte.

Sowohl bei der linearen Regression zwischen TAPSE Z-Scores und dem Abstoßungsgrad in den Vorbefunden ($p=0,342$), als auch bei der linearen Regression zwischen TAPSE Z-Scores und dem Abstoßungsgrad im Biopsieergebnis ($p=0,139$),

konnte keine signifikante Korrelation zwischen AS und TAPSE Z-Scores entdeckt werden.

Somit lässt sich sagen, dass in dieser Studie weder die TVP noch die AS einen signifikanten Einfluss auf die TAPSE Z-Scores hatten.

3.14. Überprüfung des Einflusses der Mehrfachmessungen

Da in der Studie 5 Patienten im Zeitraum 2018/2019 zwei unabhängige HK-Untersuchungen erhalten hatten, musste geprüft werden, ob diese Mehrfachmessungen das Ergebnis und die Korrelationen beeinflusst oder verfälscht hatten. Dazu wurde bei jedem dieser Patienten die jeweils zweite HK-Untersuchung ausgeschlossen. Die Daten des ersten HK wurden in ein multiples und zwei lineare Regressionsmodelle eingefügt. Sowohl die multiple Regression, als auch die linearen Regressionen zeigten sehr ähnliche statistisch signifikante Korrelationen wie die erste statistische Analyse: Die lineare Regression zwischen TAPSE Z-Scores und Zeit seit HTX ($p < 0,001$; korrigiertes $R^2=0,254$) ergab einen Regressionskoeffizienten von 0,175. Der Regressionskoeffizient der linearen Regression zwischen mPAP und TAPSE Z-Scores betrug -0,164 ($p=0,014$; korrigiertes $R^2=0,096$). Die Ergebnisse der multiplen Regression nach Ausschluss der Mehrfachmessungen sind in Tabelle 15 dargestellt. Da die Ergebnisse unter Ausschluss der Mehrfachmessungen sehr nah an den primär ermittelten Ergebnissen lagen, wurde der Einfluss der Mehrfachmessungen als vernachlässigbar gewertet.

Tabelle 15: *Multiple Regressionsanalyse für TAPSE Z-Scores (Mehrfachmessungen ausgeschlossen)*

Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse: Signifikanz: $p=0,001$; korrigiertes $R^2=0,338$

Abkürzungen: mPAP, mittlerer pulmonalarterieller Druck; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

*signifikante Werte: $p < 0,05$

**Berechnung des Äquivalents für Erwachsene in mm: 1 TAPSE Z-Score entspricht laut Normwerten 3.5mm der TAPSE bei Erwachsenen (40)

Multiple Regressionsanalyse für TAPSE Z-Scores (Mehrfachmessungen ausgeschlossen)					
Variable	Regressionskoeffizient B	Standard Fehler	Standardisierter Koeffizient Beta	Äquivalent für Erwachsene** (mm)	p-Wert
Zeit seit HTX	0,167	0,039	0,495	0,585	<0.001*
mPAP	-0,146	0,056	-0,301	-0,511	0.012*

4. Diskussion

4.1. TAPSE

In dieser Studie konnte bei Patienten nach pädiatrischer HTX eine insgesamt deutlich verminderte TAPSE im Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten gezeigt werden (40, 41). Der durchschnittliche TAPSE Z-Score der Population lag bei -3,48, wobei Werte ab einem Z-Score von <-2 als abnormal gewertet wurden. Der maximale TAPSE Z-Score betrug 0,00, d.h. kein einziger der Teilnehmer konnte eine größere TAPSE als der durchschnittliche Normwert der gesunden Bevölkerung erreichen. Der minimale TAPSE Z-Score war -8,93, was weit außerhalb des Normbereichs lag. Da nicht alle dieser Patienten mit erniedrigter TAPSE eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion oder eine klinisch relevante Funktionseinschränkungen des Herzens aufwiesen, kann hier die Vermutung aufgestellt werden, dass die Normwerte der Normalbevölkerung bei Herztransplantierten nicht sinnvoll angewandt werden können.

Eine Verminderung der TAPSE nach HTX wurde auch in anderen Studien schon beschrieben. Harrington et al. analysierten echokardiographische Parameter bei 96 herztransplantierten Kindern und jungen Erwachsenen im ersten Jahr nach HTX (27). Hierbei zeigte sich anfangs eine deutlich verminderte RV Funktion, die sich im Verlauf besserte, aber besonders die longitudinalen RV Parameter wie TAPSE waren auch 1 Jahr nach HTX noch abnormal (27).

Auch White et al. konnten eine deutlich verminderte TAPSE in den ersten Jahren nach HTX nachweisen (77). Hier wurden 127 Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation mit durchschnittlich 1,2 und maximal 2,8 Jahren Abstand zur HTX untersucht (77). Um die Werte vergleichbar zu machen wurden hier anhand der Werte einer Kontrollgruppe Z-Scores für die TAPSE gebildet, wobei der mittlere TAPSE Z-Score -3,38 betrug und damit in etwa dem Wert unserer Studie entspricht (77).

Moñivas Palomero et al. analysierten echokardiographische Parameter an 5 verschiedenen Zeitpunkten in den ersten zwei Jahren nach HTX bei 31 Erwachsenen (30). Anfangs zeigte sich eine deutlich verminderte TAPSE mit einem Mittelwert von 11,9 mm, die sich jedoch im Verlauf der zwei Jahre bis zu einem Mittelwert von 19,0 mm deutlich verbesserte (30). Dies entsprach anfangs einem TAPSE Z-Score von -3,46, der nach zwei Jahren auf einen Z-Score von -1,43 anstieg.

Für diese relevanten Abweichungen der TAPSE kurz nach HTX wurde vor allem eine mögliche Ursache in Erwägung gezogen: Aufgrund der Operation am Herzen könnte es zu geometrischen Veränderungen im Kontraktilitätsmuster des rechten Ventrikels kommen, sodass bei gleich bleibender globaler rechtsventrikulärer Funktion die longitudinale Verkürzung relativ gesehen abnehme und die transversale Verkürzung zunehme (35–37)

Auch in unserer Studie konnte nach einer anfangs stark verringerten TAPSE eine gewisse Verbesserung mit zunehmender Zeit nach HTX gezeigt werden. Die signifikante Korrelation der Zeit seit HTX mit TAPSE Z-Scores ($p > 0,001$), wie sie in Abbildung 10 zu sehen ist, zeigt einen Anstieg der TAPSE Z-Scores um 0,171 pro Jahr nach HTX. Ausgehend vom Durchschnittswert von -3,48 entspricht dies im ersten Jahr einer Verbesserung der TAPSE Z-Scores um 5%. Jeweils im Vergleich zum Vorjahr und ebenfalls ausgehend vom Durchschnittswert kann man im 5. Jahr eine Verbesserung der TAPSE Z-Scores um 6,1% und im 10. Jahr um 8,8% erkennen.

Die Beurteilung der TAPSE ist besonders direkt nach HTX beeinträchtigt. Mit der Zeit konnte sich die TAPSE zwar stabilisieren, eine komplette Erholung der TAPSE konnte jedoch nicht festgestellt werden, da sogar nach ≥ 10 Jahren nach HTX noch 51,9% der Patienten eine abnormale TAPSE mit einem Z-Score von < -2 aufwiesen. Dies unterstützte die oben genannte Hypothese, dass für Herztransplantierte eigene TAPSE-Normwerte benötigt würden.

Clemmensen et al. konnten bei 64 erwachsenen Herztransplantierten mit durchschnittlich 8 Jahren (± 6 Jahre) Abstand zur HTX trotz eines stabilen klinischen Zustands eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion mit erniedrigter TAPSE, Gewebedoppler und rechtsventrikulärer EF messen (34).

Ingvarsson et al. analysierten 124 klinisch stabile erwachsene Langzeittransplantierte mit durchschnittlich 7 Jahren (± 6 Jahre) seit HTX (33). Auch hier wurden stark verminderte echokardiographische rechtsventrikuläre Parameter gesehen, sodass anschließend ein TAPSE Normwert für erwachsene Patienten nach HTX ermittelt wurde (33). Dieser betrug 15 mm (± 4 mm) im Vergleich zu dem von Lang et al. beschriebenen Normwert von 24 mm ($\pm 3,5$ mm) bei gesunden Erwachsenen (40). Diese 15 mm entsprechen einem Z-Score von -2,57 bezogen auf den Normwert der Gesunden, was dem durchschnittlichen

TAPSE Z-Score von -2,32 der ≥ 10 Jahre Transplantierten unserer Studie sehr nahe kommt (33).

Harrington et al. schlugen vor, die von ihnen ermittelten Werte der TAPSE bei Kindern und jungen Erwachsenen im ersten Jahr nach HTX als Grundlage für die Erstellung von Normwerten zu verwenden (27). Hier wurde im ersten Jahr nach HTX ein durchschnittlicher TAPSE Z-Score von -3,94 ($\pm 1,65$) berechnet (27). Für den weiteren Verlauf der TAPSE nach HTX existieren bisher keine Normwerte.

In dieser Studie soll verdeutlicht werden, dass die TAPSE von Herztransplantierten auch viele Jahre nach pädiatrischer HTX noch stark von den Normwerten der gesunden Bevölkerung abweicht und Normwerte für diese Patientengruppe auch nach >1 Jahr post-HTX benötigt werden, um die TAPSE sinnvoll beurteilen zu können. Die hier ermittelten TAPSE Z-Scores könnten zusätzlich zu den Ergebnissen von Harrington et al. zur Entwicklung solcher Normwerte verwendet werden. Besonders die Korrelation mit der Zeit seit HTX und einer Verbesserung der TAPSE Z-Scores um 0,171 pro Jahr nach HTX könnten hierbei hilfreich sein.

Streeter et al. fanden heraus, dass die TAPSE bei 71 Erwachsenen mit >1 Jahr Abstand zur HTX stabil bleibt und vor allem Änderungen des individuellen TAPSE-Werts der Patienten klinisch evaluiert werden sollten (38). Das könnte eventuell auch auf die TAPSE bei Patienten nach pädiatrischer HTX übertragen werden, solange noch keine Normwerte existieren: Besonders eine Abweichung der TAPSE vom individuellen, aus Vorbefunden bekannten Wert des Patienten könnte ein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion sein und sollte genauer untersucht werden.

Vishram-Nielsen et al. zeigten, dass die TAPSE bei 485 erwachsenen Herztransplantierten einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatte und somit im Langzeit-Verlauf als wichtiger prognostischer Parameter dienen kann (78).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die TAPSE besonders kurz nach HTX sehr stark vermindert ist, sich im Laufe der Zeit jedoch stabilisiert und verbessert. Die durchschnittlichen Werte der Normalbevölkerung werden jedoch auch nach ≥ 10 Jahren post-HTX nicht erreicht, sodass für Patienten nach pädiatrischer HTX eigene Normwerte entwickelt werden müssen und die TAPSE bei jedem Patienten individuell beurteilt werden sollte. Dennoch ist sie ein wichtiger Parameter in der Langzeit-Verlaufsdagnostik bei Herztransplantierten.

4.2. Linksventrikuläre Funktion

Weder der LVSP, noch die LV EF nach Simpson, noch die Z-Scores des aortalen VTI konnten eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores zeigen. In dieser Studie konnte also keine signifikante Korrelation linksventrikulärer Parameter mit TAPSE Z-Scores gefunden werden. Bei der LV EF nach Simpson gab es jedoch nur 5 Patienten, die abnormale Werte kleiner als 55% aufwiesen, weshalb das Ergebnis dieser Population eventuell nicht auf die gesamte Population der Patienten nach pädiatrischer HTX übertragbar sein könnte.

Eine Korrelation zwischen LV EF und TAPSE ist bisher nur bei anderen Erkrankungen beschrieben. Erwachsene Patienten mit chronischer Hämodialyse bei Niereninsuffizienz, mit Aortenstenose oder mit Herzinsuffizienz zeigten in Studien eine Korrelation zwischen TAPSE und LV EF (79–81). Zu den Wechselbeziehungen zwischen TAPSE und linksventrikulären Parametern nach pädiatrischer HTX gibt es jedoch noch keine Daten.

