

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

**Analyse der aortalen Gefäßsteifigkeit bei pädiatrischen
Patienten: Evaluation einer nicht-invasiven
Messmethodik und klinische Implementierung bei
Patienten mit Fontan-Palliation.**

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

vorgelegt von
Matthias Johannes Walser

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Nikolaus Alexander Haas
Mitberichterstatter: PD Dr. Ludwig Weckbach
PD Dr. Dominik Jóskowiak
Prof. Dr. Thomas M. Schiele

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. André Jakob

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2025

Für Karolin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Abstract (English):	6
2. Beitrag zu den Veröffentlichungen	8
3. Einleitung	10
3.1 Pulswellengeschwindigkeit	10
3.2 Begründung der Studien	10
3.2.1 Veröffentlichung I: Invasive Validierung einer oszillometrischen PWV-Messung	10
3.2.2 Veröffentlichung II: PWV bei Fontan-Patienten	11
4. Zusammenfassung	13
4.1 Methodik	14
4.2 Veröffentlichung I: Invasive Validierung einer oszillometrischen PWV-Messung	15
4.2.1 Patientencharakteristika	15
4.2.2 Invasive PWV	16
4.2.3 Einflussfaktoren auf die PWV.....	18
4.3 Veröffentlichung II: PWV bei Fontan-Patienten	20
4.3.1 Patientencharakteristika	20
4.3.2 PWV	21
4.3.3 Häodynamik	23
5. Schlussfolgerung	26
6. Literaturverzeichnis	27
7. Abbildungsverzeichnis	32
8. Tabellenverzeichnis	33
9. Veröffentlichungen	34
9.1 Veröffentlichung I: Invasive Validierung einer oszillometrischen PWV-Messung	34
9.2 Veröffentlichung II: PWV bei Fontan-Patienten	34
10. Publikationsliste	35
Affidavit	36
Übereinstimmungserklärung	37
Danksagung	38

Abkürzungsverzeichnis

- **ASD** = Patienten nach durchgeführter Implantation eines atrio-septalen Occluders
- **HLHS** = Hypoplastisches Linksherzsyndrom
- **HTX** = Patienten nach durchgeführter Herztransplantation
- **MOG** = Mobil-O-Graph® (*Firma: IEM, Stolberg, Deutschland*)
- **PWV** = Pulswellengeschwindigkeit („*Pulse-wave-velocity*“)
 - **aPWV** = Invasiv-gemessene PWV der Aorta ascendens
 - **cPWV** = Invasiv-gemessene PWV der zentralen Aorta (ascendendo-iliacal)
 - **oPWV** = Oszillometrisch-gemessene, nicht-invasive PWV mittels Mobil-O-Graph®

1. Abstract (English):

Introduction

Both studies investigate pulse wave velocity (PWV) as an indicator of arterial stiffness. The first study focuses on validating a non-invasive PWV measurement using the Mobil-O-Graph® in pediatric patients with a physiological cardiovascular system. ¹

The second study examined PWV in patients with Fontan palliation compared to heart-transplanted control subjects with biventricular circulation, aiming to analyze specific vascular stiffness and its relationship with hemodynamic parameters. ²

Methods

The first study enrolled 60 patients aged 3-35 years, of which 51 were heart transplant recipients and nine underwent interventional ASD closure. PWV was measured invasively by cardiac catheterization in the ascending aorta (aPWV) and the entire central aorta (cPWV) and compared with non-invasive, oscillometric PWV measurement using the Mobil-O-Graph® (oPWV). ¹

In the second study, 20 Fontan patients and 49 heart-transplanted controls were examined invasively in the same manner. In addition to invasive PWV (aPWV, cPWV), hemodynamic parameters such as central blood pressures, cardiac output, and systemic vascular resistance index were determined wherever appropriate. ²

Results

The first study showed a positive correlation between both invasive PWV measurements and oPWV across all age groups (aPWV/oPWV: $r=0.628$ | cPWV/oPWV: $r=0.417$; $p<0.001$). The agreement between invasive and non-invasive measurements was highest with aPWV, particularly in the group under 18 years of age, with a mean difference of 0.41 ± 0.41 m/s. Additionally, cPWV was faster and correlated more with age ($r=0.39$) than aPWV. ¹

In the second study, Fontan patients showed significantly higher aPWV (Fontan: 7.2 ± 2.4 | Controls: 4.9 ± 0.7 m/s; $p<0.001$). While aPWV and cPWV were almost identical in the control group, multivariate analysis confirmed an increased aPWV in Fontan patients that was independent of age and BMI. Except for a significant correlation of cPWV with age ($r=0.43$), systemic vascular resistance index ($r=0.44$), and central arterial blood pressure ($r > 0.4$), no association was found between aPWV and other hemodynamic parameters. ²

Conclusion

The first study confirms that the Mobil-O-Graph® is a reliable method for measuring PWV in

children and adults, supporting its use for cardiovascular risk stratification in pediatrics. The Mobil-O-Graph® seems to most accurately reflect PWV in the ascending aorta. ¹

The second study suggests that Fontan patients have a specific increase of arterial stiffness in the ascending aorta, possibly due to the high degree of surgical manipulation in patients with Fontan circulation. ²

2. Beitrag zu den Veröffentlichungen

Im Rahmen meiner Forschungsarbeit zur Pulswellengeschwindigkeit (PWV) bei pädiatrischen Patienten unter der Leitung von PD Dr. med. André Jakob war ich maßgeblich an der Planung und Durchführung der Studie sowie den daraus resultierenden Publikationen beteiligt. Mein Eigenanteil erstreckte sich über alle Phasen des Forschungsprozesses und reichte von der Planung über die Datenerhebung bis hin zur Veröffentlichung der Ergebnisse.

Unter Supervision erstellte ich den Ethikantrag und war für dessen Einreichung sowie die laufende Korrespondenz mit der Ethikkommission verantwortlich.

Ein weiterer zentraler Aspekt meiner Rolle in der Studie war die Datenerhebung. Wir rekrutierten insgesamt 197 Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen aus dem normalen Patientenpool der Abteilung, die zur Routinediagnostik oder für interventionelle Herzkatheteruntersuchungen aufgenommen wurden. Als einer der Ansprechpartner auf Station war es meine Aufgabe, zusammen mit den verantwortlichen Ärzten, die Patienten und ihre Erziehungsberechtigten aufzuklären.

Während der Datenerhebung lag meine Verantwortung auf der Durchführung der PWV-Messungen im Herzkatheterlabor. Neben der nicht-invasiven PWV-Messung mittels Mobil-O-Graph® war ich auch für invasive Pulswellenmessung verantwortlich. Dies beinhaltete sowohl die genaue Messung der Zeitintervalle zwischen zwei Pulswellen in der Software des Herzkatheterlabors als auch die Bestimmung der Distanz aus den entsprechend markierten Kathetern. Basierend auf bereits existierender Literatur zur invasiven PWV-Messung bei erwachsenen Patienten entwickelte ich eine Messmethode, die nicht nur eine exakte punktuelle PWV-Messung ermöglicht, sondern diese gleichzeitig auch über einen längeren Gefäßabschnitt erfasst. Durch meine abgeschlossene Ausbildung zum Operationstechnischen Assistenten konnte ich zudem während der gesamten peri-interventionellen Zeit bei der Patientenbetreuung mithelfen.

Nach der Datenerhebung übernahm ich die umfangreiche Datenaufbereitung und -auswertung einschließlich der tabellarischen Aufbereitung für statistische Auswertungen sowie die Durchführung von Zwischenanalysen zur Vorbereitung von Kongressbeiträgen.

Univariate Analysen wurden von mir selbständig mit der Software R-Studio durchgeführt, ebenso die komplette graphische Aufbereitung. Komplexere statistische Analysen wurden unter Anleitung und in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Abteilung (Leonie Arnold, Markus Dietl, Jenny Schlichtiger) durchgeführt. Schließlich wurden die beiden

wissenschaftlichen Originalarbeiten von mir als Erstautor verfasst und eingereicht mit entsprechender Betreuung des Peer-Review-Verfahrens.

Darüber hinaus konnte ich unsere Arbeit auf einem nationalen (Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kinderkardiologie, DGPK) und einem internationalen Kongress (Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, AEPC) im Rahmen von Vorträgen und Postern einem breiteren Fachpublikum vorstellen.

Insgesamt trug mein Beitrag in allen Phasen der Studie dazu bei, wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen und zu publizieren, um die Ergebnisse einer breiteren wissenschaftlichen Gemeinschaft zugänglich zu machen.

3. Einleitung

3.1 Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (engl.: „*pulse wave velocity*“, kurz: PWV; Maßeinheit: Meter/Sekunde) ist ein Indikator für die Gefäßsteifigkeit und hat sich als ein wichtiger Indikator des kardiovaskulären Risikos etabliert ³⁻⁹. Sie ist die Geschwindigkeit, mit der sich die Pulswelle über die Gefäßwand der Arterien ausbreitet und gilt als Surrogat für die Steifigkeit der arteriellen Gefäßwände ¹⁰. Daher erlaubt die Messung der PWV eine Quantifizierung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. ¹

Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit gilt als eigenständiger und unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Endorganschäden wie terminaler Niereninsuffizienz oder koronarer Herzkrankheit ^{7, 8, 11}. Die American Heart Association (AHA) ¹² und die European Society of Hypertension (ESH) ^{9, 13} empfehlen daher die Messung der PWV bei Erwachsenen mit arterieller Hypertonie, um das kardiovaskuläre Risiko der Patienten abzuschätzen. ¹

Die PWV kann auf verschiedene Arten gemessen werden, wobei das Prinzip gleichbleibt: Die Laufzeit wird über eine Strecke gemessen und daraus die Geschwindigkeit berechnet. Der Goldstandard der PWV-Messung ist die invasive Messung mittels Herzkatheteruntersuchung ^{5, 9}. Es gibt aber mittlerweile auch zahlreiche nicht-invasive Methoden beispielsweise mittels Tonometrie, Oszillometrie, piezoelektrischer (Doppler-) Sonographie oder MRT. ¹

3.2 Begründung der Studien

3.2.1 Veröffentlichung I: Invasive Validierung einer oszillometrischen PWV-Messung

Für Erwachsene gibt es bereits eine Vielzahl nicht-invasiver PWV-Messgeräte wie den Sphygmocor® (AtCor Medical, West Ryde, NSW, Australien), den Vicorder® (Skidmore Medical, Bristol, UK), den Arteriograph® (TensioMed Kft., Budapest, Ungarn) oder den Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Deutschland) ¹. Für deren Validierung gibt die „Association for Research into Arterial Structure and Physiology“ (ARTERY) regelmäßig Empfehlungen heraus, die zuletzt Anfang 2024 veröffentlicht wurden ⁹. In unserer Arbeit orientierten wir uns noch an den alten Empfehlungen von 2010 ⁵ wobei sich aus heutiger Sicht, keine inhaltlichen Änderungen ergeben haben. ¹

Von diesen Geräten wurden allerdings nur wenige bei Kindern evaluiert und meist auch nur im Vergleich zu nicht-invasiven Referenzmethoden¹⁴⁻¹⁶. Für Kinder fehlen noch entsprechende Empfehlungen zur Messung der PWV. Bereits veröffentlichte Studien zeigen, dass die PWV mit zunehmendem Alter und Körpergröße ansteigt¹⁷⁻¹⁹. Da Kinder nicht einfach kleine Erwachsene sind, muss ihre spezifische Körpergröße und -form berücksichtigt werden. Ein Mangel an validen, nicht-invasiven Instrumenten zur Messung der PWV bei Kindern könnte ein Grund dafür sein, dass die aktuellen Leitlinien zur pädiatrischen Hypertonie bisher noch keine Empfehlung zur Messung der PWV in der routinemäßigen klinischen Praxis geben^{20,21}.¹

