

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

Direktor: Prof. Dr. Steffen Massberg

***Invasive Diagnostik und Therapie der Transplantatvaskulopathie bei  
herztransplantierten Patienten***

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von Dr. med. Madeleine Orban

2025

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Hintergrund und Einleitung .....</b>                                                                                                                                                           | <b>3</b>  |
| 1.1. <i>Definition der CAV<sup>IH</sup> .....</i>                                                                                                                                                    | 3         |
| 1.2. <i>Definition der CAV<sub>angio</sub> .....</i>                                                                                                                                                 | 3         |
| 1.3. <i>Wissenslücken und Fragestellungen .....</i>                                                                                                                                                  | 5         |
| <b>2. Eigene Originalarbeiten.....</b>                                                                                                                                                               | <b>6</b>  |
| 2.1. <i>Methodik: Quantifizierung der absoluten und relativen Intimahyperplasie.....</i>                                                                                                             | 6         |
| 2.2. <i>Alters- und zeitabhängige Unterschiede in der Prävalenz von absoluter und relativer CAV<sup>IH</sup> bei transplantierten Kindern und Erwachsenen .....</i>                                  | 7         |
| 2.3. <i>Relevanz von atherosklerotischen Plaques in CAV<sub>angio</sub>.....</i>                                                                                                                     | 7         |
| 2.4. <i>Risikofaktoren und mögliche Präventionsansätze .....</i>                                                                                                                                     | 11        |
| 2.4.1. <i>Geschlechts- und altersabhängige Unterschiede von modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren bei herztransplantierten Kindern und Erwachsenen hinsichtlich CAV<sup>IH</sup> .....</i> | 12        |
| 2.4.2. <i>Einfluss von Spenderalter auf CAV<sup>IH</sup> versus modifizierbare Risikofaktoren bei herztransplantierten Kindern und Erwachsenen .....</i>                                             | 13        |
| 2.4.3. <i>Modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren und fibrotische Plaques .....</i>                                                                                                            | 15        |
| 2.4.4. <i>Variationen von Lipidwerten und Progress von CAV<sub>angio</sub> .....</i>                                                                                                                 | 16        |
| 2.5. <i>Invasive Therapie der schweren CAV<sub>angio</sub>.....</i>                                                                                                                                  | 18        |
| <b>3. Zusammenfassung .....</b>                                                                                                                                                                      | <b>22</b> |
| <b>4. Abkürzungen .....</b>                                                                                                                                                                          | <b>29</b> |
| <b>5. Danksagung.....</b>                                                                                                                                                                            | <b>30</b> |
| <b>6. Eidesstattliche Versicherung .....</b>                                                                                                                                                         | <b>31</b> |

## 1. Hintergrund und Einleitung

Die Transplantatvaskulopathie (*englisch: cardiac allograft vasculopathy*, CAV) stellt trotz Fortschritte im Bereich der immunsuppressiven Therapie weiterhin eine der Hauptursachen für Mortalität und Transplantatversagen nach erfolgreicher Herztransplantation dar <sup>7,48</sup>.

Entstehung und Progress von Stenosierungen (angiografisch manifeste CAV, CAV<sub>angio</sub>) sowie einer Verdickung der Intima der Koronargefäße (Intimahyperplasie, CAV<sup>IH</sup>) in der intrakoronaren Bildgebung sind nach HTx prognostisch relevant und definieren aktuell die Diagnose von CAV <sup>27</sup>. Die invasive Diagnostik nach Herztransplantation beinhaltet entsprechend der Leitlinien der *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) regelmäßige Herzkatheteruntersuchungen und den Einsatz von intrakoronarer Bildgebung <sup>4,11</sup>.

### 1.1. Definition der CAV<sup>IH</sup>

Basierend auf pathologischen Studien ist der Nachweis einer Intimadicke >0.3mm (absolute CAV<sup>IH</sup>) oder ein Progress über 0.5mm in der intrakoronaren Bildgebung als pathologisch definiert <sup>6,21,24,40</sup>. Zur intrakoronaren Bildgebung werden der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT) eingesetzt <sup>4,48</sup>. OCT bietet eine hohe Korrelation mit histopathologischen Befunden und, im Gegensatz zu IVUS, aufgrund seiner hohen Auflösung eine ausgezeichnete Differenzierung von Intima und Media <sup>6,43,51</sup>. In unserem Zentrum wird OCT in der invasiven Nachsorge der HTx Patienten eingesetzt.

### 1.2. Definition der CAV<sub>angio</sub>

CAV<sub>angio</sub> wird gemäß der *ISHLT* Klassifikation auf Grundlage koronarangiografischer und echokardiografischer Befunde in vier Grade eingeteilt (Tabelle 1). Diese Grade korrelieren mit Mortalität und Retransplantation<sup>44</sup>.

| ISHLT Grad                   | Angiografische Befunde                                                                                                                                           | Zusätzliche Kriterien                                                                                                                    |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CAV 0<br>(nicht signifikant) | Keine angiographische Läsion                                                                                                                                     | Keine Transplantat-Dysfunktion <sup>2</sup>                                                                                              |
| CAV 1<br>(gering)            | Hauptstamm-Stenose <50%, <i>oder</i><br>Primär-Gefäß <sup>1</sup> mit maximaler Stenose <70%, <i>oder</i><br>Jegliche Stenose <70% (inkl. diffuse Veränderungen) | Keine Transplantat-Dysfunktion <sup>2</sup>                                                                                              |
| CAV 2<br>(mittelgradig)      | Hauptstamm-Stenose <50%, <i>und</i><br>Ein Primär-Gefäß mit Stenose >70%, <i>oder</i><br>Jegliche Stenose (inkl. Seitäste) >70% in 2 Koronararterien             | Keine Transplantat-Dysfunktion <sup>2</sup>                                                                                              |
| CAV 3<br>(schwer)            | Hauptstamm-Stenose >50% <i>oder</i><br>Mindestens 2 Primär-Gefäße mit Stenose >70% <i>oder</i><br>Jegliche Stenose (inkl. Seitäste) >70% in 3 Koronararterien    | ISHLT CAV 1 oder ISHLT CAV 2 mit Nachweis von Transplantat-Dysfunktion <sup>2</sup> <i>oder</i><br>Signifikante Restriktion <sup>3</sup> |

**Tabelle 1. Angiografische Definition der Transplantatvaskulopathie entsprechend der Leitlinien der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).**

*CAV: cardiac allograft vasculopathy, entspricht Transplantatvaskulopathie*

<sup>1</sup> *Primär-Gefäß*: proximales und mittleres Drittel von LAD, LCX, Ramus intermedius, einer dominanten oder ko-dominanten RCA

*Sekundär-Gefäß*: distales Drittel oder jegliches Segment eines großen Septalastes, Diagonalastes, Marginalastes, einer nicht-dominanten RCA

<sup>2</sup> *Transplantatdysfunktion*: LVEF ≤45%, typischerweise mit Wandbewegungsstörungen

<sup>3</sup> *Signifikante Restriktion*: symptomatische Herzinsuffizienz mit den

- echokardiografischen Parametern: E/A >2, isovolumetrische Relaxationszeit <60msec, Dezelerationszeit <150 msec *oder*

- invasiven Parametern: RAP >12mmHg, PCWP >25mmHg, CI <2l/min/m<sup>2</sup>

### 1.3. Wissenslücken und Fragestellungen

Obwohl die CAV alle Altersklassen betrifft, weist es altersabhängige Unterschiede zwischen herztransplantierten Kindern und Erwachsenen auf, die noch nicht vollständig verstanden sind. Diese Wissenslücke bezieht sich sowohl auf die  $CAV_{\text{angio}}$  als auch  $CAV^{\text{IH}}$ . Weiterhin ist die absolute Intimadicke altersabhängig, und kann in Abhängigkeit von Gefäßkaliber und -Segment variieren<sup>20,40</sup>. Nur wenige intrakoronare Bildgebungsstudien haben sich mit der  $CAV^{\text{IH}}$  bei transplantierten Kindern befasst und viele Definitionen und Empfehlungen basieren auf Studienergebnissen in Erwachsenen<sup>12</sup>. Neben der absoluten  $CAV^{\text{IH}}$  wurde auch eine relative  $CAV^{\text{IH}}$  beschrieben, definiert als Intima zu Media Ratio (I/M ratio)  $>1$ . Der Vorteil der I/M ratio im Vergleich zu absoluten Messwerten der Intimadicke ist die Unabhängigkeit von variablen Faktoren wie Gefäßkaliber und -segment<sup>20</sup>. Der klinische Nutzen der I/M ratio wurde bei HTx Patienten jedoch bisher unzureichend untersucht. Inwiefern es das Verständnis von altersabhängigen Unterschieden, z.B. zwischen transplantierten Kindern und Erwachsenen, verbessert ist nicht bekannt.

Aktuell bestehen zudem noch relevante Wissenslücken hinsichtlich primären und sekundären Präventionsansätzen, außerhalb der immunsuppressiven und Statin-Therapie. Inwiefern eine intrakoronare Bildgebung eine individualisierte Präventionsstrategie ermöglichen kann, ist nicht ausreichend untersucht. Auch der Nutzen der invasiven Therapie bei schwerer angiografischer CAV ist unklar. Patienten, die hier eine perkutane Koronarintervention erhalten, sind nicht in der etablierten *ISHLT* CAV Klassifikation berücksichtigt.

Im Rahmen meiner Habilitation analysierte ich intrakoronare Bildgebungsbefunde und Koronarangiografien nach HTx zur Objektivierung und Quantifizierung von *in vivo* Veränderungen im Rahmen von CAV. Hierzu wurden sowohl die Parameter der absoluten und relativen  $CAV^{\text{IH}}$  als auch atherosklerotische Plaques herangezogen. Diese Parameter untersuchte ich jeweils hinsichtlich Korrelation mit prognostisch relevanten angiografischen Veränderungen und Assoziationen mit potenziell modifizierbaren Risikofaktoren. In einer Kooperationsstudie mit Kollegen der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin untersuchte ich zudem alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen herztransplantierten Kindern und Erwachsenen. Hier etablierten wir zudem eine Messtechnik zur Bestimmung der Intimadicke pro Quadranten. Weiterhin analysierte ich in Kooperation mit einem französischen Universitätsklinikum (Hôpital Georges Pompidou, Paris, Frankreich) den Einfluss von invasiver Therapie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) auf das Überleben und die Reinterventionsrate bei HTx Patienten mit schweren CAV-Stadien.