4.3. Rechtsventrikuläre Funktion

Die rechtsventrikulären Parameter RAP, RVSP und RVEDP zeigten keine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores. Auch nach einer Aufteilung der Population in die zwei Gruppen <10 Jahre seit HTX und ≥ 10 Jahre seit HTX wies keiner der rechtsventrikulären Drücke eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores auf. Lediglich der mittlere pulmonale Druck korrelierte signifikant mit TAPSE Z-Scores, wie in 4.5. *mPAP* beschrieben wird. Dies würde bedeuten, dass die TAPSE nach pädiatrischer HTX die invasiv gemessenen rechtsventrikulären Parameter nicht widerspiegeln kann. Da die TAPSE jedoch selbst ein rechtsventrikulärer Parameter ist, sollte dieses Ergebnis in einer größeren Population verifiziert werden. Außerdem wäre es hilfreich, zusätzlich den Zusammenhang zwischen der TAPSE und der rechtsventrikulären EF im MRT zu analysieren, um die Beziehung zwischen TAPSE und rechtsventrikulärer Funktion besser darstellen zu können. Es erscheint unwahrscheinlich, dass lediglich der *mPAP* und keiner der rechtsventrikulären Parameter mit den TAPSE Z-Scores korrelieren würde, sodass Studien mit einer größeren Fallzahl und wenn möglich mit Messung der RV EF im MRT benötigt werden, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

4.4. Zeit seit HTX

Die TAPSE Z-Scores zeigten eine signifikante Korrelation mit der Zeit seit HTX ($p < 0,001$), wobei der TAPSE Z-Score nach den Ergebnissen der linearen Regression jedes Jahr nach HTX um 0,171 ansteigt (Abbildung 10). Da die TAPSE generell mit wachsendem Alter der Patienten zunimmt, war es wichtig, hier mit TAPSE Z-Scores zu rechnen, die die Abweichung von altersentsprechenden Normwerten darstellen. So konnte gezeigt werden, dass die TAPSE nicht nur im Rahmen des normalen Wachstums ansteigt, sondern auch die Abweichung von Normwerten mit zunehmendem Abstand zur HTX abnimmt.

Eine Verbesserung der TAPSE mit zunehmendem Abstand zur HTX ist sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen schon vorbekannt. Der genaue Zusammenhang der Korrelation und der Langzeit-Verlauf der TAPSE auch ≥ 10 Jahre nach pädiatrischer HTX war jedoch bisher nicht genauer beschrieben worden.

Harrington et al. zeigten eine generelle Verbesserung der TAPSE im ersten Jahr nach HTX bei Kindern und jungen Erwachsenen (27). White et al. konnten einen Anstieg der TAPSE mit zunehmendem Alter oder Körperoberfläche in den ersten 3 Jahren nach pädiatrischer HTX sehen (77). Moñivas Palomero et al. berechneten einen Anstieg der TAPSE von 11,9 mm auf 19,0 mm in den ersten 2 Jahren nach HTX bei Erwachsenen (30). Ingvarsson et al. konnten eine Verbesserung der TAPSE von 12,4 mm auf 14,4 mm im ersten Jahr nach HTX bei Erwachsenen nachweisen (82).

Da es starke Korrelationen zwischen den Variablen Zeit seit HTX, Alter, Größe, Gewicht und BMI gab, wie in Abbildung 16 dargestellt ist, war es schwierig, genau zu trennen, welche dieser Variablen mit den TAPSE Z-Scores korrelierte. Da Größe, Gewicht und BMI stark vom Alter und der Zeit seit HTX abhängig waren, wurden die Korrelationen dieser Parameter mit TAPSE Z-Scores auf die Grund-Korrelation zwischen Alter bzw. Zeit seit HTX und TAPSE Z-Scores zurückgeführt. Letztendlich wurde entschieden, dass die Zeit seit HTX vermutlich den größten Einfluss auf die TAPSE Z-Scores haben müsste, da das altersentsprechende Wachstum der TAPSE bei der Berechnung der Z-Scores und dem Vergleich mit altersspezifischen Normwerten bereits berücksichtigt wurde.

4.5. mPAP

Der mPAP zeigte ebenfalls eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores (lineare Regression: $p = 0,010$). Mit jedem Anstieg des mPAP um 1 mmHg nimmt der TAPSE Z-Score nach den Berechnungen der linearen Regression um 0,165 ab.

Ingvarsson et al. hatten in ihrer Studie invasiv gemessene pulmonale Drücke mit echokardiographischen Parametern des rechten Herzens bei erwachsenen Patienten im ersten Jahr nach HTX verglichen (82). Hierbei konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der TAPSE und pulmonalen Drücken gefunden werden (82).

Da die Studie von Ingvarsson et al. den hier gefundenen Ergebnissen widersprach, wurde die Korrelation zwischen mPAP und TAPSE Z-Scores noch genauer untersucht. Der zeitliche Zusammenhang der Korrelation mit einem zunehmenden Abstand zur HTX sollte geklärt werden, weshalb die Population anschließend in verschiedene Gruppen aufgeteilt wurde.

Dabei konnte jeweils in der Gruppe der weniger lang Transplantierten keine signifikante Korrelation zwischen mPAP und TAPSE Z-Scores gezeigt werden (<5 Jahre seit HTX: $p = 0,811$; <10 Jahre seit HTX: $p = 0,153$). Bei der Gruppe der weniger als 10 Jahre Transplantierten konnte graphisch eine Korrelation vermutet werden, diese bestätigte sich jedoch in der linearen Regression nicht. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass die TAPSE Z-Scores besonders in den ersten Jahren nach HTX nicht mit dem pulmonalen Druck korreliere und somit in dieser Zeit auch nicht als sinnvoller Parameter zur Vorhersage dieser Parameter dienen könne. Dies würde auch den Ergebnissen von Ingvarsson et al. entsprechen (82).

Dennoch wurde in den Gruppen der Langzeittransplantierten eine Korrelation zwischen mPAP und TAPSE Z-Scores entdeckt (≥ 5 Jahre seit HTX: $p = 0,001$; ≥ 10 Jahre seit HTX: $p = 0,002$). Das könnte bedeuten, dass sich die TAPSE über die Jahre nach HTX wieder stabilisiert, sodass sie bei Langzeittransplantierten ≥ 5 Jahre nach pädiatrischer HTX wieder zuverlässiger in der Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion werden kann.

Es sind uns keine weiteren Studien bekannt, die den Zusammenhang zwischen mPAP und TAPSE bei Herztransplantierten genauer beschreiben. Bei 18 erwachsenen Patienten mit PHT konnten Domingo et al. eine signifikante Korrelation zwischen mPAP und TAPSE nachweisen (83). Held et al. fanden heraus, dass die TAPSE bei 74 Patienten

mit PHT mit dem invasiv gemessenen pulmonal-vaskulären Widerstand und dem Herzzeitvolumen korreliert und die echokardiographischen Messungen qualitative Informationen zu diesen Parametern geben, jedoch gleichzeitig kein Ersatz für den Rechtsherzkatheter sein können (84). Forfia et al. konnten zeigen, dass die TAPSE bei 63 Patienten mit PHT ein starker Parameter zur Veranschaulichung der rechtsventrikulären Funktion war und dass sogar die Prognose der Patienten von der TAPSE abhängig war (60).

Weiterhin konnte in unserer Studie erkannt werden, dass TAPSE Z-Score Werte zwischen -3 und 0 nicht mit abnormalen Werten des mPAP assoziiert waren. Eine altersspezifisch normwertige TAPSE könnte also eventuell auf einen normalen oder nur leicht verminderten mPAP bzw. rechtsventrikuläre Funktion hindeuten. Ein erhöhter mPAP scheint bei normwertiger TAPSE unwahrscheinlich zu sein, sodass man bei solchen Patienten, besonders bei kleinen Kindern oder Säuglingen, die invasive Diagnostik und Häufigkeit des HK möglicherweise reduzieren könnte, falls diese Patienten keine andere klinische oder diagnostische Indikation für einen HK aufweisen.

Bei TAPSE Z-Scores <-3 fielen sowohl normale als auch abnormale mPAP Werte auf, sodass Patienten mit stark von den Normwerten abweichender TAPSE unbedingt genauer untersucht werden sollten. Dabei können sowohl weitere Parameter der nicht invasiven echokardiographischen Beurteilung, als auch invasive HK-Diagnostik zum Einsatz kommen. Besonders bei dem Verdacht auf eine akute AS ist der HK mit EMB immer noch Goldstandard und kann nicht durch die Echokardiographie ersetzt werden (7, 10).

4.6. Transplantatvaskulopathie und Abstoßungen

Weder die TVP, noch AS im Biopsieergebnis oder in den Vorbefunden konnten in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf TAPSE Z-Scores zeigen.

In einer vorhergehenden Studie konnten Carrion et al. bei 19 erwachsenen Patienten nach HTX eine signifikante Verminderung der TAPSE bei AS mit Grad 2R im Vergleich zu AS mit Grad 0R/1R nachweisen (85). Arthur et al. konnten ebenfalls eine signifikante Verminderung der TAPSE bei 48 Kindern nach HTX mit akuten AS nachweisen, die jedoch reversibel war und nicht mit einem Transplantatversagen korrelierte (86).

Im Gegensatz dazu konnten Vishram-Nielsen et al. in einer großen Studie mit 485 erwachsenen Herztransplantierten keine signifikante Korrelation zwischen der TAPSE und akuten AS finden (78). Sie konnten jedoch eine Korrelation zwischen einer verminderten TAPSE und einer TVP nachweisen (78).

Die Daten dazu widersprechen sich somit auch in der vorbestehenden Literatur. Da in unserer Studie nur eine begrenzte Anzahl an Herztransplantierten analysiert und nur bei 4 von 57 Patienten eine akute AS in der EMB des HK nachgewiesen werden konnte, sind größere Studien bei Patienten nach pädiatrischer HTX notwendig, um den Zusammenhang zwischen TAPSE und TVP, bzw. AS detaillierter und zuverlässiger beschreiben zu können.

4.7. Limitationen

Aufgrund der Seltenheit pädiatrischer Herztransplantationen war die Größe der Population dieser Studie limitiert. Um die Anzahl der HK-Messungen nicht noch weiter zu verringern, wurden bei fünf Patienten zwei separate Messungen eingeschlossen, die in dem Zeitraum 2018/2019 stattgefunden hatten. Die zweite HK-Untersuchung war jeweils im Rahmen eines neuen stationären Aufenthalts durchgeführt worden, wobei die Indikation von standardmäßigen Follow-Up-Untersuchungen bis hin zum Abstoßungsverdacht reichte. Die HK-Untersuchungen waren somit unabhängig voneinander und keine der Echokardiographie- oder HK-Daten wurden doppelt verwendet. Um eine starke Verzerrung der Daten durch die Mehrfachmessungen auszuschließen, wurden unter *3.14 Überprüfung des Einflusses der Mehrfachmessungen* zusätzliche lineare Regressionsanalysen durchgeführt, in denen jeweils die 2. HK-Untersuchung der fünf Patienten ausgeschlossen wurde. Diese Analysen weisen jedoch sehr ähnliche Ergebnisse auf wie die linearen Regressionen mit inkludierten Mehrfachmessungen, sodass keine Verzerrung der Ergebnisse festgestellt werden konnte.

In Anbetracht dieser Fehlerquellen, besonders bei der begrenzten Fallzahl, können die hier gefundenen Ergebnisse möglicherweise nicht auf die gesamte Population der Patienten nach pädiatrischer HTX generalisiert werden. Es bedarf weiteren Studien mit größerer Fallzahl, um unsere Resultate zu überprüfen und zu bestätigen.

Die Anzahl an Patienten mit per definitionem abnormalem mPAP war aufgrund der geringen Fallzahl ebenfalls sehr niedrig, da ein mPAP ≥ 22 mmHg nur bei 4 Patienten gemessen werden konnte (76). Auch hier müssen größere Studien die Korrelation, die zwischen TAPSE Z-Scores und mPAP gefunden wurde, überprüfen und bestätigen.

Des Weiteren konnte nur bei 4 Patienten eine akute AS in der EMB nachgewiesen werden, weshalb der Einfluss einer akuten AS auf die TAPSE nicht mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden kann. Auch die Anzahl der Patienten mit höhergradiger TVP war sehr gering. 10 Patienten wiesen eine milde TVP, ein Patient eine moderate TVP, aber kein Patient eine schwere TVP (CAV 3) auf, sodass auch hier der Zusammenhang zwischen Grad der TVP und TAPSE nicht sicher evaluiert werden kann.

Das Modell der multiplen linearen Regression konnte letztendlich nur 33,8% der Varianz erklären. Es könnte also noch weitere Faktoren geben, die die TAPSE beeinflussen und die in dieser Studie nicht erfasst wurden.

Die starken Korrelationen zwischen den Variablen Zeit seit HTX, Alter, Größe, Gewicht und BMI beeinflussten die Korrelation zu TAPSE Z-Scores. Wie in 4.4 *Zeit seit HTX* genauer beschrieben, wurden die Korrelationen von Größe, Gewicht und BMI auf das Alter beziehungsweise die Zeit seit HTX zurückgeführt. Das altersentsprechende Wachstum wurde durch die Berechnung von Z-Scores ausgeglichen. Somit wurde letztendlich die Zeit seit HTX als primärer Einflussfaktor auf die TAPSE Z-Scores festgelegt. Dies ist jedoch lediglich eine Hypothese, sodass die Korrelation zwischen Zeit seit HTX und TAPSE Z-Scores ebenso auf die Korrelation zwischen Alter und TAPSE Z-Scores zurückzuführen sein könnte.

4.8. Zusammenfassende Beurteilung und Ausblick auf die Zukunft

Die TAPSE ist ein bedeutender nicht-invasiver diagnostischer Parameter in der Follow-Up-Diagnostik nach pädiatrischer HTX, da sie im langfristigen Verlauf ≥ 5 Jahre nach HTX zur echokardiographischen Beurteilung der systolischen rechtsventrikulären Funktion beitragen kann.