Ein Gerät mit einer CE-Zertifizierung für Kinder ab drei Jahren ist der Mobil-O-Graph® (MOG). Dieser misst über einen am Oberarm angebrachten Blutdruckcuff und liefert neben der PWV zusätzliche Informationen wie zum Beispiel den zentralen Blutdruck. Dieser Blutdruck wurde erst 2020 erfolgreich mit einer invasiven Methode bei pädiatrischen Patienten validiert²². Die aktuellen ARTERY-Leitlinien weisen darauf hin, dass für eine Messung in speziellen Populationen wie Kindern, insbesondere Cuff-basierte Messmethoden aufgrund ihrer einfachen Handhabung an Bedeutung gewinnen könnten⁹. Für die PWV-Werte des MOG liegen zudem altersabhängige Referenzwerte ab einem Alter von acht Jahren vor¹⁷. Die PWV-Werte des MOG wurden bisher aber noch nicht invasiv in einer pädiatrischen Population validiert.¹

Daher haben wir eine Studie durchgeführt, um die PWV-Werte des MOG mit invasiven PWV-Messungen während einer Herzkatheteruntersuchung bei Kindern zu validieren. Neben Kindern und Jugendlichen haben wir auch junge Erwachsene mit in unsere Studie eingeschlossen, um mögliche Unterschiede zwischen diesen Altersgruppen zu erfassen. Da der MOG nicht explizit angibt, auf welchen Abschnitt der zentralen Aorta sich die PWV bezieht, haben wir sowohl die PWV der Aorta ascendens (aPWV) als auch die PWV der gesamten zentralen Aorta (*engl.*: „central“, kurz: cPWV) bewertet.¹

3.2.2 Veröffentlichung II: PWV bei Fontan-Patienten

Aus kinder-kardiologischer Sicht spielen vor allem kongenitale Krankheitsbilder wie univentrikuläre Herzen eine große Rolle. Bei solchen Herzen mit nur einer funktionellen Herzkammer sind komplexe chirurgische Eingriffe notwendig, um die Blutzirkulation zu gewährleisten. Die Fontan-Operation ist dabei die letzte Operation bei der Behandlung, um den systemischen Kreislauf vom Lungenkreislauf zu trennen. Dank verbesserter Behandlungsmethoden haben Morbidität und Mortalität abgenommen, und immer mehr Patienten erreichen mittlerweile das Erwachsenenalter^{23, 24}. Dennoch bleiben spezifische

physiologische Herausforderungen bestehen. Ohne eine pumpende subpulmonale Kammer sind die Hohlvenen direkt mit dem Lungenkreislauf verbunden, was zu einem Rückstau des Blutes und einem erhöhten systemischen Venendruck führt ²⁵. Dies kann Organschäden wie eine Leberzirrhose ²³, eine Proteinverlust-Enteropathie oder eine Plastic Bronchitis verursachen ²⁶. Der verminderte Rückfluss des Blutes in den systemischen Ventrikel hat auch Auswirkungen auf die Herzfunktion mit der Folge einer erhöhten Nachlast und einer abnormen Ventrikelrelaxation. ^{25, 27, 28}. Darüber hinaus sind komplexe chirurgische Rekonstruktionen des Aortenbogens Teil vieler palliativchirurgischer Verfahren bei univentrikulärer Anatomie. Direkte Auswirkungen auf die arteriellen Gefäße, wie eine Verdickung der Gefäßwände mit verminderter Elastizität und erhöhter Gefäßsteifigkeit ^{3, 10, 29, 30}, können die Fontan-Hämodynamik weiter beeinflussen ^{31, 32}. ²

Die Veränderungen der PWV bei diesen Patienten wurden bisher kaum untersucht. Die PWV könnte jedoch wichtige Einblicke in die Gefäßgesundheit geben und helfen, hämodynamische Veränderungen frühzeitig zu erkennen. ²

Wir bestimmten daher die PWV bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung und verglichen diese mit der einer Kontrollgruppe mit biventrikulärer Physiologie und möglichst unveränderter Gefäßanatomie. Wie in der ersten Studie wurde die PWV dabei einerseits in der Aorta ascendens und andererseits in der gesamten zentralen Aorta gemessen. Die Messung in der Aorta ascendens spiegelt dabei die PWV am Ort der größten chirurgischen Manipulation wider. Zudem untersuchten wir, ob eine veränderte Gefäßsteifigkeit einen Einfluss auf andere hämodynamische Parameter hat. ²

4. Zusammenfassung

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gilt als Maß der Gefäßsteifigkeit und somit als Prädiktor für kardiovaskuläre Events³⁻⁸. Ihre Bedeutung wurde in etlichen Studien belegt und es wurden bereits zahlreiche Möglichkeiten ihrer Messung beschrieben^{14-16, 33-37}. Bei Kindern und Patienten mit angeborenen Herzfehlern besteht allerdings noch eine große Wissenslücke.^{1, 2}

In unserer Arbeit wurde die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und deren Messung bei Kindern und Erwachsenen untersucht. Dazu wurde die PWV invasiv mittels Herzkatheter an zwei unterschiedlichen Punkten untersucht – zum einen am Beginn der Aorta ascendens (aPWV) und zum anderen über den gesamten Verlauf der zentralen Aorta bis zur Femoralarterie (cPWV).^{1, 2}

Die erste Studie konzentrierte sich auf die Validierung einer nicht-invasiven, oszillometrischen Methode (oPWV) bei Kindern mit einem weitgehend physiologischen Herzkreislauf mit zwei Kammern. Die Studie zeigte eine gute Korrelation zwischen den oszillometrischen und den invasiven PWV-Messungen. Die nicht-invasiven Messungen schienen aber besser mit der aPWV übereinzustimmen als mit der cPWV.¹

Das Ziel der zweiten Studie war es, durch die Messung der PWV einen Überblick über die Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit Fontan-Palliation zu erhalten. Hier zeigte sich im Vergleich zwischen cPWV und aPWV im Bereich der Aorta ascendens eine erhöhte Gefäßsteifigkeit, die wir vor allem auf die chirurgische Manipulation in diesem Bereich zurückführten.²

4.1 Methodik

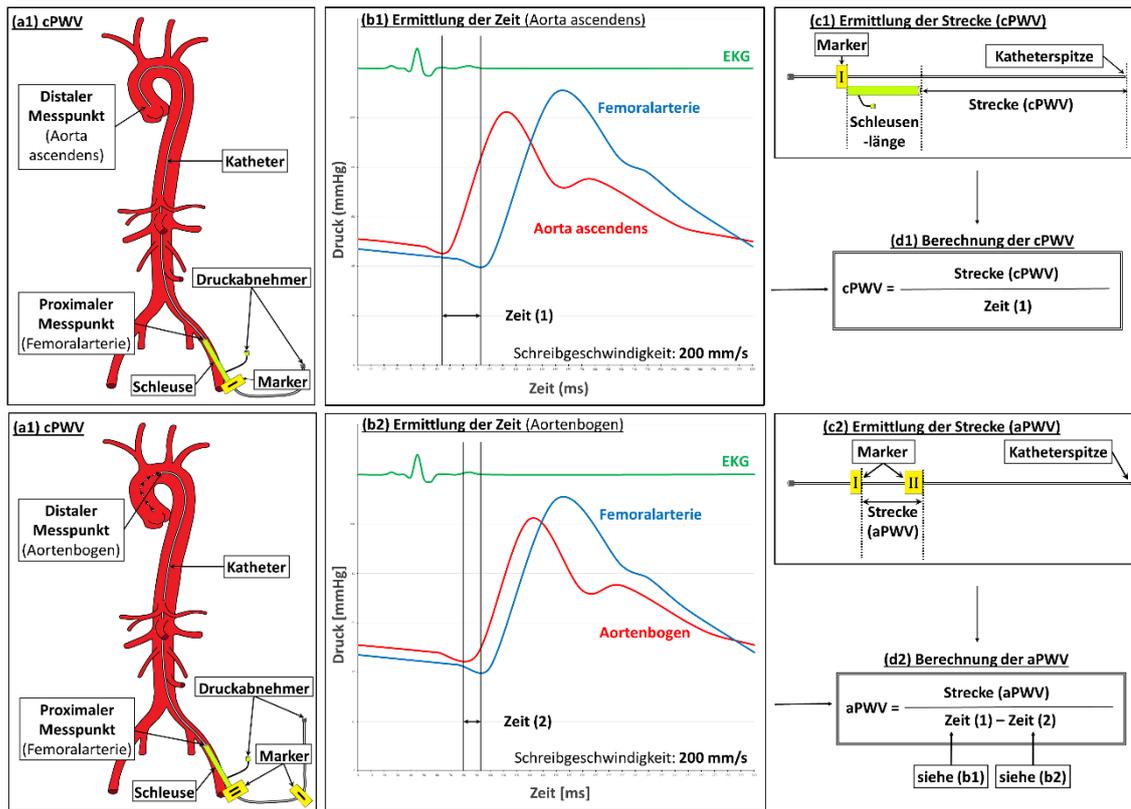


ABBILDUNG 1 Schematische Darstellung der PWV-Methodik: **(1 a-d)**: Bestimmung der cPWV mittels Formel **(d1)**. Die Zeit(1) wurde anhand der Wellentäler der aorto-femorale Pulswellen in der Aorta ascendens und der Femoralarterie bestimmt **(b1)**. Die Strecke wurde von der Katheterspitze bis zur Spitze der Schleuse gemessen **(c1)**. **(2 a-d)**: Bestimmung der aPWV mittels Formel **(d2)**. Die Zeit(2) wurde aus der Zeitdifferenz zwischen zwei Pulswellenmessungen nach Rückzug des Katheters von der Aorta ascendens in den Aortenbogen ermittelt **(a2)**. Die Strecke wurde anhand der Länge des Katheterrückzugs (Strecke zwischen zwei Markierungen) berechnet **(c2)**. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.599*¹

Die Messungen im Herzkatheter erfolgten mittels flüssigkeitsgefülltem Multipurposekatheter über eine Schleuse in der Femoralarterie. Allgemein wird die PWV nach der physikalischen Formel „Geschwindigkeit = Strecke/Zeit“ berechnet. Die Zeit wurde aus der Zeitdifferenz zwischen der aortalen und der femoralen Pulsquelle berechnet (Abbildung 1/ b). Die Strecke konnten wir nach der Untersuchung ausmessen mit Hilfe entsprechender Marker, die während der Untersuchung am Katheter direkt am Schleuseneingang platziert wurden. (Abbildung 1/ c). Die PWV wurde dann sowohl für die zentrale Aorta vom Beginn der Aorta ascendens bis zur Femoralarterie (Abbildung 1/ a1, cPWV) als auch speziell für die Aorta ascendens bis zum Aortenbogen (Abbildung 1/ a2, aPWV) bestimmt. Der Katheter wurde dafür zuerst in der aufsteigenden Aorta positioniert und die Zeitdifferenz zwischen beiden Druckwellen registriert. Anschließend erfolgte ein Rückzug des Katheters in den Aortenbogen und eine zweite Messung der Zeitdifferenz. Die Berechnung der PWV erfolgte anschließend über den Quotienten aus zurückgelegter Strecke und der hierfür benötigten Zeit (Abbildung 1/ d).¹

Während der invasiven PWV-Messung wurde die nicht-invasive PWV-Messung mit dem MOG durchgeführt. Dieser misst die PWV oszillometrisch (oPWV) über eine Blutdruckmanschette am Oberarm und berechnet aus circa 10 peripheren Pulswellen über einen Algorithmus eine zentrale Pulswelle und die Pulswellengeschwindigkeit. Die Messung erfolgte möglichst zeitgleich zur invasiven Messung. Während der Messung wurden der invasive Blutdruck und die Herzfrequenz kontinuierlich von den Untersuchern überwacht, um Veränderungen der hämodynamischen Verhältnisse zwischen invasiver und nicht-invasiver Messung möglichst auszuschließen.¹

Zusätzlich wurden während der Untersuchung weitere hämodynamische Werte erhoben, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Hämodynamik und der PWV zu untersuchen. Dazu gehörte standardmäßig der zentrale Blutdruck. Darüber hinaus wurden bei Bedarf als weitere Parameter der enddiastolische Druck, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck und der zentralvenöse Druck gemessen. Bei Fontan-Patienten wurde anstelle des zentralvenösen Drucks der pulmonalarterielle Druck erfasst. Zudem wurde das Herzzeitvolumen beziehungsweise der Herzindex nach dem Fick'schen Prinzip ermittelt. Der systemische Gefäßwiderstandsindex wurde aus dem Herzzeitvolumen, dem mittlerem arteriellen Druck und dem zentralvenösen Druck berechnet.^{1,2}

4.2 Veröffentlichung I: Invasive Validierung einer oszillometrischen PWV-Messung

Die erste Studie untersuchte die nicht-invasiv, oszillometrisch gemessene PWV (oPWV) mittels MOG im Vergleich zur invasiven PWV während einer Herzkatheteruntersuchung. Da der MOG nicht explizit angibt, auf welchen Abschnitt der zentralen Aorta sich die PWV bezieht, wurde sowohl die PWV der Aorta ascendens (aPWV) als auch die PWV der gesamten Aorta (cPWV) bewertet.¹

4.2.1 Patientencharakteristika

Um den Einfluss kardiovaskulärer Beeinträchtigungen auf die Messungen zu minimieren, schlossen wir nur Patienten mit normaler Herz-Anatomie und -Funktion ein. Da Kinder ohne Vorerkrankungen fast nie Herzkatheteruntersuchungen durchlaufen, wählten wir Patienten nach Herztransplantation (HTX) aus, die zur routinemäßigen Nachuntersuchung kamen.