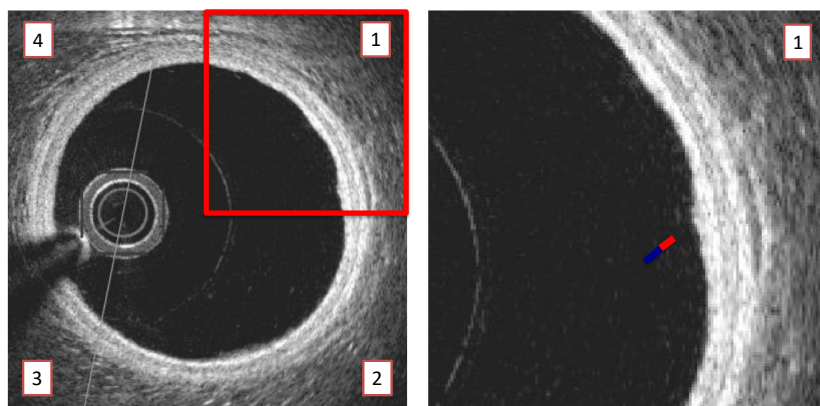
## 2. Eigene Originalarbeiten

### 2.1. Methodik: Quantifizierung der absoluten und relativen Intimahyperplasie

Zugrundeliegende Publikation (\* geteilt):

**Orban M (\*)**, Ulrich S (\*), Dischl D, von Samson-Himmelstjerna P, Schramm R, Tippmann K, Hein-Rothweiler R, Strüven A, Lehner A, Braun D, Hausleiter J, Jakob A, Fischer M, Hagl C, Haas N, Massberg S, Mehilli J, Robert DP. Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2021 Apr 1;328:227-234. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.025. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316256.

Zur Beurteilung der Intimahyperplasie wird in den Studien die *cross sectional area (CSA)*-Technik genutzt. In Bereichen, in welchen atherosklerotische Plaques oder Seitastabgänge auftreten, kann diese Intima-Flächenmessung jedoch nicht valide genutzt werden. Um diese Limitationen für einen Vergleich zwischen transplantierten Kindern und Erwachsenen zu reduzieren, untersuchten wir die Distanzmessung pro Quadrant<sup>34</sup>. Hier stellte sich eine hohe inter- und intra-observer Korrelation dar: die intraclass Korrelation (ICC) der inter-observer Variabilität der Messungen von Intima- und Mediadicke betrug 0.97 (95% Konfidenzintervall [CI]: 0.86–0.99;  $p < 0.001$ ) und 0.94 (95% CI: 0.79–0.98;  $p < 0.001$ ), die ICC der intra-observer Variabilität von Intima- und Mediadicke betrug 0.97 (95% CI: 0.90–0.99;  $p < 0.001$ ) und 0.86 (95% CI: 0.55–0.96;  $p < 0.001$ )).



**Figure 1. Beispiel für Distanzmessung von Intima- und Mediadicke pro Quadrant<sup>34</sup>.**

(Links) Beispiel von Quadranteneinteilung. (Rechts) Quadrant 1: Messung von Intima (blau) und korrespondierender Media (rot).

## 2.2. Alters- und zeitabhängige Unterschiede in der Prävalenz von absoluter und relativer CAV<sup>IH</sup> bei transplantierten Kindern und Erwachsenen

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit untersuchte ich alters- und zeitabhängige Unterschiede in der Prävalenz von absoluter und relativer CAV<sup>IH</sup> bei transplantierten Kindern und Erwachsenen (Orban et al.<sup>34</sup>). Hierzu wurden OCT-Befunde von 24 pädiatrischen (Kohorte P) und 21 erwachsenen HTx Patienten (Kohorte A) in Abhängigkeit des post-HTx Intervalls ( $\leq 5$  Jahre: P1 und A1;  $> 5$  und  $\leq 10$  Jahre: P2 und A2) hinsichtlich absoluter Intimadicke und I/M ratio verglichen.

Die maximale I/M ratio war signifikant höher in der P1-Kohorte als in der A1-Kohorte ( $p=0.005$ ), die Werte der absoluten maximalen Intimadicke waren vergleichbar. Im Gegenzug waren die maximalen I/M ratios vergleichbar zwischen P2 und A2, jedoch die absolute maximale Intimadicke signifikant höher in A2 ( $p<0.001$ ). Im Vergleich der Altersgruppen untereinander fiel auf, dass nur die Erwachsenen Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten aufwiesen (absolute maximale Intimadicke,  $p=0.02$ , und maximale I/M ratio,  $p=0.04$ ). Hier waren die absoluten Werte nach längerem post-HTx Intervall höher. Bei den Kindern waren die Messwerte zwischen beiden Zeitpunkten vergleichbar.

Der Einsatz von beiden Definitionen der CAV<sup>IH</sup>, relativ und absolut, könnte somit zusätzliche Einblicke in die Entwicklung der CAV geben und hilfreich bei weiteren Untersuchungen von altersgerechten Präventionsstrategien sein.

## 2.3. Relevanz von atherosklerotischen Plaques in CAV<sub>angio</sub>

### *Zugrundeliegende Publikation:*

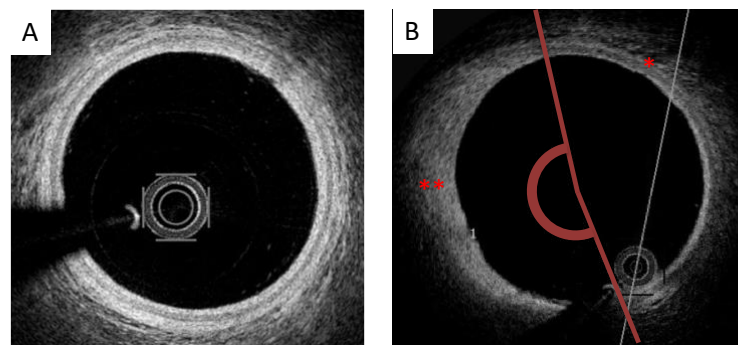
**Orban M**, Dischl D, Müller C, Ulrich S, Petzold T, Rizas K, Orban MW, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Mehilli J, Massberg S. Analysis of Fibrotic Plaques in Angiographic Manifest Cardiac Allograft Vasculopathy in Long-term Heart Transplanted Patients Using Optical Coherence Tomography. Transplant Direct. 2021 Dec 23;8(1):e1266.doi: 10.1097/TXD.0000000000001266. PMID: 34966839; PMCID: PMC8710340.

Trotz der bekannten prognostischen Relevanz der Entwicklung und Progression von CAV<sub>angio</sub> gibt es nur wenige intrakoronare Bildgebungsstudien im Rahmen von CAV<sub>angio</sub>, die ein besseres Verständnis über pathophysiologische Prozesse bei CAV<sub>angio</sub> ermöglichen. Frühe IVUS-Studien stellten dar, dass CAV<sup>IH</sup> und ein anschließendes pathologisches Remodelling zu angiografischen Veränderungen bei HTx Patienten mit kurzem post-HTx Intervall führen<sup>45</sup>. Pathologische und Bildgebungs-Studien zeigten jedoch ebenfalls, dass HTx Patienten eine

hohe Prävalenz von atherosklerotischen Plaques aufweisen. Insbesondere wurden fibrotische, jedoch auch lipidhaltige und kalzifizierte Plaques beschrieben<sup>6,8,22,26</sup>. Die Prävalenz nahm hier mit zunehmendem post-HTx Intervall zu. Atherosklerotische Plaques sind aktuell nicht Teil der CAV-Definition. Eine Unterscheidung der primär vorhandenen Veränderungen bei CAV<sub>angio</sub>, Plaque und/oder Intimahyperplasie erscheint klinisch relevant, um individuelle Präventionsstrategien zu ermöglichen.

In 65 HTx Patienten mit einem langen post-HTx Intervall (66% mit CAV<sub>angio</sub>, 9.9 ±7.6 Jahre nach HTx) untersuchten wir anhand von OCT-Befunden in einem Koronargefäß die Relevanz von atherosklerotischen Plaques. Weiterhin verglichen wir die Befunde mit Befunden der absoluten und relativen CAV<sup>IH</sup> hinsichtlich der Prävalenz von CAV<sub>angio</sub> und jeweiligen Stenosegraden (Orban et al.<sup>31</sup>).

Fibrotische, lipidhaltige, und kalzifizierte Plaques wurden anhand von Messungen von Angulation („Arc“) und Länge quantifiziert (Figure 2). Die relative Plaquelänge wurde jeweils als Länge des Plaques in Bezug auf die gesamte untersuchte Gefäßlänge definiert (in %).

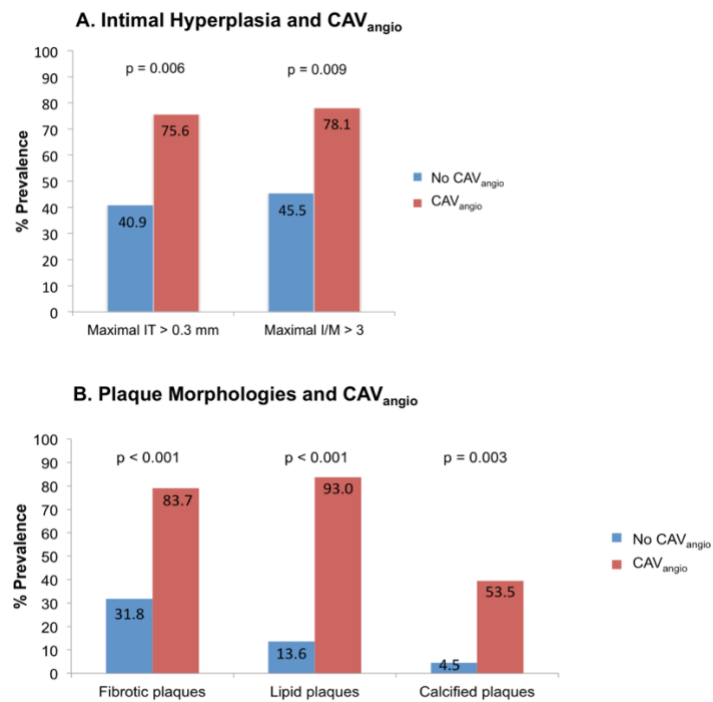


**Figure 2. Beispiel der Quantifizierung von fibrotischen Plaques.**

A. Normale Wandschichten. B. Beispiel von Angulationsmessung („Arc“). (\*) Gesunder Wandabschnitt, (\*\*) fibrotischer Plaque.