In den ersten 5 Jahren nach HTX sollte sie nur mit Vorsicht interpretiert werden, da die TAPSE die rechtsventrikuläre Funktion anfangs nicht zuverlässig genug darstellen kann. Nach Stabilisierung über einige Jahre, im Vergleich mit entsprechenden Normwerten und

unter Berücksichtigung der individuellen Vorwerte des Patienten ist die TASPE langfristig nach HTX ein wichtiger echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der RV Funktion.

Für die Zukunft ist vor allem die Definition von Normwerten und Trends für Patienten nach pädiatrischer HTX auch nach ≥ 1 Jahr post-HTX notwendig, da sich die TAPSE mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur HTX stetig stabilisiert und verbessert.

In dieser Studie konnte nur eine begrenzte Zahl an Herztransplantierten analysiert werden, sodass eine größere Studie notwendig wäre, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Besonders der Zusammenhang zwischen akuter AS und der TAPSE könnte in einer Folge-Studie genauer analysiert und dargestellt werden, wobei man dafür z.B. HK-Untersuchungen bei Verdacht auf akute AS einschließen könnte.

Auch der Einfluss einer TVP auf die TAPSE, bzw. die rechtsventrikuläre Funktion könnte in einer weiteren Studie genauer beschrieben werden. Da nicht alle Herztransplantierten eine TVP aufweisen, ist hierfür eine deutlich größere Fallzahl notwendig, sodass alle Grade der TVP in der Population mit ausreichender Patientenzahl vertreten sind.

5. Zusammenfassung

Diese Studie liefert Daten zur TAPSE sowohl kurz nach HTX, als auch im Langzeitverlauf ≥ 10 Jahre nach pädiatrischer HTX. Bei der Mehrheit der Transplantierten zeigte sich auch ≥ 10 Jahre nach HTX noch eine deutlich verminderte TAPSE im Vergleich zu altersspezifischen Normwerten.

In der linearen Regression fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zeit seit HTX und TAPSE Z-Scores. Mit zunehmendem Abstand zur HTX konnte ein signifikanter Anstieg der TAPSE Z-Scores beobachtet werden. Durch Verwendung der Z-Scores wurde deutlich, dass die TAPSE nicht nur im Rahmen des normalen Wachstums anstieg, sondern auch die Abweichung der TAPSE von Normwerten mit zunehmendem Abstand zur HTX abnahm. Die TAPSE war also vor allem in den ersten Jahren nach HTX stark verringert, verbesserte und stabilisierte sich jedoch mit der Zeit. Altersspezifische Normwerte konnten jedoch nicht erreicht werden, sodass für Herztransplantierte folglich auch ≥ 1 Jahr nach pädiatrischer HTX eigene Normwerte beschrieben werden müssten.

Neben der Zeit seit HTX wiesen auch das Alter, die Größe, das Gewicht und der BMI eine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores auf, was jedoch primär auf eine hohe Korrelation der Parameter untereinander zurückgeführt wurde.

Oftmals war die TAPSE erniedrigt, die Funktion des RV jedoch nicht eingeschränkt, sodass eine verminderte TAPSE bei Transplantierten z.B. auch auf geometrische Veränderungen im Kontraktilitätsmuster nach HTX zurückzuführen sein könnte.

Die invasiv im HK gemessenen RV Drücke RAP, RVSP und RVEDP wiesen in dieser Studie keine signifikante Korrelation mit TAPSE Z-Scores auf.

Der LVSP und die echokardiographischen Parameter LV EF nach Simpson und aortale VTI Z-Scores der LV Funktion zeigten keine signifikante Korrelation mit den TAPSE Z-Scores.

Weder die TVP, noch die AS im Biopsieergebnis oder in den Vorbefunden korrelierten signifikant mit TAPSE Z-Scores.

Zusätzlich zur Zeit seit HTX korrelierte auch der mPAP signifikant mit TAPSE Z-Scores. Nach Aufteilung der Population in verschiedene Gruppen zeigten sich vor allem signifikante Korrelationen zwischen mPAP und TAPSE ≥ 5 Jahre, bzw. ≥ 10 Jahre nach

HTX. <5 Jahre nach HTX konnte keine signifikante Korrelation entdeckt werden, sodass die TAPSE in den ersten Jahren nach HTX vermutlich nicht mit dem pulmonalen Druck korreliert. Durch die Stabilisierung der TAPSE über die Zeit kann diese aber im Langzeit-Verlauf ≥ 5 , bzw. ≥ 10 Jahre nach HTX als wertvoller nicht-invasiver diagnostischer Parameter dienen und auf einen erhöhten pulmonalen Druck oder eine verminderte rechtsventrikuläre Funktion hinweisen.

Ein erhöhter mPAP scheint bei altersentsprechend normwertiger TAPSE unwahrscheinlich zu sein, sodass hier besonders bei Kleinkindern oder Säuglingen die invasive Diagnostik möglicherweise reduziert werden könnte, falls es keine andere klinische oder diagnostische Indikation für einen HK gibt. Bei dem Verdacht auf eine AS ist jedoch der HK mit EMB Goldstandard.

Insgesamt ist die TAPSE ein wichtiger, nicht-invasiver diagnostischer Parameter in der Follow-Up-Diagnostik nach pädiatrischer HTX. Vor allem in den ersten 5 Jahren nach HTX sollte sie nur mit Vorsicht interpretiert werden, da sie hier die rechtsventrikuläre systolische Funktion nicht zuverlässig genug darstellen kann. Nach Stabilisierung, im Vergleich zu entsprechenden Normwerten und unter Berücksichtigung individueller Vorwerte des Patienten kann die TAPSE langfristig nach HTX als wichtiger echokardiographischer Parameter zur Beurteilung der RV Funktion dienen.

6. Literaturverzeichnis

1. Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, Michel S, Fischer M, Lehner A et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation. *Clin Transplant* 2022:e14710.
2. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41(48):1271–4.
3. Mendeloff EN. The history of pediatric heart and lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6(4):270–9.
4. Webber SA, McCurry K, Zeevi A. Heart and lung transplantation in children. *Lancet* 2006; 368(9529):53–69.
5. Cooley DA, Frazier OH, van Buren CT, Bricker JT, Radovancevic B. Cardiac transplantation in an 8-month-old female infant with subendocardial fibroelastosis. *JAMA* 1986; 256(10):1326–9.
6. Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(10):1028–41.
7. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(8):914–56.
8. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(10):1185–95.
9. Kindel SJ, Hsu HH, Hussain T, Johnson JN, McMahon CJ, Kutty S. Multimodality Noninvasive Imaging in the Monitoring of Pediatric Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30(9):859–70.
10. Soslow JH, Samyn MM. Multi-modal imaging of the pediatric heart transplant recipient. *Transl Pediatr* 2019; 8(4):322–38.
11. Zinn MD, Wallendorf MJ, Simpson KE, Osborne AD, Kirklin JK, Canter CE. Impact of routine surveillance biopsy intensity on the diagnosis of moderate to severe cellular rejection and survival after pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2018; 22(3):e13131.
12. Wagner SJ, Turek JW, Maldonado J, Staron M, Edens RE. Less Is More in Post Pediatric Heart Transplant Care. *Ann Thorac Surg* 2019; 107(1):165–71.
13. Jeewa A, Dreyer WJ, Kearney DL, Denfield SW. The presentation and diagnosis of coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Congenit Heart Dis* 2012; 7(4):302–11.
14. Aiyagari R, Nika M, Gurney JG, Donohue JE, Zamberlan MC, King K et al. Association of pediatric heart transplant coronary vasculopathy with abnormal hemodynamic measures. *Congenit Heart Dis* 2011; 6(2):128–33.

15. Law Y, Boyle G, Miller S, Clendaniel J, Etedgui J, Beerman L et al. Restrictive hemodynamics are present at the time of diagnosis of allograft coronary artery disease in children. *Pediatr Transplant* 2006; 10(8):948–52.
16. Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Khush KK et al. 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. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37(10):1184–95.
17. Kobayashi D, Du W, L'ecuyer TJ. Predictors of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2013; 17(5):436–40.
18. Daly KP, Marshall AC, Vincent JA, Zuckerman WA, Hoffman TM, Canter CE et al. Endomyocardial biopsy and selective coronary angiography are low-risk procedures in pediatric heart transplant recipients: results of a multicenter experience. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(4):398–409.
19. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(5):465-95; quiz 576-7.
20. Dipchand AI, Bharat W, Manlhiot C, Safi M, Lobach NE, McCrindle BW. A prospective study of dobutamine stress echocardiography for the assessment of cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12(5):570–6.
21. Collings CA, Pinto FJ, Valantine HA, Popylisen S, Puryear JV, Schnittger I. Exercise echocardiography in heart transplant recipients: a comparison with angiography and intracoronary ultrasonography. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13(4):604–13.
22. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev* 2010; 15(1):39–61.
23. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8.
24. Brewis MJ, Bellofiore A, Vanderpool RR, Chesler NC, Johnson MK, Naeije R et al. Imaging right ventricular function to predict outcome in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2016; 218:206–11.
25. Groote P de, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; 32(4):948–54.
26. Bootsma IT, Lange F de, Koopmans M, Haenen J, Boonstra PW, Symersky T et al. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31(5):1656–62.
27. Harrington JK, Richmond ME, Woldu KL, Pasumarti N, Kobsa S, Freud LR. Serial Changes in Right Ventricular Systolic Function Among Rejection-Free Children and Young Adults After Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32(8):1027-1035.e2.

28. Goland S, Siegel RJ, Burton K, Robertis MA de, Rafique A, Schwarz E et al. Changes in left and right ventricular function of donor hearts during the first year after heart transplantation. *Heart* 2011; 97(20):1681–6.
29. Lunze FI, Colan SD, Gauvreau K, Chen MH, Perez-Atayde AR, Blume ED et al. Cardiac allograft function during the first year after transplantation in rejection-free children and young adults. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(6):756–64.
30. Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, Rodriguez Gonzalez E, Restrepo Córdoba MA, Jiménez Sanchez D et al. Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Heart Transplant Patients: Two-Year Follow-Up of Right and Left Ventricular Function. *Echocardiography* 2016; 33(5):703–13.
31. Harrington JK, Freud LR, Woldu KL, Joong A, Richmond ME. Early assessment of right ventricular systolic function after pediatric heart transplant. *Pediatr Transplant* 2018; 22(8):e13286.
32. Strigl S, Hardy R, Glickstein JS, Hsu DT, Addonizio LJ, Lamour JM et al. Tissue Doppler-derived diastolic myocardial velocities are abnormal in pediatric cardiac transplant recipients in the absence of endomyocardial rejection. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(4):749–54.
33. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, Nilsson J, Smith GJ, Stagmo M et al. Normal Reference Ranges for Transthoracic Echocardiography Following Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31(3):349–60.
34. Clemmensen TS, Eiskjaer H, Løgstrup BB, Andersen MJ, Mellemkjaer S, Poulsen SH. Echocardiographic assessment of right heart function in heart transplant recipients and the relation to exercise hemodynamics. *Transpl Int* 2016; 29(8):909–20.
35. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan C, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32(8):777–83.
36. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, Celeste F, Maffessanti F, Caiani EG et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(5):630–4.
37. D'Andrea A, Riegler L, Nunziata L, Scarafile R, Gravino R, Salerno G et al. Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013; 14(9):648–58.
38. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(7):815–8.
39. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal* 1984; 107(3):526–31.
40. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.e14.
41. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic

excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(6):715–9.

42. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(8):674–80.

43. Koestenberger M, Avian A, Cantinotti M, Hansmann G. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in pediatric pulmonary hypertension: Integrating right ventricular ejection efficiency (RVEe) into advanced multi-parametric imaging. *Int J Cardiol* 2019; 274:296–8.

44. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(5):443–7.

45. Doutreleau S, Talha S, Di Marco P, Lebourg F, Rouyer O, Geny B. Does tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or systolic velocity (Sm) allow an easier determination of right ventricular function after heart transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(3):302–3.

46. Simsek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin C et al. Assessment of right ventricular systolic function in heart transplant patients: Correlation between echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Investigation of the accuracy and reliability of echocardiography. *Echocardiography* 2017; 34(10):1432–8.

47. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: Assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *American Heart Journal* 2000; 139(4):710–5.

48. Holley AB, Cheatham JG, Jackson JL, Moores LK, Villines TC. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28(4):506–12.

49. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, Khaleva O, Lewinter C, Hobkirk J et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *J Card Fail* 2012; 18(3):216–25.

50. Gupta S, Khan F, Shapiro M, Weeks SG, Litwin SE, Michaels AD. The associations between tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), ventricular dyssynchrony, and ventricular interaction in heart failure patients. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(6):766–71.

51. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305(9):H1373-81.

52. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(6-7):610–6.

53. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2000; 85(7):837–42.