Zusätzlich wurden Patienten nach einer interventionellen Verschlussbehandlung eines Vorhofseptumdefekts (ASD) in die Studie einbezogen.¹

Ausschlusskriterien waren Patienten unter 3 Jahren, angeborene Herzerkrankungen außer einem ASD, Anzeichen einer Herzinsuffizienz sowie Arrhythmien.¹

Die Studie umfasste insgesamt 60 Patienten (davon 25 männliche) mit einem Durchschnittsalter von 16.6 Jahren und einer Altersspanne von 3 bis 35 Jahren. Davon waren 51 HTX-Patienten und neun ASD-Patienten. Zur weiteren Differenzierung wurden die Patienten unterteilt in Kinder (PEDIATRICS < 18 Jahre, n=34) und Erwachsene (ADULTS ≥18 Jahre, n=26). Eine Übersicht der Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 1.¹

TABELLE 1 Patientencharakteristika (Publikation I)

		OVERALL n = 60		PEDIATRICS n = 34		ADULTS n = 26	
Diagnosis	HTX	51	(85.0%)	26	(76.5%)	25	(96.2%)
	ASD	9	(15.0%)	8	(23.5%)	1	(3.8%)
Male		25	(41.7%)	14	(41.2%)	11	(42.3%)
Age [years]		16.6	(± 8.2)	10.6	(± 4.6)	24.4	(± 4.1)
Height [cm]		154.6	(± 24.1)	142.3	(± 24.7)	170.6	(± 9.9)
Weight [kg]		50.0	(± 22.2)	37.8	(± 19.9)	65.9	(± 13.2)
BMI [kg/m³]		19.6	(± 4.8)	17.3	(± 4.1)	22.6	(± 3.9)
cPWV [m/s]		5.18	(± 0.98)	4.77	(± 0.67)	5.71	(± 1.06)
aPWV [m/s]		4.88	(± 0.68)	4.74	(± 0.49)	5.07	(± 0.83)
oPWV [m/s]		4.44	(± 0.56)	4.32	(± 0.39)	4.60	(± 0.70)
cSBP [mmHg]		96.0	(± 17.5)	96.8	(± 15.8)	95.0	(± 19.9)
cDBP [mmHg]		59.5	(± 10.9)	60.0	(± 9.4)	59.9	(± 12.7)

TABELLE 1 Demografische Daten unserer Patienten, aufgeteilt in drei Altersgruppen: OVERALL (3-35 Jahre) | PEDIATRICS (3-17 Jahre) | ADULTS (18-35 Jahre). Daten dargestellt als Mittelwert (± SD) oder n (%). HTX = Herztransplantierte Patienten; ASD = Atriumseptumdefekt, oPWV = oszillometrische PWV mittels Mobil-O-Graph®, aPWV = PWV der Aorta ascendens; cPWV = zentrale ascendo-femorale PWV, cSBP = zentraler systolischer Blutdruck, cDBP = zentraler diastolischer Blutdruck. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.598*¹

4.2.2 Invasive PWV

Unsere invasiven PWV-Messungen erfassten sowohl die aPWV als auch die cPWV. Die Mittelwerte der PWV (± Standardabweichung) betragen 5.18 ± 0.98 m/s für die cPWV, 4.88 ± 0.68 m/s für die aPWV und 4.44 ± 0.56 m/s für die oPWV¹. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse aller gemessenen PWVs für die jeweiligen Altersgruppen.

Die PWV kann mit verschiedenen invasiven Methoden gemessen werden. Dabei werden sowohl die Distanz als auch die Transitzeit zwischen zwei Messpunkten berücksichtigt. Der Goldstandard für invasive PWV-Messungen ist die gleichzeitige Messung in der Aorta ascendens und im Aortenbogen^{5, 9}. Dies erfordert allerdings die gleichzeitige Verwendung von zwei

arteriellen Kathetern. Alternativ kann die Messung auch durch zwei aufeinanderfolgende Messungen mit demselben Katheter erfolgen.¹

Wir bestimmten die Zeit zwischen zwei Pulswellen durch eine Tal-zu-Tal-Messung. Dabei wurde der tiefste Fußpunkt vor dem Anstieg der Pulswelle als Referenzpunkt verwendet (siehe Abbildung 1, b). Alternativ kann als Referenzpunkt auch die R-Welle des Elektrokardiogramms (EKG)^{5, 9, 38} oder eine Tangente am Wendepunkt der Steigung verwendet werden^{5, 9, 39, 40}. Zur Überprüfung unserer Methodik, und um unsere Ergebnisse mit anderen Arbeiten besser vergleichbar zu machen, führten wir unsere Messungen auch mit der Tangente sowie der EKG-getriggerten Methode durch. Der Vergleich dieser beiden Methoden mit der Tal-zu-Tal-Methode zeigte eine niedrige mittlere Abweichung (EKG: 0.004 m/s | Tangente: 0.05 m/s) ohne signifikante Unterschiede mit jeweils einer hohen positiven Korrelation ($r > 0.9$; $p < 0.001$)¹. Dabei fiel auf, dass die EKG-geführte Messung bei stark deformierten EKG-Komplexen an Genauigkeit verliert - ein Problem, das bei der EKG-unabhängigen Tal-zu-Tal-Methode nicht auftritt.¹

Um die Interobserver-Variabilität unserer Methode zu gewährleisten, wurde ein Teil der Messungen von einem zweiten Untersucher (AJ) durchgeführt. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen mit einer mittleren Differenz von 0.08 m/s (aPWV) und 0.04 m/s (cPWV) mit jeweils einer starken positiven Korrelation ($r > 0.9$; $p < 0.001$)¹. Unsere Abweichungen sind vergleichbar mit der Interobserver-Variabilität von Weber et al., die den MOG bei Erwachsenen evaluierten und dabei eine mittlere Schwankung von 0.06 m/s ermittelten^{40, 1}.

TABELLE 2 Unterschiede zwischen invasiver und nicht-invasiver PWV-Messung

	Difference Mean (\pm SD)	95% Confidence Interval	Correlation (p-value)
cPWV vs. oPWV (OVERALL)	0.74 (\pm 0.84)	0.48 - 0.90	$r=0.417$ ($p < 0.001$)
cPWV vs. oPWV (PEDIATRICS)	0.45 (\pm 0.66)	0.22 - 0.68	$r=0.591$ ($p=0.059$)
cPWV vs. oPWV (ADULTS)	1.12 (\pm 0.91)	0.75 - 1.49	$r=0.532$ ($p=0.005$)
aPWV vs. oPWV (OVERALL)	0.44 (\pm 0.55)	0.27 - 0.55	$r=0.628$ ($p < 0.001$)
aPWV vs. oPWV (PEDIATRICS)	0.41 (\pm 0.41)	0.27 - 0.55	$r=0.591$ ($p < 0.001$)
aPWV vs. oPWV (ADULTS)	0.47 (\pm 0.71)	0.18 - 0.76	$r=0.582$ ($p=0.002$)

TABELLE 2 Mittlere Unterschiede (\pm SD), Konfidenzintervalle und Korrelationen zwischen oszillometrischen und invasiven PWV-Messungen. Die Werte werden in m/s angegeben und sowohl für alle Patienten (OVERALL) als auch nach Alter (PEDIATRICS > 18, ADULTS \geq 18) aufgeschlüsselt. oPWV = oszillometrische PWV mittels Mobil-O-Graph®, aPWV = PWV der Aorta ascendens; cPWV = zentrale ascendo-femorale PWV. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.602*¹

Der Schwerpunkt der Studie lag auf der Validierung der nicht-invasiven oPWV. Die Korrelationsanalyse zeigte eine positive lineare Beziehung zwischen den beiden invasiven PWV-Messungen und der oPWV in allen Altersgruppen (cPWV vs. oPWV: $r=0.417$ | aPWV vs. oPWV: $r=0.628$; $p < 0.001$)¹. Insgesamt stimmte die oPWV sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in

den Mittelwertvergleichen besser mit der aPWV überein (siehe Tabelle 2), wobei der Unterschied in den Mittelwerten in der Gruppe der Kinder mit $0.41 \pm 0,41$ m/s am geringsten war (siehe Abbildung 2).¹

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Hametner et al.³⁴, die den MOG invasiv in einer Kohorte von 120 Erwachsenen evaluierten und dabei einen Mittelwertunterschied von $0.43 (\pm 1.24)$ m/s ermittelten. Auch in Bezug auf die ARTERY-Richtlinien^{5,9} ist der MOG als präzise einzustufen, der die PWV bei Kindern mit ausreichend hoher Genauigkeit anzeigt. Somit könnte er als nicht-invasives Messgerät zur PWV-Bestimmung in den verschiedenen Altersgruppen eingesetzt werden.¹

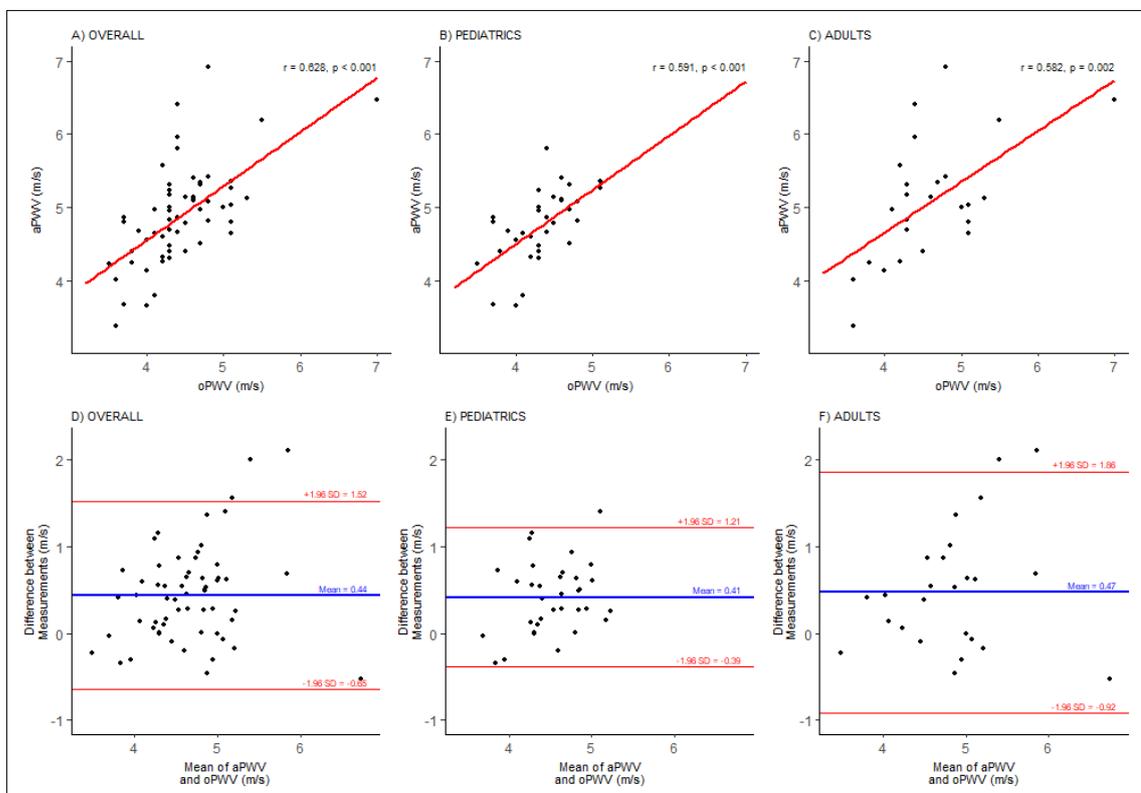


ABBILDUNG 2 Bland-Altman-Plots und Scatterplots zum Vergleich der nicht-invasiven oPWV- und invasiven aPWV-Messungen in verschiedenen Altersgruppen (PEDIATRICS <18 Jahre, ADULTS ≥ 18 Jahre und OVERALL 3-35 Jahre). *Quelle:* Nach Walser et al., *Journal of Hypertension*, 2023, S.604¹

4.2.3 Einflussfaktoren auf die PWV

Die Studie bestätigte außerdem, dass die PWV mit zunehmendem Alter und wachsender Entfernung zum Herzen ansteigt¹.