- **Assoziation mit der Prävalenz von CAV<sub>angio</sub> im untersuchten Gefäß**

Neben der CAV<sup>IH</sup> war auch das Vorhandensein von fibrotischen, lipidhaltigen, und kalzifizierten Plaques mit der Prävalenz von CAV<sub>angio</sub> assoziiert (Figure 3). Es bestanden relevante Assoziationen zwischen CAV<sub>angio</sub> und absoluter CAV<sup>IH</sup> und (4.48 [1.48–13.58]), sowie fibrotischen Plaques (8.10 [2.54–25.81]), lipidhaltigen Plaques (32.57 [7.55–140.57]) und kalzifizierten Plaques (13.73 [1.69–111.81]). Die relative CAV<sup>IH</sup> war bei I/M>3 mit CAV<sub>angio</sub> assoziiert (4.27 [1.39 – 13.06]), jedoch nicht bei einer I/M>2 (1.46 [0.30 – 7.20]).

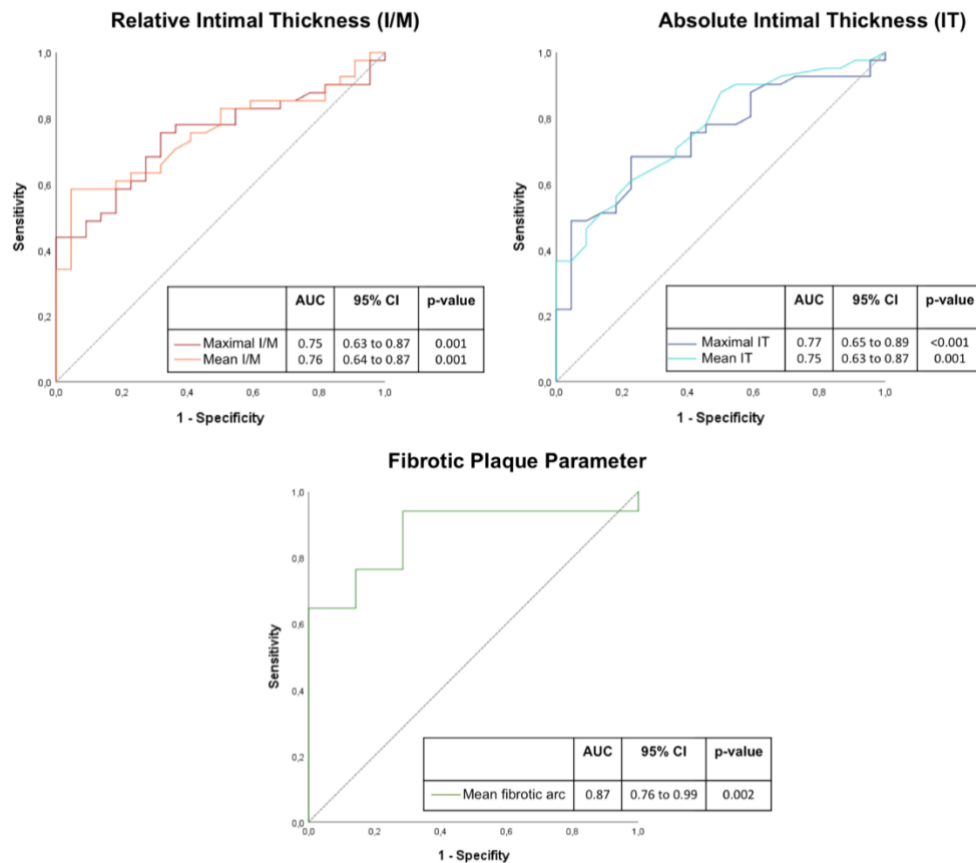


**Figure 3. OCT-Befunde in Patienten mit und ohne CAV<sub>angular</sub> im analysierten Gefäß.**

Patienten ohne CAV<sub>angular</sub>, n = 22. Patienten mit CAV<sub>angular</sub>, n = 43.

(A) Prävalenz der absoluten und relativen CAV<sup>IH</sup>. Maximale IT > 0.3mm entspricht absoluter CAV<sup>IH</sup>. Maximale I/M >3 definierte eine relative CAV<sup>IH</sup>. (B) Prävalenz von fibrotischen, lipidhaltigen und kalzifizierten Plaques.

Die Receiver operating characteristic (ROC) Analyse zeigte, dass die area under the curve (AUC) für mittlere *fibrotic arc* (p=0.002) im Vergleich zur AUC von absoluten und relativen Intimadicke stärker mit CAV<sub>angular</sub> assoziiert war (Figure 4).



**Figure 4. Receiver operating characteristic curves von relevanten OCT-Befunden hinsichtlich des Vorhandenseins von CAV<sub>angio</sub>.**

AUC - area under the curve; CI - Konfidenzintervall. I/M - Intima / Media Ratio, IT - Intimadicke

- **Assoziation mit dem Stenosegrad im untersuchten Gefäß**

Von allen Patienten wiesen 33.9% keine angiographischen Veränderungen, 47.7% milde/moderate angiographische Stenosen (Stenose unter 70%) und 18.5% schwere angiographische Stenosen (>70% Stenose) im untersuchten Gefäß auf. Die Prävalenz der absoluten und relativen CAV<sup>II</sup> war geringer in Patienten ohne Stenose im Vergleich zu Patienten mit milder/moderater Stenose (p=0.02). Die Prävalenz von fibrotischen, lipidhaltigen und kalzifizierten Plaques nahm signifikant mit steigendem Schweregrad der Stenose zu (jeweils p=0.001, p<0.001 und p=0.007). Mit steigendem Schweregrad der Stenose nahmen auch die Quantifizierungswerte der fibrotischen Plaques zu (maximaler und mittlerer *fibrotic arc*, jeweils p=0.05 und p=0.001).

Ebenfalls bestand eine positive Korrelation zwischen absoluter und relative Intimahyperplasie, sowie fibrotischen Plaque-Parameter mit den kontinuierlichen Parametern der angiografischen Stenosierung (%). Am stärksten fiel die Korrelation mit dem Parameter des mittlerer *fibrotic arc* (r=0.52, p <0.001) aus, maximale Intimadicke (r=0.39, p=0.002),

mittlere Intimadicke ( $r=0.43$ ,  $p<0.001$ ), maximale I/M ( $r=0.32$ ,  $p=0.01$ ), mittlere I/M ( $r=0.39$ ,  $p=0.001$ ), relative Länge des fibrotischen Plaque ( $r=0.32$ ,  $p=0.04$ ), maximaler *fibrotic arc* ( $r=0.33$ ,  $p=0.03$ ), und relative Länge des Lipidplaque ( $r=0.40$ ,  $p=0.01$ ).

- **Assoziation mit ISHLT CAV Grad**

Abschließend konnte ebenfalls eine Assoziation von fibrotischen und lipidhaltigen Plaques mit dem Schweregrad der CAV entsprechend der ISHLT CAV Klassifizierung gesehen werden: Fibrotische und lipidhaltige Plaques waren mit *ISHLT CAV 1* assoziiert (jeweils OR 3.10 mit 95% CI [1.06 – 9.09] und 3.90 [1.33 – 11.45]). Lipidhaltige Plaques waren mit *ISHLT CAV 2/3* (6.00 [1.23 – 29.39]) assoziiert. Eine grenzwertige Assoziation bestand zwischen *ISHLT CAV 1* und I/M  $>3$  (3.03 [0.98 – 9.32]).

## **2.4. Risikofaktoren und mögliche Präventionsansätze**

Die Primärprävention der CAV beinhaltet aktuell eine individuelle immunsuppressive Therapie sowie eine Statineinnahme, die unabhängig von Lipidwerten empfohlen ist <sup>11</sup>. Bei erwachsenen HTx Patienten mit langem Intervall seit Transplantation scheint die Immunsuppression jedoch weniger effektiv hinsichtlich der Prävention von CAV zu sein <sup>2,13,19,23</sup>. Die Gründe hierfür sind aktuell nicht ausreichend verstanden.

Neben immunologischen Risikofaktoren, gelten auch nicht-immunologische Risikofaktoren als etabliert für den Progress der CAV. Insbesondere stellen die Diagnosen Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und Insulin-Resistenz-Syndrom bekannte Risikofaktoren für die CAV<sup>IH</sup> und CAV<sub>angio</sub> dar <sup>35,37,47</sup>. Obwohl diese Risikofaktoren eine höhere Prävalenz als bei nicht-transplantierten Patienten aufweisen, sind Behandlungsindikation und Zielwerte nicht ausreichend belegt <sup>41,49</sup>. Eine LDL-Senkung  $<100$  mg/dl wird pragmatisch empfohlen <sup>48</sup>. Auch bei transplantierten Kindern sind wesentliche Wissenslücken in der Prävention zu finden. Insbesondere basieren die meisten Empfehlungen auf Studienergebnissen von Erwachsenen <sup>12</sup>. Ob Patientenkohorten mit kardiovaskulär erhöhtem Risiko ebenfalls ein besonderes Risiko für CAV aufweisen, ist aktuell nicht bekannt. Weiterhin ist eine relevante Limitation, dass die meisten Untersuchungen von Risikofaktoren für die CAV<sup>IH</sup> anhand von IVUS-Studien durchgeführt wurden, in denen die CAV<sup>IH</sup> durch den kombinierten Wert von Intima- und Mediadicke  $>0.5$  mm definiert wurde. Eine genaue Diskriminierung dieser Wandschichten war meist durch die Auflösung von IVUS nicht ausreichend möglich <sup>28,29</sup>. Inwiefern eine Primär-

und Sekundärprävention atherosklerotischer Plaques prognostisch relevant sein könnte ist aktuell nicht bekannt.