54. McLaughlin ES, Travers C, Border WL, Deshpande S, Sachdeva R. Tricuspid annular plane systolic excursion as a marker of right ventricular dysfunction in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 2017; 34(1):102–7.
55. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B et al. Systolic right ventricular function in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot: echocardiography versus magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(1):45–52.
56. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenit Heart Dis* 2012; 7(3):250–8.
57. Schattke S, Knebel F, Grohmann A, Dreger H, Kmezik F, Riemekasten G et al. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8:3.
58. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2011; 38(11):2410–8.
59. Ghio S, Pica S, Klersy C, Guzzafame E, Scelsi L, Raineri C et al. Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy. *Open Heart* 2016; 3(1):e000408.
60. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9):1034–41.
61. Mastouri R, Batres Y, Lenet A, Gradus-Pizlo I, O'Donnell J, Feigenbaum H et al. Frequency, time course, and possible causes of right ventricular systolic dysfunction after cardiac transplantation: a single center experience. *Echocardiography* 2013; 30(1):9–16.
62. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17(2):184–93.
63. Chinali M, Esposito C, Grutter G, Iacobelli R, Toscano A, D'Asaro MG et al. Cardiac dysfunction in children and young adults with heart transplantation: A comprehensive echocardiography study. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(5):559–66.
64. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjaer H, Høyer S, Poulsen SH. The long-term influence of repetitive cellular cardiac rejections on left ventricular longitudinal myocardial deformation in heart transplant recipients. *Transpl Int* 2015; 28(4):475–84.
65. Wabitsch M, Hauner H, Wirth A. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ [Version 2.0. AWMF-Register Nr. 050/001]: AWMF; 2014. Available from: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-001l_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
66. Wabitsch M, Hauner H, Bode H, Hebebrand J, Kauth T, Kiess W et al. Evidenzbasierte (S3-) Leitlinie „Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ [Version 1. AWMF-Register Nr.

050-002]: AWMF; 2019. Available from: URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-002l_S3_Therapie-Prävention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf.

67. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149(8):807–18.

68. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10):1887–920.

69. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10):1953–2041.

70. Miller CA, Chowdhary S, Ray SG, Sarma J, Williams SG, Yonan N et al. Role of noninvasive imaging in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4(5):583–93.

71. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation* 1992; 85(3):979–87.

72. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(7):717–27.

73. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(11):1710–20.

74. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30(4):303–71.

75. Pees C, Glagau E, Hauser J, Michel-Behnke I. Reference values of aortic flow velocity integral in 1193 healthy infants, children, and adolescents to quickly estimate cardiac stroke volume. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(5):1194–200.

76. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ; 110 Tabellen ; [inklusive DVD]*. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2011.

77. White BR, Katcoff H, Faerber JA, Lin KY, Rossano JW, Mercer-Rosa L et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in Clinically Well Pediatric Heart Transplantation Patients and Comparison With Normal Control Subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32(4):537-544.e3.

78. Vishram-Nielsen JKK, Nelson LM, Fan C-P, Foroutan F, Gustafsson F, Billia F et al. Impact of serial measurements of tricuspid annular plane systolic excursion on mortality and morbidity after heart transplantation. *Clin Transplant* 2022; 36(6):e14662.

79. López-Quijano JM, Gordillo-Moscoso A, Viana-Rojas JA, Carrillo-Calvillo J, Mandeville PB, Chevaile-Ramos A. Clinical and Echocardiographic Factors Associated with Right Ventricular Systolic Dysfunction in Hemodialysis Patients. *Cardiorenal Med* 2016; 6(3):230–6.
80. Galli E, Guirette Y, Feneon D, Daudin M, Fournet M, Leguerrier A et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(5):531–8.
81. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(7):873–9.
82. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, Braun O, Smith GJ, Roijer A et al. Echocardiographic assessment of chamber size and ventricular function during the first year after heart transplantation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2021; 41(4):355–65.
83. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, Arredondo C, Bouteldja N, Messeguer ML et al. Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2014; 14:69.
84. Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(30):1511–7.
85. Carrion LJB, Sperotto A, Nazario R, Goldraich LA, Clausell N, Rohde LE et al. Impaired Right Ventricular Function in Heart Transplant Rejection. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114(4):638–44.
86. Arthur L, Knecht K, Ferry J, Grigsby D, Spencer H, Zakaria D. Serial assessment of right ventricular function can detect acute cellular rejection in children with heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2022; 26(4):e14231.

H. Anhang

1. Ethikantrag

Der folgende Ethikantrag für die retrospektive Studie „*Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer Herztransplantation im Vergleich zu invasiven diagnostischen Parametern*“ wurde bereits eingereicht, befindet sich im Moment jedoch noch in Bearbeitung. Die Stellungnahme der Ethikkommission wird zusammen mit der Zielsetzung nachgereicht.

**Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer Herztransplantation im Vergleich zu invasiven diagnostischen Parametern
(Version 01, 29.10.2019)**

Zusammenfassung:

Um die rechtsventrikuläre Funktion zu beurteilen, beinhaltet die Nachkontrolle bei herztransplantierten Kindern die invasive Druckmessung über einen Herzkatheter. Die Suche nach alternativen nicht-invasiven diagnostischen Möglichkeiten wie z.B. der Echokardiographie (TAPSE) ist heute von höchster Bedeutung, da mit jedem invasiven Eingriff ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht. In wie weit die TAPSE auch bei herztransplantierten pädiatrischen Patienten ein prognostischer Marker für die rechtsventrikuläre Funktion ist, ist bisher noch unklar und soll deshalb in dieser Studie erforscht werden. Nur so kann eine risikoärmere Alternative zur invasiven Diagnostik gefunden und beschrieben werden.

Verantwortliche:

Studienleiter: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas, Dr. med. Sarah Ulrich

Mitverantwortliche: Frau Morgana Michalski

Hintergrund und Ziele:

Die Herztransplantation hat seit ihrer erstmaligen Durchführung in Kapstadt im Jahr 1967 dramatisch an Bedeutung zugenommen [1]. Die zwei häufigsten Indikationen für eine Herztransplantation im Kindesalter sind kongenitale Herzfehler und schwerwiegende dilatative Kardiomyopathien, wobei hier eine Transplantation oft die einzige verbleibende Therapiemöglichkeit ist [1].

Allerdings kann es im post-operativen Verlauf zu Infektionen, kardialer Transplantat-Vaskulopathie, Abstoßung oder Versagen des Transplantats kommen [2]. Um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen, besteht für herztransplantierte Patienten ein kontinuierliches Follow-Up, das die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion einschließt, die wiederum eine wichtige Komponente der Gesamtfunktion des Herzens ist. Um die rechtsventrikuläre Funktion zu bewerten, werden neben der allgemeinen Hämodynamikmessung mehrere Parameter über die invasive Diagnostik des Herzkatheters ermittelt: rechtsatrialer Druck, zentral-venöser Druck, pulmonalarterieller Mittel- und Verschlussdruck [3].

Da invasive Diagnostik jedoch mit einem erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht, ist die Suche nach alternativen nicht-invasiven Verfahren äußerst bedeutend [2].

Die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), also die Messung der longitudinalen Ausbreitung des rechten Ventrikels bei Kontraktion, wird über die transthorakale Echokardiografie erfasst und korreliert mit der Ejektionsfraktion der rechten Herzkammer, wodurch man deren Funktion beurteilen kann [4]. Die TAPSE hat zudem schon mehrfach prognostischen Wert gezeigt, z.B. bei pulmonaler Hypertonie bezogen auf rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalitätsrisiko und bei Patienten mit Herzversagen bezogen auf die Überlebensrate [4]. Inwieweit die TAPSE auch bei herztransplantierten Patienten eine Aussagekraft bezüglich der rechtsventrikulären Funktion hat, ist bisher jedoch noch unklar.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Korrelation zwischen der nicht-invasiven TAPSE und invasiv gemessenen Drücken zu ermitteln und ihre Stellung als alternative Follow-Up Diagnostik zu beschreiben. Dazu sollen in einer retrospektiven Analyse die Herzkatheterparameter sowie die echokardiographischen Parameter von den Patienten nach pädiatrischer Herztransplantation der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin, die in den letzten 2 Jahren eine Herzkatheteruntersuchung hatten (ca. 50 Patienten), erfasst und bewertet werden.

Folgende Fragestellungen sollen geklärt werden:

- Besteht eine Korrelation zwischen der TAPSE und den Herzkatheterparametern (rechtsventrikuläre Druckwerte, Cardiac index)
- Wird die TAPSE von vorhandenen bzw. abgelaufenen Abstoßungsreaktionen beeinflusst?
- Wird die TAPSE von einer vorhandenen Transplantatvaskulopathie beeinflusst?
- Korreliert die TAPSE mit der rechtsventrikulären Funktion nach Herztransplantation?
- Unterscheiden sich die Altersklassen diesbezüglich?
- Gibt es Unterschiede je nach zeitlichem Abstand zur Herztransplantation?

Studienpopulation:

Alle herztransplantierten Patienten der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern, die zwischen 01.01.2018 und 31.12.2019 eine Herzkatheteruntersuchung mit Messung der rechtsventrikulären Parameter hatten, sollen eingeschlossen werden (ca. 50 Patienten).

Methoden:

Retrospektive Analyse der Herzkatheterparameter (Cardiac Index, rechtsatrialer Druck, zentralvenöser Druck, pulmonalarterieller Mittel- und Verschlussdruck) sowie der echokardiographischen Parameter (TAPSE, EF, FS, rechtsventrikuläre Planimetrie, Tissuedoppler, linksventrikuläre Parameter wie aortales VTI). Die Daten werden aus der Krankenakte, den Herzkatheterbefunden, sowie den echokardiographischen Untersuchungen (Befund und Bilder) gesammelt. Zur Reduktion der ggf. untersucherabhängigen Schwankungen des empfindlichen Messparameters TAPSE, wird dieser Wert

2

anhand der bereits erhobenen Untersuchungsdateien nochmals am Computer nachgemessen. Zur Beurteilung der zusätzlichen Einflussfaktoren der TAPSE werden Biopsiebefunde, klinische Zeichen von Abstoßungen, Grad der Transplantatvaskulopathie sowie die allgemeinen Daten des Patienten (Grund der Transplantation, Geschlecht, Datum der Transplantation, Spenderkriterien..) aus den Akten mit erfasst.

Zeitplan:

Die Datenerfassung ist vom 01.01.2020 bis 31.08.2020 geplant. Anschließend erfolgt noch die statistische Analyse. Bis Ende 2020 sollen sowohl die Datenauswertung abgeschlossen sein als auch wissenschaftliche Ergebnisse veröffentlicht werden.

Biometrie:

Die Studie schließt die herztransplantierten pädiatrischen Patienten ein, die zwischen 01.01.2018 und 31.12.2019 eine Herzkatheteruntersuchung mit Messung der rechtsventrikulären Parameter hatten. Da sich die Diagnostik in den letzten Jahren deutlich geändert hat, ist unserer Ansicht nach eine Ausweitung der Patienten auf einen früheren Zeitpunkt nicht sinnvoll. Um eine gute statistische Auswertung zu ermöglichen, erfolgt eine Beratung durch den Epidemiologen Dr. Dietl.

Datenmanagement und Datenschutz:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Die erhobenen persönliche Daten und Befunde der Patienten werden anonymisiert gespeichert d.h. durch die Nummern ist kein Rückschluss auf die Patienten möglich und weder der Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Die Originaldaten werden 10 Jahre in einem abschließbaren Schrank aufbewahrt. Die elektronischen Daten werden 10 Jahre auf einem zugangsgeschützten Datenserver der Klinik gespeichert.

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.



Prof. Dr. med. N. Haas



Dr. med. S. Ulrich

Literatur:

1. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ, Lund LH, Meiser B, Yusef RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Oct;35(10):1185-1195.
2. Kindel SJ, Hsu HH, Hussain T, Johnson JN, McMahon CJ, Kutty S. Multimodality Noninvasive Imaging in the Monitoring of Pediatric Heart Transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Sep;30(9):859-870.
3. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Aug;29(8):914-56.
4. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciacaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *Int J Cardiol.* 2016 Dec 15;225:177-183.

2. Bewilligung des Ethikantrags



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Dr. Sarah Ulrich
Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Ansprechpartner:
Dr. Monika Balzer-Geldsetzer

Telefon: 089-4400 55190
E-Mail:
monika.balzergeldsetzer@med.uni-muenchen.de
09.12.2019/Hb/mbg

Projekt Nr: **19-853** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer Herztransplantation im Vergleich zu invasiven diagnostischen Parametern
Antragsteller: Dr. Sarah Ulrich, Klinikum der Universität München, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrte Frau Dr. Ulrich,

der Antrag vom 29.10.2019 zur o.g. Studie wurde auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen entsprechend § 15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts beraten.

Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.
- Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 30 DSGVO nicht ersetzt.
- Die Ethikkommission erklärt, dass an der Bewertung des vorliegenden Antrags niemand beteiligt war, der gemäß Bayerischem Verwaltungsverfahrensgesetz (BayVwVfG) Art. 20 als befangen anzusehen ist.