Zunächst stellten wir fest, dass die cPWV bei allen Patienten im Mittelwert signifikant schneller war als die aPWV (siehe Abbildung 3, A). Dies entspricht der physiologischen Erwartung, dass die PWV mit zunehmender Entfernung vom Herzen aufgrund verstärkter Wellenreflexionen⁴¹ und Gefäßsteifigkeit ansteigt¹⁰. In der Nähe des Herzens sind die Arterien elastischer,

wohingegen sie Richtung Peripherie eher vom muskulären Typ sind ¹⁰. Das führt zu einer höheren PWV in der zentralen Aorta im Vergleich zur Aorta ascendens. Dieser Unterschied war bei den Erwachsenen mit einer mittleren Differenz von 0.65 m/s besonders deutlich zu sehen. ¹

Unsere Ergebnisse ergaben auch, dass die PWV bei Erwachsenen höher war als bei Kindern (siehe Abbildung 3, B). Eine Korrelationsanalyse zwischen der PWV und dem Patientenalter war signifikant positiv für die cPWV ($r = 0.393$; $p < 0.05$) aber nicht signifikant für die aPWV ($r = 0.240$; $p = 0.065$) ¹. Als Ursache wird oft diskutiert, dass mit zunehmendem Alter die Elastizität der zentralen Arterienwände abnimmt und die elastischen Fasern durch steifere Kollagenfasern ersetzt werden ^{3,10,42,43}. Insbesondere die zentrale PWV zeigte in unserer Studie eine signifikante Altersabhängigkeit, während die aPWV weniger beeinflusst wurde. ¹

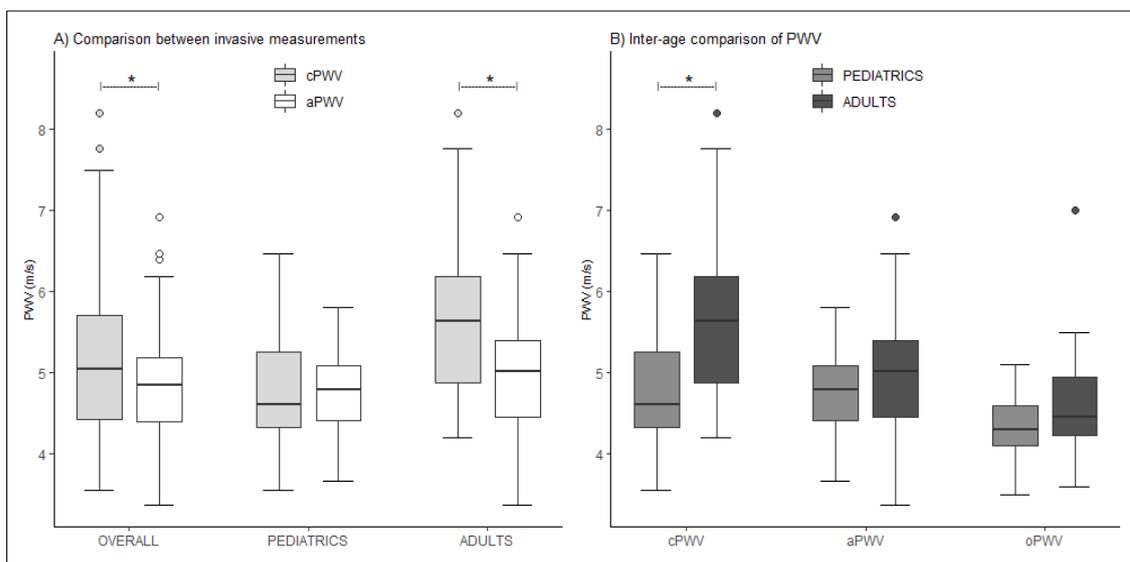


ABBILDUNG 3 Boxplots der PWV-Werte [m/s], signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * markiert. **A)** Vergleich zwischen beiden invasiven Messungen (cPWV und aPWV) nach Alter gruppiert. Die mittleren Unterschiede, 95% Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte aus den paarweisen Vergleichen lauten wie folgt: OVERALL: 0.30 m/s, 95% CI: 0.04 – 0.45 m/s, $p = 0.017$ | PEDIATRICS (< 18 Jahre): 0.04 m/s, 95% CI: -0.22 – 0.29 m/s, $p = 0.770$ | ADULTS (≥ 18 Jahre): 0.65 m/s, 95% CI: 0.23 – 0.87 m/s, $p = 0.001$. **B)** Vergleich der durchschnittlichen cPWV, aPWV und oPWV zwischen beiden Altersgruppen. Mittlere Unterschiede, 95% CI und p-Werte lauten wie folgt: cPWV: 0.94 m/s, 95% CI: 0.46 – 1.42 m/s, $p < 0.001$ | aPWV: 0.33 m/s, 95% CI: -0.04 – 0.71 m/s, $p = 0.08$ | oPWV: 0.28 m/s, CI: 0.00 – 0.50 m/s, $p = 0.134$. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.600* ¹

Zudem wurde auch eine positive Korrelation zwischen dem zentralen Blutdruck und der PWV beobachtet. Der zentrale Blutdruck wirkt sich über seinen Einfluss auf die kardiale Nachlast und durch eine Veränderung der Gefäßwandspannung und somit der Compliance auf die PWV aus ^{10,44-46}. Der mittlere zentrale systolische Blutdruck betrug 96.0 ± 17.5 mmHg und der diastolische Blutdruck 59.5 ± 10.9 mmHg (siehe Tabelle 1) ¹. Sowohl der zentrale systolische wie auch der diastolische Blutdruck zeigten signifikante Korrelationen mit den invasiven PWVs, wobei die Korrelationskoeffizienten bei der cPWV höher waren und mit dem Alter zunahmen. ¹

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die aPWV weniger von altersbedingten Veränderungen betroffen ist. Sie ist daher auch besser geeignet, frühe

pathologische Veränderungen in der Aorta zu erkennen und wird dementsprechend in den Leitlinien als Goldstandard empfohlen^{3,5,9,1}

4.3 Veröffentlichung II: PWV bei Fontan-Patienten

In dieser prospektiven Fall-Kontroll-Studie verglichen wir die invasiv gemessene PWV von Fontanpatienten mit der von Kontrollpatienten mit biventrikulärer Physiologie. Die PWV wurde getrennt für die gesamte zentrale Aorta gemessen sowie für die Aorta ascendens, dem Ort der mutmaßlich höchsten chirurgischen Manipulation. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine mögliche veränderte Gefäßsteifigkeit Auswirkungen auf andere hämodynamische Parameter wie den enddiastolischen Druck, den zentralvenösen Druck beziehungsweise den pulmonalarteriellen Druck bei Fontan-Patienten, das Herzzeitvolumen oder den systemischen Gefäßwiderstand hat.²

4.3.1 Patientencharakteristika

Unsere Studienpopulation umfasste 20 Fontan-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 18.1 ± 9.2 Jahren und einer Altersspanne von 6 bis 44 Jahren. Die Kontrollgruppe (Controls) bestand aus 49 Patienten nach Herztransplantation (HTX) mit einer normalen biventrikulären Herz- und Gefäßanatomie von 3-35 Jahren. Diese Patienten wurden im Rahmen routinemäßiger Herzkatheteruntersuchungen untersucht. Von den Fontan-Patienten unterzogen sich 18 Patienten einer Norwood-Operation mit Rekonstruktion des Aortenbogens. Hinsichtlich der Grunderkrankungen war die Fontan-Gruppe sehr heterogen, wobei die größte Untergruppe aus Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (HLHS) bestand. Die Kontrollen wurden überwiegend aufgrund einer Kardiomyopathie (n=35) transplantiert. Unter diesen Kontrollen befanden sich ebenfalls fünf Patienten mit einem HLHS als Transplantationsgrund. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter, Gewicht, Größe und BMI vergleichbar und ohne signifikante Unterschiede. Die Basischarakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Von unseren Kontrollpatienten nahmen 76 % Statine ein, in der Fontan-Gruppe waren es nur 5 %. Ein relevanter Anteil beider Gruppen erhielt zudem eine antihypertensive Therapie, wobei wir in einer Subanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der antihypertensiven Therapie und der PWV feststellen konnten.²

TABELLE 3 Patientencharakteristika (Publikation II)

	FONTAN	CONTROLS	p-value
n	20	49	
Male	9 (45%)	23 (47%)	
Age [years]	18.1 (\pm 9.2)	18.5 (\pm 7.7)	p = 0.51
Height [cm]	156.2 (\pm 20.0)	158.5 (\pm 22.6)	p = 0.51
Weight [kg]	48.3 (\pm 17.6)	53.2 (\pm 20.8)	p = 0.33
BMI [kg/m²]	19.2 (\pm 4.0)	20.2 (\pm 4.5)	p = 0.42
Antihypertensive therapy	12 (60%)	42 (86%)	
- ACE-inhibitors	6	35	
- Calcium antagonists	0	23	
- Beta blockers	3	5	
- Diuretics	10	8	
Statins	1 (5%)	37 (76%)	

TABELLE 3 Demografische Daten und Medikation aller Patienten, aufgeteilt in Fontan-Patienten und Kontrollgruppe (herztransplantierte Patienten). Die p-Werte wurden unter Verwendung des gepaarten T-Tests für parametrische und des Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht-parametrische abhängige Stichproben berechnet. Die antihypertensive Therapie umfasst bis zu vier Medikamente in einer Kombinationstherapie. Daten dargestellt als Mittelwert (\pm SD) oder n (%). *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.4²*

4.3.2 PWV

Die durchschnittliche aPWV war in der Fontan-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Fontan: 7.2 ± 2.4 m/s | Controls: 4.9 ± 0.7 m/s; $p < 0.001$; Abbildung 4/ aPWV)². Eine multivariate lineare Regressionsanalyse, die für Alter und BMI adjustiert wurde, zeigte eine um 2.5 m/s schnellere aPWV in der Fontan-Gruppe ($p = 0.003$). Im Gegensatz dazu waren die mittleren cPWVs zwischen den beiden Gruppen nahezu identisch (Fontan: 5.5 ± 1.2 m/s | Controls: 5.3 ± 1.0 m/s; $p = 0.4$; Abbildung 4/ cPWV)².