#### *2.4.1. Geschlechts- und altersabhängige Unterschiede von modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren bei herztransplantierten Kindern und Erwachsenen hinsichtlich CAV<sup>IH</sup>*

*Zugrundeliegende Publikation:*

**Orban M**, Dietl M, Dischl D, Samson-Himmelstjerna P, Neubarth-Mayer J, Strüven A, Tengler A, Jakob A, Fischer M, Rizas K, Petzold T, Orban M, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Haas N.A., Mehilli J, Dalla Pozza R, Massberg S, Ulrich SM. Assessment of sex- and age-dependency of risk factors for intimal hyperplasia in heart transplant patients using the high resolution of optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2022 Apr 18:S0167-5273(22)00556-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.04.042. Epub ahead of print. PMID: 35447273.

Wir nutzten die hohe Auflösung von OCT, um mit den Kollegen der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin in einer Kohorte von 102 pädiatrischen und erwachsenen herztransplantierten Patienten (35% <18 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung, 69% männlich) zu untersuchen, ob es geschlechts- und altersabhängige Unterschiede in der Assoziation von modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren für die absolute CAV<sup>IH</sup> gibt (Orban et al. <sup>30</sup>).

Dyslipidämie und Diabetes mellitus zeigten hier alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede: Die Assoziation von Dyslipidämie mit CAV<sup>IH</sup> war stärker bei Erwachsenen (odds ratio 6.33 [95% CI 1.64–24.52], p=0.008) als bei Kindern (5.00 [1.05–23.79], p=0.04), und bei Frauen (6.00 [1.25–28.84], p=0.03) als bei Männern (4.57 [1.46–14.32], p=0.009). Diabetes mellitus war nur bei Frauen mit CAV<sup>IH</sup> assoziiert (11.25 [1.13–112.54], p=0.04).

Gesamt-Cholesterin und LDL-c waren bei Frauen mit CAV<sup>IH</sup> assoziiert (jeweils 1.04 [1.01–1.07], p=0.02, and 1.05 [1.01–1.09], p=0.01), und grenzwertig mit CAV<sup>IH</sup> in pädiatrischen Patienten zusammenhängend (jeweils 1.03 [1.00–1.06], p=0.08, und 1.03 [1.00–1.07], p=0.09). Bei Männern und in der erwachsenen Kohorte zeigte sich die Assoziation nicht.

Die Ergebnisse der ROC-Analyse stellten dar, dass der Einfluss von LDL-Cholesterin nur bei Frauen (AUC 0.79, 95% CI [0.63-0.96]; p = 0.007), und Gesamt-Cholesterin bei Frauen (0.81,

[0.65-0.97];  $p=0.004$ ) und Kindern (0.73, [0.55-0.91];  $p<0.05$ ) signifikant mit der Prävalenz von CAV<sup>IH</sup> assoziiert war. Die AUC von LDL-c (0.70, [0.52-0.88];  $p=0.08$ ) ergab Hinweise auf eine mögliche Assoziation. Andere Lipidwerte zeigten keine relevanten Assoziationen mit CAV<sup>IH</sup>. Mittels Youden-Analyse ergab sich ein Gesamt-Cholesterin  $\geq 172$  mg/dl eine hohe Spezifizität für CAV<sup>IH</sup> (Spezifizität = 90%, Sensitivität = 67%). Mit einem LDL-Grenzwert von  $\geq 91$  mg/dl ergab sich ebenfalls eine hohe Spezifizität für CAV<sup>IH</sup> (Spezifizität = 84%, Sensitivität = 83%). In Kindern ergab ein Gesamt-Cholesterin  $\geq 144$  mg/dl eine hohe Spezifizität für CAV<sup>IH</sup> (Spezifizität = 90%, Sensitivität = 54%). Dieser Wert liegt unter dem aktuell empfohlene Cut-off Wert von Gesamt-Cholesterin  $\geq 170$  mg/dl zur Abgrenzung von erhöhten Cholesterinwerten in nicht-transplantierten pädiatrischen Patienten.

#### *2.4.2. Einfluss von Spenderalter auf CAV<sup>IH</sup> versus modifizierbare Risikofaktoren bei herztransplantierten Kindern und Erwachsenen*

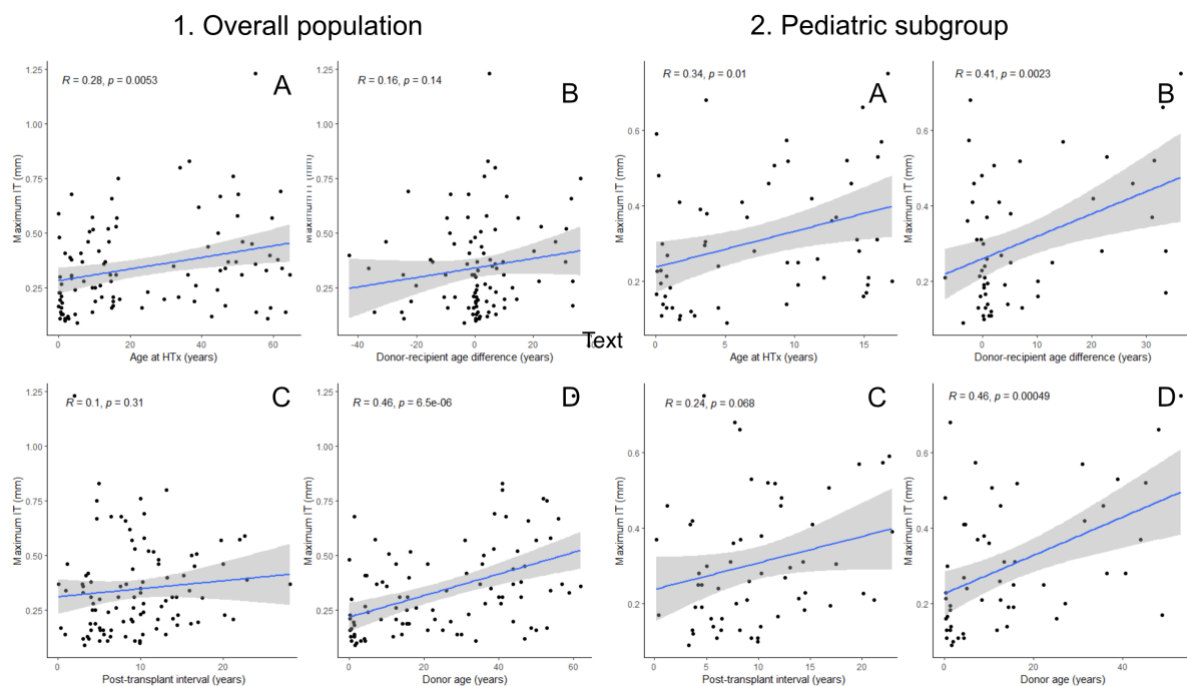
##### *Zugrundeliegende Publikation:*

Ulrich S, Arnold L, Michel S, Tengler A, Rosenthal L, Hausleiter J, Mueller CS, Schnabel B, Stark K, Rizas K, Grabmaier U, Mehilli J, Jakob A, Fischer M, Birnbaum J, Hagl C, Massberg S, Haas N, Pozza RD, **Orban M**. Influence of donor age and donor-recipient age difference on intimal hyperplasia in pediatric patients with young and adult donors vs. adult patients after heart transplantation. Clin Res Cardiol. 2024 Jun 24. doi: 10.1007/s00392-024-02477-4. PMID: 38913171.

Das Alter des Spenders wurde als ein wesentlicher Risikofaktor für CAV beschrieben <sup>17</sup>. Die Datenlage beruht hier hauptsächlich auf dem Endpunkt von CAV<sub>angio</sub>. Grundsätzlich empfiehlt die ISHLT in Erwachsenen ein Spenderherz jünger als 45 Jahre <sup>10</sup>. Ältere gesunde Herzen sind jedoch in Abhängigkeit von post-HTx Überlebenschancen, Organmangel und Schweregrad der Erkrankung des Empfängers ebenfalls transplantabel. Eine absolute Altersgrenze für Spenderherzen gibt es nicht. Ebenso können erwachsene Spender auch für Kinder in Frage kommen. Unklar ist, inwiefern der nicht modifizierbare Risikofaktor des Spenderalters sich auf CAV<sup>IH</sup> auswirkt und wie sich dieser Risikofaktor im Vergleich zu anderen, ggf. modifizierbaren, Risikofaktoren auswirkt.

In einer Kooperationsstudie mit den Kollegen der Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin untersuchten wir in einer Kohorte von 98 HTx-Patienten (58 pädiatrische, 24.1 % mit erwachsenen Spendern; und 40 erwachsenen Patienten) die

Auswirkungen des Spenderalters und des Altersunterschiedes zwischen Spender und Empfänger (Donor-Recipient, D-R) auf die maximale Intimadicke (mIT) in der OCT (Ulrich et al.)<sup>46</sup>. Wir bewerteten den prädiktiven Wert in Bezug auf eine höhere mIT, definiert als mIT >0.3mm, und die Prävalenz von CAV<sup>IH</sup>, und verglichen das Ergebnis mit etablierten CAV-Risikofaktoren. Der nicht modifizierbare Parameter des Spenderalters hatte hier einen Einfluss auf die mIT: In der Gesamtpopulation korrelierte er mit der mIT ( $p < 0.001$ ), während in der pädiatrischen Subpopulation sowohl das Spenderalter als auch die D-R mit der mIT korrelierten ( $p < 0.001$  bzw.  $p = 0.002$ ) (Figure 5).



**Figure 5. Korrelation von maximaler Intimadicke und zeit-abhängigen nicht-modifizierbaren Risikofaktoren in der Gesamtkohorte und in der Subgruppe von pädiatrischen Patienten: (A) Alter bei Herztransplantation, (B) Altersdifferenz von Donor–Empfänger, (C) post-transplant Intervall, und (D) Donoralter.**

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der pädiatrischen Subpopulation wurde jedoch ein stärkerer Zusammenhang zwischen dem modifizierbaren Risikofaktor Dyslipidämie und einer höheren mIT und CAV<sup>IH</sup> festgestellt. Dies unterstreicht die Relevanz der post-transplant Primär- und Sekundärprävention.

### 2.4.3. Modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren und fibrotische Plaques

Weiterhin widmete ich mich der Untersuchung möglicher Assoziationen von modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren mit fibrotischen Plaques in der OCT bei erwachsenen HTx Patienten (Orban et al. <sup>32</sup>).