Mitglieder der Kommission:

Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. R. M. Huber, Prof. Dr. V. Klauss, Dr. F. Kohlmeier, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenzl, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, PD Dr. Dr. H. Mückter, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. I. Saake, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. C. Wendtner, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

3. Datenblatt

Allgemeine Daten (bei Aufnahme ins Klinikum zur Herzkatheteruntersuchung)

Patientendaten

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- BMI (kg/m²)
- Adipositas (ja /nein) BMI >30 kg/m² (Erwachsene), Perzentile > 97 (Kinder)

Komorbiditäten

- arterielle Hypertonie (als Diagnose im Befund zum Herzkatheter Aufenthalt (Kinder: >95. Perzentile Erwachsene: systolisch ≥140 und/oder diastolisch ≥90) oder mit Medikamenten behandelt: Beta-Blocker, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker (ACE-Hemmer, Angiotensin1-Antagonisten), Kalziumkanal-Antagonisten)
- Pulmonale Hypertonie (Befund)
- Diabetes mellitus oder diabetogene Stoffwechsellage (Befund oder mit Medikamenten behandelt: Metformin, Insulin)
- Hyperlipidämie (Befund)
- Chronische oder rezidivierende Niereninsuffizienz (Befund)
- PTLD (Befund) -> Jahr der Erstdiagnose, aktuelle Therapie (ja/nein)
- Myopathie (Befund)

Medikamente

- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin, Everolimus, Mycophenolsäure, Azathioprin, Prednisolon)
- Antihypertensiva (Beta-Blocker, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker, Kalziumkanal-Antagonisten)
- Statine
- Anti-Diabetika (Metformin, Insulin)
- Diuretika (Schleifendiuretika, Spironolacton (Aldosteron-Antagonisten), Hydrochlorothiazid)
- PHT-Medikation
- Antikoagulation (Clopidogrel, ASS)

Transplantationsdaten

- Datum der Transplantation
- Zeit seit der Transplantation (Jahre)
- Alter bei der Transplantation (Jahre)
- Ursache der Transplantation (dilatative Kardiomyopathie, Myokarditis, restriktive Kardiomyopathie, angeborenes Vitium, Kawasaki-Syndrom, intrauteriner Herzinfarkt, andere)

Spenderkriterien

- Alter (Jahre)
- Größe (cm)

- Adipositas (ja/nein) -> BMI >30 kg/m² (Erwachsene), Perzentile > 97 (Kinder)
- Geschlecht(männlich/weiblich)
- HLA-Mismatch (ja/nein)

Komplikationen (zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem Herzkatheter-Aufenthalt)

- Infektionen (Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus) -> Anzahl, Zeitabstand zum HK
- Reanimationsereignis -> Anzahl, Zeitabstand zum HK
- Akutes kardiales ischämisches Ereignis -> Anzahl, Zeitabstand zum HK
- Re-Herztransplantation -> Anzahl, Zeitabstand zum HK
- Stents in Koronargefäßen -> Anzahl
- Schrittmacher -> Zeitabstand zum HK
- Transplantatvaskulopathie (nach den Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie -> Stanford- Klassifikation und ISHLT-Klassifikation)
- Abstoßung -> akut (ja/nein), Zeitabstand zum HK, Anzahl der zellulären AS, Grad der zellulären AS nach ISHLT-Guidelines, Anzahl der humoralen AS

Messparameter

Herzkatheter

- Rechtsatrialer Druck (RAP) (mmHg)
- Druck in der Vena Cava superior und inferior (SCV und ICV) (mmHg)
- Rechtsventrikuläre Drücke (mmHg): systolischer Druck (RVSP), enddiastolischer Druck (RVEDP)
- Linksventrikuläre Drücke (mmHg): systolischer Druck (LVSP), enddiastolischer Druck (LVEDP)
- Pulmonalarterieller Mitteldruck (mPAP) (mmHg)
- Lungenkapillaren-Verschlußdruck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure = PCWP) (mmHg)
- Cardiac index (CI) (l/min/m²)
- Herzzeitvolumen (l/min)

Biopsie

- Abstoßung (Grad nach ISHLT)
- Transplantatvaskulopathie (ja/nein)

Echokardiographie (innerhalb von 4 Monaten vor/nach dem HK)

- TAPSE (Befund, Messung Frau Michalski, Messung Frau Dr. med. Ulrich; Mittelwert) (mm)
- TAPSE Z-Score
- Trikuspidalklappen-Insuffizienz (Grad 1-3 oder nicht definiert)
- Pulmonal arterielle Akzelerationszeit (ms)
- Rechtsventrikuläre Planimetrie endsystolisch und enddiastolisch (cm²)
- Tissuedoppler: laterales Emax (cm/s) und E zu E´ der Mitralklappe
- Ejektionsfraktion nach Simpson und im M-Mode (%)
- Verkürzungsfraktion (FS) (%)
- Wandbewegungsstörung (ja/nein)
- aortales velocity time integral (VTI) (cm), VTI Z-Score

Hämodynamik (bei Aufnahme zum HK)

- Herzfrequenz (1/min)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg)

- Sauerstoffsättigung (%)

EKG

- Sinusrhythmus (ja/nein/Schrittmacherrhythmus)
- Rechtsschenkelblock (inkomplett, komplett, kein RSB)

Laborwerte

- high sensitive TroponinT (ng/ml)
- NTproBNP (pg/ml)
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (U/l)
- Gesamtbilirubin (mg/dl)
- Gesamtcholesterin (mg/dl)
- Triglyceride (mg/dl)

Periphere klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (bei Aufnahme zum HK)

- Tachy-/Dyspnoe ohne Infekt
- Ödeme
- Venöse Stauung

4. Publikationsliste

Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation. Clin Transplant. 2022;e14710.
<https://doi.org/10.1111/ctr.14710>

Impact Factor (2022): 2,1

Die Publikation (open access) ist auf den folgenden Seiten eingefügt.

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation

Morgana Michalski¹ | Nikolaus Haas¹ | Robert Dalla Pozza¹ | Sebastian Michel² | Marcus Fischer¹ | Anja Lehner¹ | Laura Rosenthal² | Andre Jakob¹ | Madeleine Orban³ | Sarah Ulrich¹

¹Department of Pediatric Cardiology and intensive care medicine, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany

²Department of Cardiac Surgery, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany

³Department of Cardiology, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany

Correspondence

Sarah Ulrich, MD, Department of Pediatric Cardiology and Intensive Care Medicine, Ludwig-Maximilians-University Munich, Marchioninistr. 15, 81377 Munich, Germany. Email: Sarah.Ulrich@med.uni-muenchen.de

Abstract

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) is important in the noninvasive echocardiographic assessment of right heart function. This retrospective observational study shows correlations of TAPSE with invasive right heart catheterization parameters after pediatric heart transplantation (HTx). The study included patients after pediatric HTx with cardiac catheterizations in 2018/2019 and measurement of TAPSE ($n = 52$ patients with 57 examinations; 50.9% adults, 52.6% female, median age: 18.54 years). TAPSE was compared with normal values. Stepwise, linear and multiple regression were used to show influencing variables on TAPSE. Mean TAPSE z-score was -3.48 (SD: 2.25) and 68.4% of HTx-recipients showed abnormally reduced TAPSE (z-score ≤ -2) compared to normal values. Multiple regression (p -value < 0.001 ; corrected $R^2 = 0.338$) showed significant correlations of time since HTx (p -value < 0.001) and mPAP (p -value: 0.008) with TAPSE z-scores. Divided into subgroups (time since HTx < 10 and ≥ 10 years), TAPSE and mPAP correlated only ≥ 10 years after HTx (p -value = 0.002). This study provides data of TAPSE even ≥ 10 years after pediatric HTx. Most patients showed a decreased TAPSE early after HTx, which improved over time. TAPSE z-scores correlated significantly with time since HTx and mPAP, especially ≥ 10 years post-HTx. Therefore, TAPSE must be used carefully in the early follow-up.

KEYWORDS

pediatric heart transplantation, pulmonary mean pressure, TAPSE

1 | INTRODUCTION

To monitor graft function after pediatric heart transplantation (HTx), comorbidities and possible complications such as acute or chronic rejection, a lifelong follow-up is required, including echocardiograms

and heart catheterization.¹ Monitoring of heart transplant recipients also involves invasive hemodynamic measurements.^{1,2}

Especially evaluation of right heart function plays an important role after HTx, because right ventricular dysfunction or failure is a severe complication and contributes to early morbidity and mortality in heart

transplant recipients.^{1,3} In order to overcome the complex geometry of the right ventricle, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) can be used for quantitative assessment of right ventricular systolic function in healthy subjects.⁵⁻⁸ In addition it is independent of heart rate, because it does not require geometrical assumptions about the shape of the right ventricle.⁴

TAPSE is measured in M-mode by placing the cursor through the tricuspid annulus in apical four-chamber view and tracing longitudinal shortening of the right ventricle.⁵ Advantages of TAPSE are its simple measurement and reproducibility, less dependency on optimal image quality and good correlation with right ventricular ejection fraction in healthy subjects.⁵⁻⁸ In addition it is independent of heart rate, which makes it especially suitable for children.⁹ But there are also disadvantages: TAPSE is angle and load dependent and furthermore, longitudinal shortening of a single segment may not represent the entire right ventricle.⁵⁻⁷

TAPSE has been correlated with qualitative assessment, it has shown positive correlations with right ventricular ejection fraction and fractional area change and a negative correlation with right ventricular end diastolic volume.^{8,10-13} TAPSE has become a major echocardiographic parameter in pediatric pulmonary hypertension and other diseases such as Tetralogy of Fallot.^{9-11,14,15} It even showed a strong correlation with right ventricular ejection fraction in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease and Tetralogy of Fallot.¹⁰

Nevertheless, this correlation could not be verified after pediatric surgeries, such as Fontan Palliation in children with hypoplastic left heart syndrome or repair of Tetralogy of Fallot.^{16,17}

In patients after HTx, TAPSE has shown a significant correlation with right ventricular fractional area change, acute cellular rejection burden, cardiac allograft vasculopathy and mortality and is therefore an important prognostic parameter in heart transplant recipients.^{12,13,18,19}

To what extent TAPSE correlates with the pulmonary artery pressure even ≥ 10 years after pediatric HTx and if TAPSE normalizes over the years after pediatric HTx is yet unknown. Thus, the purpose of this study was (1) to evaluate the potential difference of TAPSE between patients even ≥ 10 years after pediatric HTx and normal values of healthy children and (2) to analyze the correlation between TAPSE and invasively measured pulmonary artery pressure and right ventricular parameters after pediatric HTx.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

This observational study retrospectively analyzed echocardiographic and heart catheterization data of all heart transplant recipients, that received cardiac catheterization between January 2018 and December 2019 in the Department of Pediatric Cardiology and Intensive care medicine – Ludwig-Maximilians-University of Munich in Germany. The study was approved by the ethical review committee of the Ludwig-Maximilians-University Munich. The ethical review committee allowed a waiver of informed consent of the patients for the study because of an anonymized data elicitation.

2.2 | Inclusion/Exclusion criteria

All patients after pediatric heart transplantation who received heart catheterization with measurement of pulmonary artery pressure between January 2018 and December 2019 were included. Heart catheterization was either part of the standard follow-up monitoring, performed due to clinical suspicion of rejection or if the patients were clinically unstable.

Additionally, there had to be an echocardiogram with assessment of TAPSE within a maximum of 4 days before or after heart catheterization. Patients with poor quality of TAPSE examination were excluded from the study ($n = 4$). As a few patients had more than one check-up in 2018/2019, the study population consisted of 52 different patients with 57 individual measurements via heart catheterization and echocardiography (50.9% adults, mean age: 18.54 ± 7.88 years, 52.6% female).

2.3 | Data acquisition

All data were collected from the medical records of the patients. In addition to demographic and transplantation data, we documented prescribed medication and comorbidities at the time of admission for follow-up diagnostic at the clinic. For assessment of possible risk factors, confounders and influencing factors of right heart function we recorded complications since HTx (pacemaker, cardiac allograft vasculopathy and rejection episodes), current endomyocardial biopsy results (cardiac allograft vasculopathy (CAV) and acute rejection), laboratory parameters (high-sensitivity troponin T, HLA-antibodies), right bundle branch block and early signs of venous congestion. Most importantly, various echocardiographic measurements (TAPSE, TAPSE z-scores, ejection fraction using the Simpson method, aortic velocity time integral (VTI), VTI z-scores, pulmonary artery acceleration time) and catheterization parameters (central venous pressure, mean pulmonary artery pressure (mPAP), right ventricular systolic pressure, left ventricular systolic pressure, cardiac index) were documented.

2.4 | Definition

Cardiac allograft vasculopathy was defined as a pathological result in the angiography according to the ISHLT CAV classification²⁰ or a pathological result in the optical coherence tomography. Acute rejection was defined as any kind of acute rejection (cellular or humoral) with positive endomyocardial biopsy or clear clinical symptoms.

2.5 | TAPSE acquisition

TAPSE was measured in M-Mode. To reduce inter-observer variability, in addition to the information in medical records TAPSE was remeasured by two independent observers and an overall mean was calculated. These two observers measured TAPSE twice per patient and

calculated the mean (two-beat averaging) to decrease intra-observer variability.

2.6 | Age adjustment

TAPSE can vary highly in different age groups, so TAPSE mean values of the patients were converted into z-scores using age-specific normal values for healthy children and adults^{7,21}: $z = (x - \mu) / \sigma$, with x being the TAPSE mean value, μ being the mean normal value and σ its standard deviation. VTI can also show great differences between age groups, so they were also converted into z-scores using age-specific normal values.²²

2.7 | Statistical analysis

For statistical analysis we used IBM SPSS® Statistics version 27 (June 2020) for Microsoft Windows.