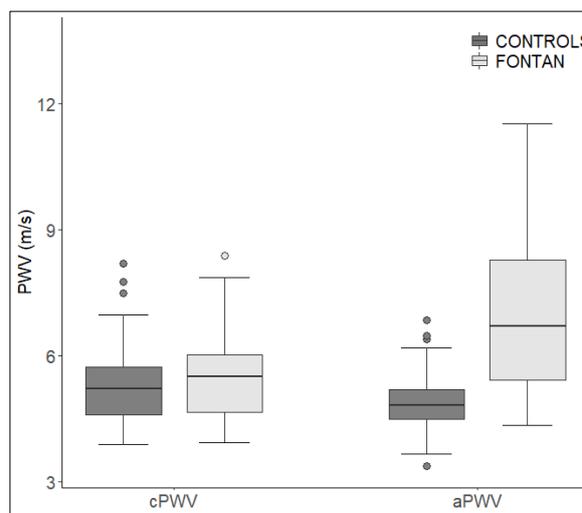


ABBILDUNG 4 Boxplots der mittleren PWV-Werte [m/s] der Fontan- (n=20) und Kontrollgruppe (n=49). aPWV = Pulswellengeschwindigkeit der Aorta ascendens; cPWV = Pulswellengeschwindigkeit der gesamten, zentralen Aorta. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.5²*

Auch innerhalb der Fontan-Gruppe war die aPWV signifikant schneller als die cPWV ($p = 0.009$), während in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied zwischen aPWV und cPWV gefunden wurde². Eine Übersicht über die Ergebnisse ist in Tabelle 4 zu finden. Unsere Beobachtungen decken sich mit denen von Schäfer et al.⁴⁷ die darauf hinweisen, dass insbesondere die Aorta ascendens bei Fontan-Patienten eine höhere Gefäßsteifigkeit aufweist, was möglicherweise durch strukturelle und chirurgische Faktoren erklärt werden kann.²

TABELLE 4 Messergebnisse

	All patients		Fontan		Controls		p-value
		n		n		n	
aPWV [m/s]	5.6 ± 1.7	(66)	7.2 ± 2.4	(19)	4.9 ± 0.7	(47)	<0.001*
cPWV [m/s]	5.3 ± 1.0	(66)	5.5 ± 1.2	(19)	5.3 ± 1.0	(47)	0.388
Systole [mmHg]	95.2 ± 18.2	(64)	90.8 ± 16.4	(20)	97.2 ± 18.8	(44)	0.289
Diastole [mmHg]	59.7 ± 11.4	(64)	59.6 ± 10.5	(20)	59.7 ± 12.0	(44)	0.971
MAP [mmHg]	74.5 ± 13.6	(64)	77.8 ± 12.3	(20)	75.7 ± 14.2	(44)	0.282
CVP [mmHg]	5.7 ± 4.1	(68)	10.1 ± 3.1	(20)	3.9 ± 2.8	(48)	<0.001*
EDP [mmHg]	9.1 ± 3.6	(64)	8.4 ± 2.8	(19)	9.4 ± 3.8	(45)	0.593
PCWP [mmHg]	8.6 ± 3.4	(23)	7.7 ± 3.1	(24)	9.9 ± 3.6	(9)	0.155
CO [l/min]	6.38 ± 2.38	(56)	5.47 ± 2.59	(26)	6.75 ± 2.22	(40)	0.056
CI [l/min/m ²]	4.26 ± 1.14	(56)	3.65 ± 1.14	(26)	4.50 ± 1.06	(40)	0.017*
SVR [dyn*sec/cm ⁵]	974.9 ± 395.9	(49)	1069.6 ± 513.5	(15)	933.2 ± 332.1	(34)	0.494
SVRI [dyn*s/cm ⁵ *m ²]	1376.1 ± 457.5	(49)	1472.2 ± 576.8	(15)	1333.7 ± 396.5	(34)	0.380

TABELLE 4 Mittelwerte (±SD) und entsprechende p-Werte des T-Tests für parametrische und des Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht-parametrische abhängige Stichproben. aPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta ascendens, cPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der gesamten zentralen Aorta, CI = Herzindex, CO = Herzzeitvolumen, CVP = zentralvenöser Druck, EDP = enddiastolischer Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex. Signifikant unterschiedliche Ergebnisse sind mit * markiert. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.6²*

Zudem führten wir eine Subanalyse durch. In dieser wurden die HLHS-Patienten der Fontan-Gruppe einerseits mit den anderen Fontan-Patienten und andererseits mit den Kontrollpatienten verglichen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der PWV, was möglicherweise auf die geringe Fallzahl von 14 HLHS-Patienten zurückzuführen ist. In der Literatur wird beschrieben, dass eine erhöhte Gefäßsteifigkeit auch nicht ausschließlich von der Grunderkrankung wie einem HLHS abhängt, sondern eher von Faktoren wie einer Aortendilatation, einem fibrösen Gewebeumbau oder dem Vorhandensein von unelastischem Patchmaterial^{47, 48}. In unserer Studie hatten Patienten, bei denen eine umfangreiche chirurgische Rekonstruktion durchgeführt wurde (Norwood-Patienten), deutlich höhere PWV-Werte als solche mit nicht-rekonstruierten Aortenbögen. Das deutet darauf hin, dass chirurgische Eingriffe die Gefäßsteifigkeit erhöhen. So hatten Norwood-Patienten eine aPWV von 7.3 ± 2.5 m/s und eine cPWV von 5.6 ± 1.2 m/s, während nicht-rekonstruierte Patienten eine aPWV von 6.2 ± 1.2 m/s und eine cPWV von 5.0 ± 0.9 m/s aufwiesen². Diese Beobachtung steht im Einklang mit früheren Studien. Diese zeigten, dass Operationen wie das Norwood-Verfahren die Aortensteifigkeit erhöhen können, insbesondere bei Patienten mit rekonstruierter Aorta⁴⁹⁻⁵³. Die erhöhte Steifigkeit hängt dabei nicht nur von der zugrundeliegenden Erkrankung ab, sondern auch von den Manipulationen im Ausflusstrakt, was die Unterschiede zwischen rekonstruierten und nicht rekonstruierten Aortenbögen bei unseren Fontan-Patienten erklären könnte. Die statistische Signifikanz unserer Beobachtungen ist jedoch aufgrund der kleinen Stichprobengröße (Norwood: n=18 | nicht-rekonstruiert: n=2) deutlich eingeschränkt.²

Interessanterweise waren auch fünf HLHS-Patienten unter den Kontrollpatienten, die eine Herztransplantation im frühen Kindesalter ohne vorherige chirurgische Rekonstruktion erhalten hatten. Bei diesen Patienten unterschied sich die PWV nicht von anderen HTX-Patienten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Fontan-Patienten und der Aussage, dass nicht die Grunderkrankung allein für die Unterschiede in der Gefäßsteifigkeit verantwortlich ist. Auch unsere transplantierten Patienten hatten mindestens eine Operation mit aortaler Anastomose, die wahrscheinlich vielfältige Auswirkungen auf die PWV hat. Während die unmittelbaren Auswirkungen einer erfolgreichen Transplantation durch eine verbesserte Herzleistung und eine Linderung der Herzinsuffizienzsymptome zu einer Verringerung der PWV führen können, wirken langfristige Faktoren wie Immunsuppression und arterielles Remodelling möglicherweise erhöhend auf die PWV. Darüber hinaus haben transplantierte Patienten ein höheres Risiko für arterielle Hypertonie⁵³, was die Gefäßsteifigkeit nachweislich weiter beeinflusst^{10, 44, 54, 55}. Bei uns ergab eine Analyse jedoch keinen Anstieg der PWV bei Patienten, die Blutdruckmedikamente erhielten. Der genaue Einfluss einer HTX auf die PWV kann allerdings nicht genau quantifiziert werden. Bei Transplantationspatienten mit ihren kurzen und zirkulären Anastomosen sollte er jedoch geringer sein, insbesondere im Vergleich zu einem möglicherweise komplex rekonstruierten Aortenbogen.²

4.3.3 Hämodynamik

In Übereinstimmung mit krankheitsspezifischen Erwartungen^{25, 28, 47, 56} dokumentierten wir bei den Fontan-Patienten einen signifikant erhöhten zentralvenösen Druck (Fontan: 10.1 ± 3.1 mmHg | Controls: 3.9 ± 2.8 mmHg; $p < 0.001$) sowie einen reduzierten Herzindex (Fontan: 3.7 ± 1.1 l/min/m² | Controls: 4.5 ± 1.1 l/min/m²; $p < 0.05$)². Abbildung 5 zeigt entsprechende Mittelwerte der beiden Vergleichsgruppen.

Um einen Zusammenhang zwischen der PWV und den hämodynamischen Parametern zu untersuchen, führten wir eine Korrelationsanalyse durch (siehe Tabelle 5). Hier zeigte sich in der Kontrollgruppe ein moderater Anstieg der PWV mit zunehmendem Alter ($r = 0.43$) und steigendem systemischen Widerstandsindex ($r = 0.44$) sowie eine Abnahme der PWV in Abhängigkeit vom Herzindex ($r = -0.37$).²

TABELLE 5 Korrelationsanalyse

	Fontan		Controls	
	aPWV	cPWV	aPWV	cPWV
Age	r = 0.05 (p = 0.9)	r = 0.11 (p = 0.6)	r = 0.25 (p = 0.1)	r = 0.43 (p < 0.05)*
Gender	r = -0.08 (p = 0.8)	r = 0.35 (p = 0.2)	r = -0.02 (p = 0.9)	r = -0.11 (p = 0.5)
Systole	r = 0.17 (p = 0.5)	r = 0.31 (p = 0.2)	r = 0.08 (p = 0.6)	r = 0.42 (p < 0.05)*
Diastole	r = -0.04 (p = 0.9)	r = 0.46 (p = 0.1)	r = 0.10 (p = 0.5)	r = 0.48 (p = 0.001)*
MAP	r = 0.04 (p = 0.9)	r = 0.37 (p = 0.1)	r = 0.11 (p = 0.5)	r = 0.49 (p < 0.001)*
CVD	r = -0.12 (p = 0.6)	r = -0.006 (p = 1.0)	r = -0.15 (p = 0.3)	r = -0.14 (p = 0.4)
EDP	r = -0.21 (p = 0.4)	r = -0.28 (p = 0.3)	r = -0.25 (p = 0.1)	r = -0.23 (p = 0.1)
PCWP	r = -0.07 (p = 0.8)	r = 0.006 (p = 0.9)	r = 0.02 (p = 1.0)	r = -0.38 (p = 0.3)
CI	r = 0.09 (p = 0.8)	r = 0.06 (p = 0.8)	r = 0.005 (p = 1.0)	r = -0.37 (p < 0.05)*
SVR	r = -0.06 (p = 0.8)	r = -0.13 (p = 0.7)	r = -0.17 (p = 0.3)	r = 0.21 (p = 0.2)
SVRI	r = 0.18 (p = 0.5)	r = 0.53 (p = 0.9)	r = -0.11 (p = 0.6)	r = 0.44 (p < 0.05)*

TABELLE 5 Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und den zentralen Blutdrücken an verschiedenen Messpositionen mit Pearsons r und den zugehörigen p-Werten. aPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der aufsteigenden Aorta, cPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der gesamten zentralen Aorta, CI = Herzindex, CVD = zentralvenöser Druck, EDP = enddiastolischer Druck, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex. Die p-Werte wurden mittels gepaartem t-Test für parametrische und des Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht-parametrische abhängige Stichproben berechnet. Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.7²*

Unsere Ergebnisse decken sich denen von Obata et al.⁵⁵, die als eine der wenigen eine Korrelation zwischen dem systemischem Widerstandsindex und der PWV in ihrer Arbeit mit untersuchten. Ein Zusammenhang liegt aber nahe, da der systemische Widerstandsindex aus Parametern (Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Druck, zentralvenöser Druck) berechnet wird, die alle in gewisser Weise mit der PWV in Beziehung stehen.²

Auch der arterielle Blutdruck wirkt sich über eine veränderte Nachlast und Gefäßwandspannung auf die Gefäßsteifigkeit aus^{10,44,45}. Die Korrelationsanalyse ergab für unsere Kontrollgruppe eine signifikant moderate Korrelation zwischen dem Blutdruck und der cPWV ($r > 0.4$; $p \leq 0.01$)². Diesen Zusammenhang stellten wir bereits in der ersten Veröffentlichung fest, wobei der Einfluss mit zunehmendem Alter deutlicher wurde.¹

Im Gegensatz dazu zeigte die von uns beobachtete aPWV weder in der Fontan- noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Assoziation mit den hämodynamischen Parametern. Beide Gruppen (Fontan, HTX) hatten einen chirurgischen Eingriff an den proximalen Anteilen der Aorta mit Einfluss auf die Dehnbarkeit und die Reservoirkapazität. Daher könnte der Blutdruck über seine Wirkung als Vorlast auf die Aortenwand einen geringeren Effekt auf die aPWV gehabt haben, als dies bei einem nativen Aortenbogen der Fall gewesen wäre. In unserer ersten Publikation zeigte sich hingegen eine Korrelation mit der aPWV. Da wir dort zum einen mehr Patienten eingeschlossen hatten und zum anderen darunter auch neun Patienten waren, bei

denen keine Operation mit Anastomose stattgefunden hatte (Patienten mit ASD), könnte dies ein Grund für die dort signifikante Korrelation der aPWV mit dem Blutdruck sein. ²

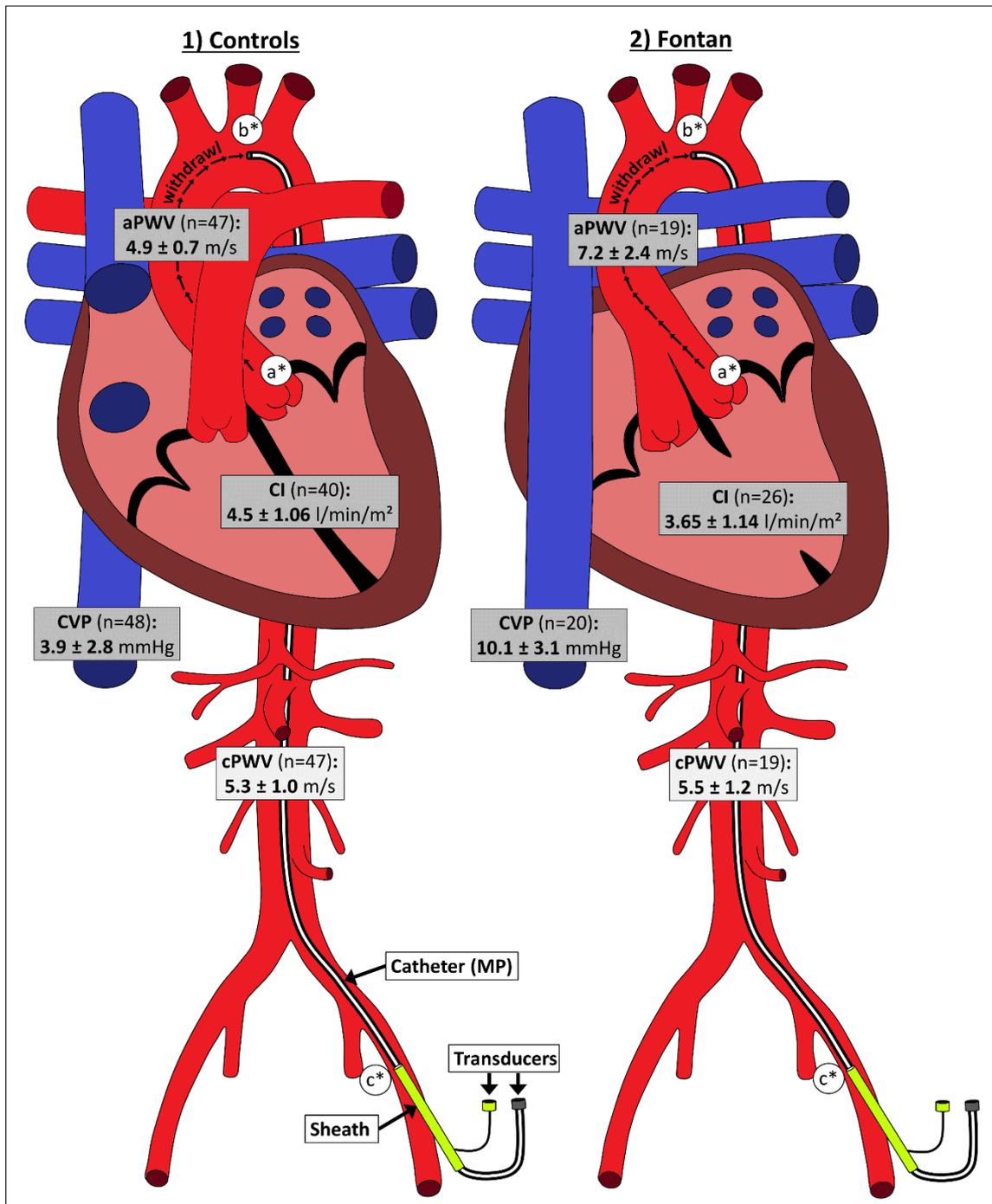


ABBILDUNG 5 Schematische Darstellung der PWV-Messmethodik in beiden Gruppen (1=Kontrollen, 2=Fontan) mit einigen Hauptergebnissen. Verschiedene Messpositionen des Katheters sind mit a*-c* markiert. Zentralvenöser Druck (CVP), Herzindex (CI) und Pulswellengeschwindigkeiten der aufsteigenden (aPWV) und zentralen Aorta (cPWV) werden ± Standardabweichung dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$), berechnet mittels T-Test/Wilcoxon-Rank-Sum-Test, zwischen den Werten beider Gruppen (Kontrollen vs. Fontan) sind in dunklerem Grau hervorgehoben. Quelle: Nach Walser et al., *Pediatric Cardiology*, 2024, S.3

5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die PWV vom Alter und vom Ort der Messung abhängt. Physiologisch scheint die aPWV von diesen Alterungsprozessen weniger stark betroffen zu sein als die cPWV. Pathologische Prozesse könnten so möglicherweise in der aPWV früher erkannt werden.¹

Nach unseren Ergebnissen liefert der MOG mit seiner nicht-invasiven oPWV valide Ergebnisse und scheint dabei am ehesten die PWV der Aorta ascendens abzubilden. Diese und andere nicht-invasive Methoden könnten in der Zukunft dazu beitragen, den Nutzen der PWV-Messung bei Kindern in größerem Umfang zu untersuchen und eine wichtige Ergänzung zur kardiovaskulären Risikoprävention darzustellen.¹

Zudem konnten wir mit unserer invasiven Methode die PWV auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern und ohne physiologisches Herz-Kreislaufsystem beurteilen. Dies geschah in der zweiten Publikation für die Gruppe der Fontan-Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine isolierte erhöhte Gefäßsteifigkeit der Aorta ascendens hin, ohne Hinweis auf eine generelle Erhöhung der PWV. Über die Ursache können wir nur spekulieren. Unsere Ergebnisse könnten aber auf eine Erhöhung der Gefäßsteifigkeit aufgrund chirurgischer Rekonstruktionsmaßnahmen zurückzuführen sein. Ob dies einen diagnostischen und vor allem prognostischen Mehrwert liefert, müssen allerdings erst noch weitere Studien zeigen.²

6. Literaturverzeichnis

1. Walser M, Schlichtiger J, Dalla-Pozza R, Mandilaras G, Tengler A, Ulrich S, Oberhoffer FS, Oberhoffer-Fritz R, Böhm B, Haas NA, Jakob A. *Oscillometric pulse wave velocity estimated via the Mobil-O-Graph shows excellent accuracy in children, adolescents and young adults: an invasive validation study*. Journal of Hypertension. 2023;41(4):597-607.
2. Walser M, Arnold L, Mandilaras G, Funk C, Dalla-Pozza R, Pattathu J, Haas NA, Jakob A. *Fontan Circulation and Aortic Stiffness: Insights into Vascular Dynamics and Haemodynamic Interplay*. Pediatric Cardiology. 2024:1-11.
3. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. European Heart Journal. 2006;27(21):2588–605.
4. Mancia G, Backer Gd, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAJ, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, Caterina Rd, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion J-M, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Journal of hypertension. 2007;25(6):1105–87.
5. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A, Chowienczyk PJ. *ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity*. Artery Research. 2010;4(2):34.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone Gd, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESD, Backer Gd, Heagerty AM, Agewall S, Bochud M, Borghi C, Boutouyrie P, Brguljan J, Bueno H, Caiani EG, Carlberg B, Chapman N, Cífková R, Cleland JGF, Collet J-P, Coman IM, Leeuw PWd, Delgado V, Dendale P, Diener H-C, Dorobantu M, Fagard R, Farsang C, Ferrini M, Graham IM, Grassi G, Haller H, Hobbs FDR, Jelakovic B, Jennings C, Katus HA, Kroon AA, Leclercq C, Lovic D, Lurbe E, Manolis AJ, McDonagh TA, Messerli F, Muiesan ML, Nixdorff U, Olsen MH, Parati G, Perk J, Piepoli MF, Polonia J, Ponikowski P, Richter DJ, Rimoldi SF, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Simpson IA, Sousa-Uva M, Stanton AV, van de Borne P, Vardas P, Volpe M, Wassmann S, Windecker S, Zamorano JL, Barbato E, Dean V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Hindricks G, Iung B, Jüni P, Knuuti J, Lancellotti P, Rosei EA, Januszewics A, Manolis A, Benkhedda S, Zelveian P, Siostrzonek P, Najafov R, Pavlova O, Pauw Md, Dizdarevic-Hudic L, Raev D, Karpettas N, Linhart A, Shaker AF, Viigimaa M, Metsärinne K, Vavlukis M, Halimi J-M, Pagava Z, Schunkert H, Thomopoulos C, Páll D, Andersen K, Shechter M, Mercurio G, Bajraktari G, Romanova T, Trušinskis K, Saade GA, Sakalyte G, Noppe S, DeMarco DC, Caraus A, Wittekoek J, Aksnes TA, Jankowski P, Vinereanu D, Baranova EI, Foscoli M, Dikic AD, Filipova S, Fras Z, Bertomeu-Martínez V, Burkard T, Sdiri W, Aydogdu S, Sirenko Y, Brady A, Weber T, Lazareva I, Backer TD, Sokolovic S, Widimsky J, Pörsti I, Denolle T, Krämer BK, Stergiou GS, Miglinas M, Gerdtts E, Tykarski A, Carvalho Rodrigues Md, Chazova I, Segura J, Gottsäter A, Pechère-Bertschi A, Erdine S. *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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104.
7. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study*. Circulation. 2010;121(4):505–11.
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell

- K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):636–46.
9. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončić A, Laurent S, Barbosa ECD, Baulmann J, Chen CH, Chirinos JA, Daskalopoulou SS, Hughes AD, Mahmud A, Mayer CC, Park JB, Pierce GL, Schutte AE, Urbina EM, Wilkinson IB, Segers P, Sharman JE, Tan I, Vlachopoulos C, Weber T, Bianchini E, Bruno RM. *2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices*. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2024;81(1).
10. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. *Structural and genetic bases of arterial stiffness*. *Hypertension*. 2005;45(6):1050–5.
11. Middeke M. *Pulswellenanalyse*. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2010;135 Suppl 1:S3.
12. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T. *Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2015;66(3):698–722.
13. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. *2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA)*. *Journal of hypertension*. 2023;41(12).
14. Kis E, Cseprekál O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. *Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices*. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011;34(11):1197–202.
15. Kracht D, Shroff R, Baig S, Doyon A, Jacobi C, Zeller R, Querfeld U, Schaefer F, Wühl E, Schmidt BMW, Melk A. *Validating a new oscillometric device for aortic pulse wave velocity measurements in children and adolescents*. *American journal of hypertension*. 2011;24(12):1294–9.
16. Stabouli S, Printza N, Zervas C, Dotis J, Chrysaidou K, Maliahova O, Antza C, Papachristou F, Kotsis V. *Comparison of the SphygmoCor XCEL device with applanation tonometry for pulse wave velocity and central blood pressure assessment in youth*. *Journal of hypertension*. 2019;37(1):30–6.
17. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. *Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device*. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):9–16.
18. Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, Böcskei RM, Rátgéber L, Lenkey Z, Molnár FT, Cziráki A. *Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years*. *Journal of hypertension*. 2012;30(12):2314–21.
19. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Querfeld U, Schmidt BMW, Schaefer F, Wühl E, Melk A. *Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors*. *American journal of hypertension*. 2015;28(12):1480–8.
20. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM, Subcommittee On S, Management Of High Blood Pressure

- In C. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Pediatrics. 2017;140(3).
21. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents*. Journal of hypertension. 2016;34(10):1887–920.
22. Shiraishi M, Murakami T, Higashi K. *The accuracy of central blood pressure obtained by oscillometric noninvasive method using Mobil-O-Graph in children and adolescents*. Journal of hypertension. 2020;38(5):813–20.
23. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. *Fontan-associated liver disease: A review*. Journal of Cardiology. 2019;74(3):223–32.
24. Michel-Behnke I, Haas NA, Murin P, Reich B. *S2k-Leitlinie Hypoplastisches Linksherzsyndrom / Hypoplastischer Linksherzkomplex im Kindes- und Jugendalter im Kindes- und Jugendalter*. AWMF online. 2022:81.
25. Gewillig M, Brown SC. *The Fontan circulation after 45 years: update in physiology*. Heart. 2016;102:1081-6.
26. Sharma VJ, Iyengar AJ, Zannino D, Gentles T, Justo R, Celermajer DS, Bullock A, Winlaw D, Wheaton G, Burchill L, Cordina R, d'Udekem Y. *Protein-losing enteropathy and plastic bronchitis after the Fontan procedure*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2021;161(6):2158-65.
27. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, Hsia T-Y, Hsu DT, Kovacs AH, McCrindle BW, Newburger JW, Pike NA, Rodefeld M, Rosenthal DN, Schumacher KR, Marino BS, Stout K, Veldtman G, Younoszai AK, d'Udekem Y. *Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation. 2019;140:234–84.
28. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, Katogi T, Kyo S, Yokote Y. *Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation*. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(12):2528–35.
29. O'Rourke M, Mancia G. *Arterial stiffness*. Journal of Hypertension. 1999;17:1–4.
30. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25(5):932-43.
31. Myers KA, Leung MT, Terri Potts M, Potts JE, Sandor GGS. *Noninvasive assessment of vascular function and hydraulic power and efficiency in pediatric Fontan patients*. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013;26(10):1221–7.
32. Sarkola T, Jaeggi E, Slorach C, Hui W, Bradley T, Redington AN. *Assessment of vascular remodeling after the Fontan procedure using a novel very high resolution ultrasound method: arterial wall thinning and venous thickening in late follow-up*. Heart and vessels. 2013;28(1):66–75.
33. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function*. Circulation. 1997;95(7):1827–36.
34. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. *Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements*. Blood pressure monitoring. 2013;18(3):173–6.
35. Hickson SS, Butlin M, Broad J, Avolio AP, Wilkinson IB, McEniery CM. *Validity and repeatability of the Vicorder apparatus: a comparison with the SphygmoCor device*. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2009;32(12):1079–85.
36. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A. *Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity*. Journal of hypertension. 2010;28(10):2068–75.

37. Kilic H, Yelgec S, Salih O, Akdemir R, Karakurt O, Cagirci G, Yeter E, Acikel S, Dogan M, Arslantas U, Baha RM. *An invasive but simple and accurate method for ascending aorta-femoral artery pulse wave velocity measurement*. Blood pressure. 2013;22(1):45–50.
38. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. *Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement*. Journal of hypertension. 2009;27(8):1624–30.
39. Hermeling E, Reesink KD, Reneman RS, Hoeks APG. *Measurement of Local Pulse Wave Velocity: Effects of Signal Processing on Precision*. Ultrasound in Medicine & Biology. 2007;33(5):774–81.
40. Weber T, Maas R, Auer J, Lamm G, Lassnig E, Rammer M, O'Rourke MF, Böger RH, Eber B. *Arterial wave reflections and determinants of endothelial function a hypothesis based on peripheral mode of action*. American journal of hypertension. 2007;20(3):256–62.
41. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. Circulation. 1985;72(6):1257–69.
42. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. *Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries*. Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology. 1993;13(1):90–7.
43. Martyn CN, Greenwald SE. *Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension*. The Lancet. 1997;350(9082):953–5.
44. Mitchell GF. *Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg?* Hypertension. 2014;64(2):210–4.
45. Nilsson PM, Khalili P, Franklin SS. *Blood pressure and pulse wave velocity as metrics for evaluating pathologic ageing of the cardiovascular system*. Blood pressure. 2014;23(1):17–30.
46. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study*. Hypertension. 2007;50(1):197–203.
47. Schäfer M, Younoszai A, Truong U, Browne LP, Mitchell MB, Jaggars J, Campbell DN, Hunter KS, Ivy DD, Di Maria MV. *Influence of aortic stiffness on ventricular function in patients with Fontan circulation*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2019;157(2):699–707.
48. Kojima T, Kuwata S, Kurishima C, Iwamoto Y, Saiki H, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. *Aortic root dilatation and aortic stiffness in patients with single ventricular circulation*. Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society. 2014;78(10):2507–11.
49. Biglino G, Schievano S, Steeden JA, Ntsinjana H, Baker C, Khambadkone S, de Leval MR, Hsia TY, Taylor AM, Giardini A. *Reduced ascending aorta distensibility relates to adverse ventricular mechanics in patients with hypoplastic left heart syndrome: noninvasive study using wave intensity analysis*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2012;144(6).
50. Biko DM, Gaynor JW, Partington SL, Harris MA, Whitehead KK, Trusty P, Yoganathan AP, Fogel MA. *Relationship of Aortic Stiffness to Exercise and Ventricular Volumes in Single Ventricles*. The Annals of Thoracic Surgery. 2019;108(2):574–80.
51. Cardis BM, Fyfe DA, Mahle AT. *Elastic properties of the reconstructed aorta in hypoplastic left heart syndrome*. The Annals of Thoracic Surgery. 2006;81(3):988–91.
52. Kim GB, Kang SJ, Bae EJ, Yun YS, Noh CI, Lee JR, Kim YJ, Lee JY. *Elastic properties of the ascending aorta in young children after successful coarctoplasty in infancy*. International Journal of Cardiology. 2004;97(3):471–7.
53. Ong CM, Canter CE, Gutierrez FR, Sekarski DR, Goldring DR. *Increased stiffness and persistent narrowing of the aorta after successful repair of coarctation of the aorta: relationship to left ventricular mass and blood pressure at rest and with exercise*. American Heart Journal. 1992;123(6):1594–600.

54. Bansal N, Raedi WA, Medar SS, Abraham L, Beddows K, Hsu DT, Lamour JM, Mahgerefteh J. *Masked Hypertension in Pediatric Heart Transplant Recipients*. *Pediatric cardiology*. 2023;44(5).
55. Obata Y, Mizogami M, Singh S, Nyhan D, Berkowitz DE, Steppan J, Barodka V. *The Effects of Hemodynamic Changes on Pulse Wave Velocity in Cardiothoracic Surgical Patients*. *BioMed Research International*. 2016;2016:1-7.
56. Ohuchi H, Miyazaki A, Negishi J, Hayama Y, Nakai M, Nishimura K, Ichikawa H, Shiraishi I, Yamada O. *Hemodynamic determinants of mortality after Fontan operation*. *American Heart Journal*. 2017;189:9-18.

7. Abbildungsverzeichnis

- ABBILDUNG 1** Schematische Darstellung der PWV-Methodik: (**1 a-d**): Bestimmung der cPWV mittels Formel (**d1**). Die Zeit(1) wurde anhand der Wellentäler der aorto-femorale Pulswellen in der Aorta ascendens und der Femoralarterie bestimmt (**b1**). Die Strecke wurde von der Katheterspitze bis zur Spitze der Schleuse gemessen (**c1**). (**2 a-d**): Bestimmung der aPWV mittels Formel (**d2**). Die Zeit(2) wurde aus der Zeitdifferenz zwischen zwei Pulswellenmessungen nach Rückzug des Katheters von der Aorta ascendens in den Aortenbogen ermittelt (**a2**). Die Strecke wurde anhand der Länge des Katheterrückzugs (Strecke zwischen zwei Markierungen) berechnet (**c2**). *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.599*¹ **14**
- ABBILDUNG 2** Bland-Altman-Plots und Scatterplots zum Vergleich der nicht-invasiven oPWV- und invasiven aPWV-Messungen in verschiedenen Altersgruppen (PEDIATRICS <18 Jahre, ADULTS ≥18 Jahre und OVERALL 3-35 Jahre). *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.604*¹ **18**
- ABBILDUNG 3** Boxplots der PWV-Werte [m/s], signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit * markiert. **A)** Vergleich zwischen beiden invasiven Messungen (cPWV und aPWV) nach Alter gruppiert. Die mittleren Unterschiede, 95% Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte aus den paarweisen Vergleichen lauten wie folgt: OVERALL: 0.30 m/s, 95% CI: 0.04 – 0.45 m/s, $p=0.017$ | PEDIATRICS (< 18 Jahre): 0.04 m/s, 95% CI: -0.22 – 0.29 m/s, $p=0.770$ | ADULTS (≥ 18 Jahre): 0.65 m/s, 95% CI: 0.23 – 0.87 m/s, $p=0.001$. **B)** Vergleich der durchschnittlichen cPWV, aPWV und oPWV zwischen beiden Altersgruppen. Mittlere Unterschiede, 95% CI und p-Werte lauten wie folgt: cPWV: 0.94 m/s, 95% CI: 0.46 – 1.42 m/s, $p < 0.001$ | aPWV: 0.33 m/s, 95% CI: -0.04 – 0.71 m/s, $p=0.08$ | oPWV: 0.28 m/s, CI: 0.00 – 0.50 m/s, $p=0.134$. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.600*¹ **19**
- ABBILDUNG 4** Boxplots der mittleren PWV-Werte [m/s] der Fontan- (n=20) und Kontrollgruppe (n=49). aPWV = Pulswellen-Geschwindigkeit der Aorta ascendens; cPWV = Pulswellen-Geschwindigkeit der gesamten, zentralen Aorta. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.5*² **21**
- ABBILDUNG 5** Schematische Darstellung der PWV-Messmethodik in beiden Gruppen (1=Kontrollen, 2=Fontan) mit einigen Hauptergebnissen. Verschiedene Messpositionen des Katheters sind mit a*-c* markiert. Zentralvenöser Druck (CVP), Herzindex (CI) und Pulswellengeschwindigkeiten der aufsteigenden (aPWV) und zentralen Aorta (cPWV) werden ± Standardabweichung dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$), berechnet mittels T-Test/Wilcoxon-Rank-Sum-Test, zwischen den Werten beider Gruppen (Kontrollen vs. Fontan) sind in dunklerem Grau hervorgehoben. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.3*² **25**

8. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 Patientencharakteristika (Veröffentlichung I)

Demografische Daten unserer Patienten, aufgeteilt in drei Altersgruppen: OVERALL (3-35 Jahre) | PEDIATRICS (3-17 Jahre) | ADULTS (18-35 Jahre). Daten dargestellt als Mittelwert (\pm SD) oder n (%). HTX = Herztransplantierte Patienten; ASD = Atriumseptumdefekt, oPWV = oszillometrische PWV mittels Mobil-O-Graph®, aPWV = PWV der Aorta ascendens; cPWV = zentrale ascendo-femorale PWV, cSBP = zentraler systolischer Blutdruck, cDBP = zentraler diastolischer Blutdruck. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.598*¹