#### *Zugrundeliegende Publikation:*

**Orban M**, Kuehl A, Dischl D, Müller C, Ulrich S, Petzold T, Rizas KD, Orban M, Braun D, Hausleiter J, Hagl C, Mehilli J, Massberg S. Fibrotic plaques in heart transplanted patients and their association with insulin resistance syndrome and Lp(a). *Int J Cardiol.* 2022 Sep 15;363:218-224. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.062. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772579.

In 74 erwachsenen HTx Patienten (medianes post-HTx Intervall 9.2 [4.1-15.5] Jahre) wurde mittels OCT die fibrotische Plaquelast quantifiziert. Hierzu wurden erneut Angulationsparameter (maximaler und Mittelwert der Angulation, „Arc“, Abbildung 2) sowie Plaquelast (mittlerer Arc multipliziert mit relativer Plaquelänge) erhoben. Als Risikofaktoren wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren und Laborwerte, die zuvor in Studien mit CAV assoziiert worden waren, analysiert <sup>9,16,18</sup>. Als Surrogat für ein Insulinresistenz-Syndrom wurde die Triglyzerid/HDL-Ratio (TG/HDL-c) genutzt, dessen Nutzen bereits mehrfach in transplantierten und nicht-transplantierten Patienten gezeigt wurde <sup>5,25</sup>.

TG/HDL-c hatte einen signifikanten Effekt bezüglich maximaler und mittlerer fibrotischer Plaque-Angulation ( $r=0.38$ ,  $p=0.02$  und  $r=0.41$ ,  $p=0.01$ , jeweils), und fibrotischer Plaque-Last ( $r=0.36$ ,  $p=0.04$ ). Es bestand ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Triglyzeriden sowie Lp(a) mit *mean fibrotic arc* ( $r=0.33$ ,  $p=0.05$  bzw.  $r=0.28$ ,  $p=0.06$ ). Die Assoziation von Lp(a) mit fibrotischer Plaquelast war nicht statistisch signifikant ( $r=0.27$ ,  $p=0.07$ ). Andere Assoziationen waren nicht signifikant.

Anhand des Medianwerts der fibrotischen Plaque-Last wurde eine hohe fibrotische Plaque-Last definiert. In der binären logistischen Regressionsanalyse waren TG/HDL-c (OR 1.81, 95 % CI [1.09–3.03],  $p=0.02$ ) und Lipoprotein a (Lp(a)) (OR 1.02 [1.00–1.05],  $p=0.02$ ) mit einer höheren fibrotischen Plaquelast assoziiert. Die multivariable logistische Regressionsanalyse ergab Lp(a) als signifikanten Prädiktor für eine hohe fibrotische Plaquelast (OR 1.03 [1.01–1.05],  $p=0.02$ ).

Die ROC-Analyse ergab eine Assoziation von Lp(a)-Werten mit hoher Plaquelast (AUC 0.77 [0.43–0.82];  $p=0.02$ ). Mittels Youden-Analyse ergab sich bei einem Lp(a)-Wert  $\geq 47.5$

mg/dl eine hohe Spezifität hoher fibrotischer Plaquelast (Spezifität = 91%, Sensitivität = 50%).

Die Assoziationen waren besonders ausgeprägt in Patienten mit Stenosierungen im untersuchten Gefäß: Der Effekt von TG/HDL-c und Lp(a) hinsichtlich fibrotischer Plaquelast betrug jeweils  $r = 0.42$ ,  $p = 0.03$  und  $r = 0.45$ ,  $p = 0.01$ . Die ROC-Analyse ergab eine Assoziation von Lp(a)-Werten (AUC 0.79 [0.63 - 0.96];  $p = 0.006$ ) und TG/HDL-c (AUC 0.73 [0.54 - 0.93];  $p = 0.04$ ) mit hoher fibrotischer Plaquelast.

Mittels Youden-Analyse ergab sich bei einem Lp(a)-Wert  $\geq 47.5$  mg/dl eine hohe Spezifität für eine hohe fibrotische Plaquelast (Spezifität = 87%, Sensitivität = 67%). Mit einem Wert von TG/HDL-c  $\geq 3.6$  ergab sich ebenfalls eine hohe Spezifität für eine hohe fibrotische Plaquelast (Spezifität = 92%, Sensitivität = 57%).

#### 2.4.4. Variationen von Lipidwerten und Progress von CAV<sub>angio</sub>

##### *Zugrundeliegende Publikation:*

Grundmann D, Neubarth-Mayer J, Müller C, Becker F, Reichart D, Stark K, Grabmaier U, Deseive S, Rizas KD, Hausleiter J, Hagl C, Mehilli J, Massberg S, **Orban M**. Progress of angiographic cardiac allograft vasculopathy in long-term transplanted patients: Longitudinal evaluation of its association with dyslipidemia patterns. Am J Cardiol. 2024 Nov 27:S0002-9149(24)00830-0. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.11.031. PMID: 39613280.

Die Dyslipidämie ist ein etablierter CAV-Risikofaktor. Hier wurden bisher insbesondere absolute Werte zu definierten Zeitpunkten untersucht. Unklar ist bisher, inwiefern die Variationen von Lipidparametern sich auf den Progress von CAV auswirken. Anhand von quantitativen Koronarangiographie-Analysen (*englisch: quantitative coronary angiography analysis, QCA*) wurde untersucht, inwiefern die Variationen von Lipidwerten im zeitlichen Verlauf mit dem Progress von vorbestehender CAV<sub>angio</sub> assoziiert ist (Grundmann et al.<sup>15</sup>).

Hierzu wurden in einer Längsschnittstudie 32 Patienten mit langem post-HTx Intervall (Mittelwert 13.8 Jahre) mit CAV<sub>angio</sub> untersucht. In 299 gematchten Segmenten, die nicht mittels PCI interveniert worden waren, wurde CAV<sub>angio</sub> zu drei verschiedenen Zeitpunkten (*timepoint*, TP) mit jeweiligen Intervallen von 2 Jahren quantifiziert.

Die Koronararterien wurden entsprechend der AHA-Definition in 15 Segmente eingeteilt. Zusätzlich wurden Seitäste mit einem Durchmesser  $> 1.5$  mm eingeschlossen. Für jedes

Segment wurden minimaler Lumendurchmesser (MLD), Referenzdiameter (RVD), Segmentlänge, und der Stenosediameter (%DS, berechnet als  $[1 - \text{MLD}/\text{RVD}] \times 100$ ) quantifiziert<sup>3,52</sup>. Der Unterschied der Stenosegrade pro Segment ( $\Delta\%DS$ ) in gematchten Segmenten definierte CAV-Progress. Werte über dem Median des maximalen  $\Delta\%DS$  aller Patienten definierten einen ausgeprägten CAV-Progress.

Die Labor-Analysen umfassten routinemäßige Lipiduntersuchungen sowie TG/HDL-c und den atherogenen Index des Plasmas (AIP) zu allen Zeitpunkten, sowie deren Variationen, definiert als die Differenz zwischen den jeweiligen Zeitpunkten. Dyslipidämiemuster wurden anhand bekannter Kategorien definiert: Gesamtcholesterin  $\geq 200$  mg/dl, LDL-c  $\geq 100$  mg/dl, TG/HDL-c  $\geq 3$ , non-HDL-c  $\geq 130$  mg/dl, Triglyzeride  $\geq 150$  mg/dl, HDL-c  $< 40$  mg/dl in Männern und HDL-c  $< 50$  mg/dl in Frauen. Das Vorhandensein von einzelnen oder multiplen ( $\geq 2$ ) Dyslipidämiemustern bei TP0 zeigten keinen relevanten Zusammenhang mit dem späteren CAV-Progress.

Es wurden kontinuierliche Differenzen sowie dichotomisierte relevante Variationen untersucht. Hier wurden etabliert Grenzwerte in nicht-transplantierten Patienten genutzt. Bei TP1 und TP2 wiesen Patienten mit einem Anstieg von TG/HDL-c  $> 0.1$  (jeweils  $p=0.02$ ) und einem Anstieg des AIP ( $p=0.01$  bzw.  $p=0.049$ ) einen höheren maximalen  $\Delta\%DS$  auf.

Bei TP2 war ein Anstieg der Triglyceride, TG/HDL-c und des AIP mit einem ausgeprägten CAV-Progress verbunden (OR 5.0 [1.0 – 24.3],  $p=0.046$  bzw. OR 6.3 [1.2 – 32.2],  $p=0.03$  bzw. OR 6.6 [1.4 – 31.1],  $p=0.02$ ).

Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung für den initialen Schweregrad der CAV (OR 5.9 [1.0–34.6],  $p=0.049$ ), sowie für potenzielle medikamentöse Einflussfaktoren wie Cortisontherapie und Intensität der Statintherapie signifikant erhalten (OR 5.9 [1.1–33.3],  $p=0.04$ ).

Weiterhin wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zu den Zeitpunkten TP0 bis TP2 sowie TP3 (2 Jahre nach TP2) quantifiziert. LVEF wurde kategorisiert als erhalten (LVEF  $\geq 50\%$ ), leicht reduziert (LVEF  $< 50\%$  und  $\geq 41\%$ ) oder reduziert (LVEF  $\leq 40\%$ ). Eine Abnahme der Kategorie definierte eine LVEF-Verschlechterung. Es wurde hier die wahrscheinlichste Ursache anhand der Patientendaten erhoben.

Alle Patienten wiesen bei TP0 eine erhaltene LVEF auf. Eine durch CAV verursachte Verschlechterung der LVEF wurde bei 23.3% der Patienten zum Zeitpunkt TP3 diagnostiziert. Bei TP3 wiesen Patienten mit einer durch CAV verursachten Verschlechterung der LVEF einen höheren Anstieg von TG/HDL-c auf ( $p=0.03$ ). Die anderen Werte zeigten keine relevanten Unterschiede.

## 2.5. Invasive Therapie der schweren CAV<sub>angio</sub>

### *Zugrundeliegende Publikation:*

**Orban M**, Kuehl A, Pechmajou L, Müller C, Sfeir M, Brunner S, Braun D, Hausleiter J, Bories MC, Martin AC, Ulrich S, Dalla Pozza R, Mehilli J, Jouven X, Hagl C, Karam N, Massberg S. Reduction of Cardiac Allograft Vasculopathy by PCI: Quantification and Correlation With Outcome After Heart Transplantation. J Card Fail. 2024 Oct;30(10):1222-1230. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.07.011. PMID: 39389730.