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation (SD) and categorical data are shown as absolute values with percentages. P -values <0.05 were considered statistically significant.

We compared mean values of two groups using independent t -test if normal distribution applied and Mann-Whitney- U -test if not. We used Kolmogorov-Smirnov-Test, histograms and Q-Q plots to check for normal distribution.

To identify main factors influencing TAPSE z-scores and possible confounders, stepwise regression using backwards elimination (removal criteria: probability of $F < 0.10$) was performed. Multicollinearity was detected using Pearson correlation coefficients and only the most important ones of intercorrelating variables were included in stepwise regression. Scatterplot matrix was used to identify variables correlating with TAPSE z-scores that have been missed by stepwise regression.

Remaining parameters after stepwise regression were put into the final multiple regression model. This model was graphically checked for multicollinearity, homogeneity of variance (homoscedasticity) and normal distribution of residuals.

Linear regression outcomes were used to show correlations graphically. To explore the results even further, the population was divided into two groups (time since HTx <10 years and ≥ 10 years) and two separate linear regression models were calculated. Because of intercorrelations between heart catheterization parameters, three separate linear regression models were used additionally to show correlations between right heart function and TAPSE z-scores.

3 | RESULTS

3.1 | Population

Half of the 57 patients were female (52.6%) and half were adults (≥ 18 years at the time of heart catheterization; 50.9%) attending follow-up

inspection after HTx. Median age at HTx was 9.4 years (range: 0.04–18.7 years) and mean time since HTx was 10.17 (± 6.89) years with 47.4% of patients having been transplanted for ≥ 10 years. All demographic, transplantation and medication data as well as comorbidities are provided in Table 1.

3.2 | TAPSE

The vast majority of echocardiographic measurements were performed within 48 h of catheterization. Median TAPSE was 14.0 mm (detailed echocardiographic and catheterization data shown in Table 2), mean TAPSE z-score was -3.48 (SD: 2.25). 68.4% of heart transplant recipients in this study showed abnormally reduced TAPSE values (z-score ≤ 2) compared to age-specific normal values despite mostly normal invasive hemodynamic parameters. Divided into subgroups 83.3% ($n = 25$) of the patients <10 years post-HTx had an abnormally reduced TAPSE compared to only 51.9% ($n = 14$) of the patients ≥ 10 years post-HTx.

Comparison of mean values showed significantly lower mean TAPSE z-scores in patients <10 years since HTx in comparison to patients ≥ 10 years since HTx ($p = < 0.001$) (Figure 1).

Mean TAPSE z-scores were compared in several subgroups but neither gender nor endomyocardial biopsy results (cardiac allograft vasculopathy and acute rejection) nor cardiac allograft vasculopathy (according to the angiography or the optical coherence tomography) nor rejection events since transplantation revealed a significant difference.

3.3 | Stepwise regression

Stepwise regression in form of backwards elimination (removal criteria: probability of $F < 0.10$) was used to explore and detect confounders and important factors influencing TAPSE z-scores. Beforehand variables were tested for intercorrelations, and age was excluded from the stepwise regression model because of its high correlation with time since HTx (Pearson's correlation coefficient: 0.693, p -value < 0.001). The following variables were put into stepwise regression and backwards elimination: TAPSE z-scores, ejection fraction by Simpson method, VTI z-scores, pulmonary artery acceleration time, tissue doppler, fractional shortening, wall motion abnormalities, tricuspid regurgitation, central venous pressure, mPAP, right ventricular systolic pressure, left ventricular systolic pressure, cardiac index, time since HTx, sex, high sensitive troponin T, HLA-antibodies, arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, prescription of statins, pacemaker, biopsy results for CAV and acute rejection, cardiac allograft vasculopathy, rejection episodes, right bundle branch block and early signs of venous congestion.

Stepwise regression results showed that only time since HTx and mPAP correlated significantly with TAPSE z-scores (final regression model after stepwise regression: p -value < 0.001 ; corrected $R^2 = 0.338$).

TABLE 1 Demographic data

Demographic data		<i>n</i> (percentage) or mean \pm SD or median (range)
Patient data	Study population	57 (100.0%)
	Female	30 (52.6%)
	Adults (≥ 18 years)	29 (50.9%)
	Age at baseline ^a (years)	18.54 \pm 7.88
	Body weight (kg)	52.0 \pm 20.7
	Body length (cm)	165.0 (84.0–193.0)
	BMI (kg/m ²)	19.8 (12.5–27.1)
Transplant data	Age at HTx (years)	9.4 (0.04–18.7)
	Time since HTx (years)	10.17 \pm 6.89
	Time since HTx ≥ 10 years	27 (47.4%)
	HLA mismatch	2 (3.5%)
Cause for HTx	DCM	41 (71.9%)
	RCM	5 (8.8%)
	Congenital heart defect	6 (10.5%)
	Other ^b	5 (8.8%)
Medication	Immunosuppressants	57 (100.0%)
	Tacrolimus	43 (75.4%)
	Everolimus	42 (73.7%)
	Mycophenolate	22 (38.6%)
	Azathioprine	3 (5.3%)
	Ciclosporin	3 (5.3%)
	Prednisolone	3 (5.3%)
	Antihypertensives	48 (87.2%)
	Statins	45 (78.9%)
	Antidiabetics	4 (7.0%)
	Diuretics	9 (15.8%)
Anticoagulants	8 (14.0%)	
Comorbidities	Arterial hypertension	46 (80.7%)
	Pulmonary hypertension	0 (0.0%)
	Diabetes mellitus	4 (7.0%)
	Hyperlipidemia	17 (29.8%)
	Chronic renal failure	16 (28.1%)
	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder	2 (3.5%)
	Myopathy	4 (7.0%)
	Acute rejection ^c	19 (33.3%)
	CAV ^d	50 (87.7%)

Abbreviations: BMI, Body-Mass-Index; CAV, cardiac allograft vasculopathy; DCM, dilated cardiomyopathy; HLA, human leukocyte antigen; HTx, heart transplantation; RCM, restrictive cardiomyopathy.

^aAge at baseline: age at time of heart catheterization.

^bOther causes for HTx include Re-transplantation, Kawasaki disease, intrauterine myocardial infarction and arrhythmogenic or ischemic cardiomyopathy.

^cAcute rejection: all patients who had been diagnosed at least once with acute rejection since their last HTx.

^dCAV: all patients who had been diagnosed with cardiac allograft vasculopathy in coronary angiography or optical coherence tomography since their last HTx.

TABLE 2 Echocardiographic and cardiac catheterization data

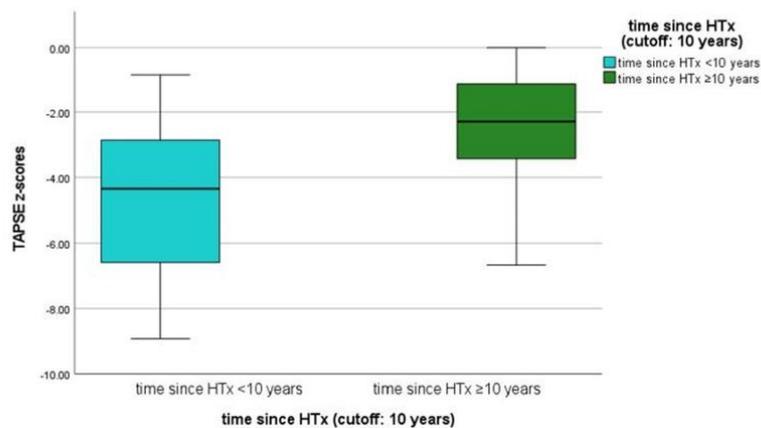
Echocardiographic and cardiac catheterization data			
		Mean \pm SD or n (percentage) or median	Range
Echocardiographic data	TAPSE (mm)	14.0	6–24
	TAPSE z-scores ^a	-3.48 ± 2.25	-8.93 – 0.00
	Abnormal TAPSE ^b	39 (68.4%)	
	LV EF (Simpson) (%)	63.1	24.0–87.3
	Aortic VTI (cm)	23.50 ± 7.08	12.1–44.0
	Aortic VTI z-scores ^c	-0.60 ± 2.05	-3.86 – 5.56
Cardiac catheterization data	PAAT (s)	132.14 ± 25.96	60–174
	CVP (mmHg)	3.0	0–16
	mPAP (mmHg)	13.0	7–30
	RVSP (mmHg)	26.4 ± 6.5	14–40
	RAP (mmHg)	3.0	0–16
	RVEDP (mmHg)	4.0	0–14
	LVSP (mmHg)	105.0 ± 14.8	74–145
Cardiac index (L/min/m ²)	3.9	0.9–10.0	

Abbreviations: CVP, central venous pressure; LV EF, left ventricular ejection fraction; LVSP, left ventricular systolic pressure; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAAT, pulmonary artery acceleration time; RAP, right atrial pressure; RVEDP, right ventricular end diastolic pressure; RVSP, right ventricular systolic pressure; SD, standard deviation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; VTI, velocity-time-integral.

^aTAPSE z-scores show deviation of TAPSE from age-specific mean normal values.^{7,21}

^bAccording to age specific mean normal values^{7,21}; abnormal: ≤ 2 standard deviations.

^cAortic VTI z-scores show deviation of aortic VTI from age-specific mean normal values.²²

**FIGURE 1** Boxplot: TAPSE z-scores sorted by time since transplantation (cutoff: 10 years)

*significant comparison of means with p -value < 0.001 time since transplantation < 10 years: mean: -4.53 (SD: ± 2.30 ; range: -8.93 to -0.86), median: -4.35 time since transplantation ≥ 10 years: mean: -2.32 (SD: ± 1.54 ; range: -6.67 to 0.00), median: -2.29 . HTx, heart transplantation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Notes: Boxplot, sorted by time since HTx: ≥ 10 years ($n = 27$) or < 10 years ($n = 30$)

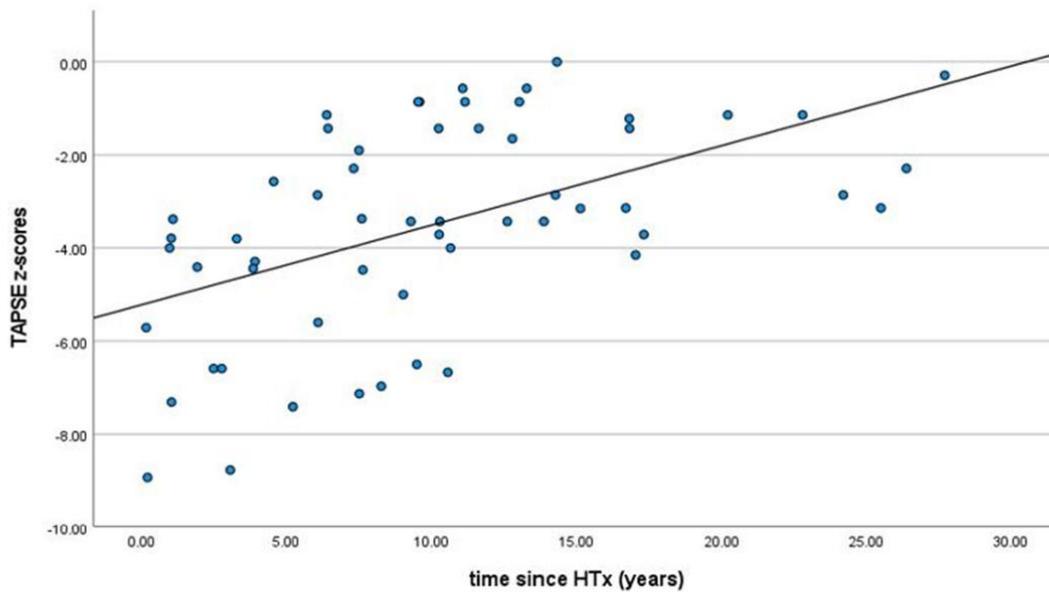


FIGURE 2 Scatterplot: correlation between time since HTx and TAPSE z-scores
Regression coefficient: 0.171 (p -value <0.001). HTx, heart transplantation; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion
Notes: Scatterplot; linear regression model (p -value <0.001 ; corrected R^2 : 0.259)

3.4 | Linear regression models

Linear regression analysis of the correlation between TAPSE z-scores and time since HTx showed that every year after transplantation TAPSE z-score would increase 0.171 (p -value <0.001), which would be equivalent to 0.60 mm per year for adult patients as one TAPSE z-score translates to 3.5 mm for adults according to normal values⁷ (Figure 2). Correlation between TAPSE z-scores and mPAP in a linear regression model indicated that TAPSE z-score would be reduced by -0.165 for every additional mmHg of mPAP (p -value = 0.010), which would be a decrease of 0.58 mm per mmHg for adult patients (Figure 3).

Additionally, we performed a second linear regression excluding all multiple examinations of patients ($n = 5$) to make sure the multiple examinations were not influencing the results. This analysis also showed a correlation between TAPSE and time since HTx (p -value < 0.001 ; regression coefficient 0.175) as well as TAPSE and mPAP (p -value 0.014, regression coefficient -0.164).