.....16

TABELLE 2 Unterschiede zwischen invasiver und nicht-invasiver PWV-Messung

Mittlere Unterschiede (\pm SD), Konfidenzintervalle und Korrelationen zwischen oszillometrischen und invasiven PWV-Messungen. Die Werte werden in m/s angegeben und sowohl für alle Patienten (OVERALL) als auch nach Alter (PEDIATRICS > 18, ADULTS \geq 18) aufgeschlüsselt. oPWV = oszillometrische PWV mittels Mobil-O-Graph®, aPWV = PWV der Aorta ascendens; cPWV = zentrale ascendo-femorale PWV. *Quelle: Nach Walser et al., Journal of Hypertension, 2023, S.602*¹

.....17

TABELLE 3 Patientencharakteristika (Veröffentlichung II)

Demografische Daten und Medikation aller Patienten, aufgeteilt in Fontan-Patienten und Kontrollgruppe (herztransplantierte Patienten). Die p-Werte wurden unter Verwendung des gepaarten T-Tests für parametrische und des Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht-parametrische abhängige Stichproben berechnet. Die antihypertensive Therapie umfasst bis zu vier Medikamente in einer Kombinationstherapie. Daten dargestellt als Mittelwert (\pm SD) oder n (%). *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.4*²

.....21

TABELLE 4 Messergebnisse

Mittelwerte (\pm SD) und entsprechende p-Werte des T-Tests für parametrische und des Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht-parametrische abhängige Stichproben. aPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta ascendens, cPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der gesamten zentralen Aorta, CI = Herzindex, CO = Herzzeitvolumen, CVP = zentralvenöser Druck, EDP = enddiastolischer Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex. Signifikant unterschiedliche Ergebnisse sind mit * markiert. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.6*²

.....22

TABELLE 5 Korrelationsanalyse

Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und den zentralen Blutdrücken an verschiedenen Messpositionen mit Pearsons r und den zugehörigen p-Werten. aPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der aufsteigenden Aorta, cPWV = Pulswellengeschwindigkeit in der gesamten zentralen Aorta, CI = Herzindex, CVD = zentralvenöser Druck, EDP = enddiastolischer Druck, MAP = mittlerer arterieller Druck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, SVRI = systemischer Gefäßwiderstandsindex. Die p-Werte wurden mittels gepaartem t-Test für parametrische und des Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht-parametrische abhängige Stichproben berechnet. Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet. *Quelle: Nach Walser et al., Pediatric Cardiology, 2024, S.7*²

.....24

9. Veröffentlichungen

9.1 Veröffentlichung I: Invasive Validierung einer oszillometrischen PWV-Messung

Walser, M.; Schlichtiger, J.; Dalla-Pozza, R.; Mandilaras, G.; Tengler, A.; Ulrich, S.; Oberhoffer, F.S.; Oberhoffer-Fritz, R.; Böhm, B.; Haas, N.A.; Jakob, A.; (2023): *"Oscillometric pulse wave velocity estimated via the Mobil-O-Graph shows excellent accuracy in children, adolescents and young adults: an invasive validation study."* In: *Journal of Hypertension* 41(4): 597-607. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003374.

9.2 Veröffentlichung II: PWV bei Fontan-Patienten

Walser, M.; Arnold, L.; Mandilaras, G.; Funk, C.; Dalla-Pozza, R.; Pattathu, J.; Haas, N. A.; Jakob, A.; (2024): *"Fontan Circulation and Aortic Stiffness: Insights into Vascular Dynamics and Haemodynamic Interplay."* In: *Pediatric Cardiology*. DOI: 10.1007/s00246-024-03572-z

10. Publikationsliste

Originalarbeiten:

1. **Walser, M.**; Schlichtiger, J.; Dalla-Pozza, R.; Mandilaras, G.; Tengler, A.; Ulrich, S.; Oberhoffer, F.S.; Oberhoffer-Fritz, R.; Böhm, B.; Haas, N.A.; Jakob, A.; (2023): *"Oscillometric pulse wave velocity estimated via the Mobil-O-Graph shows excellent accuracy in children, adolescents and young adults: an invasive validation study."* In: Journal of Hypertension 41(4): 597-607. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003374.
2. **Walser, M.**; Arnold, L.; Mandilaras, G.; Funk, C.; Dalla-Pozza, R.; Pattathu, J.; Haas, N. A.; Jakob, A.; (2024): *"Fontan Circulation and Aortic Stiffness: Insights into Vascular Dynamics and Haemodynamic Interplay."* In: Pediatric Cardiology. DOI: 10.1007/s00246-024-03572-z

Case report:

1. **Walser, M.**; Hermann, M.; Hufnagel, M.; Haas, N.A.; Fischer, M.; Dalla-Pozza, R.; Jakob, A.; (2020b): *"Anakinra And Etanercept Combination Treatment in a Child With Severe, Nonresponsive Kawasaki Disease."* In: The Pediatric infectious disease journal 39 (10), e310-e313. DOI: 10.1097/INF.0000000000002810.

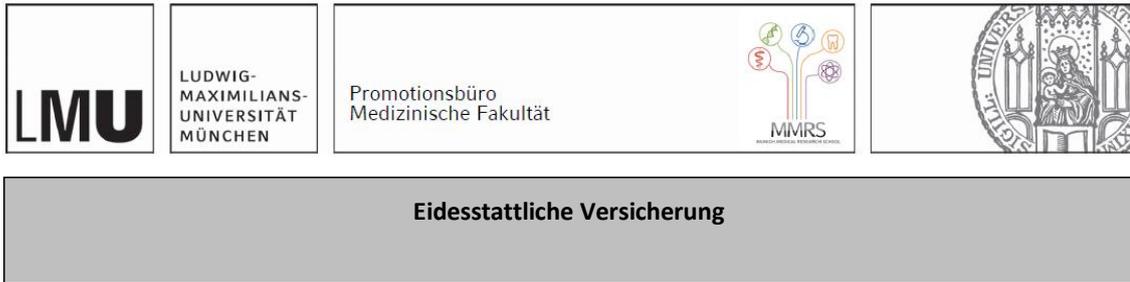
Kongress Vorträge:

1. **Walser, M.**; Dietl, M.; Hermann, M.; Langhammer, F.; Mandilaras, G.; Lehner, A., Ulrich, S., Dalla-Pozza, R., Haas, N.A., Jakob, A.; (2020a): *"Increased Aortic Pulse Wave Velocity Has Impact on Clinical Course of the Fontan Circulation."* In: 52nd Annual Meeting of the German Society for Pediatric Cardiology. At: Wiesbaden, Germany 2/29/2020 - 3/3/2020: Georg Thieme Verlag KG (The Thoracic and Cardiovascular Surgeon).
2. **Walser, M.**; Arnold, L.; Mandilaras, G.; Oberhoffer, F.; Dold, S.; Funk, C.; Dalla-Pozza, R.; Haas, N.A.; Jakob, A.; (2022): *"Increased aortic stiffness in Fontan patients: Impact on hemodynamic and clinical course."* In: 55th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). At: Geneva, Switzerland, 25/052022 - 28/05/2022.

Kongress-Abstracts:

1. **Walser, M.**; Schlichtiger, J.; Dalla-Pozza, R.; Mandilaras, G.; Oberhoffer, F.; Tengler, A.; Ulrich, S.; Böhm, B.; Oberhoffer-Fritz, R.; Haas, N.A.; Jakob, A.; (2022): *"Oscillometric pulse-wave-velocity measurement in adult and pediatric cohorts shows an excellent accuracy – an evaluation study of the mobil-o-graph."* In: 55th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). At: Geneva, Switzerland, 25/052022 - 28/05/2022.
2. Jakob, A.; **Walser, M.**; Walter, S.; König, M.; Dalla-Pozza, R.; Haas, N.A.; Fischer, M.; (2021): *"Anakinra and etanercept combination treatment in refractory Kawasaki disease – a monocentric experience."* In: Euro-KiDS. At: Paris, 2021.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Walser, Matthias Johannes

Name, Vorname

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

**Analyse der aortalen Gefäßsteifigkeit bei pädiatrischen Patienten:
Evaluation einer nicht-invasiven Messmethodik und klinische Implementierung bei
Patienten mit Fontan-Palliation.**

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.

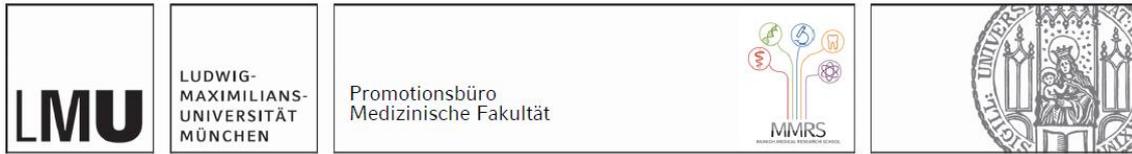
München, 14.04.2025

Ort, Datum

Matthias Walser

Unterschrift Doktorand

Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Matthias Walser

Adresse Institut: Marchioninistraße 15, 81377 München

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 14.04.2025

Matthias Walser

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand

Danksagung

Hier möchte ich die Gelegenheit nutzen, um all denjenigen ganz herzlich zu danken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, dem Leiter der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Haas, für die Möglichkeit bedanken, meine Arbeit unter seiner Anleitung durchzuführen. Neben seiner fachlichen Expertise waren sein klinischer Blick und seine didaktische Herangehensweise, komplizierte Sachverhalte anschaulich zu erklären, von unschätzbarem Wert für mich und meine Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt natürlich meinem Betreuer, Herrn PD Dr. med. André Jakob der mich über meinen ganzen Weg, von der Themenstellung bis zur nun fertig gestellten Dissertation begleitet hat. Seiner Unterstützung und Förderung ist es zu verdanken, dass ich meine Doktorarbeit nicht auf klassischem Weg, sondern kumulativ über zwei Erstautorenschaften schreiben konnte. Auch außerhalb der Dissertation hat er mich zu Nebenprojekten motiviert wie einem gemeinsamen Case Report zum Kawasaki-Syndrom sowie zu Vorträgen bei Fachtagungen. Er war für mich stets ein verlässlicher Ansprechpartner und Ideengeber, von dem ich sowohl fachlich als auch menschlich viel gelernt habe. Neben der wissenschaftlichen Arbeit habe ich durch ihn und alle Kolleginnen und Kollegen auch viel Erfahrung im Rahmen des Stationsalltags sowie im Herzkatheterlabor sammeln dürfen. Dies ist nicht selbstverständlich und das weiß ich sehr zu schätzen.

In diesem Zuge geht ein herzliches Dankeschön auch an das gesamte Kollegium der Station G9a+G9b des Klinikums Großhadern, sowie dem Team des Herzkatheterlabors für die hilfsbereite Zusammenarbeit und den kollegialen Umgang miteinander.

Auch allen meinen Kommilitoninnen und Kommilitonen, die mit mir den langen Weg durch das Studium gegangen sind, möchte ich meinen Dank für die gegenseitige Unterstützung, den konstruktiven Austausch und die schöne gemeinsame Zeit aussprechen.

Darüber hinaus möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mich während dieser intensiven Zeit emotional unterstützt haben. Ganz besonders hervorheben möchte ich dabei meinen Bruder Sebastian mit seiner Frau Verena und ihren beiden Kindern sowie meine Eltern Eveline und Wolfgang. Ohne sie und ihre bedingungslose Unterstützung, auch in manch schwierigen Zeiten, wäre ich heute nicht da, wo ich bin.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Karolin. Sie hat mich vor und während des Studiums immer mit größtem Verständnis unterstützt und mir auch in schwierigen Zeiten bedingungslos den Rücken freigehalten. Ohne sie würde ich heute nicht hier stehen. Das größte Geschenk hat sie mir mit unserer gemeinsamen Tochter gemacht. Ihr möchte ich daher aus Dankbarkeit meine Arbeit widmen.

Abschließend möchte ich mich bei allen Patienten und Eltern bedanken, die ich während meiner Zeit in der Kinderkardiologie kennenlernen durfte. Sie kümmern sich nicht nur liebevoll und aufopferungsvoll um ihre Kinder, sondern sind durch ihre Bereitschaft, an der klinischen Forschung teilzunehmen, auch Wegbereiter für die Therapien der Zukunft. Ihnen allen wünsche ich von Herzen alles Gute für Ihren weiteren Lebensweg.