Bei Auftreten von CAV<sub>angio</sub> empfehlen die ISHLT Leitlinien eine Steigerung der Immunsuppression <sup>11</sup>. Bei hochgradigen Stenosen ist ebenfalls eine invasive Therapie mittels PCI möglich <sup>11</sup>. Basierend auf frühen Studien ist die invasive Therapie jedoch lange primär als symptomatisch angesehen worden und wurde aufgrund hoher Raten an Instent-Restenosen nur zurückhaltend eingesetzt <sup>11,38,39</sup>. Im Rahmen der aktuellen Fortschritte in der medikamentösen Therapie und der Stententwicklung wird jedoch vermutet, dass die invasive Therapie auch prognoseverbessernd sein könnte <sup>1</sup>. Nach PCI besteht eine allgemeine Empfehlung für eine invasive Kontrolle nach 6 Monaten <sup>11</sup>.

Unklar ist aufgrund der aktuellen Datenlage, wie man eine optimale CAV-Reduktion durch PCI definiert und welche Patienten am meisten von einer CAV-Reduktion profitieren. Die *ISHLT* CAV Klassifikation schließt aktuell Patienten nach PCI aus (Tabelle 1), sodass diese Einteilung im klinischen Alltag bisher weder zur Risikostratifizierung noch zur Therapiedefinition herangezogen werden kann.

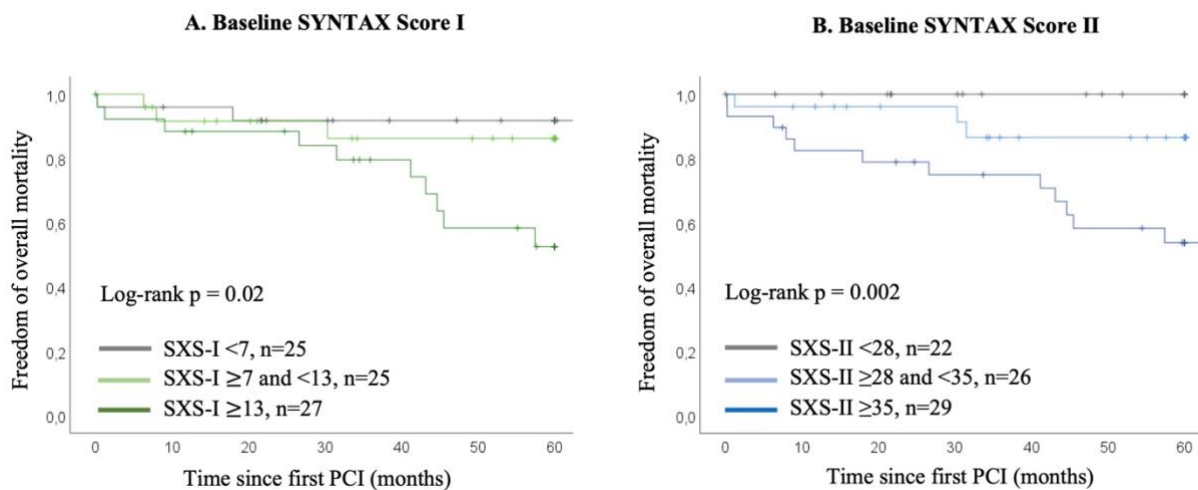
Weiterhin weist die CAV<sub>angio</sub> Gemeinsamkeiten mit der typischen Atherosklerose auf, die bei nicht-transplantierten Patienten gesehen wird. Insbesondere gibt es Überschneidungen beim Auftreten von atherosklerotischen Plaques und der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren. Dennoch ist bisher unklar, inwiefern Studien mit nicht-transplantierten Patienten und atherosklerotischen Veränderungen neue Erkenntnisse zu Patientenselektion für PCI und post-interventionelles Outcome auch in HTx Patienten liefern können.

In einer Kooperationsstudie mit dem Universitätskrankenhaus European Hôpital Georges Pompidou, Paris, Frankreich, untersuchte ich, ob die CAV-Klassifizierung der ISHLT auch nach PCI prognostischen Wert hat und ob sich Risikostratifizierungsmodelle von nicht transplantierten Patienten auf HTx-Patienten mit CAV übertragen lassen (Orban et al.<sup>33</sup>).

Es wurden 203 Patienten in Kohorte 1 (ISHLT Grad CAV1, ohne PCI, n=126) oder Kohorte 2 (ISHLT Grade CAV2 und 3, mit PCI) eingeteilt. HTx Patienten in Kohorte 1 hatten eine stabile, milde und nicht interventionspflichtige CAV. Hier war der Zeitpunkt 0 als Erstdiagnose der CAV definiert. Kohorte 2 bildeten HTx Patienten mit schwerer CAV, die eine PCI benötigt hatten.

Hier war der Zeitpunkt 0 als erste PCI zur CAV-Therapie definiert. Bei der Erstdiagnose einer CAV<sub>angio</sub> bzw. der ersten PCI wurden jeweils die SYNTAX-Scores I und II (SXS-I, SXS-II) verwendet, um die Baseline CAV neben dem *ISHLT* CAV Grad zu quantifizieren. In Kohorte 2 wurde zudem die residuale CAV mittels *ISHLT* Klassifikationskriterien (*rISHLT*) und mittels residualen SXS (*rSXS-I*, *rSXS-II*) quantifiziert. *RSXS-I* >0 definierte eine unvollständige Revaskularisierung (IR) entsprechend bisherigen Definitionen <sup>14</sup>.

In Kohorte 1 war der SXS-II bezüglich der 5-Jahres Mortalität prädiktiv ( $p=0.004$ ), während sowohl SXS-I ( $p=0.009$ ) als auch SXS-II ( $p=0.002$ ) die Mortalität in Kohorte 2 voraussagten (Figure 9).

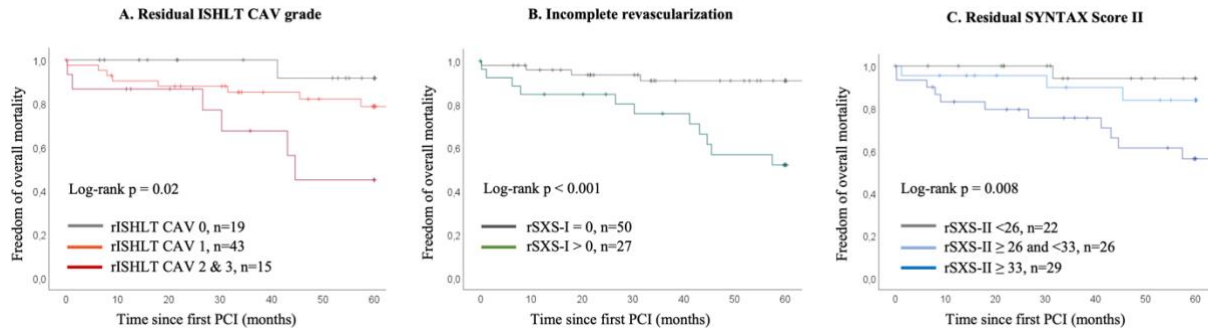


**Figure 5. Kaplan-Meier Kurven der SYNTAX-Scores für 5-Jahres Mortalität nach erster PCI in Kohorte 2.**

SXS SYNTAX-Score

Die Kaplan-Meier Analyse ergab 5 Jahre nach erster PCI in Kohorte 2 eine höhere Mortalität in Patienten in der höchsten Tertile von SXS-I und SXS-II im Vergleich zu der ersten und zweiten Tertile (jeweils 37% vs. 8% and 12%,  $p=0.02$  and 41.4% vs. 0% and 11.5%,  $p=0.002$ ). Die Mortalität war ebenso höher in Patienten mit vs. ohne diffuse Koronarsklerose (38.5% vs. 9.8%,  $p=0.005$ ), mit hohem *rISHLT* im Vergleich zu *rISHLT* Graden 0 und 1 (40% vs. 5.3% und 9.6%,  $p=0.02$ ), mit inkompletter vs. kompletter Revaskularisation (40.7% vs. 8%,  $p<0.001$ ), sowie in der höchsten Tertile des residualen SXS-II (36.7% vs. 4% and 13.6%,  $p=0.008$ ).

Nach PCI waren *rSXS-I* >0 (HR 5.4 [1.7–17.0],  $p=0.004$ ), hoher *rISHLT* (HR 3.6 [1.3–10.2],  $p=0.02$ ) und das höchste Tertil von *rSXS-II* (HR 5.1 [1.6–15.9],  $p=0.006$ ) mit einer höheren 5-Jahres-Mortalität verbunden (Figure 10). In der bivariaten Cox-Analyse waren SXS-II, *rSXS-I* >0 und *rSXS-II* Prädiktoren für die 5-Jahres-Mortalität nach PCI.



**Figure 6. Kaplan-Meier Kurven der residuellen CAV-Scores für die 5-Jahres Mortalität nach erster PCI in Kohorte 2.**

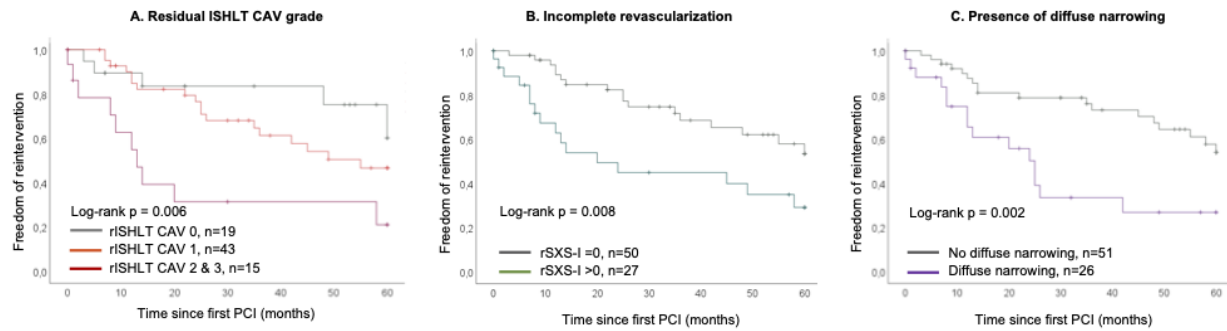
CAV - cardiac allograft vasculopathy, ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation, rISHLT grade - residual CAV grade entsprechend ISHLT Klassifikation, SXS - SYNTAX Score, rSXS - residueller SYNTAX Score, PCI - Perkutane Koronarintervention.

Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang mit der bei HTx Patienten häufig beschriebenen hohen Reinterventionsrate. Nach 5 Jahren nach der ersten Intervention, war in 42.9% der Patienten mindestens eine Reintervention erfolgt.

Die Kaplan-Meier Analyse (Figure 10) ergab 5 Jahre nach erster PCI in Kohorte 2 eine höhere Reinterventionsrate in Patienten mit hoher rISHLT im Vergleich zu rISHLT 0 und 1 (66.7% vs. 26.3% und 41.9%,  $p=0.006$ ), nach inkompletter Revaskularisation (59.3% vs. 34%,  $p=0.008$ ) und bei diffuser Koronarsklerose (57.7% vs. 35.3%,  $p=0.002$ ).

In der univariable Cox analyses ergab sich, dass diffuse Koronarsklerose (HR 2.8 [1.4–5.7],  $p=0.004$ ), inkomplette Revaskularisation (HR 2.4 [1.2–4.8],  $p=0.01$ ) und hoher rISHLT (HR 3.0 [1.4–6.4],  $p=0.004$ ) Prädiktoren von Reintervention nach 5 Jahren waren. In der bivariablen Cox Analyse blieben diffuse Koronarsklerose und hoher rISHLT die Prädiktoren für diesen Endpunkt.

Es bestand zudem eine starke inverse Korrelation zwischen dem SXS-I und rSXS-I ( $r=-0.55$ ;  $p<0.001$  bzw.  $r=-0.50$ ;  $p=0.003$ ) und dem Intervall bis zur ersten erneuten Intervention.



**Figure 7. Kaplan-Meier Kurven von residuellen CAV-Scores hinsichtlich 5-Jahres Reintervention nach erster PCI in Kohorte 2.**

CAV - cardiac allograft vasculopathy, ISHLT - International Society for Heart and Lung Transplantation, rISHLT grade - residual CAV grade entsprechend ISHLT Klassifikation, rSXS - residueller SYNTAX Score, PCI - Perkutane Koronarintervention.

### 3. Zusammenfassung

Die Transplantatvaskulopathie stellt weiterhin eine limitierende Erkrankung für Überleben und Transplantatfunktion bei herztransplantierten Kindern und Erwachsenen dar. Die Primär- und Sekundärprävention umfasst vordergründig eine individuelle Immunsuppression und Statintherapie. Es sind sowohl immunologische als auch nicht immunologische Risikofaktoren, insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren, bekannt. Alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede in Erkrankung und Risikofaktoren sind nicht gut verstanden. Inwiefern die intrakoronare Bildgebung ein Ansatz zur individualisierten Prävention beitragen kann, ist nicht ausreichend untersucht. Der Nutzen einer invasiven Therapie mittels PCI nach HTx ist unklar.

Die hier beschriebenen Forschungsprojekte im Rahmen meiner Habilitationsarbeit konnten zum besseren Verständnis der Transplantatvaskulopathie beitragen und mögliche Ansätze für eine individualisierte Primär- und Sekundärprävention ausarbeiten. Anhand einer hier etablierten Methodik zur Quantifizierung von Intimadicke konnte ein altersabhängiger Unterschied in der Prävalenz von relativer und absoluter Intimahyperplasie zwischen transplantierten Kindern und Erwachsenen gezeigt werden. Weiterhin konnte in einer Kohorte von transplantierten Kindern und Erwachsenen ein geschlechts- und altersabhängiger Unterschied der kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf die Intimahyperplasie gezeigt werden. Der stärkere Einfluss von Dyslipidämie und Diabetes auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen als bei Männern entspricht auch Studienergebnissen bei nicht-transplantierten Patienten. Der Einfluss der modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der Dyslipidämie, war bei Kindern und Erwachsenen zudem prominenter als der Einfluss des Spenderalters oder der Altersdifferenz von Spender und Empfänger.

Zudem konnte ich die klinische Relevanz von atherosklerotischen Plaques, insbesondere von fibrotischen Plaques, für prognostisch relevante Stenosierung bei CAV zeigen. Diese atherosklerotischen Veränderungen sind aktuell nicht Teil der etablierten Definition der CAV, stellen jedoch möglicherweise einen relevanten Ansatz für weitere Optimierung der Primär- und Sekundärprävention dar.

Als Risikofaktoren für eine hohe fibrotische Plaquelast konnte ich Lp(a) und TG/HDL-c, einem etablierten Surrogatparameter für das Insulinresistenzsyndrom, herausarbeiten. Diese beiden Parameter waren ebenfalls mit dem Progress von angiografisch manifester CAV sowie einer CAV-bedingten Verschlechterung des Transplantatfunktion bei langzeittransplantierten Patienten assoziiert. Sowohl erhöhte Lp(a)-Werte als auch das Insulinresistenzsyndrom werden verstärkt unter Immunsuppression beobachtet. Die hier gefundenen Ergebnisse

erweitern vorherige Studienerkenntnisse, die einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und dem Vorhandensein von CAV untersucht hatten<sup>42</sup>. Diese Faktoren könnten in prospektiven Präventionsstudien als Surrogatparameter herangezogen werden.

Ebenfalls unterstreicht diese Arbeit, dass – neben den bekannten besonderen immunologischen Aspekten der CAV – mögliche Gemeinsamkeiten zwischen transplantierten und nicht-transplantierten Patienten hinsichtlich atherosklerotischer Plaques und kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen, die aktuell in der Nachsorge noch nicht adressiert werden.

Aktuell sind keine validierten Grenzwerte für TG/HDL-c bei HTx-Patienten bekannt, die prognostisch relevant sein könnten. Der Grenzwert von TG/HDL-c, der hier mit einer hohen fibrotischen Plaquelast assoziiert war, ist vergleichbar mit dem Wert (TG/HDL-c  $\geq 3.5$ ), der bei nicht-transplantierten Männern mit einem erhöhten kardiometabolischem Risiko assoziiert war<sup>36</sup>. Vergleichbar zu anderen HTx Studien, waren auch in den Studien dieser Arbeit Männer häufiger repräsentiert.

Auch der hier gefundene Grenzwert von Lp(a)  $\geq 47.5$  mg/dl, der mit einer hohen fibrotischen Plaquelast assoziiert war, ist mit dem Grenzwert nicht-transplanterter Patienten unter Statintherapie vergleichbar (Lp(a)  $\geq 50$  mg/dl), der mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen zusammenhängt<sup>50</sup>.

Abschließend konnte ich zeigen, dass die Reduktion von CAV mittels PCI mit einem verbesserten Outcome assoziiert war. Neben der ISHLT CAV Klassifikation könnten zudem auch etablierte Risiko-Scores von nicht transplantierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung, wie der SYNTAX Score I und II, einen zusätzlichen Nutzen in der Risikostratifizierung von HTx Patienten mit CAV vor und nach perkutaner Koronarintervention (PCI) aufweisen. Hier zeigten sich Assoziationen sowohl hinsichtlich des Überlebens als auch des Intervalls zwischen erster PCI und erster Reintervention.

Diese Erkenntnisse können Grundlagen für weitere Studien mit dem Ziel der Verbesserung der Prävention und Therapie der prognostisch relevanten Transplantatvaskulopathie bieten.

## Referenzen

1. Agarwal S, Parashar A, Kapadia SR, et al. Long-term mortality after cardiac allograft vasculopathy: implications of percutaneous intervention. *JACC Heart Fail.* Jun 2014;2(3):281-8. doi:10.1016/j.jchf.2014.01.003
2. Arora S, Ueland T, Wennerblom B, et al. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy--results of a randomized, multicenter trial. *Transplantation.* Jul 27 2011;92(2):235-43. doi:10.1097/TP.0b013e31822057f1
3. Asano T, Serruys PW, Collet C, et al. Angiographic late lumen loss revisited: impact on long-term target lesion revascularization. *Eur Heart J.* Sep 21 2018;39(36):3381-3389. doi:10.1093/eurheartj/ehy436
4. Badano LP, Miglioranza MH, Edvardsen T, et al. European Association of Cardiovascular Imaging/Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology recommendations for the use of cardiac imaging to assess and follow patients after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Sep 2015;16(9):919-48. doi:10.1093/ehjci/jev139
5. Biadi O, Potena L, Fearon WF, et al. Interplay between systemic inflammation and markers of insulin resistance in cardiovascular prognosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* Apr 2007;26(4):324-30. doi:10.1016/j.healun.2007.01.020
6. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, et al. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J.* Sep 2013;34(33):2610-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv236
7. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RS. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* Jul 5 2016;68(1):80-91. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.033
8. Clemmensen TS, Holm NR, Eiskjaer H, et al. Layered Fibrotic Plaques Are the Predominant Component in Cardiac Allograft Vasculopathy: Systematic Findings and Risk Stratification by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging.* Jul 2017;10(7):773-784. doi:10.1016/j.jcmg.2016.10.021
9. Cooke GE, Eaton GM, Whitby G, et al. Plasma atherogenic markers in congestive heart failure and posttransplant (heart) patients. *J Am Coll Cardiol.* Aug 2000;36(2):509-16. doi:10.1016/s0735-1097(00)00756-7
10. Copeland H, Knezevic I, Baran DA, et al. Donor heart selection: Evidence-based guidelines for providers. *J Heart Lung Transplant.* Jan 2023;42(1):7-29. doi:10.1016/j.healun.2022.08.030