3.5 | Multiple regression model

The final multiple regression model included TAPSE z-scores as a dependent variable and time since HTx and mPAP as independent variables. It was able to explain 33.8% of variance (corrected $R^2 = 0.338$; p -value <0.001). Regression coefficients for time since HTx and mPAP varied only slightly compared to linear regression results and are provided in Table 3 as well as details of multiple regression

analysis and the equivalents for TAPSE in mm for adult patients. The multiple regression model proved to be homoscedastic. It showed normal distribution of residuals and no multicollinearity was detected.

3.6 | Subgroups

We divided the population into subgroups (time since HTx <10 years and ≥ 10 years) and calculated two separate linear regression models describing the relation between TAPSE z-scores and mPAP (Figure 4). While the linear regression model for patients who had been transplanted for ≥ 10 years proved to be significant (p -value = 0.002), the linear regression model for those whose transplantation had taken place less than 10 years ago could not be significantly validated (p -value = 0.153). These results can also be seen graphically as most of the patients who had a highly abnormal TAPSE but normal mPAP were transplanted less than 10 years ago.

3.7 | Right ventricular parameters

Because of intercorrelations between mPAP and other heart catheterization parameters, the correlation between TAPSE z-scores and right heart function was displayed in three separate linear regression models. Right atrial pressure (RAP) seemed to correlate graphically with TAPSE z-scores, but neither systolic function represented by right ventricular systolic pressure (RVSP) nor diastolic function represented

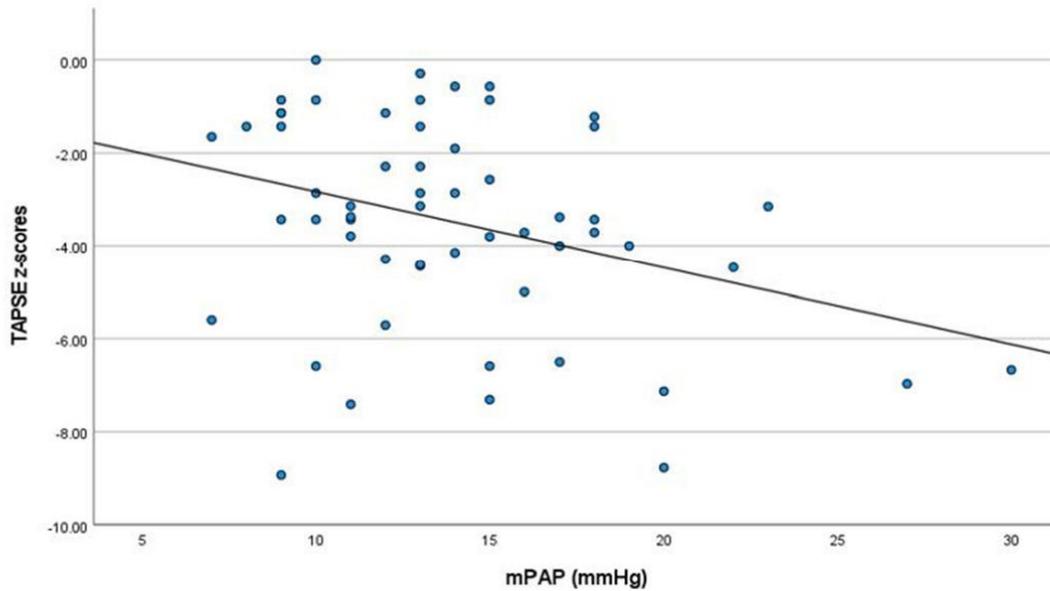


FIGURE 3 Scatterplot: correlation between mPAP and TAPSE z-scores
 Regression coefficient: -0.165 (p -value: 0.010). mPAP, mean pulmonary arterial pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion
 Notes: Scatterplot; linear regression model (p -value: 0.010; corrected R^2 : 0.099)

TABLE 3 Multiple regression analysis for TAPSE z-scores

Multiple regression analysis for TAPSE z-scores					
Variable	Regression coefficient B	Standard error	Standardized coefficient Beta	Equivalent for adults ^a (mm)	p -value
Time since HTx	0.163	0.036	0.499	0.571	<0.001*
mPAP	0.146	0.053	-0.300	-0.511	0.008*

Abbreviations: HTx, heart transplantation; mPAP, mean pulmonary artery pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

Results from multiple regression analysis: regression model significance: p -value <0.001; corrected $R^2 = 0.338$.

*Significant values: p -value <0.05.

^bCalculation for equivalent for adults in mm: 1 TAPSE z-score translates to 3.5 mm for adults according to normal values.⁷

by right ventricular end diastolic pressure (RVEDP) and RAP showed a significant correlation with TAPSE z-scores using linear regression (Figure 5).

4 | DISCUSSION

4.1 | TAPSE

This study showed an overall decreased TAPSE in heart transplant recipients early as well as late after HTx. The mean deviation from normal values was -3.48 SDs and no patient reached a TAPSE greater than the age-specific mean normal value even more than 10 years

post-transplant. Nonetheless, we saw TAPSE improving over the years as TAPSE correlated significantly with time since HTx (p -value <0.001) and there was a significant difference of means between subgroups regarding time since HTx <10 years and ≥ 10 years (p -value <0.001). But as mentioned previously TAPSE did not fully recover in most of the patients as 68.4% of HTx recipients showed abnormally reduced TAPSE with z-scores less than -2 compared to age-specific normal values.

Various studies have shown a similar decrease in TAPSE and other parameters of right heart function in heart transplant recipients. Early after pediatric HTx, Harrington et al., White et al. and Moñivas Palomero et al. described significantly impaired TAPSE, which improved over the first 1–2 years after HTx, but overall remained

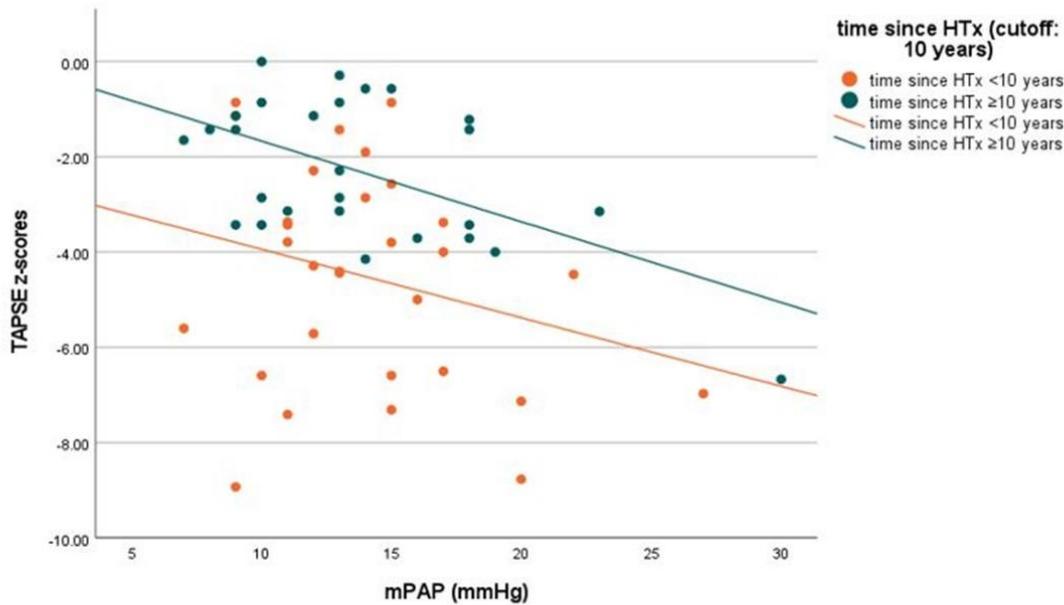


FIGURE 4 Scatterplot: correlation between mPAP and TAPSE z-scores sorted by time since HTx (cutoff: 10 years)

Notes: Scatterplot sorted by time since HTx: ≥ 10 years or < 10 years; separate linear regression model for each subgroup linear regression model time since HTx < 10 years (not significant with p -value > 0.05 : $p = 0.153$; corrected R^2 : 0.039); regression coefficient B: -0.144 (p -value = 0.153) linear regression model time since HTx ≥ 10 years (significant with p -value < 0.05 : $p = 0.002$; corrected R^2 : 0.284); regression coefficient B: -0.170 (p -value = 0.002). HTx, heart transplantation; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

abnormal.^{3,23,24} Consequently, TAPSE may not be a reliable parameter for the assessment of right ventricular function very early after HTx.

The suggestion that TAPSE might recover completely over time could not be confirmed in this study as lots of patients showed abnormal TAPSE even ≥ 10 years after HTx. TAPSE rarely reached age-specific normal values, but it did improve and stabilize ≥ 10 after HTx.

This study provides data of TAPSE even ≥ 10 years after pediatric HTx, which is important for the interpretation of the follow-up results as there are yet no normal values available for TAPSE late after pediatric HTx.

Clemmensen et al. and Ingvarsson et al. showed a decreased TAPSE (-2.25 SD) in stable adult patients years after HTx.^{25,26} We found similar results for pediatric heart transplant recipients (mean TAPSE z-score: -2.32 ≥ 10 years post-HTx).

Ingvarsson et al. reported normal values for TAPSE in adults after HTx (TAPSE: 14 mm; SD: 4 mm).²⁶ Harrington et al. already provided normal values for pediatric heart transplant recipients up to one year after HTx.³ This study emphasizes that because of the significant difference to healthy patients normal values of TAPSE are needed for pediatric heart transplant recipients long-term ≥ 10 years after HTx.

Geometrical changes in the contractile pattern have been suggested as explanation for impaired TAPSE after HTx.^{3,27} These changes might be caused by cardiac surgery, which can lead to a relative loss of longitudinal shortening and gain in transverse shortening despite normal global right ventricular function.^{28,29}

Streeter et al. found that right ventricular ejection fraction remains stable more than one year after HTx in adults and thus especially changes of individual values are abnormal and should be clinically evaluated.³⁰ This could translate to TAPSE as it might stabilize over time and deviations from individual values of the patients should be investigated further.

4.2 | Left ventricular function

Aortic VTI z-scores and LV EF (Simpson) showed no significant correlation with TAPSE z-scores after stepwise regression, which could mean that TAPSE values are not dependent on the left ventricular function. But as there were only five patients in our study who showed abnormal LV EF $\leq 55\%$, this result may not represent the entire population of pediatric heart transplant recipients.³¹ There are studies showing the correlation between left ventricular EF and TAPSE in adults with

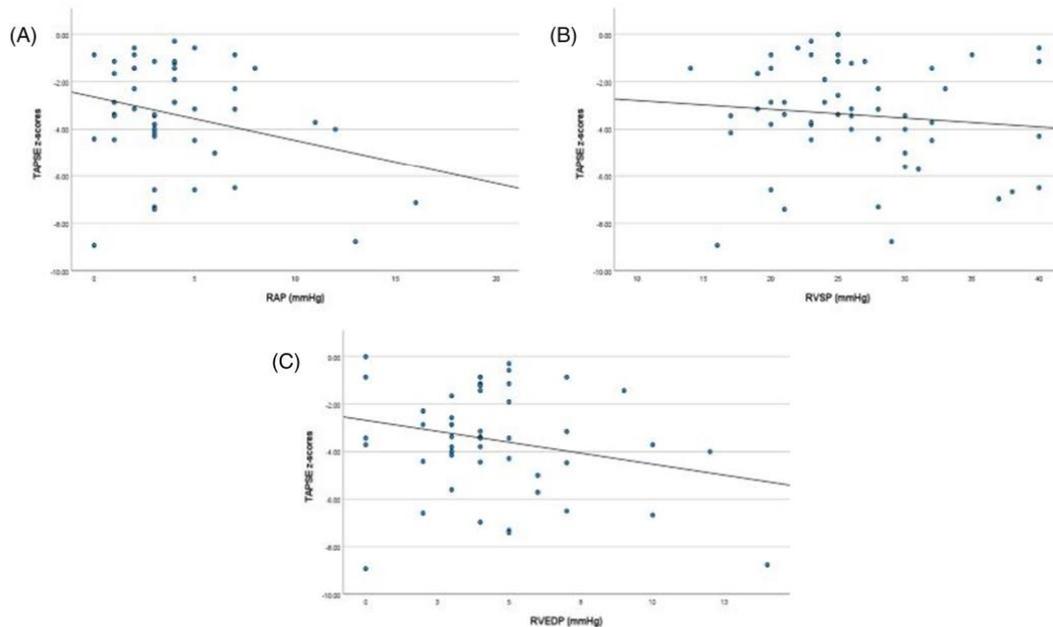


FIGURE 5 Scatterplots: correlations between right ventricular parameters (RAP, RVSP, RVEDP) and TAPSE z-scores
 (a) linear regression model RAP and TAPSE z-scores: not significant with p -value >0.05 ; $p = 0.058$; corrected R^2 : 0.057; regression coefficient B: -0.184 (p -value = 0.058)
 (b) linear regression model RVSP and TAPSE z-scores: not significant with p -value >0.05 ; $p = 0.437$; corrected R^2 : -0.007 ; regression coefficient B: -0.037 (p -value = 0.437)
 (c) linear regression model RVEDP and TAPSE z-scores: not significant with p -value >0.05 ; $p = 0.093$; corrected R^2 : 0.038; regression coefficient B: -0.185 (p -value = 0.093)
 RAP, right atrial pressure; RVEDP, right ventricular end diastolic pressure; RVSP, right ventricular systolic pressure; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion

Notes: Scatterplots; separate linear regression model for each parameter

severe systolic left ventricular dysfunction, end-stage renal disease, severe aortic stenosis or heart failure, but there is as of yet no data on the interdependence of TAPSE and left ventricular parameters in children after HTx.^{32–35}

4.3 | Right ventricular function

Three separate linear regression models showed no significant correlations between TAPSE z-scores and RVSP, RAP and RVEDP. This might be a sign that TAPSE does not correlate with right ventricular systolic or diastolic function after pediatric HTx. However, for better evaluation of the correlation between right ventricular function and TAPSE an assessment of the right ventricular ejection fraction with cardiac magnetic resonance would be important. Additionally, it seems unlikely that TAPSE would only correlate with mPAP but not with right ventricular hemodynamic pressure. Larger studies including cardiac magnetic resonance are needed to verify these results considering

that due to the small size of the study they might not apply to the whole population of pediatric heart transplant recipients.