11. 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*. Aug 2010;29(8):914-56. doi:10.1016/j.healun.2010.05.034
12. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*. Jan 2018;7(1):31-55. doi:10.21037/acs.2018.01.07
13. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. Aug 28 2003;349(9):847-58. doi:10.1056/NEJMoa022171
14. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. Jul 9 2013;128(2):141-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803
15. Grundmann D, Neubarth-Mayer J, Muller C, et al. Progress of angiographic cardiac allograft vasculopathy in long-term transplanted patients: Longitudinal evaluation of its association with dyslipidemia patterns. *Am J Cardiol*. Nov 27 2024;doi:10.1016/j.amjcard.2024.11.031
16. Harris J, Teuteberg J, Shullo M. Optimal low-density lipoprotein concentration for cardiac allograft vasculopathy prevention. *Clin Transplant*. May 2018;32(5):e13248. doi:10.1111/ctr.13248
17. Jeewa A, Chin C, Pahl E, et al. Outcomes after percutaneous coronary artery revascularization procedures for cardiac allograft vasculopathy in pediatric heart transplant recipients: A multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*. Sep 2015;34(9):1163-8. doi:10.1016/j.healun.2014.11.011
18. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, et al. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. Jul 2001;38(1):206-13. doi:10.1016/s0735-1097(01)01337-7
19. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. Oct 26 2004;110(17):2694-700. doi:10.1161/01.CIR.0000136812.90177.94
20. Khandhar SJ, Yamamoto H, Teuteberg JJ, et al. Optical coherence tomography for characterization of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation (OCTCAV study). *J Heart Lung Transplant*. Jun 2013;32(6):596-602. doi:10.1016/j.healun.2013.02.005
21. Kushwaha SaR, Eugenia. IVUS in the Assessment of Coronary Allograft Vasculopathy. 2002;doi:10.5772/24482

22. Lu WH, Palatnik K, Fishbein GA, et al. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: a pathologic study of 64 allograft hearts. *J Heart Lung Transplant*. Sep 2011;30(9):1044-50. doi:10.1016/j.healun.2011.04.008
23. Matsuo Y, Cassar A, Yoshino S, et al. Attenuation of cardiac allograft vasculopathy by sirolimus: Relationship to time interval after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. Aug 2013;32(8):784-91. doi:10.1016/j.healun.2013.05.015
24. McGovern E, Hosking MCK, Balbacid E, et al. Optical Coherence Tomography for the Early Detection of Coronary Vascular Changes in Children and Adolescents After Cardiac Transplantation: Findings From the International Pediatric OCT Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. Jul 13 2018;doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.025
25. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. Aug 1 2005;96(3):399-404. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.085
26. McManus BM, Horley KJ, Wilson JE, et al. Prominence of coronary arterial wall lipids in human heart allografts. Implications for pathogenesis of allograft arteriopathy. *Am J Pathol*. Aug 1995;147(2):293-308.
27. 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*. Jul 2010;29(7):717-27. doi:10.1016/j.healun.2010.05.017
28. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, et al. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention*. Apr 2011;6(9):1123-30, 9. doi:10.4244/EIJV6I9A195
29. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. Apr 2001;37(5):1478-92.
30. Orban M, Dietl M, Dischl D, et al. Assessment of sex- and age-dependency of risk factors for intimal hyperplasia in heart transplant patients using the high resolution of optical coherence tomography. *Int J Cardiol*. Jul 1 2022;358:17-24. doi:10.1016/j.ijcard.2022.04.042
31. Orban M, Dischl D, Muller C, et al. Analysis of Fibrotic Plaques in Angiographic Manifest Cardiac Allograft Vasculopathy in Long-term Heart Transplanted Patients Using Optical Coherence Tomography. *Transplant Direct*. Jan 2022;8(1):e1266. doi:10.1097/TXD.0000000000001266

32. Orban M, Kuehl A, Dischl D, et al. Fibrotic plaques in heart transplanted patients and their association with insulin resistance syndrome and Lp(a). *Int J Cardiol.* Sep 15 2022;363:218-224. doi:10.1016/j.ijcard.2022.06.062
33. Orban M, Kuehl A, Pechmajou L, et al. Reduction of Cardiac Allograft Vasculopathy by PCI: Quantification and Correlation With Outcome After Heart Transplantation. *J Card Fail.* Oct 2024;30(10):1222-1230. doi:10.1016/j.cardfail.2024.07.011
34. Orban M, Ulrich S, Dischl D, et al. Cardiac allograft vasculopathy: Differences of absolute and relative intimal hyperplasia in children versus adults in optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* Apr 1 2021;328:227-234. doi:10.1016/j.ijcard.2020.12.025
35. Potena L, Valantine HA. Cardiac allograft vasculopathy and insulin resistance--hope for new therapeutic targets. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dec 2007;36(4):965-81; ix. doi:10.1016/j.ecl.2007.07.012
36. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol.* Jun 15 2012;109(12):1749-53. doi:10.1016/j.amjcard.2012.02.016
37. Sánchez Lázaro IJ ABL, Moro López J, et al. . Influence of traditional cardiovascular risk factors in the recipient on the development of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3056-3057. doi:10.1016/j.transproceed.2008.08.115
38. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation.* Apr 22 2008;117(16):2131-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711911
39. Simpson L, Lee EK, Hott BJ, Vega DJ, Book WM. Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* Sep 2005;24(9):1211-7. doi:10.1016/j.healun.2004.10.005
40. Sims FH, Gavin JB, Edgar S, Koelmeyer TD. Comparison of the endothelial surface and subjacent elastic lamina of anterior descending coronary arteries at the location of atheromatous lesions with internal thoracic arteries of the same subjects: a scanning electron microscopic study. *Pathology.* Oct 2002;34(5):433-41. doi:10.1080/0031302021000009351
41. Singh TP, Naftel DC, Webber S, et al. Hyperlipidemia in children after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* Oct 2006;25(10):1199-205. doi:10.1016/j.healun.2006.06.003
42. Sosland RP, Gollub SB, Wilson DB, Moriarty PM. The first case report of the treatment of transplant coronary artery disease with dextran sulfate adsorption lipid apheresis. *Ther Apher Dial.* Apr 2010;14(2):218-21. doi:10.1111/j.1744-9987.2009.00749.x

43. Tissot C-Mea. Comparison of Optical Coherence Tomography (OCT) and Intravascular Ultrasound (IVUS) for the Early Diagnosis of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(4):209.
44. Tremblay-Gravel M, Racine N, de Denus S, et al. Changes in Outcomes of Cardiac Allograft Vasculopathy Over 30 Years Following Heart Transplantation. *JACC Heart Fail*. Dec 2017;5(12):891-901. doi:10.1016/j.jchf.2017.09.014
45. Tsutsui H, Ziada KM, Schoenhagen P, et al. Lumen loss in transplant coronary artery disease is a biphasic process involving early intimal thickening and late constrictive remodeling: results from a 5-year serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. Aug 7 2001;104(6):653-7.
46. Ulrich S, Arnold L, Michel S, et al. Influence of donor age and donor-recipient age difference on intimal hyperplasia in pediatric patients with young and adult donors vs. adult patients after heart transplantation. *Clin Res Cardiol*. Jun 24 2024;doi:10.1007/s00392-024-02477-4
47. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant*. May 2004;23(5 Suppl):S187-93. doi:10.1016/j.healun.2004.03.009
48. Velleca A. SM, Dhital K, Azeka E. Colvin M, Farrero M, Garcia-Guereta L, Jamero G, Khush K, Lavee J, Pouch S, Shullo M, Schubert S, Mirabet S, Patel J,, Kyung-Hee K MS, Chih S, Daly K, Grossi P, Jennings D, In-cheol K, Lim H, Miller T, Potena L, Eisen H, Bellumkonda L, Danziger-Isakov L, Dobbels F, Harkess M, Kim D, Lyster H, Peled Y, Reinhardt Z The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2023;42(5):e1-e141doi:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.09.023>
49. Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J Clin Lipidol*. Mar - Apr 2019;13(2):231-245. doi:10.1016/j.jacl.2019.01.011
50. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. Oct 13 2018;392(10155):1311-1320. doi:10.1016/S0140-6736(18)31652-0
51. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. Sep 24 2002;106(13):1640-5.
52. Zanchin C, Yamaji K, Rogge C, et al. Progression of cardiac allograft vasculopathy assessed by serial three-vessel quantitative coronary angiography. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202950. doi:10.1371/journal.pone.0202950

## 4. Abkürzungen

|                      |                                                           |
|----------------------|-----------------------------------------------------------|
| CAV                  | Cardiac allograft vasculopathy, Transplantatvaskulopathie |
| CAV <sub>angio</sub> | Angiographisch manifeste CAV                              |
| CAV <sup>IH</sup>    | Intimahyperplasie                                         |
| HDL-c                | High-density lipoprotein                                  |
| HTx                  | Herztransplantation                                       |
| ISHLT                | International Society for Heart and Lung Transplantation  |
| IVUS                 | Intravaskulärer Ultraschall                               |
| Lp(a)                | Lipoprotein(a)                                            |
| LDL-c                | Low-density lipoprotein                                   |
| OCT                  | Optische Kohärenztomographie                              |
| PCI                  | Perkutane Koronarintervention                             |
| TG/HDL-c             | Triglyceride zu HDL-c Ratio                               |

## 5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen danken, die mich auf meinem bisherigen wissenschaftlichen Weg begleitet haben: Allen voran Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, für die hervorragende klinische Ausbildung und die wertvolle Unterstützung meiner wissenschaftlichen Projekte. Darüber hinaus danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. Christian Hagl sowie Herrn Prof. Dr. med. Robert Dalla Pozza, die als Fachmentoren meine Habilitation betreuten und begleiteten, sowie Prof. Dr. med. Mehilli, die mich in die intrakoronare Bildgebungsdiagnostik einführte.

Im Weiteren gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Sarah Ulrich, Christoph Müller und Janina Neubarth-Mayer für die stets gute Zusammenarbeit und die freundliche und kollegiale Atmosphäre.

Danken möchte ich auch meiner Familie, ohne deren stete Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ein großer Dank gilt auch meinem Mann Mathias für seine verständnisvolle Unterstützung und Ermutigungen in der arbeitsreichen Zeit.

## 6. Eidesstattliche Versicherung

Sehr geehrte Damen und Herren,

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist.

Hiermit erkläre ich, dass ich mich noch keinem Habilitationsverfahren unterzogen habe. Ebenso ist durch mich auch an keiner anderen Stelle / Hochschule die Zulassung zu einem Habilitationsverfahren eingeleitet. Zudem ist mir kein akademischer Grad entzogen worden und auch kein Verfahren gegen mich anhängig, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 16.12.2024

Dr. med. Madeleine Orban