4.4 | mPAP

TAPSE z-scores correlated significantly with mPAP in linear regression (p -value = 0.010) and multiple regression (p -value = 0.008). However, early after HTx mPAP did not significantly correlate with TAPSE z-scores, which leads to the assumption that during the first years after HTx TAPSE may not be a reliable parameter to predict invasively measured hemodynamics.

Furthermore, in agreement with this result, Ingvarsson et al. showed that TAPSE did not correlate with invasively measured pulmonary pressures up to one year after HTx in adult patients.³⁶

TAPSE z-scores and mPAP showed a significant correlation ≥ 10 years after HTx in linear regression (p -value = 0.002). This new finding means that TAPSE might stabilize over time and regain its

reliability in the assessment of right heart function after pediatric HTx.

There are no other studies describing the correlation between TAPSE and mPAP in heart transplant recipients, but Domingo et al. has been able to show a significant correlation between TAPSE and mPAP in adults with pulmonary arterial hypertension.³⁷ TAPSE also correlated with pulmonary vascular resistance and cardiac output and was able to predict survival in patients with pulmonary hypertension.^{15,38}

In our study overall TAPSE values deviating up to -3 SD from mean normal values were not associated with abnormal mPAP, which means that TAPSE values close to age-specific normal values might indicate normal right ventricular function and normal or only slightly increased mPAP. If TAPSE values are normal, elevated mPAP seems to be unlikely and frequency of catheterization and invasive hemodynamic measurement might be reduced, especially in younger children and if there is no other clinical or diagnostic indication for catheterization.

Nonetheless, highly abnormal values of TAPSE (z-score ≤ -3) can be accompanied by normal or abnormal mPAP. Therefore, abnormal TAPSE should always be investigated further using other echocardiographic measurements or even catheterization if necessary. Especially upon suspicion of acute rejection catheterization including an endomyocardial biopsy is still considered gold standard.^{1,2}

4.5 | Limitations

The size of the study was limited due to the rareness of pediatric heart transplantation. Five patients had more than one check-up in 2018/2019, which means that this might influence the results, but all of the measurements were carried out during different hospital stays partially for standard follow-up and partially upon suspicion of acute rejection and no catheterization or echocardiographic data was used twice. To make sure the multiple examinations were not influencing the results we performed an additional linear regression excluding all multiple examinations of patients which then showed very similar results to the first linear regression.

Consequently, it might not be possible to generalize these results and more studies are required in order to prove our findings. Especially the number of patients who showed abnormal pulmonary artery pressure was very small as mPAP ≥ 22 mmHg was measured in only four patients.³⁹ Larger studies addressing the correlation between mPAP and TAPSE are therefore required to verify the correlation we found.

The multiple linear regression model could only explain 33.8% of variance, which means there might be other influencing factors on TAPSE that we did not include in this study.

As age and time since HTx correlated significantly, the correlation between time since HTx and TAPSE might be a correlation between age and TAPSE. Therefore, we tried to adjust TAPSE for age by calculating TAPSE z-scores using age-specific normal values and interpreted the remaining variable time since HTx as the main influencing factor.

5 | CONCLUSION

This study provides data of TAPSE even ≥ 10 years after pediatric HTx with the majority of patients showing a decreased TAPSE even ≥ 10 years after HTx. Still, TAPSE improved with an increasing amount of time between measurement and HTx. Normal values of TAPSE in children more than one year after HTx have yet to be determined.

There was no significant correlation between TAPSE z-scores and invasively assessed right heart function or echocardiographically assessed left heart function.

TAPSE z-scores correlated significantly with time since HTx and mPAP, especially ≥ 10 years post-HTx. TAPSE can therefore be a useful tool in the individual noninvasive follow-up diagnostics in HTx recipients as it can indicate a decreased right heart function or elevated mean arterial pulmonary pressure. It seems that normal TAPSE values are unlikely to coincide with elevated mPAP, but abnormal values should be investigated further. TAPSE must be used carefully, because it may not be sufficiently reliable early after HTx. TAPSE should always be interpreted individually and compared to normal values or previously measured TAPSE in the same patient.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Morgana Michalski, Dr. Sarah M. Ulrich, Prof. Dr. Nikolaus Haas: participated in study design and enrolling patients; Morgana Michalski and Dr. Sarah Ulrich: participated in the performance of the research, in data collection and analysis; Morgana Michalski, Prof. Dr. Nikolaus Haas, Prof. Dr. Robert Dalla Pozza, PD Dr. Sebastian Michel, Dr. Marcus Fischer, Dr. Anja Lehner, Dr. Laura Rosenthal, PD Dr. André Jakob, Dr. Madeleine Orban, Dr. Sarah M. Ulrich: participated in invasive and echocardiographic data acquisition, analysis and interpretation and the writing of the paper.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data available on request from the authors.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by *Clinical Transplantation*.

ORCID

Madeleine Orban  <https://orcid.org/0000-0002-4447-4625>

Sarah Ulrich  <https://orcid.org/0000-0001-6513-1739>

REFERENCES

1. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-956.
2. Soslow JH, Samyn MM. Multi-modal imaging of the pediatric heart transplant recipient. *Transl Pediatr*. 2019;8(4):322-338.

3. Harrington JK, Richmond ME, Woldu KL, Pasumarti N, Kobsa S, Freud LR. Serial changes in right ventricular systolic function among rejection-free children and young adults after heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(8):1027-1035.e2.
4. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? New insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):39-61.
5. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):465-495; quiz 576-7.
6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 786-8.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
8. Zhao H, Kang Y, Pickle J, Wang J, Han Y. Tricuspid annular plane systolic excursion is dependent on right ventricular volume in addition to function. *Echocardiography.* 2019;36(8):1459-1466.
9. Koestenberger M, Avian A, Cantinotti M, Hansmann G. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in pediatric pulmonary hypertension: integrating right ventricular ejection efficiency (RVEe) into advanced multi-parametric imaging. *Int J Cardiol.* 2019;274:296-298.
10. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data. *Congenit Heart Dis.* 2012;7(3):250-258.
11. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Systolic right ventricular function in pediatric and adolescent patients with tetralogy of Fallot: echocardiography versus magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(1):45-52.
12. Doutreleau S, Talha S, Di Marco P, Lebourg F, Rouyer O, Geny B. Does tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or systolic velocity (Sm) allow an easier determination of right ventricular function after heart transplantation? *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(3):302-303.
13. Harrington JK, Freud LR, Woldu KL, Joong A, Richmond ME. Early assessment of right ventricular systolic function after pediatric heart transplant. *Pediatr Transplant.* 2018;22(8):e13286.
14. Ghio S, Pica S, Klersy C, Guzzafame E, et al. Prognostic value of TAPSE after therapy optimisation in patients with pulmonary arterial hypertension is independent of the haemodynamic effects of therapy. *Open Heart.* 2016;3(1):e000408.
15. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(9):1034-1041.
16. Avitabile CM, Whitehead K, Fogel M, Mercer-Rosa L. Tricuspid annular plane systolic excursion does not correlate with right ventricular ejection fraction in patients with hypoplastic left heart syndrome after Fontan palliation. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(7):1253-1258.
17. Mercer-Rosa L, Parnell A, Forfia PR, Yang W, Goldmuntz E, Kawut SM. Tricuspid annular plane systolic excursion in the assessment of right ventricular function in children and adolescents after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(11):1322-1329.
18. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(2):184-193.
19. Kk JV-N, Nelson LM, Fan C-P, et al. Impact of serial measurements of tricuspid annular plane systolic excursion on mortality and morbidity after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2022:e14662.
20. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):717-727.
21. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):715-719.
22. Pees C, Glagau E, Hauser J, Michel-Behnke I. Reference values of aortic flow velocity integral in 1193 healthy infants, children, and adolescents to quickly estimate cardiac stroke volume. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1194-1200.
23. White BR, Katcoff H, Faerber JA, et al. Echocardiographic assessment of right ventricular function in clinically well pediatric heart transplantation patients and comparison with normal control subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(4):537-544.e3.
24. Moñivas Palomero V, Mingo Santos S, Goirigolzarri Artaza J, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant patients: two-year follow-up of right and left ventricular function. *Echocardiography.* 2016;33(5):703-713.
25. Clemmensen TS, Eiskjær H, Løgstrup BB, Andersen MJ, Mellekjær S, Poulsen SH. Echocardiographic assessment of right heart function in heart transplant recipients and the relation to exercise hemodynamics. *Transpl Int.* 2016;29(8):909-920.
26. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, et al. Normal reference ranges for transthoracic echocardiography following heart transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(3):349-360.
27. D'Andrea A, Riegler L, Nunziata L, et al. Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14(9):648-658.
28. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan C, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(8):777-783.
29. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(5):630-634.
30. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(7):815-818.
31. Kleideiter U, Dalla Pozza R, Haas NA. *Pädiatrische Echokardiografie: Ultraschall des Herzens im Kindesalter und bei angeborenen Herzfehlern.* Georg Thieme Verlag; 2019.
32. Ereminiene E, Vaskelyte JJ, Stokute N, et al. Determinants of reduced tricuspid annular plane systolic excursion in patients with severe systolic left ventricular dysfunction. *Acta Cardiol.* 2012;67(6):657-663.
33. López-Quijano JM, Gordillo-Moscoso A, Viana-Rojas JA, Carrillo-Calvillo J, Mandeville PB, Chevaile-Ramos A. Clinical and echocardiographic factors associated with right ventricular systolic dysfunction in hemodialysis patients. *Cardiorenal Med.* 2016;6(3):230-236.
34. Galli E, Guirette Y, Feneon D, et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):531-538.
35. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):873-879.
36. Ingvarsson A, Werther Evaldsson A, Waktare J, et al. Echocardiographic assessment of chamber size and ventricular function during the first year after heart transplantation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2021;41(4):355-365.

37. Domingo E, Grignola JC, Aguilar R, et al. Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*. 2014;14:69.
38. Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(30):1511-1517.
39. Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*; 110 Tabellen; [inklusive DVD]. Thieme; 2011.

How to cite this article: Michalski M, Haas N, Dalla Pozza R, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) correlates with mean pulmonary artery pressure especially 10 years after pediatric heart transplantation. *Clin Transplant*. 2022;e14710. <https://doi.org/10.1111/ctr.14710>

I. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Ausarbeitung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

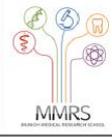
Ich danke in erster Linie meiner Betreuerin Frau Dr. med. Sarah Ulrich: Danke, dass du mir während der gesamten Zeit zur Seite gestanden und mir immer wieder Mut zum Durchhalten gemacht hast. Danke auch, dass du meine vielen Fragen ausführlich beantwortet hast und wir bei jedem Problem zusammen eine Lösung finden konnten. Ohne dich wäre meine Doktorarbeit nicht möglich gewesen!

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Haas: Ihre Erfahrung, Ihre klinische Beobachtungen und Ihre Ideen haben die Arbeit überhaupt erst möglich gemacht! Sie haben mir immer wieder geholfen, die Ergebnisse in Relation zum klinischen Alltag zu setzen und mögliche Lücken oder Fehlerquellen frühzeitig zu erkennen. Vielen Dank dafür!

Ich möchte mich bei meinem Kommilitonen Thilo Schub für sein aufmerksames Zuhören und seine Hilfsbereitschaft bedanken.

Außerdem danke ich meinem Freund Marco und meiner gesamten Familie, besonders meiner Schwester Maya und meinen Eltern Gisela und Markus, die mich immer begleitet haben. Danke, dass ihr mich alle so liebevoll unterstützt habt!

J. Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Michalski, Morgana Moira

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Evaluation der TAPSE zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion nach pädiatrischer Herztransplantation im Vergleich zu invasiven diagnostischen Parametern

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, 13.02.2024

Ort, Datum

Morgana Moira Michalski

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand