

**Ätiologie und 30-Jahres-Überleben von herztransplantierten Kindern mit einer  
Kardiomyopathie. Eine retrospektive, monozentrische, nicht randomisierte Studie am  
Kinderherzzentrum Gießen.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Medizin

der Justus-Liebig-Universität

Gießen

vorgelegt von Martin Zschirnt

aus Wuppertal

Gießen, 16. März 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Justus-Liebig-Universität Gießen  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg

1. Gutachter: Prof. Dr. Jux
2. Gutachter: PD. Dr. Grieshaber

Tag der Disputation: 16. März 2022

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Kardiomyopathien.....	1
1.1.1	Definition und Klassifikation.....	1
1.1.2	Inzidenz.....	2
1.1.3	Dilatative Kardiomyopathie.....	2
1.1.4	Hypertrophe Kardiomyopathie .....	3
1.1.5	Restriktive Kardiomyopathie .....	3
1.1.6	Non-Compaction-Kardiomyopathie .....	4
1.1.7	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie bzw. Kardiomyopathie .....	4
1.2	Diagnostik.....	5
1.2.1	Echokardiographie.....	6
1.2.2	Magnetresonanztomographie.....	6
1.2.3	Herzkatheteruntersuchung und Myokardbiopsie .....	7
1.2.4	Haut- und Muskelbiopsie .....	8
1.2.5	Genetik: Next-Generation-Sequenzierung (NGS).....	8
1.2.5.1	Panelsequenzierung .....	9
1.2.5.2	Whole Exom Sequenzierung (WES).....	10
1.3	Herzinsuffizienz .....	11
1.3.1	Definition .....	11
1.3.2	Epidemiologie der kindlichen Herzinsuffizienz.....	11
1.3.3	Klinische Aspekte der Therapie der Herzinsuffizienz .....	11
1.4	Herztransplantation (HTX).....	14
1.4.1	Geschichte .....	14
1.4.2	Epidemiologische Aspekte.....	15
1.4.3	Indikation im Kindesalter.....	17
1.4.4	Operationstechnik.....	17
1.4.5	Immunsuppressive Therapie und Überlebenschance .....	19
2	Fragestellung und Ziel der Arbeit .....	23
3	Material und Methoden .....	24
3.1	Einschlusskriterien.....	24
3.2	Ausschlusskriterien.....	24
3.3	Patientenkollektiv.....	24
3.4	Statistische Datenanalyse.....	25
3.5	Ethikantrag .....	25

4	Ergebnisse.....	26
4.1	Demographische Datenanalyse.....	26
4.2	Langzeitüberleben nach Transplantation.....	27
4.3	Übergeordnete Erkrankungen bei Patienten mit einer Kardiomyopathie.....	31
4.4	Vergleichende Analyse zwischen kardial und systemisch bedingten CM .....	39
4.4.1	Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit bei kardial und systemisch bedingten CM 39	
4.4.2	Vergleich des kognitiven bzw. neurologischen Outcomes bei kardial und systemisch bedingten CM .....	40
5	Diskussion.....	41
6	Zusammenfassung (deutsch und englisch) .....	50
7	Abkürzungsverzeichnis .....	52
8	Abbildungsverzeichnis.....	54
9	Tabellenverzeichnis .....	55
10	Literaturverzeichnis.....	56
11	Publikationsverzeichnis /Präsentationsverzeichnis .....	62
12	Ehrenwörtliche Erklärung nach Anlage 3 .....	63
13	Danksagung .....	64
14	Tabellarischer Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Kardiomyopathien

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Kardiomyopathien (CM) zeichnen sich durch eine ätiologisch und phänotypisch heterogene Ausprägung aus; die Weltgesundheitsorganisation (WHO)(82) definiert CM als Erkrankungen des Myokards, die mit einer mechanischen oder elektrischen Fehlfunktion des Herzens einhergehen (82).

1996 erfolgte die Klassifikation der CM durch die WHO anhand von ätiologischer und pathophysiologischer Merkmale. Phänotypisch beinhaltet dies eine Dilatation, eine Hypertrophie oder eine Restriktion des Herzmuskels. Kardiomyopathien werden klassisch in sechs unterschiedliche Gruppen eingeteilt: die dilatative Kardiomyopathie (DCM), die hypertrophe bzw. die hypertroph obstruktive Kardiomyopathie (HCM bzw. HOCM), die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), die Non-Compaction-Kardiomyopathie (NCM), die restriktive Kardiomyopathie (RCM) sowie nicht klassifizierbare Kardiomyopathien (21). Häufig gibt es jedoch zwischen den verschiedenen Gruppen Übergangsformen, sodass eine klare Abgrenzung manchmal nicht vorgenommen werden kann.

2006 erfolgte durch die *American Heart Association* eine weitere Klassifikation. Diese richtet sich zunehmend nach molekulargenetischen Aspekten und unterteilt die CM in primäre und sekundäre Ursachen (65). Die primären CM werden dabei in angeborene, erworbene und gemischte Formen nochmals unterteilt, sekundäre CM sind demgegenüber durch eine kardiale Beteiligung einer systemischen Erkrankung gekennzeichnet (21).

#### Einteilung der CM nach ätiologischen Aspekten

Primäre CM	Sekundäre CM
<b>Genetisch bedingte CM</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mitochondriopathien</li><li>• Troponin T2 Mutationen</li><li>• Leitungsdefekte (WPW)</li><li>• Ionenkanalerkrankungen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Speichererkrankungen (M. Pompe)</li><li>• Medikamentöse / toxische Ursachen (Anthrazykline)</li><li>• Endokrin (Diabetes mellitus)</li><li>• Autoimmun (Lupus erythematodes)</li><li>• Neuromuskuläre (Friedreich Ataxie)</li></ul>
<b>Erworbene CM</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Myokarditis</li><li>• Stressprovozierte CM (Tako - Tsubo)</li><li>• Tachykardie induzierte CM</li></ul>	

## Einteilung der CM nach phänotypischen Aspekten

- Dilatative CM (DCM)
- Hypertrophe (obstruktive) CM (HCM/HOCM)
- Restriktive CM (RCM)
- Non-Compaction CM (NCM)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre CM (ARVC)
- Nicht klassifizierbare CM

*Abb.1 Klassifikation der primären und sekundären Kardiomyopathien, sowie der phänotypischen Einteilung, modifiziert nach (21, 65)*

### 1.1.2 Inzidenz

Kardiomyopathien gehören mit einer Inzidenz von 1,1 bis 1,5/100 000 zu den seltenen pädiatrischen Erkrankungen (57). Die dilatative Form ist dabei mit einer Inzidenz von 0,57/100 000 die häufigste. Die hypertrophe Kardiomyopathie stellt mit einer Inzidenz von 0,47/100 000 die zweithäufigste Form der CM dar. Zu den seltenen Formen gehören die NCM, RCM sowie die ARVC (9, 38, 110).

### 1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie

Bei der DCM kommt es typischerweise zu einer deutlichen Vergrößerung des linken Ventrikels, es kann aber auch eine biventrikuläre Dilation beider Herzhöhlen vorliegen. Bei den Patienten zeigt sich eine systolische und diastolische Funktionsstörung des Herzens. Klinisch geht die DCM mit den Zeichen der Herzinsuffizienz einher. Histologisch zeigt sich oftmals eine leichte bis mittelgradige interstitielle Fibrose sowie Hypertrophie ohne begleitende interstitielle Entzündung, die Myozyten sind zum Teil durch bizarre Kaliberschwankungen ohne Nachweis frischer oder älterer Nekrosen charakterisiert. Die Muskelmasse des deutlich dilatierten linken Ventrikels ist pathologisch erhöht (68).

Die Ursache der DCM kann primär (genetisch, erworben) z.B. durch eine Myokarditis oder sekundär, z. B. durch Autoimmunprozesse oder Medikamente, hervorgerufen werden (21). Infektiöse Prozesse sind eine häufig vorkommende Ursache für eine DCM. Insbesondere virale Myokarditiden spielen hier eine Rolle, als ursächliche Erreger kommen vor allem Enteroviren, Adenoviren sowie Parvovirus B19 und Herpesvirus 6 in Frage (46). Ursächlich für eine medikamentös verursachte CM sind vor allem; Anthrazykline (26), Cyclophosphamid

(56) aber auch trizyklische Antidepressiva (35). Als autoimmunologische Ursache einer CM kommen der systemische Lupus erythematodes (67) sowie die Dermatomyositis (114) in Betracht. Eine genetische Kardiomyopathie kann sich beispielsweise durch ein Barth-Syndrom entwickeln (81).

Aktuell sind über 40 verschiedene Gene bekannt, die mit einer DCM assoziiert sind (75). Diese codieren vor allem für das Sarkomer oder das Zytoskelett. Gehäufte Mutationen finden sich dabei in folgenden Genen: Myosin-binding Protein (MYBPC3), schwere Myosinkette (MYH7) (27) sowie in den Genen Lamin A/C (LMNA) (40, 93, 105). Die DCM ist aktuell die häufigste Ursache einer pädiatrischen Herztransplantation (72).

#### **1.1.4 Hypertrophe Kardiomyopathie**

Die HCM präsentiert sich in vielen Fällen durch eine asymmetrische Hypertrophie insbesondere des linken Ventrikels. Im Rahmen der Hypertrophie kann es zu einer Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn kommen, es ist dann von einer HOCM die Rede (70 % aller Patienten) (79). Aufgrund der deutlichen Hypertrophie kommt es zu einer diastolischen Funktionsstörung. Bei hochgradigen hämodynamisch relevanten Obstruktionen bleibt vielfach nur die chirurgische Myektomie bzw. Myotomie als therapeutisches Mittel der Wahl (64).

Histopathologisch zeigt sich eine Hypertrophie, eine ungeordnete Aneinanderlagerung der Myozyten („myozyt disarray“) sowie eine erhöhte interstitielle Fibrosierung (93). Die HCM bzw. die HOCM manifestiert sich gehäuft im Kindes- und Jungesalter, die Mehrzahl der Patienten sind allerdings beschwerdefrei. Zu den ersten Symptomen der HCM bzw. HOCM zählen Synkopen, Palpitationen, eine Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie Belastungsdyspnoe. Der plötzliche Herztod tritt in diesem Patientenkollektiv vermehrt auf (1–6 %); er wird meist durch begleitende maligne Herzrhythmusstörungen ausgelöst (64).

#### **1.1.5 Restriktive Kardiomyopathie**

Die RCM ist eine seltene Erkrankung und macht ca. 2–5 % aller CM aus (89). Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu einer Herabsetzung der myokardialen Compliance, dies kann uni-, aber auch biventrikulär vorliegen. Es resultiert eine erschwerte ventrikuläre

Füllung mit einem deutlich reduzierten diastolischen Ventrikelvolumen und hohen diastolischen Ventrikeldrücken. Durch die ventrikuläre Füllungsstörung entsteht charakteristisch eine atriale Dilatation. Die systolische Funktion ist in der Regel nicht beeinträchtigt (50).

Klinisch präsentieren sich die Patienten mit den typischen Zeichen der Herzinsuffizienz. Bedingt durch die linksatriale Dilatation kommt es zur pulmonalen Stauung und Dyspnoe, die rechtsatriale Dilatation führt insbesondere zu einer Hepatomegalie. In seltenen Fällen präsentiert sich die RCM zudem einhergehend mit einem Perikarderguss (69, 94). Herzrhythmusstörungen sind ein weiteres Symptom der Erkrankung (50, 69).

Histologisch zeigen sich unspezifische Veränderungen, diese beinhalten eine interstitielle Fibrose sowie eine Hypertrophie (19). Eine Infiltration des Myokards mit eosinophilen Zellen kann vorliegen, eine Perikardverdickung ist möglich und wird von einer unspezifischen Fibrose begleitet (53).

### **1.1.6 Non-Compaction-Kardiomyopathie**

Die isolierte NCM gehört zu den seltenen genetisch determinierten Erkrankungen des Herzmuskels. Im Rahmen einer embryonalen Fehlentwicklung kommt es zu einer veränderten Schichtung des Myokards. Dieses bildet dabei eine äußere (epikardiale) kompakte und eine inner (endokardiale) trabekularisierte Schicht mit tiefen intratrabekulären Recessi (39, 73). Es entsteht eine spongiöse luminalseitige Verdickung der Ventrikelwand, der Ventrikel ist dabei hypertrophiert und kann hypokinetische Segmente aufweisen. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit den klassischen Zeichen der Herzinsuffizienz, aber auch Arrhythmien und thromboembolische Ereignisse können auftreten (73). Genetisch zeigen sich gehäufte Mutationen in den Genen für die schwere Myosinkette (MYH7), des kardialen Troponin T (TNNT2) sowie des kardialen Alpha-Actin (ACTC) (25, 49, 108).

### **1.1.7 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie bzw. Kardiomyopathie**

Die ARVC ist eine seltene Erkrankung, die vor allem den rechten Ventrikel betrifft (96). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem fettig-fibrösen Umbau, insbesondere in der freien Wand des Myokards, und dabei ab dem Teenageralter zu einer Dilatation des



rechten Ventrikels, einhergehend mit dessen Funktionseinschränkung (95). Die ARVC wird in bis zu 6 % der Fälle autosomal-dominant vererbt, besonders die desmosomalen Gene Desmoplakin und Plakophilin-2 finden sich gehäufte pathologische Veränderungen (65). Der fettig-fibröse Umbau des Myokards ist oftmals der Ursprung maligner Herzrhythmusstörungen speziell ventrikulärer Tachykardien (101), die ARVC ist daher auch einer der häufigsten Gründe für ein plötzliches Versterben von Patienten unter 35 Jahren (95). Durch die Implantation eines implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICDs) gelingt es, das Risiko, an einer malignen Herzrhythmusstörung zu versterben, um 24 % zu reduzieren. (15).

## **1.2 Diagnostik**

Neben der wiederholten klinischen Untersuchung und einer gründlichen Anamnese sind die nicht invasive und die invasive Diagnostik zentral bei der Klassifikation, der Prognose und der Festlegung der klinischen Strategie in der Behandlung der CM. Dabei sollte aus unserer Sicht eine klar definierte Stufendiagnostik erfolgen, um so auch die zugrunde liegende Erkrankung zu detektieren (siehe Abb. 13).

Die Anamnese analysiert dabei insbesondere dem Verlauf und dem Krankheitsbeginn als Hinweis auf eine mögliche symptomatische Grunderkrankung. Des Weiteren wird der klinische Funktionsstatus mittels Ross-Score (84) im pädiatrischen Bereich und bzw. oder „New-York-Heart-Association (NYHA)-Klassifikation“ im Teenager- bzw. Erwachsenenalter herangezogen (3). Laborchemische Parameter und Herzinsuffizienzparameter, wie Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. NT-proBNP und Troponin I (TNI), sind wiederholt abzunehmen und im klinischen Kontext der Herzinsuffizienz zu beurteilen (22, 60, 63).

Neben der echokardiographischen Klassifikation ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Feststellung einer möglichen entzündlichen Genese im Rahmen einer Myokarditis entscheidend. Eine MRT-Untersuchung beim Säugling bzw. Kleinkind gelingt oftmals nur in einer Sedierung, daher wird in unserer Klinik im Anschluss oftmals eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

### **1.2.1 Echokardiographie**

Die Echokardiographie bildet die zentrale nicht-invasive, apparative Diagnostik in der Kinderkardiologie, zur klinischen Einschätzung der Beeinträchtigung sowie der Prognose. Eine echokardiographische Untersuchung ist beliebig oft wiederholbar, zeitnah durchführbar und für das Kind nicht belastend.

Mittels Echokardiographie ist es möglich, sowohl funktionelle Aspekte als auch Größe der Herzhöhlen und Wanddicke des Myokards zu bestimmen, zu vergleichen und miteinander in Korrelation zu setzen. In der pädiatrischen Echokardiographie haben sich hierfür die sogenannten Z-Scores (Standard Deviation Score) etabliert. Anhand dieser ist es möglich, die gemessenen Werte mit alters-, geschlechts- und gewichtsbezogenen Normwerten in Bezug zu setzen (41, 45).

### **1.2.2 Magnetresonanztomographie**

Die MRT-Untersuchung dient insbesondere der quantitativen Bestimmung der ventrikulären Funktion, aber auch zur Klassifizierung komplexer Herzfehler sowie peripherer Stenosen, die echokardiographisch nicht oder nur schwer einsehbar sind. Eine MRT Untersuchung ist aktuell der Goldstandard der Volumetrie, sowie der 3D Funktionsanalyse. Vor allem in der Funktionsanalyse des rechten Ventrikels ist das MRT essentiell und ein unersetzliches Tool der Kinderkardiologie, insbesondere im Work-Up bei Verdacht auf eine ARVC ist die MRT-Untersuchung ein entscheidendes Tool (99). Mittels Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel lassen sich zudem sogenannte ‚late enhancement‘-Areale in der T2-gewichteten Darstellung aufspüren und Perfusionsanalysen durchführen (112). Zudem ermöglicht die MRT-Untersuchung den Nachweis von fibrotisch veränderten Arealen, Fettgewebe und Narbengewebe. Das MRT ermöglicht jedoch keine sichere ätiologische Zuordnung der CM (31).

Da eine MRT-Untersuchung insbesondere im Vorschulalter in unserem Zentrum oft in Sedierung durchgeführt wird, folgt im Anschluss daher im Rahmen der Stufendiagnostik eine Herzkatheteruntersuchung. Sollte dies aus organisatorischen Gründen nicht möglich sein, ist ein zweiseitiges Vorgehen indiziert.

### 1.2.3 Herzkatheteruntersuchung und Myokardbiopsie

Eine Herzkatheteruntersuchung inklusive Koronarangiographie und Myokardbiopsie sollte nach kritischer Risikoevaluation erfolgen. Das Syndrom ‚Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery‘ (ALCAPA), bei dem die linke Koronararterie aus der Pulmonalarterie entspringt sicher auszuschließen, ist speziell im Säuglingsalter nur sicher mittels Herzkatheter und Angiographie möglich (17). Zudem ermöglicht die Herzkatheteruntersuchung eine hämodynamische Messung der kardialen Druckverhältnisse. Durch die ggf. auch wiederholte hämodynamische Bestimmung der Ejektionsfraktion, des pulmonalarteriellen Druckes, des pulmonalkapillären Druckes, des Herzminutenvolumens, des enddiastolischen Volumens und endsystolischen Volumens ist für die klinische Einschätzung der CM von großer Bedeutung. Des Weiteren ist es mittels Herzkatheter möglich, Interventionen am Herzen durchzuführen. Hierzu zählt insbesondere die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation zur Senkung des linksatrialen Druckes. Dies ist durch transseptale Punktion des Vorhofseptums mit erfolgreicher Ballondilatation oder Stentimplantation, alternativ mit Einsetzen eines atrialen Flowrestriktors in das Vorhofseptum möglich (30, 74). Die Schaffung einer restriktiven Vorhofkommunikation ist klinisch relevant und verbessert auch die Prognose des Patienten (6). In der gleichen Sitzung sollte eine Myokardbiopsie zum Ausschluss einer Myokarditis oder einer genetisch determinierten Grunderkrankung entnommen werden.

Aktuell werden alle pädiatrischen Myokardbiopsien zur weiteren Analyse bei Verdacht auf einen inflammatorischen Prozess in die Kardiopathologie des Universitätsklinikums Tübingen geschickt (Referenzlabor). Dort wird das Präparat histologisch und molekularpathologisch aufgearbeitet. Zur Detektion einer Myokarditis werden heute die Dallas-Kriterien verwendet, sie definieren die Myokarditis als eine Schädigung der Kardiomyozyten mit Infiltration von Entzündungszellen zusammen mit einer Nekrose oder Degeneration der Muskelzellen. Dabei wird je nach Ausprägung des Befundes zwischen einer akuten, einer Borderline-, einer abheilenden und einer ausgeheilten Myokarditis unterschieden (47).

Mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) kann zudem ein direkter Virusnachweis gelingen. Zu den klassischen Erregern der viralen Myokarditis zählen Enteroviren, Adenoviren sowie Parvovirus B19 und Herpesvirus 6. Eine abschließende Bewertung des PCR-Ergebnisses muss aber immer unter Berücksichtigung des klinischen und des

immunhistologischen Befund erfolgen. Nur so kann zwischen einem akuten inflammatorischen Prozess und einer chronischen Myokarditis unterschieden werden (46).

Essentiell bei der Myokardbiopsie ist auch immer, die Frage nach einer übergeordneten genetischen oder systemischen Erkrankung, auch lassen sich fibrotische Areale und Fett histologisch nachweisen, dies ist insbesondere bei der ARVC von Bedeutung (98). Mittels Elektronenmikroskopie ist es oftmals möglich, eine Mitochondriopathie oder Speicherkrankheiten, wie z.B. den Morbus Fabry oder Glykogenspeichererkrankungen, zu detektieren. Bei kardialen Amyloidosen kann eine molekularpathologische Subtypisierung durchgeführt werden, des Weiteren ist es durch den Einsatz der immunhistologischen Routine- und Spezialfärbungen möglich, eine übergeordnete Erkrankung mittels Next-Generation-Sequenzierung (NGS) wesentlich gezielter genetisch abzuklären. Die Myokardbiopsie hat somit neben der Ermittlung der Ursache der CM eine prognostische und eine potentiell therapeutische Bedeutung.

#### **1.2.4 Haut- und Muskelbiopsie**

Die Muskel- und Hautbiopsie stellt einen weiteren Baustein in der Detektion einer übergeordneten Erkrankung dar, die einer CM zugrunde liegt. So hat sich in Gießen eine Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie entwickelt, die es ermöglicht mit dem Einsatz immunhistochemischer, histologischer und elektronenmikroskopischer Verfahren, eine genetisch strukturelle Ursache nachzuweisen. Die Ursache einer kongenitalen Myopathie sind häufig Mutationen in Genen im Bereich von Plasmamembranproteinen, im Bereich der Myofibrillen oder des Zellkerns der Skelettmuskelfaser sowie der Mitochondriopathien. Stoffwechselerkrankungen, wie der Saure-Maltase-Mangel (Morbus Pompe), Lipidspeichererkrankungen und Mitochondriopathien, führen im Verlauf zu Veränderungen der Skelettmuskelfaser. Diese Veränderungen lassen sich morphologisch nachweisen. Nach dem morphologischen Nachweis erfolgt eine exakte biochemisch und oder genetische Untersuchung, zur Ermittlung des ursächlich spezifischen Defektes.

#### **1.2.5 Genetik: Next-Generation-Sequenzierung (NGS)**

Die genetische Aufarbeitung einer CM hat sowohl eine diagnostische, eine klinische als auch eine wissenschaftlich orientierte Komponente. Insbesondere bei genetisch

heterogenen Erkrankungen, die sich mit phänotypisch variablen Verläufen bemerkbar machen, hat sich die NGS bewährt. Diese Methode erlaubt die gleichzeitige Sequenzierung aller Gene, die einem bestimmten Phänotyp zugeordnet werden (8). Demgegenüber steht die Whole-Exome-Sequencing (WES), bei der das gesamte menschliche Exom sequenziert und auf mögliche Mutationen untersucht wird. Insbesondere im Säuglingsalter sind bestimmte Ausprägungen bzw. Symptome einer übergeordneten genetischen Erkrankung noch nicht erkennbar oder ausgereift; hier hat sich der frühzeitige Einsatz genetischer Diagnostik zur weiteren Therapieplanung bewährt.

### 1.2.5.1 Panelsequenzierung

Mit Hilfe der Paneldiagnostik ist es möglich, eine phänotypische Korrelation mit einer genetischen Mutation zu detektieren. Dabei werden simultan alle bekannten Gene, die zu einem spezifischen Phänotyp passen, sequenziert und ausgewertet (58). Dieses Verfahren bietet eine hohe zeitliche Effizienz in Verbindung mit einem relativ geringen Kostenaufwand. Durch die gezielte Suche nach krankheitsrelevanten Genen wird zwar die Interpretation der Befunde hinsichtlich des spezifischen Phänotyps erleichtert, allerdings müssen die Panels ständig aktualisiert und an die aktuelle Datenlage angepasst werden. Die genetische Paneldiagnostik stellt mittlerweile ein Routineverfahren innerhalb des klinisch-diagnostischen Spektrums dar.

*Tabelle 1: Paneldiagnostik bei Verdacht auf genetisch bedingter CM, abgeändert nach Anforderungsformular Medizinisch Genetisches Zentrum München.(70).*

	Paneldiagnostik, Gene
DCM – Basispanel	ACTN2, DES, LMNA, MYBPC3, MYH7, PLN, RBM20, TAZ, TNNT2, TNNI3, TPM1
DCM – erweitertes Panel	ABCC9, ACTC1, ACTN2, ANKRD1, BAG3, CAV3, CSRP3, DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, LAMP2, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, NEXN, PLN, RAF1, RBM20, RYR2, SCN5A, SLC22A5, TAZ, TCAP, TGFB3, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL
HCM – Basispanel	ACTC1, ACTN2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, TCAP, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1
HCM – erweitertes	ACTC1, ACTN2, AGK, ANKRD1, CAV3, COX15, CSRP3, GLA,

Panel	LAMP2, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOZ2, NEXN, PLN, PRKAG2, SLC25A20, SLC25A3, TCAP, TMEM70, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR, VCL
CM im Säuglingsalter	AARS2, ACAD9, ACADM, ACADS, ACADVL, AGK, COX15, CPT1A, CPT2, DSC2, DSP, GLA, JUP, LAMP2, MTO1, RAF1, SCO2, SDHA, SLC22A5, SLC25A20, SLC25A3, TAZ, TMEM70
CM mitochondrial	AARS2, ACAD9, COX15, GFM1, LAMP2, MTO1, SCO2, SLC22A5, SLC25A20, SLC25A3, TAZ, TMEM70
CM im Rahmen einer neuromuskulären Erkrankung	ACTA1, AGL, BAG3, CAV3, CHKB, CRYAB, DES, DMD, EMD, ETFA, ETFB, ETFDH, FHL1, FKRP, FKTN, FLNC, GAA, GBE1, GNE, LAMP2, LARGE1, LDB3, LMNA, MTO1, MYBPC1, MYH7, MYOT, PLEC, PNPLA2, POMGNT1, POMT1, POMT2, SCO2, SEPN1, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SLC22A5, SLC25A3, SYNE1, SYNE2, TAZ, TCAP, TMEM43, TTN, VCP
Arrhythmogene Erkrankungen	AKAP9, ANK2, CACNA1C, CALM1, CALM2, CASQ2, CAV3, DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, PKP2, RYR2, SCN4B, SCN5A, SNTA1, TGFB3, TMEM43, TRDN

### 1.2.5.2 Whole Exom Sequenzierung (WES)

Anhand einer WES lässt sich der gesamte kodierende Bereich des menschlichen Genoms sequenzieren. Das menschliche Exom macht ca. 1 % des gesamten Genoms aus (ca. 30 Millionen Basenpaare), jedoch lassen sich ca. 85 % aller krankheitsrelevanten Mutationen in diesem Bereich finden (28, 29). Durch die Sequenzierung des menschlichen Exoms entsteht ein großer bioinformatischer Datensatz, der sorgfältig ausgewertet werden muss, um eine korrekte Beurteilung im Hinblick auf eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu bestätigen (11). Mittels Trio-Exom-Analyse ist es jedoch möglich, die Aussagekraft der Untersuchung deutlich zu erhöhen. Dabei wird sowohl das kindliche Exom als auch das der Eltern analysiert (28, 88).

## **1.3 Herzinsuffizienz**

### **1.3.1 Definition**

Der Begriff der Herzinsuffizienz beschreibt einen Symptomkomplex, bei dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Körper entsprechend seinen Grundbedürfnissen mit genügend Blut und somit Sauerstoff und Nährstoffen ausreichend zu versorgen. Der Gewebestoffwechsel kann dabei bereits in Ruhe oder erst bei Anstrengung kompromittiert sein (34).

Bei der Herzinsuffizienz muss von einem Symptomkomplex gesprochen werden, der als Endprodukt eines kardialen Funktionsverlustes steht. Es kommt zu einer Dysbalance des kardialen Gleichgewichtes aus myokardialer Kontraktilität, der altersentsprechende Frequenz im Sinusrhythmus und dem Zusammenspiel aus Vorlast und Nachlast. Im Rahmen des kardialen Ungleichgewichtes reagiert der Körper jedoch uniform mit einer Erhöhung des sympathischen Nervensystems (SNS) sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS). Eine kurzweilige Kompensation durch inotrope Mechanismen aus Vasokonstriktion und Flüssigkeitsrestriktion führt zwar zu einer Verbesserung der myokardialen Funktion via Frank-Starling-Mechanismus (44) und Anrep-Effekt (107), diese ist aber nicht von Dauer. Durch die Zunahme des Flüssigkeitsvolumens kommt es zu einer Nachlasterhöhung, dieser Effekt führt über eine Zunahme der myokardialen Dehnung zur progressiven Apoptose und Nekrose mit Fibrosebildung. Der daraus resultierende enddiastolische Druck- und Volumenanstieg führt zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Funktion.

### **1.3.2 Epidemiologie der kindlichen Herzinsuffizienz**

Der Symptomkomplex der Herzinsuffizienz ist in der Kinderheilkunde ein seltenes Erscheinungsbild. In einer US-amerikanischen Studie wird die Herzinsuffizienz bezogen auf die Bevölkerung, im Alter von < 1 Jahr mit vier Kindern auf 1000 Personenjahre und im Alter zwischen einem und zehn mit 1,3 Kindern auf 1000 Personenjahre (83), angegeben.

### **1.3.3 Klinische Aspekte der Therapie der Herzinsuffizienz**

Während sich im Erwachsenenpatientenkollektiv die NYHA-Klassifikation durchgesetzt hat, wird in der Pädiatrie der sogenannte Ross-Score verwendet (36, 80). Der

Zusammenhang zwischen Symptomen von Säuglingen und Kleinkindern in Bezug auf Tachypnoe, Ernährungsprobleme bzw. Wachstum, Schwitzen und Belastungseinschränkung wird dabei bewertet und klassifiziert. Dabei korreliert diese Funktionsklasse mit den messbaren neurohumoralen Hormonen wie Norepinephrin (80, 91).

*Tabelle 2: Klassifikation des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kindern nach Läer et al. (modifizierter Ross-Score) (54)*

	Klinischer Punktescore		
	0	1	2
1. Schwitzen	nur Kopf	Kopf und Rumpf bei Belastung	Kopf und Rumpf in Ruhe
2. Tachypnoe	nie oder selten	gelegentlich	häufig
3. Atmung	normal	Einziehungen	Dyspnoe
4. Atemfrequenz pro min			
0–1 Jahr	< 50	50–60	> 60
2–6 Jahre	< 35	35–45	> 45
7–10 Jahre	< 25	25–35	> 35
11–14 Jahre	< 18	18–28	> 28
5. Herzfrequenz pro min			
0–2 Jahre	< 150	150–170	> 170
2–6 Jahre	< 105	105–115	> 115
7–10 Jahre	< 90	90–100	> 100
11–14 Jahre	< 80	80–90	> 90
6. Hepatomegalie in cm unter dem Rippenbogen	< 2	2–3	> 3

#### Einteilung des Schweregrades

- 3–6 Punkte: leichte Herzinsuffizienz
- 7–9 Punkte: mäßige Herzinsuffizienz
- 10–12 Punkte: schwere Herzinsuffizienz

Aufgrund fehlender bzw. zu kleiner Studien zur medikamentösen Therapie der kindlichen Herzinsuffizienz hat sich die empfohlene Standardtherapie der Herzinsuffizienz im Kindesalter in den letzten 20 Jahren fast nicht verändert (80). So bekommen heute noch 70 % der Kinder eine Kombination aus einem Diuretikum, einem ACE-Hemmer und Digoxin, nur



4–18 % der Kinder bekommen einen  $\beta$ -Blocker als unterstützende medikamentöse Therapie. Dabei handelt es sich in 70 % der Fälle um Carvedilol (80).

In Anbetracht des Mangels an klinisch prospektiven, randomisierten Studien im pädiatrischen Patientenkollektiv hat sich in Gießen das sogenannte B-L-S-Schema zur Therapie der Herzinsuffizienz etabliert. Dabei werden ein kardiospezifischer  $\beta$ 1-Adrenorezeptorblocker (Bisoprolol), ein ACE-Hemmer (Lisiniprol) und ein Mineralokortikoidrezeptorantagonist (Spironolacton) verwendet.

Die Kombination der genannten Medikamente richtet sich dabei an die pathophysiologischen Ursachen der Herzinsuffizienz sowie an die kindlichen, noch unausgereiften intrazellulären Signalübertragungswege. Eine gezielte Herzinsuffizienztherapie wird nur durch ein ausreichendes molekularpathologisches Verständnis der noch unausgereiften Signalübertragungswege und des sich in Wachstum zum adulten Herzen befindenden kindlichen Herzens ermöglicht.

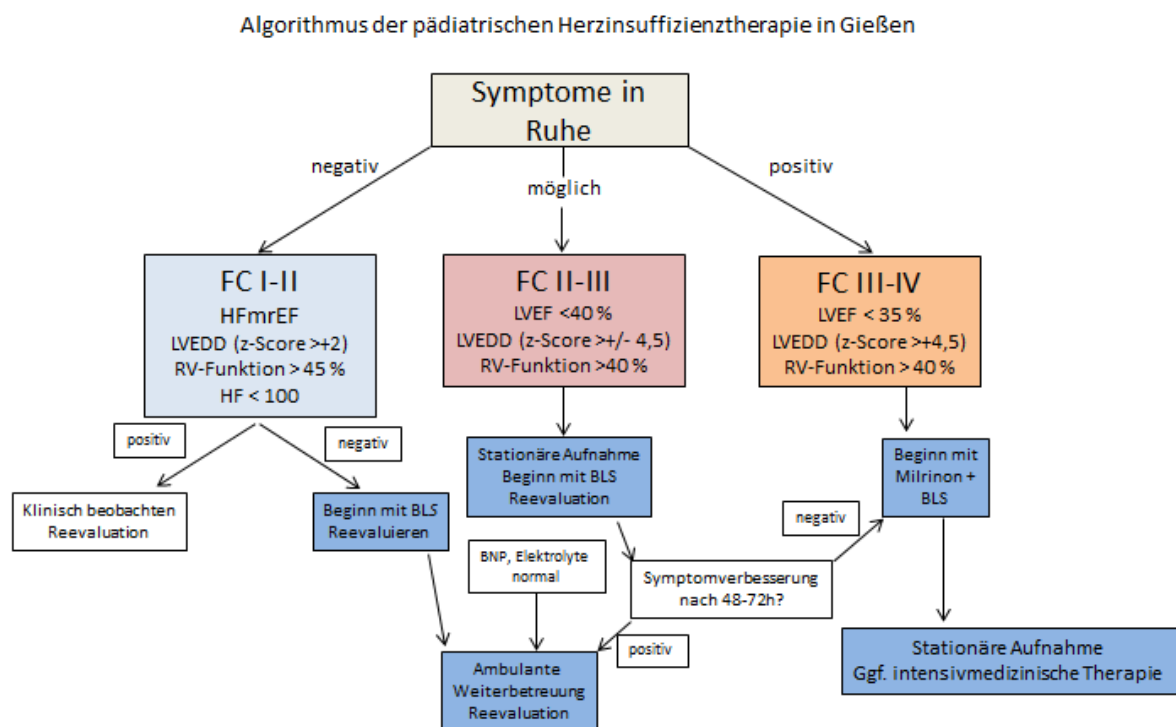


Abbildung 2: Algorithmus zur pädiatrischen Herzinsuffizienztherapie in Gießen nach (80).

Die Abbildung 2 zeigt das Gießener Herzinsuffizienzschema (HF) in Anlehnung an die klinische Funktionsklasse (FC), die LV-EF, LVEDD in Relation zur rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RV-EF). IN FC I–II: Ist der Beginn einer antikongestiven Therapie mit

Bisoprolol, Lisinopril und ggf. niedrig dosiertem Spironolacton (B-L-S-Schema) bei linksventrikulärer Dilatation und/oder Funktionseinschränkung empfohlen. Es besteht eine Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF). In der FC II–III Klasse ist der Beginn des B-L-S Schema indiziert. In der FC III-IV ist eine BLS-Therapie in Kombination mit Milrinon indiziert, dafür ist eine stationäre Aufnahme mit ggf. intensivmedizinischer Betreuung ist notwendig (80).

## **1.4 Herztransplantation (HTX)**

### **1.4.1 Geschichte**

Die Geschichte der Herztransplantation beginnt 1960 mit der von Lower und Shunway entwickelten Technik zur biatrialen Transplantation beim Hund. Sieben Jahre später erfolgte die erste humane Herztransplantation durch Prof. Barnard in Kapstadt und wenige Tage darauf gelang die erste pädiatrische Herztransplantation durch Prof. Kantrowitz in New York. Beide Patienten verstarben jedoch nach wenigen Tagen (43).

Das initiale Outcome nach erfolgreicher Transplantation war in den ersten Jahren schlecht. Vor allem die unzureichende Immunsuppression sowie das frühzeitige Erkennen einer Abstoßung stellten das ärztliche Fachpersonal in der Anfangsphase vor Schwierigkeiten. Erst mit der Entdeckung des Cyclosporin A (CSA) im Jahr 1982 war es möglich, eine ausreichende und sichere Immunsuppression zu etablieren und das langfristige Überleben der Patienten zu gewährleisten (61).

Zu den weiteren Meilensteinen im Rahmen der Entwicklung und Etablierung der Transplantationsmedizin gehört auch die Gründung des Verbundes Eurotransplant als übergeordnete Vergabe- und Koordinierungsstelle 1967. Auch die Definition bzgl. der Feststellung des Hirntodes 1968 gehört zu den entscheidenden Wendepunkten in der Transplantationsmedizin. Seit 2000 ist zudem die Hochdringlichkeits- bzw. High-Urgent-Listung (HU-Listung) möglich (97), Des Weiteren erfolgte seit Anfang der 2000er Jahre die blutgruppeninkompatible Transplantation im Säuglingsalter (109).

### 1.4.2 Epidemiologische Aspekte

Seit 1982 nimmt die Anzahl der Herztransplantationen sowohl im pädiatrischen als auch im erwachsenen Bereich zu. Aktuell werden weltweit laut der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) jährlich insgesamt ca. 6000 Herzen im Erwachsenenbereich und ca. 700 Herzen im pädiatrischen Bereich transplantiert. Damit machen die pädiatrischen Transplantationen annähernd 10 % aller Transplantationen aus (siehe Abb. 3).

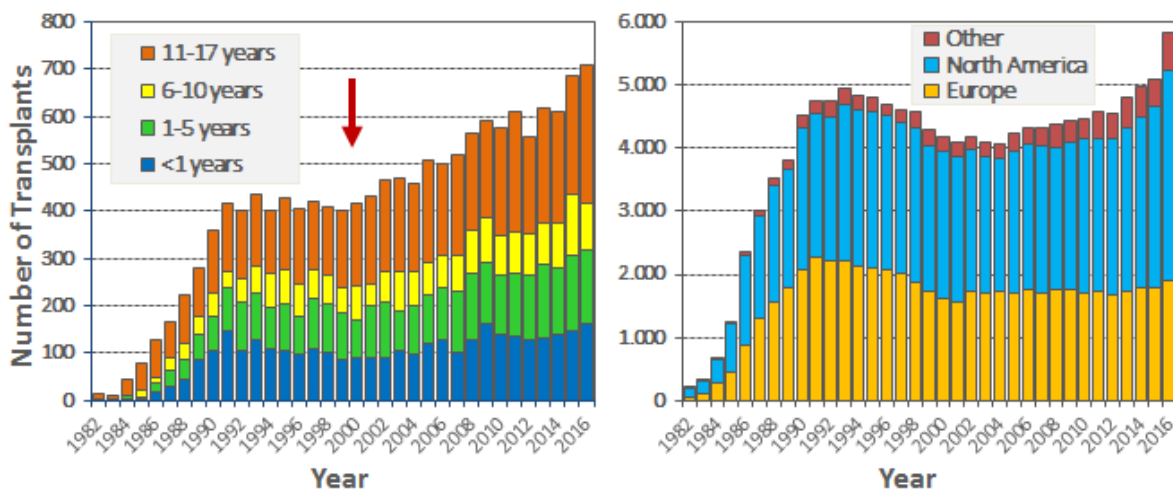


Abbildung 3: Epidemiologische Daten zur Anzahl der weltweit durchgeführten Herztransplantationen, Links im Kindesalter, rechts in allen Altersgruppen, nach (57, 58)

In den Anfangsjahren machten die angeborenen komplexen Herzfehler den Großteil der pädiatrischen Transplantationen aus, allen voran das hypoplastische Linksherzsyndrom. Mit Entwicklung und Verbesserung der operativen Paliation im Sinne der Fontan-Zirkulation nahm der Anteil der angeborenen Herzfehler an der Gesamtzahl der Herztransplantationen ab (7). Den wesentlichen Anteil von 50 bis 70 % nehmen heutzutage die CM, insbesondere die DCM, ein. Auch gelingt es immer häufiger, Patienten anhand eines Extracorporeal-Life-Support-Systems (ECLS) als ‚bridge to transplant‘ einer Transplantation zuzuführen. Laut ISHLT ist der Anteil der Bridging-Systeme von 15 % in 2011 auf 29 % in 2016 angestiegen (85). Nach Daten der DSO zeigte sich in den Jahren 2011–2018 ein stabiler Anteil der Transplantationen im Kindesalter.

Das Hessische Kinderherzzentrum ist hinsichtlich der pädiatrischen Herztransplantation eine der aktivsten und erfahrensten Kliniken in Deutschland. Die erste Herztransplantation eines Neugeborenen mit einem angeborenen Herzfehler in Deutschland

fand am 20.06.1988 in Gießen statt (71). Insgesamt werden in Gießen zwischen 15 % und 48 % (im Durchschnitt der letzten 14 Jahre 27 %) aller pädiatrischen Transplantationen in Deutschland durchgeführt (siehe Abb. 4).

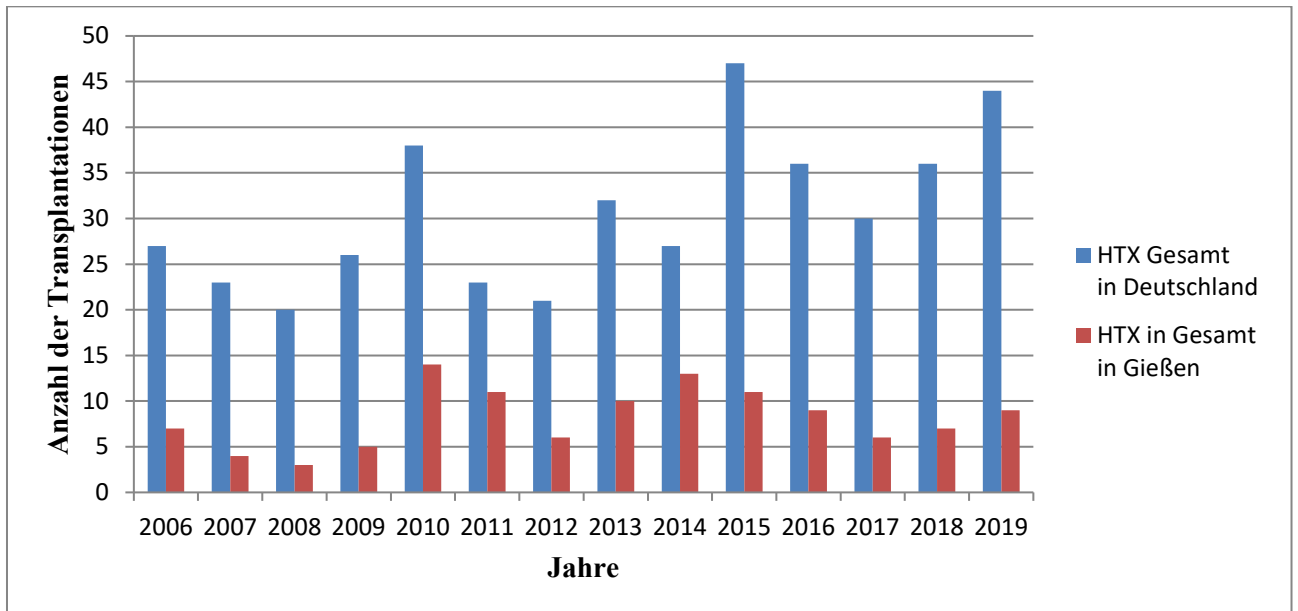


Abbildung 4: Anzahl der Herztransplantationen bei Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren zwischen 2011 und 2018 in Deutschland (blau (24)) sowie in Gießen (rot).

Aktuell beträgt die mediane Wartezeit auf der Warteliste für Kinder nach Daten der DSO 2-4 Monate (24). Trotzdem kommt für einige Kinder die Transplantation zu spät. 95 Kinder verstarben auf der Warteliste in den Jahren 2010-2019. Nach Angaben der deutschen Stiftung Organspende waren über 50 % der verstorbenen Kinder zwischen 0-3 Jahren.

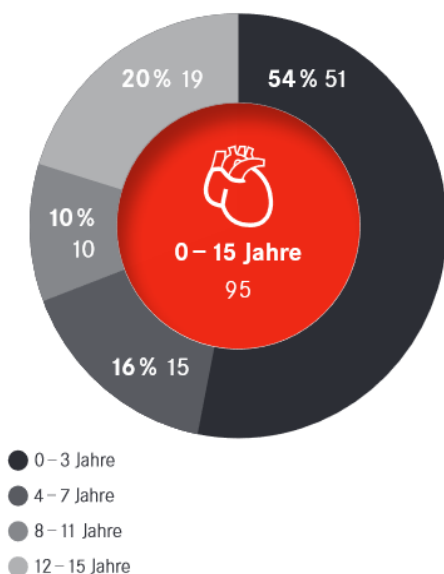


Abb. 5: Verstorbene Patienten auf der Herz-Warteliste Altersgruppe 0-15 Jahre, Deutschland 2010-2019 Prozentualer Anteil und Anzahl (24)

### **1.4.3 Indikation im Kindesalter**

Die Indikation zur pädiatrischen Herztransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten gewandelt. Initial war der Großteil der Transplantation im Bereich der angeborenen Herzfehler angesiedelt, mit den verbesserten chirurgischen Möglichkeiten, insbesondere der sog. Fontan-Paliation bei univentrikulären Herzen, erfolgte ein Indikationsschift hin zu den CM. Zunehmend werden auch Retransplantationen nötig und durchgeführt. Die Indikation zur Herztransplantation (HTx) besteht bei einer therapierefraktären Herzinsuffizienz ohne eine weitere chirurgische oder interventionelle Behandlungsoption (103). Der Patient muss dabei erheblich in der körperlichen Belastbarkeit mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität eingeschränkt sein. Des Weiteren muss durch einen erfahrenen Kinderkardiologen eine Prognoseeinschätzung bezüglich der Mortalität und der Morbidität nach der Transplantation erfolgen. Kontraindikationen für eine Organtransplantation können sich anhaltend oder vorübergehend aus allen Befunden, Erkrankungen oder Umständen ergeben, die das Operationsrisiko erheblich erhöhen oder den längerfristigen Erfolg der Transplantation in Frage stellen (Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 Transplantationsgesetz) (52, 106).

### **1.4.4 Operationstechnik**

Die orthotope HTx ist die übliche Form der Herztransplantation. Diese kann mit verschiedenen Techniken durchgeführt werden, wobei sich die biatriale sowie die bicavale Technik durchgesetzt haben (Abb. 6). Die totale, also bicavale und pulmonalvenöse Technik ist im pädiatrischen Bereich weniger relevant und wird in dieser Arbeit nicht detailliert behandelt (90).

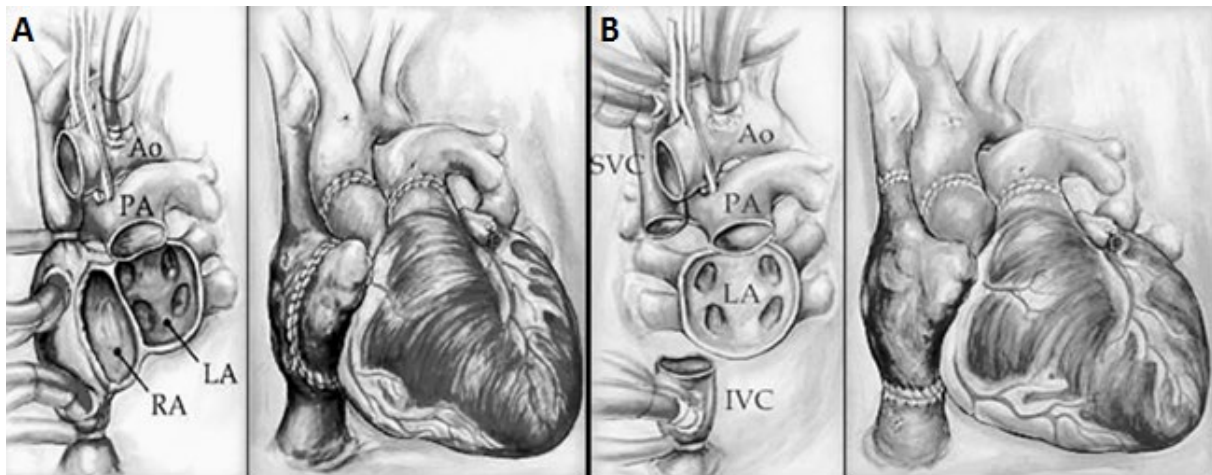


Abbildung 6: A) biatriale Technik nach Lower und Shunway, B) bicavale Technik nach Dreyfuss (65, 66).

Die biatriale Technik nach Lower und Shunway findet vor allem in komplexen Vitien mit kompliziertem Vorhof oder Venenanomalien sowie bei Säuglingen ihren Einsatz. Bei dieser 1960 entwickelten Technik wird das Empfängerherz unter Belassung einer rechts- sowie linksatrialen Manschette, der Vena cava inferior et superior und der Lungenvenen explantiert. Anschließend erfolgt die Anastomisierung des Spenderherzens, dabei wird zuerst der linke, dann der rechte Vorhof und im Anschluss die Arteria pulmonalis sowie die Aorta vernäht (Abb. 6: A). Ein operativer oder anatomischer Nachteil dieser Technik kann eine Vergrößerung der Vorhöfe sowie die veränderte Geometrie werden. Es besteht das Risiko von Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienzen, des Weiteren kann es zu Thrombenbildungen, aber auch zu supraventrikulären Arrhythmien sowie Sinusbradykardien kommen (59).

Eine weitere operative Methode wurde 1991 von Dreyfuss in Paris entwickelt, die bicavale Technik (Abb. 6: B) (23). Bei dieser Technik wird die Vena cava superior et inferior direkt und ohne eine Eröffnung des Atriums angeschlossen. Das gesamte Spenderherz bleibt somit in seiner Geometrie und Architektur erhalten. Daraus ergeben sich vor allem auf Vorhofebenen erhebliche Vorteile mit weniger AV-Klappeninsuffizienzen sowie weniger Arrhythmien. Jedoch zeigen Patienten nach bicavaler Transplantation höhere Komplikationsraten im Bereich der Anastomose der Vena cava, ferner benötigt diese Technik eine längere Implantationszeit und damit eine Zunahme der Ischämiezeit (23).

### 1.4.5 Immunsuppressive Therapie und Überlebenschance

Durch die Verbesserung der immunsuppressiven Therapie, der intensivmedizinischen Therapie, hier insbesondere des peri- und postoperativen Managements, sowie der Optimierung der Logistik bei Transplantation hat sich sowohl die Mortalität als auch die Morbidität über die Jahre deutlich gebessert. Auch zeigen die Daten der ISHLT eine signifikant bessere Langzeitprognose bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. Wie aus Abb. 7. ersichtlich ist, hat sich innerhalb der verschiedenen Transplantationszeiträume die Mortalität deutlich verbessert. In den Anfangsjahren der pädiatrischen Herztransplantationsmedizin lag die zehn Jahres Mortalität noch bei 50%, in den Jahren 2009-2016 sieht man eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate auf nunmehr 78 % nach 8 Jahren (85, 86).

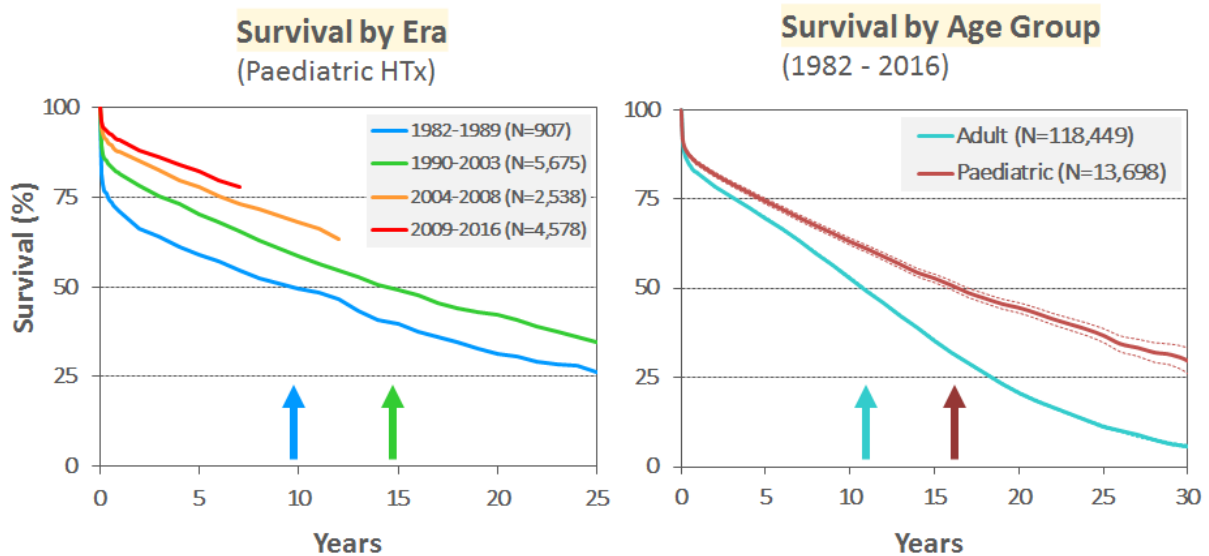


Abbildung 7: Langzeitüberleben nach Herztransplantation – links: Überleben nach Transplantationszeitraum; rechts: Mortalität: pädiatrisch vs. adult(85, 86)

Im ersten Jahr nach einer HTx besteht ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko insbesondere durch eine akute Abstoßung mit Graftversagen sowie durch Infektionen (20). Der Langzeitverlauf wird im Weiteren von chronischen Abstoßungen, soliden Tumoren, insbesondere der Post-Transplantation-Lymphatic-Disease (PTLD), der Transplantatvaskulopathie, und den Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie bestimmt (55).

Vor allem die Verbesserung der immunsuppressiven Therapie hat zu einem deutlichen Anstieg der Überlebenschance nach erfolgter HTx geführt. Neben Cyclosporin A

wurde 1993 mit Tacrolimus ein weiterer Calcineurininhibitor auf den Markt gebracht. Zudem ist es heutzutage möglich, Azathioprin durch Mycophenolat zu ersetzen. Auch die Entwicklung der beiden mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Evrolimus in den Jahren 2001 und 2004 haben zu einer Verbesserung der Langzeittherapie beigetragen (13, 76).

Die Induktionstherapie nach einer HTx variiert je nach Klinik etwas. In den meisten Abteilungen (72 %) wird zur Induktion jedoch eine Kombination aus Anti-Thymocytenglobulin (ATG) und einem IL-2-Rezeptor-Antagonisten, z. B. Basiliximab, genommen.

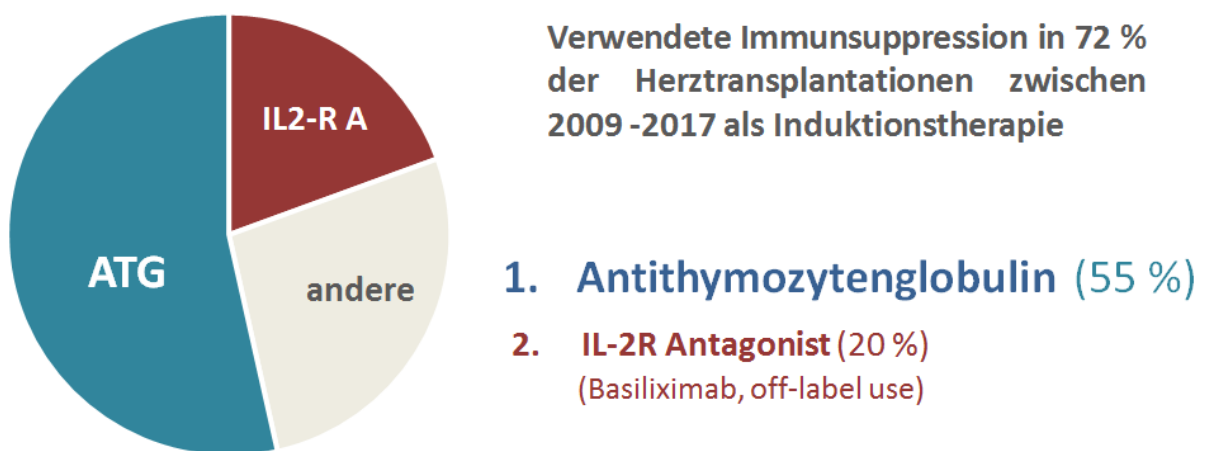


Abbildung 8: Induktionstherapie nach Rossano (57, 60)

Die weitere Langzeitimmunsuppression setzt sich in der Regel aus einer Kombination aus einem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus 87 % oder Cyclosporin 12 % sowie Mycophenolatmofetil 93 % (MMF) oder Medroxyprogesteronacetat 5 % (MPA) in Kombination mit Prednisolon 68 % (Reduktion im ersten Jahr nach der Transplantation bzw. ausschleichen) (85, 87).



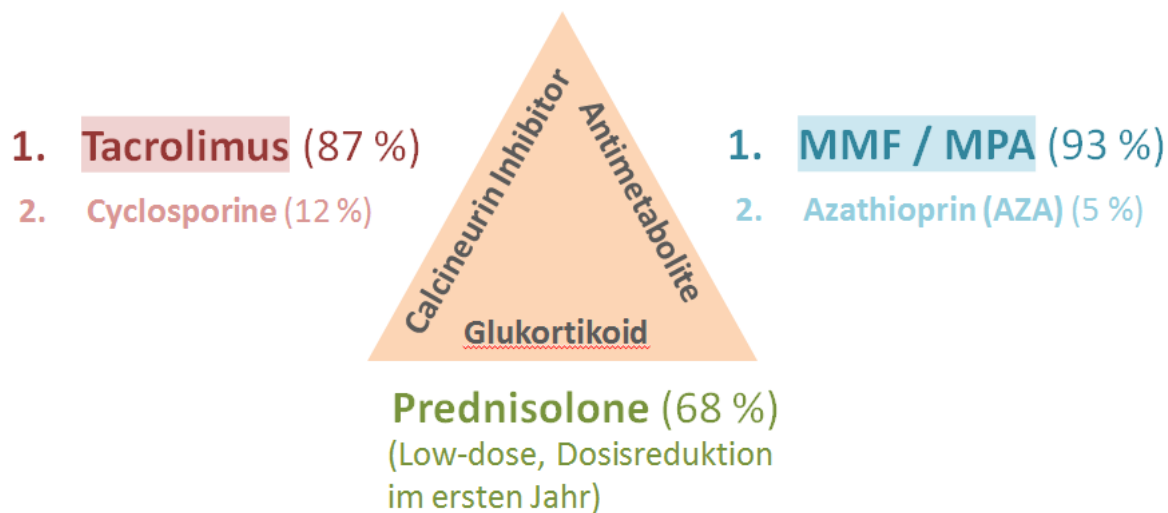


Abbildung 9: Langzeitimmunsuppression nach Rossano et al. (57, 60)

Insbesondere durch den Einsatz der mTOR-Inhibitoren ist es im Langzeitverlauf gelungen, eine nierenprotektive Wirkung zu erzielen. Durch den anfänglich dauerhaften Einsatz der Calcineurininhibitoren kam es zu einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion. Dies gilt insbesondere für Patienten, die zwischen 1988 und 1997 transplantiert wurden. Durch die mTOR-Inhibitoren konnte dieses Risiko erheblich gesenkt werden.

Zu den häufigen Komplikationen im Langzeitverlauf nach HTx zählt die PTLD. Die notwendige immunsuppressive Therapie erhöht die Wahrscheinlichkeit von bakteriellen oder viralen Infektionen bei transplantierten Patienten (33). Insbesondere virale Infektionen bzw. Reaktivierungen mit dem Cytomegalievirus (CMV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV) sind hierbei bedeutsam. Durch eine EBV-Reaktivierung oder -Infektion steigt auch das Risiko der Entwicklung einer PTLD. Daher sind regelmäßige Kontrollen der Viruslast, aber auch der vereinbarten immunsuppressiven Zielspiegel und deren regelmäßige Anpassung an die aktuelle Situation unerlässlich (102).

Risikofaktor für die Transplantatvaskulopathie sind vor allem rezidivierende Abstoßungen sowie CMV-Infektionen (32). Durch immunologische Faktoren kommt es im Langzeitverlauf zu einer aggressiven Form der koronaren Herzkrankheit, die sich jedoch von der klassischen Atherosklerose unterscheidet. Im Verlauf kommt es zu einer Proliferation der glatten Muskeln und zu einer Intimahyperplasie. Die Hyperplasie führt in der Folge zu einer koronaren Obstruktion und somit zu einer progredienten Ischämie des Organs (1). Als

Folgeschaden der progredienten Ischämie zeigt sich eine chronische therapierefraktäre Herzinsuffizienz, die letztlich zum Versterben des Patienten oder zu einer erneuten Transplantation führen kann (1).

## **2 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit ist die Analyse der Langzeitfolgen nach HTx im Kindes- und Jugendalter bei Patienten mit einer CM. Dies soll die Frage klären, ob bei den Kindern, die am hessischen Kinderherzzentrum transplantiert wurden, eine Verbesserung der Mortalität zu sehen ist. Sowohl die Mortalität als auch das neurologische und kognitive outcome wurden zwischen 1988 -2019 analysiert. Eine weitere Fragestellung der Arbeit beschäftigt sich mit den Ursachen, die der Kardiomyopathie zugrunde liegen und wie sich die Detektionsrate und der diagnostischen Methoden über die Jahre verändert haben. Eine Analyse dessen, wie sich die zugrunde liegende Erkrankung auswirkt, ist insbesondere bei der weiteren Risikostratifikation nach Transplantationen von erheblicher prognostischer Bedeutung. Auch für die begleitende Familie spielt die Frage der Grunderkrankung, insbesondere bei nicht abgeschlossener Familienplanung oder als Screening weiterer Familienangehöriger, eine entscheidende Rolle.

### **3 Material und Methoden**

Nach Erhalt der Zustimmung durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen (AZ 156/19) wurden 236 Patienten, bei denen in den Jahren 1989–2019 am Kinderherzzentrum Gießen eine Herztransplantation durchgeführt wurde, analysiert. Von diesen 236 Patienten wiesen 98 eine CM auf. Diese 98 Patienten wurden im Folgenden ausgewertet. Es handelt sich dabei um eine retrospektive, monozentrische, nicht randomisierte Single-Center-Studie.

Die weiterführende ambulante Betreuung nach Transplantation fand im Hessischen Kinderherzzentrum statt. Die zu betreuenden Patienten stellen sich in der ambulanten Versorgung in der Regel alle drei bis sechs Monate vor, nur bei komplexerem Verlauf oder zeitnah nach einer Transplantation ist dieses Intervall verkürzt.

#### **3.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Kinder mit einer CM, die zwischen 1989 und 2019 am Hessischen Kinderherzzentrum transplantiert wurden. Die CM wurde dabei nicht durch einen angeborenen Herzfehler hervorgerufen. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 0 und 18 Jahre alt. Die Auswertung erfolgte in pseudonymisierter Form, eine schriftliche Einwilligung der Patienten bzw. der Eltern erfolgte im Rahmen der Aufklärung zur Transplantation und somit auch die anonymisierte Verwertbarkeit der erhobenen medizinischen Patientendaten zur wissenschaftlichen Auswertung.

#### **3.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, deren CM auf einem angeborenen Herzfehler beruht. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die eine Re-HTx erhielten. Es wurden nur primäre CM berücksichtigt.

#### **3.3 Patientenkollektiv**

Die Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit nach den in 3.1 beschriebenen Kriterien ausgesucht. Die Datenakquise erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten, die

sowohl in Papierform als auch elektronisch auf den Datenspeicherungssystemen des Universitätsklinikums vorlagen (KAOS, KAOS-KIK, KIS Data, Meona). Zudem verfügt das Hessische Kinderherzzentrum über eine interne Transplantationsdatenbank. Aus diesen Daten wurde der folgende Teil der Arbeit generiert. Zusätzliche Untersuchungen, Patientenbefragungen oder Datenerhebungen mussten nicht durchgeführt werden. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 30 Jahren nachverfolgt, das Ende des Beobachtungszeitraumes war der 01.10.2019.

### **3.4 Statistische Datenanalyse**

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm R (R Core Team 2019; R Version 3.6.1) sowie mit Microsoft Excel. Dabei wurden folgende Testverfahren durchgeführt:

- Log-Rank-Test,
- Fischer-Exakt-Test,
- logistisches Regressionsmodell für binäre Zielgrößen,
- Chi-Quadrat-Test,
- Exakter Fischer-Test.

Alle Signifikanztestungen wurden anhand eines zweiseitigen Verfahrens umgesetzt, als Signifikant galt dabei  $p < 0,05$ . Die durchgeführten Überlebensanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Graphen dargestellt.

### **3.5 Ethikantrag**

Der Ethikantrag wurde am 12. August 2019 genehmigt. Der Titel des Antrages lautet „Auswertung der HTX-Datenbank des Hessischen Kinderherzzentrums: 30 Jahre pädiatrische Herztransplantation“. Die Projektnummer ist [AZ 156/19].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Datenanalyse

In dem von uns beobachteten Zeitraum 1988–2019 wurden insgesamt 236 Kinder transplantiert, dies beinhaltet auch neun Kinder mit einer Re-HTx. Dabei wurden 98 Patienten (43,2 %) mit einer CM transplantiert.

Von den 98 Patienten waren 52 männlich (53 %) und 46 weiblich (47 %), 21 Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation unter einem Jahr (21,4 %) und 38 Patienten waren zwischen einem und sechs Jahren (38,7 %) alt, zwischen sieben und zwölf Jahren befanden sich 13 Patienten (13,2 %) und 26 Kinder wurden im Alter von über zwölf Jahren transplantiert (26,5 %). Der relative Anteil der CM innerhalb des Transplantationsaufkommens lag zwischen den Jahren 1988 und 1999 bei 22 %, zwischen 2000 und 2009 bei 47,8 % und zwischen 2010 und 2019 bei 53,2 %.

Unter den transplantierten Kindern wiesen 70 Patienten (71,2 %) eine DCM auf, bei zwölf Kindern wurde eine RCM diagnostiziert (12,2 %), bei zwölf eine NCM (12,2 %), fünf Patienten hatten zum Zeitpunkt der Transplantation eine HCM bzw. HOCM auf (5 %) und ein Patient zeigte eine ARVC (1 %).

Zwischen 2000 und 2009 betrug der Anteil der Kinder, die vor einer HTX an ein ECLS angeschlossen wurden, 5 % (fünf Patienten), dabei erfolgte bei einem Patienten eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) mit anschließenden Übergang auf ein biventrikuläres Assistdevice (BIVAD). Ein Patient erhielt ein reines linksventrikuläres Assistdevice (LVAD) und bei drei Patienten wurde als ‚Bridge to transplant‘ primär ein BIVAD implantiert. Zwischen den Jahren 2010 und 2019 erfolgte bei zwölf Kindern (12,2 %) ein ‚Bridge to transplant‘ mittels ECLS. Bei vier Patienten wurde ein LVAD implantiert, bei weiteren vier fiel die Entscheidung auf ein BIVAD und bei einem wurde initial ein LVAD implantiert, das auf ein BIVAD aufgerüstet wurde. Zwei Patienten erhielten primär eine ECMO-Therapie, wobei in einem Fall eine Umrüstung von ECMO auf ein LVAD und im anderen ein Wechsel zu einem BIVAD stattfand.

Tabelle 3: Demographische Daten

	1988–1999	2000–2009	2010–2019
<b>gesamte HTx in Gießen</b>	<b>77</b>	<b>67</b>	<b>92</b>
<b>gesamte HTx mit CM in Gießen</b>	<b>17</b>	<b>32</b>	<b>49</b>
m bzw. w	5 bzw. 12	18 bzw. 14	29 bzw. 20
<b>Alter bei HTx (CM)</b>			
0–1	4	6	11
1–6	10	13	15
6–12	1	4	8
> 12	2	9	15
<b>Grunderkrankung</b>			
DCM	16	19	35
HCM	0	1	4
RCM	0	6	4
NCM	1	6	5
ARVC	0	0	1
<b>ECLS</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>12</b>

## 4.2 Langzeitüberleben nach Transplantation

Die Überlebenskurven der Patienten nach erfolgreicher Transplantation sind in Abb. 10 und Abb. 11 graphisch dargestellt. Die Gruppe der transplantierten CM wurden noch einmal unterteilt in die Gruppe der DCM als größte Untergruppe.

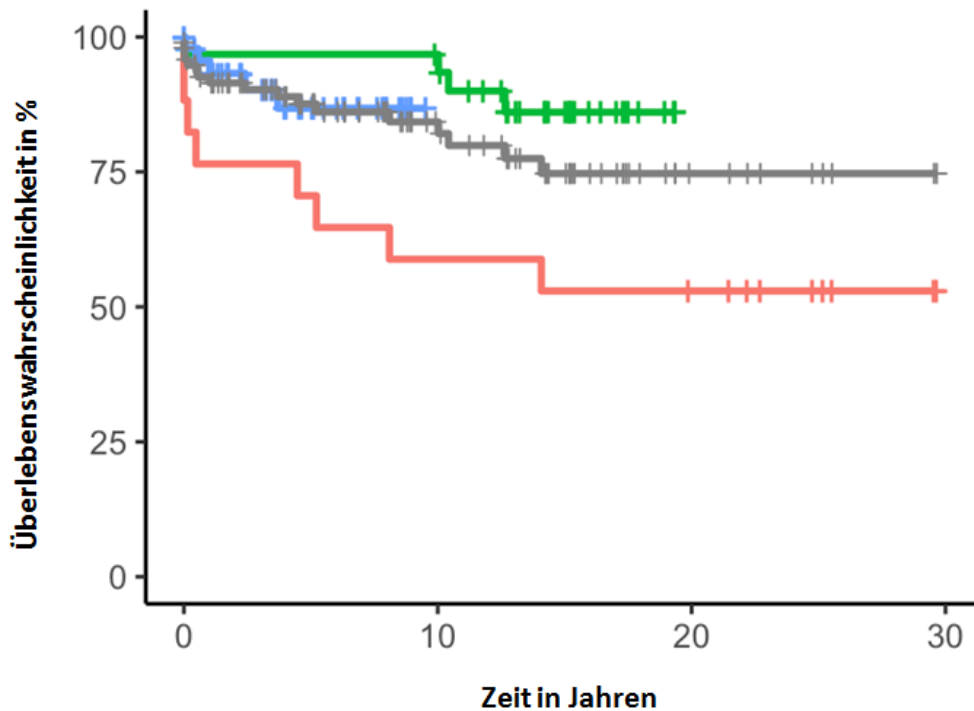


Abbildung 10: Langzeitüberleben nach Herztransplantation aller Kinder: Kaplan-Mayer-Kurve aller 98 transplantierten Kinder mit einer CM während der verschiedenen Transplantationsepisoden (1988–1999 rote Linie, 2000–2009 grüne Linie, 2010–2019 blaue Linie, graue Linie Gesamtüberleben der Kohorte über die Zeit).

Wie in Abb. 10 zu erkennen ist, sinkt die Überlebenschance nach der Transplantation insbesondere im ersten Jahr nach der Operation am stärksten. Werden alle Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, ergibt sich eine Überlebenschance von 75 % (CI upper 0,64, CI lower 0,83). Die Überlebenschance aller Patienten (Abb. 10: graue Kurve) liegt im ersten Jahr bei 93 % (CI upper 0,87, CI lower 0,98), für fünf Jahre bei 88 % (CI upper 0,81, CI lower 0,91), für zehn Jahre bei 84 % (CI upper 0,77, CI lower 0,93) und für 20 bzw. 30 Jahre bei 75 % (CI upper 0,64, CI lower 0,83). Die Gruppen lassen sich auch differenzierter nach dem Transplantationszeitpunkt betrachten, hier ergeben sich folgende Werte:

Im Zeitraum 1988–1999 (rote Kurve) lag die Ein-Jahres-Überlebenschance bei 76 % (CI upper 0,59, CI lower 1), für einen Zeitraum von fünf Jahren ergibt sich eine Überlebenschance von 71 % (CI upper 0,52, CI lower 0,96). Für einen Zeitraum von zehn Jahren liegt die Überlebenschance bei 59 % (CI upper 0,4, CI lower 0,88), für einen Zeitraum von 20 bzw. 30 Jahren bei 53 % (CI upper 0,34, CI lower 0,83).



Im Zeitraum 2000–2009 (grüne Kurve) lag die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 97 % (CI upper 0,91, CI lower 1), für einen Zeitraum von fünf Jahren ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 97 % (CI upper 0,91, CI lower 1). Für einen Zeitraum von 10 bzw. 19 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit 86 % (CI upper 0,79, CI lower 1).

Im Zeitraum 2010–2019 (blaue Kurve) lag die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 96 % (CI upper 0,9, CI lower 1). Für einen Zeitraum von fünf Jahren ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 87 % (CI upper 0,76, CI lower 0,99), während diese für einen Zeitraum von neun Jahren 87 % beträgt (CI upper 0,76, CI lower 0,99).

Um zu überprüfen, ob sich die Überlebenskurven signifikant unterscheiden, wurde ein sogenannter Log-Rank-Test durchgeführt. Dieser lieferte uns eine  $\chi^2$ -Teststatistik, eine Anzahl an Freiheitsgraden ( $df$ ) und einen entsprechenden  $p$ -Wert. Für den Vergleich der drei Gruppen berechneten sich folgende Werte  $\chi^2 = 7,89$ ,  $df = 2$  und  $p = 0,019$ . Eine detailliertere Betrachtung zeigt, dass sich die Kurven für die Zeiträume 2000–2009 und 2010–2019 nicht unterscheiden ( $p = 0,3$ ). Werden die letzten beiden Zeiträume zusammengefasst, so ergeben sich  $\chi^2 = 7,5$ ,  $df = 2$  und  $p = 0,006$  (10, 78, 100, 111).

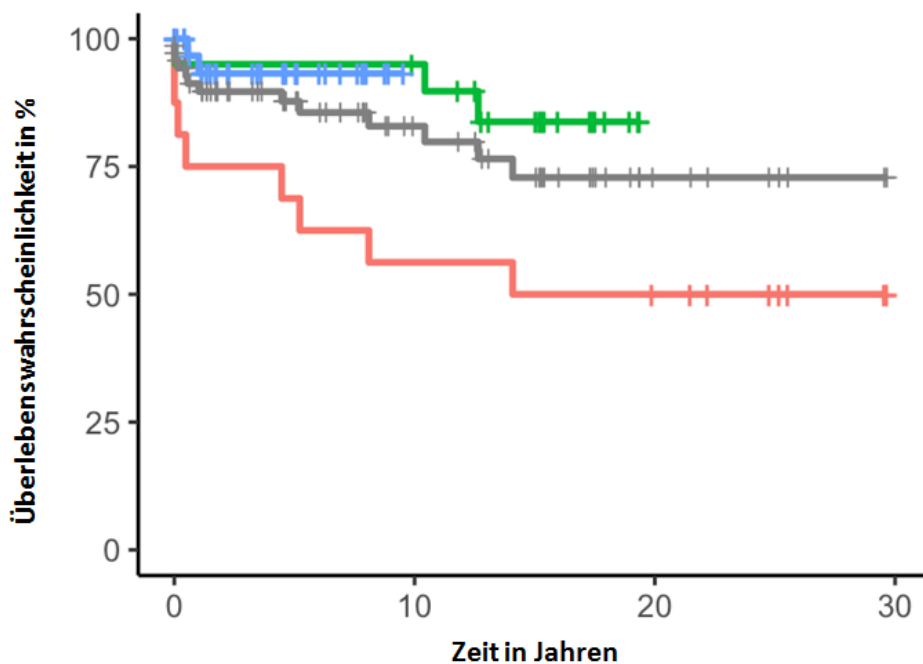


Abbildung 11: Langzeitüberleben nach Herztransplantation mit einer DCM: Kaplan-Mayer-Kurve aller 98 transplantierten Kinder mit einer CM während der verschiedenen Transplantationsepisoden (1988–1999 rote Linie, 2000–2009 grüne Linie, 2010–2019 blaue Linie, graue Linie Gesamtüberleben der Kohorte über die Zeit).

Bei einer weiterführende Analyse aller Patienten mit einer DCM über den gesamten Beobachtungszeitraum, ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 73 % (CI upper 0,6, CI lower 0,88). Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten (Abb. 11: graue Kurve) liegt im ersten Jahr bei 91 % (CI upper 0,57, CI lower 0,98) und für fünf Jahre bei 88 % (CI upper 0,8, CI lower 0,94). Die Wahrscheinlichkeit zu überleben, beträgt bei zehn Jahren 83 % (CI upper 0,73, CI lower 0,94), bei 20 bzw. 30 Jahren hingegen 73 % (CI upper 0,6, CI lower 0,88). Bei differenzierter Betrachtung der Gruppen nach dem Transplantationszeitpunkt ergeben sich folgende Werte:

Im Zeitraum 1988–1999 (rote Kurve) lag die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 75 % (CI upper 0,57, CI lower 1), für einen Zeitraum von fünf Jahren ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 69 % (CI upper 0,49, CI lower 0,96). Während die Überlebenswahrscheinlichkeit für einen Zeitraum von zehn Jahren 56 % (CI upper 0,37, CI lower 0,87) beträgt, liegt sie für einen Zeitraum von 20 bzw. 30 Jahren bei 50 % (CI upper 0,31, CI lower 0,81).

Im Zeitraum 2000–2009 (grüne Kurve) lag die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 95 % (CI upper 0,86, CI lower 1). Für einen Zeitraum von fünf Jahren ist die Überlebenswahrscheinlichkeit 95 % (CI upper 0,86, CI lower 1), für zehn Jahre liegt sie ebenso bei 95 % (CI upper 0,86, CI lower 1). Eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84 % ergibt sich für einen Zeitraum von 19 Jahren (CI upper 0,68, CI lower 1).

Im Zeitraum 2010–2019 (blaue Kurve) entsprach die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 97 % (CI upper 0,9, CI lower 1). Für einen Zeitraum von fünf Jahren ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 93 % (CI upper 0,85, CI lower 1), für einen Zeitraum von neun Jahren von 93 % (CI upper 0,85, CI lower 0,99).

Eine Überprüfung der Kurven auf mögliche Unterschiede erfolgte mit dem sogenannten Log-Rank-Tests. Für den Vergleich der drei Gruppen berechnen sich folgende Werte  $\chi^2 = 8,46$ ,  $df = 2$  und  $p = 0,015$ . Eine detailliertere Betrachtung zeigt, dass sich die Kurven für die Zeiträume 2000–2009 und 2010–2019 nicht unterscheiden ( $p = 0,7$ ). Werden die letzten beiden Zeiträume zusammengefasst, so ergeben sich  $\chi^2 = 8,36$ ,  $df = 2$  und  $p = 0,004$  (10, 78, 100, 111).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum sind 16 Patienten (16,3 %) verstorben, von 1988 bis 1999 insgesamt acht Patienten, von 2000 bis 2009 drei Patienten und im letzten

Zeitraum 2010–2019 fünf Patienten. Die Todesursachen waren bei fünf Patienten frühe Komplikationen, bei vier Patienten zeigte sich eine akute Abstoßung, vier Patienten verstarben an einer PTLD und jeweils ein Patient verstarb an einer Transplantatvaskulopathie, einer an einer pulmonalarteriellen Embolie, einer an einer malignen Herzrhythmusstörung und bei einem Patienten ist die Todesursache als unklar anzugeben.

Bei beiden Gruppen gab es keinen Unterschied im Überleben zwischen den Geschlechtern.

### **4.3 Übergeordnete Erkrankungen bei Patienten mit einer Kardiomyopathie**

Über die Jahre haben sich die Methoden zur Detektion einer übergeordneten Erkrankung deutlich verbessert und erweitert. Zwischen 1988 und 1994 wurde keine differenzierende diagnostische Anstrengung unternommen. Somit galten alle Patienten als idiopathische CM. Ab dem Jahre 1995 begann das ärztliche Fachpersonal mit den ersten Herzkatheteruntersuchungen und den ersten Myokardbiopsien zur Diagnostik einer möglichen viralen Myokarditis als Ursache der CM. Doch erst ab dem Jahre 2000 wurde auch dieses Verfahren zu einem Routineverfahren der Diagnostik ausgebaut. Insbesondere das Aufkommen der Humangenetik und der Einsatz des NGS führten zu einem rapiden Anstieg der gefundenen übergeordneten Erkrankungen.

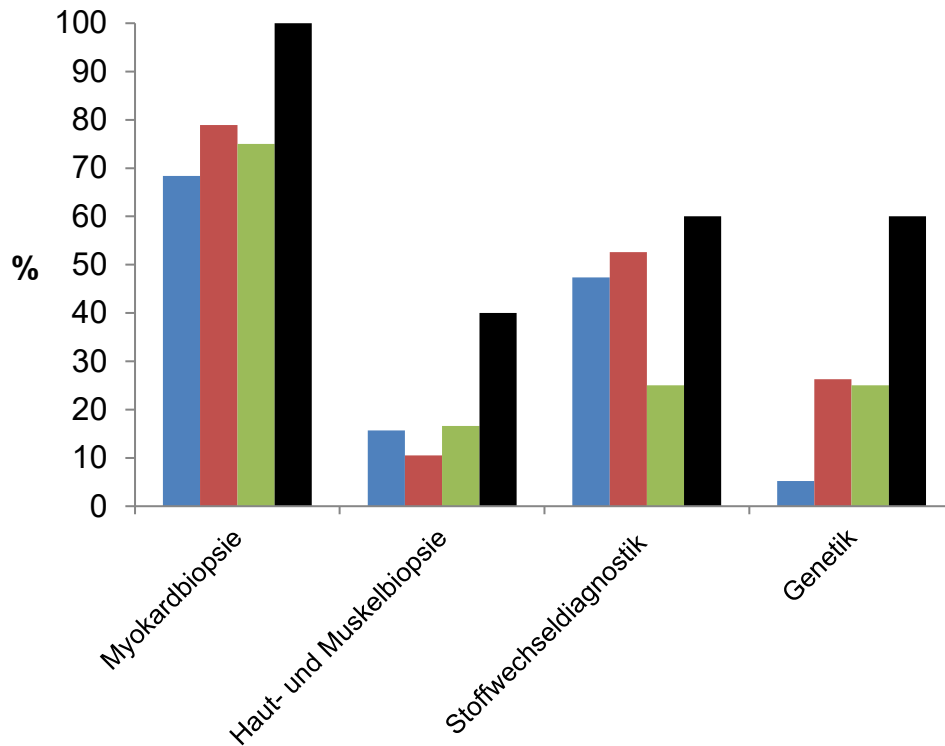


Abbildung 12: Entwicklung der diagnostischen Tools über die Zeit. Blauer Balken = 2000–2005, roter Balken = 2006–2011, grüner Balken = 2012–2014, schwarzer Balken = 2015–2019

Während in den Jahren vor 2000 nur wenig diagnostischer Aufwand betrieben wurde, entwickelte sich dieser ab 2000 zu einem entscheidenden Element der pädiatrischen Kinderkardiologie im Hessischen Kinderherzzentrum. Die Anzahl der durchgeführten myokardialen Biopsien hat sich deutlich von 65 % auf 100 % erhöht. Auch der Anteil der Haut- bzw. Muskelbiopsien ist von anfänglichen 15 % auf knapp 40 % angestiegen. Eine Stoffwechselfdiagnostik wurde im untersuchten Zeitraum zuletzt bei 60 % der Patienten durchgeführt. Eine genetische Untersuchung fand im Rahmen der Abklärung zunächst nur bei 5,2 % der Patienten statt, im Zeitraum 2015–2019 wurde eine genetische Abklärung allerdings bei 60 % der Patienten durchgeführt. Eine genetische Diagnostik innerhalb der Abklärung einer CM gehört seit 2016 zur Routinediagnostik.

Tabelle 4: Entwicklung der Detektion der übergeordneten Erkrankungen bei CM

		1988–1999	2000–2009	2010–2019
alle HTx-Patienten		77	67	92
verstorbene HTx-Patienten		27	11	14
CM-HTx-Patienten	98	17	32	49
<b>DCM-HTx</b>	<b>70</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>35</b>
Herz spezifische Erkrankungen				
Definitive Myokarditis		3	4	7
Potentielle Myokarditis		1	1	2
Andere Herz spezifische Erkrankungen		-	1	5
Systemische Erkrankungen		-	2	6
Andere Ursachen		-	1	2
Idiopathisch		12	10	13
<b>HCM-HTx</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
Systemische Erkrankungen		-	1	2
Idiopathisch		-	-	2
<b>RCM-HTx</b>	<b>10</b>	-	<b>6</b>	<b>4</b>
Systemische Erkrankungen		-	-	1
Andere Ursachen		-	-	1
Idiopathisch		-	6	2
<b>NCM-HTx</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
Definitive Myokarditis		-	-	1
Idiopathisch		1	6	4
<b>ARVC-HTx</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Herz spezifische Erkrankungen		-	-	1

Im Rahmen des zunehmend systematischeren Untersuchens der Patienten hat auch die Anzahl der detektierten Erkrankungen über die Jahre deutlich zugenommen. Eine definitive Myokarditis mit einem viralen Nachweis in der Biopsie wurde bei insgesamt 15 (15,3 %) der Patienten gefunden, eine potentielle Myokarditis wurde bei vier Patienten beschrieben. Dabei wurden als eine definitive Myokarditis nur Patienten gezählt, die sowohl einen positiven

Keimnachweis hatten als auch die Dallas-Kriterien erfüllten. Als potentielle Myokarditis wurden die Patienten betrachtet, die zwar die Dallas-Kriterien erfüllten, bei denen ein definitiver Keimnachweis aber nicht gelang (siehe Tabelle 8). Sieben Patienten hatten einen rein kardialen Gendefekt, der zu einer CM führte (siehe Tabelle 7), davon zwei mit einer TPM1-Mutation. Bei 15 Patienten (15,3 %) gelang der Nachweis einer übergeordneten Grunderkrankung mit kardialer Beteiligung, davon allein sechs Patienten (6,1 %) mit einer Mitochondriopathie. In 3,1 % der Fälle (bei drei Patienten) ergab sich als Ursache der CM eine Chemotherapie (siehe Tabelle 6). Insgesamt zeigten 26 Patienten (26,5 %) eine rein kardiale Ursache der CM und 15 Patienten (15,3 %) eine systemische Grunderkrankung. Somit wurde bei 41 Patienten von 98 transplantierten eine Grunderkrankung gefunden, die als direkte Ursache der CM betrachtet werden muss.

Tabelle 5: Patienten mit einer systemischen Grunderkrankung, die zu einer HTx führte

Patient	Geburtsjahr	Form der CM	Alter bei HTx in Tagen (d)	Tod nach HTx in Tagen (d)	Zugrunde liegende Erkrankung	Wegweisendes diagnostisches Tool	Gene	Mutation
1	1983	DCM	9475	9488	Peters-Plus-Syndrome	Klinische Untersuchung		
2	1989	DCM	4782	8587	Marfan-Syndrome	Klinische Untersuchung		
3	1990	RCM	7592	-	Anthracycline Chemotherapie	Patienten Historie		
4	1991	HCM	5218	8878	Charcot-Marie-Tooth- Disease	Klinische Untersuchung		
5	1992	DCM	5130	-	Adriamycin Chemotherapie	Patienten Historie		
6	1998	DCM	6524	-	Gliedergürtel- Muskeldystrophie	WES	<i>FKRP</i> <i>FKRP</i>	c.826C>A, c.1210C>T
7	2004	DCM	3885	-	Mitochondriopathie	WES	<i>GTPBP3</i> <i>GTPBP3</i>	c.709G>T c.583C>T
8	2007	DCM	4399	-	Daunorubicin Chemotherapie	Patienten Historie		
9	2008	RCM	3079	-	BAG-3-Mutation	WES	<i>BAG 3</i>	c.626C>T

<b>10</b>	2010	HOCM	250	-	Noonan-Syndrome	Panelsequenzierung	<i>PTPN11</i>	c.31528C>G
<b>11</b>	2013	HCM	895	-	Mitochondriopathie	WES	<i>GTPBP3</i>	c.506C>T c1178T>C
<b>12</b>	2013	DCM	1865	-	Mitochondriopathie	Muskelbiopsie		
<b>13</b>	2013	DCM	329	-	Mitochondriopathie	Panelsequenzierung	<i>TAZ</i>	c.222 C>G
<b>14</b>	2016	DCM	109	311	Mitochondriopathie	Muskelbiopsie		
<b>15</b>	2017	DCM	182		Mitochondriopathie	Panelsequenzierung	<i>TAZ</i>	c.280 C>G

Tabelle 6: Patienten mit einer kardial-genetischen Grunderkrankung, die zu einer HTx führte

<b>Patient</b>	<b>Geburtsjahr</b>	<b>Form der CM</b>	<b>Alter bei HTx in Tagen (d)</b>	<b>Tod nach HTx in Tagen (d)</b>	<b>Zugrunde liegende Erkrankung</b>	<b>Wegweisendes diagnostisches Tool *</b>	<b>Gene</b>	<b>Mutation</b>
<b>1</b>	1996	DCM	5598	-	MYH7-Mutation	Panelsequenzierung	<i>MYH7</i>	c.5401G>A
<b>2</b>	2004	DCM	3827	-	MYBPC3-Mutation	Panelsequenzierung	<i>MYBPC3</i>	c.565G>A c.706A>G
<b>3</b>	2004	ARVC	5197	-	PKP2-Mutation	Panelsequenzierung	<i>PKP-2</i>	c.2327C>T
<b>4</b>	2004	DCM	793	-	Troponin-T2-Mutation	Panelsequenzierung	<i>TNNT2</i>	c.286 G>A
<b>5</b>	2006	DCM	1463	-	Long-QT-Syndrome	Klinische Untersuchung		
<b>6</b>	2014	NCM	1384	-	TPM1-Mutation	Panelsequenzierung	<i>TPM 1</i>	c.272G>T



7	2018	DCM	331	-	TPM1-Mutation	Panelsequenzierung	<i>TPM1</i>	c.688G>A
---	------	-----	-----	---	---------------	--------------------	-------------	----------

Tabelle 7: Patienten mit einer infektiösen bzw. potentiellen Myokarditis als Grunderkrankung, die zu einer HTx führte

Patient	Geburtsjahr	Form der CM	Alter bei HTx in Tagen (d)	Tod nach HTx in Tagen (d)	Wegweisendes diagnostisches Tool	Virus
1	1980	DCM	4941	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Parvo B19</i>
2	1985	DCM	5410	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Parvo B19</i>
3	1993	DCM	514	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Coxsackie Typ B</i>
4	1995	DCM	3144	-	Explantat	<i>Parvo B19</i>
5	1999	DCM	154	-	Maternaler Blutnachweiss	<i>Parvo B19</i>
6	2000	DCM	590	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Parvo B19</i>
7	2002	DCM	559	-	Explantat	<i>HHV 6</i>
8	2007	NCM	1321	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Parvo B19</i>
9	2007	DCM	4280	-	Herzmuskelbiopsie	<i>HHV 7</i>
10	2011	DCM	213	-	Herzmuskelbiopsie	<i>HHV 6</i>
11	2012	DCM	430	-	Herzmuskelbiopsie	<i>HHV 6</i>
12	2013	DCM	441	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Coxsackie type B</i>
13	2013	DCM	195	-	Herzmuskelbiopsie	<i>Coxsackie type B</i>

<b>14</b>	2015	DCM	1336	-	Herzmuskelbiopsie	<i>HHV 6</i>
<b>15</b>	2017	DCM	275	-	Maternaler Blutnachweis	<i>Coxsackie type B</i>

potentielle Myokarditis

<b>16</b>	1993	DCM	6087	-	Patienten Historie	
<b>17</b>	1995	DCM	753	-	Herzmuskelbiopsie	
<b>18</b>	2004	DCM	4706	-	Herzmuskelbiopsie	
<b>19</b>	2008	DCM	5762	-	Herzmuskelbiopsie	

#### 4.4 Vergleichende Analyse zwischen kardial und systemisch bedingten CM

##### 4.4.1 Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit bei kardial und systemisch bedingten CM

Eine etwas genauere Untersuchung der beiden Gruppen bzgl. ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit wurde im Folgenden durchgeführt. Zu den kardial bedingten CM wurde die Gruppe der infektiösen Ursachen mit 19 Patienten (16,3 %) und die Gruppe der kardial bedingten genetischen Erkrankungen gezählt, sieben Patienten (7,14 %). Die Gruppe der extrakardialen, systemischen Ursachen zählt insgesamt zwölf Patienten, wobei die Patienten, die eine CM auf Grund einer onkologischen Grunderkrankung bekamen, ausgeschlossen wurde.

Es zeigt sich im Bereich der Mortalität, dass von den 26 Patienten aus der kardial bedingten Ursachengruppe keiner verstorben ist, aus der Gruppe der extrakardialen Ursache sind vier Patienten im Verlauf verstorben.

Tabelle 8: Überlebenswahrscheinlichkeit kardial vs. systemisch bedingter CM

Ursache der CM	lebend	verstorben
rein kardial bedingte Ursache CM	26	0
systemische Grunderkrankung	8	4

Ein  $X^2$  sollte an dieser Stelle nicht angewendet werden, da für diesen Test mindestens vier Beobachtungen vorausgesetzt sind. Eine Alternative bietet der exakte Fisher-Test. Dieser liefert aber aufgrund der null Verstorbenen in der rein kardial bedingten Gruppe ein Odds-Ratio von unendlich mit einem 95%-Unsicherheitsintervall von  $[1,69; \text{Inf}]$  und einem p-Wert von 0,007. Etwas aussagekräftigere Ergebnisse können mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells erstellt werden. Dabei fügt man wie auch im vorherigen Abschnitt der Gruppe der rein kardial bedingten CM eine verstorbene Person hinzu. Damit ergibt sich für die Gruppe rein kardial bedingter CM eine Sterbewahrscheinlichkeit von 0,04 (95%-Unsicherheitsintervall:  $[0,01; 0,23]$ ) sowie für die Gruppe systemischer Grunderkrankungen ein Odds-Ratio von 12,5 (95%-Unsicherheitsintervall:  $[1,21; 128,66]$ ) und einen p-Wert von 0,034. Das heißt, dass für die Gruppe der systemischen Grunderkrankung ein erhöhtes Sterberisiko bestätigt werden kann.

#### 4.4.2 Vergleich des kognitiven bzw. neurologischen Outcomes bei kardial und systemisch bedingten CM

Eine etwas genauere Untersuchung der beiden Gruppen bzgl. ihrer neurologischen bzw. kognitiven Outcomes wurde im Folgenden durchgeführt. Dabei wurde ein kognitives Defizit festgestellt, wenn die Kinder auf eine Schule für Schwerbehinderte gingen oder wenn in einem neuropsychologischen Test durch das ärztliche Fachpersonal der Kinderneurologie ein unterdurchschnittlicher Intelligenzquotient von  $< 85$  ermittelt wurde. Ein neurologisches Defizit zeigte sich, wenn die Patienten aufgrund der körperlichen Behinderung nicht in der Lage waren, ihren Alltag selbstbestimmt zu leben. Hierzu gehörten z. B. die Erblindung eines Patienten, aber auch Ataxien, Paresen oder Hemiparesen. Im Rahmen der Untersuchung ergab sich folgender Datensatz:

*Tabelle 9: Neurokognitives Outcome kardial vs. systemisch bedingter CM*

<b>Ursache der CM</b>	<b>kein Defizit</b>	<b>Defizit</b>
<b>rein kardial bedingte Ursache der CM</b>	25	1
<b>systemische Grunderkrankung</b>	4	8

Der exakte Fisher-Test liefert hier ein Odds-Ratio von 42,24 mit einem 95%-Unsicherheitsintervall von [4,12; 2262,38] und einem p-Wert von  $< 0,001$ . Des Weiteren wurde eine Analyse anhand eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt, die hier ohne künstliche Datenergänzung durchgeführt werden kann. Dabei ergibt sich für die Gruppe kardial bedingter CM eine Auftretenswahrscheinlichkeit für kognitive Defizite von 0,04 (95%-Unsicherheitsintervall: [0,01; 0,23]) und für die Gruppe multisystemic disease ein Odds-Ratio von 50 (95%-Unsicherheitsintervall: [4,86; 514,64]) und ein p-Wert von 0,001. Das heißt, dass für die Gruppe systemisch erkrankten Kinder mit einer CM ein signifikant erhöhtes Risiko für ein kognitives Defizit bestätigt werden kann.

## 5 Diskussion

In dieser Arbeit wurden das Langzeitüberleben nach einer HTx bei Kindern mit einer CM und die Frage, ob die zugrunde liegende Erkrankung einen Einfluss auf die Mortalität und das neurologische und kognitive outcome hat, untersucht.

Auch 30 Jahre nach HTx sind drei Viertel unserer Patienten noch am Leben, ebenso zeigt sich ein signifikant besseres Überleben, wenn die Kohorten der 2000–2019 Transplantierten mit der Kohorte 1988–1999 verglichen werden. Zudem erfolgte der Nachweis, dass neurokognitive Defizite nach einer HTX häufiger bei Patienten mit einer systemischen Erkrankung auftraten und dass es in dieser Gruppe im Vergleich zu der Gruppe der rein kardial bedingten CM insgesamt eine deutlich erhöhte Mortalität gibt. Die 30-Jahres-Überlebensrate der in unserem Zentrum transplantierten Kinder betrug 74 %. Diese Zahl ist wesentlich höher als die von der ISHLT angegebenen Überlebensraten nach 15 Jahren von 50 bis 75 % (37, 85, 92, 106) und nach 25 Jahren von 37 % (85). Diese Diskrepanz lässt sich vor allem durch die Größe des Hessischen Kinderherzzentrums erklären. In den letzten Jahren (2011–2018) wurden 28,1 % aller HTx innerhalb Deutschlands in unserem Zentrum durchgeführt, das heißt, etwa ein Drittel aller pädiatrischen HTx finden in Gießen statt. Über die Jahre 1988–2019 konnten so umfassendes Wissen und reiche Erfahrungen innerhalb des Zentrums etabliert werden (104, 113).

Bei den gepoolten Daten der ISLHT werden auch sogenannte low-volume-Zentren miteinbezogen, die aufgrund der geringeren Expertise die Gesamtmortalität negativ beeinflussen können (62). Diese Interpretation wird außerdem durch die signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Kinder unterstützt, die innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte transplantiert wurden ( $p < 0,01$ ). Diese deutliche Verbesserung ist aus unserer Sicht auf eine Lernkurve innerhalb des Zentrums zurückzuführen. Dazu kommt neben dem Fortschritt des Intensivpflegemanagements und der immunsuppressiven Therapie auch eine hochkomplexe ambulante Nachsorge in unserer Spezialsprechstunde für herztransplantierte Kinder. Wie in Abb. 10 zu sehen ist, zeigen die beiden Kohorten 2000–2009 vs. 2010–2019 einen leichten Knick zu Ungunsten der späteren Kohorte. Dieser Knick spiegelt sich in der Gesamtkohorte wieder, jedoch nicht in der Gruppe der DCM. Unserer Einschätzung zufolge ist dieses Phänomen durch das immer komplexer werdende perioperative Management erklärbar. So hat über die Jahre der Anteil der Kinder, die mittels ECLS zur Transplantation

„gebridgt“ wurden, deutlich zugenommen. Daraus resultiert, dass die Kinder insgesamt „kränker“ transplantiert werden, dies spiegelt sich negativ im Outcome wieder. Auch werden die Patienten insgesamt immer älter, was sich negativ auf das Langzeitüberleben auswirken kann (62, 86, 87).

Während die Inzidenz der Kinder mit einer DCM sich nur unwesentlich von der Inzidenz der Kinder mit einer HCM bzw. HOCM unterscheidet (57), zeigt sich in unserer Kohorte deutlich mehr Patienten mit einer DCM. Insgesamt wurden 2,5-mal so viele Kinder mit einer DCM transplantiert (70 vs. 28); dies belegt auch das größere Risiko für Kinder mit einer DCM, eine terminale Herzinsuffizienz zu erleiden und sich somit einer Transplantation unterziehen zu müssen. Die Überlebensrate der Patienten mit einer DCM unterscheidet sich dabei nicht von der Gesamtkohorte. Auch der Anteil der Patienten mit einer RCM oder NCM ist in der Kohorte der transplantierten, im Vergleich zur Häufigkeit des Auftretens dieser Erkrankung, überrepräsentiert. Zum einen sind die Kinder mit RCM oder NCM bei Kontakt mit einem kinder-kardiologischen Zentrum oftmals schon schwer bis terminal herzinsuffizient, zum anderen zeigen die Daten auch, dass für diese Kohorte kein langfristiger anderer Therapieansatz angeboten werden kann. Eine Herztransplantation ist für diese Gruppe oftmals das einzige Therapiekonzept.

In der internistischen Kardiologie und der verbundenen Transplantationsmedizin wurden irreversible Lungen- oder Nierenerkrankungen, koexistierende Neoplasien, der insulinabhängige Diabetes mellitus mit Endorganschäden, aktive peptische Ulkus Krankheit oder Divertikulose sowie Leber- oder Systemerkrankungen als Kontraindikation festgelegt. Auch die Compliance des Patienten stellt möglicherweise eine Kontraindikation dar (4, 14, 16, 66). Die ISHLT führte eine multivariable Analyse durch, um kategoriale Faktoren mit einem erhöhten Risiko einer einjährigen Mortalität für Patienten mit CM zu bewerten, und stellte fest, dass die künstliche Beatmung oder Dialyse zum Zeitpunkt der Transplantation, andere HTX-Indikationen als die DCM und eine kleine Anzahl von Patienten, die in einem Zentrum transplantiert wurden, negative Prädiktoren waren.

Im Gegensatz zur internistischen Medizin ist eine Untersuchung auf Komorbiditäten im pädiatrischen Bereich deutlich komplizierter, zum einen befinden sich die Kinder noch in der körperlichen und geistigen Entwicklung. Es ist also schwerer vorherzusagen, ob eine normale Entwicklung möglich ist, ob eine Behinderung auf eine Transplantation und den ggf. prolongierten intensivmedizinischen Aufenthalt zurückzuführen ist oder ob es sich um ein Symptom einer übergeordneten Erkrankung handelt. Mit dieser Studie soll insbesondere ein

Leitfaden für die Diagnostik übergeordneter Erkrankungen aufgezeigt werden, die zu einer CM führen können, um so Komorbiditäten aufzudecken. Eine Kontraindikation für eine Transplantation ist eine solche Komorbidität allerdings nicht. In der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler von 2019 werden in Anlehnung an die Erwachsenenkardiologie folgende Kontraindikationen für eine HTx aufgezeigt (52): zum einen nicht kurativ behandelbare maligne Erkrankungen. Nach erfolgreicher onkologischer Behandlung ist eine HTx möglich, wenn ein Onkologe eine positive Langzeitprognose abgibt. Diese Politik wird auch in unserem Zentrum vertreten, so sind in unserer Kohorte drei Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung transplantiert worden sind. Diese Patienten sind zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch am Leben. Eine weitere Kontraindikation stellen aggravierende Infektionserkrankungen unter immunsuppressiver Therapie dar. Des Weiteren schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe, wie eine fixierte pulmonale Hypertonie, irreversibles Multiorganversagen, progressive systemische Erkrankungen mit hoher Frühmortalität sowie irreversible Hirnschäden. Es gibt zudem im pädiatrischen Bereich operative technische Voraussetzungen, die eine erfolgreiche Transplantation aus chirurgischer Sicht praktisch unmöglich machen. Des Weiteren sind auch eine fehlende Compliance bzw. Mitarbeit des Empfängers oder der Eltern eine Kontraindikation. Gerade beim heranwachsenden Kind mit einer unklaren Grunderkrankung, die noch nicht klassifiziert werden konnte, ist eine genaue Diagnose und eine Einschätzung des langfristigen Verlaufes schwierig und z. B. im Falle einer Mitochondriopathie in der Regel gar nicht erst möglich, da es derzeit keine ausreichende Studienlage gibt. Daher würde in unserem Zentrum eine Mitochondriopathie beispielsweise nicht als eine absolute Kontraindikation ansehen.

Es erfolgte ein Vergleich der Befunde der Patienten mit einer rein kardialen Ursache der CM, also z.B. Patienten mit einer Myokarditis oder einem Troponin-Defekt, mit denen, die an einer systemischen Erkrankung wie z.B. einer Mitochondriopathie litten. Diese Differenzierung erscheint sinnvoll, da in der letztgenannten Gruppe die Mortalität und das neurologische und kognitive outcome signifikant unterschiedlich waren. Eine Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko ist wesentlich, da sie es erlaubt, mögliche Komplikationen frühzeitig vorherzusehen, abzufangen und zu behandeln. Ein Beispiel einer typischen Komplikation bei einer systemischen Erkrankung ist die Neutropenie beim Barth-Syndrom; diese muss vor einer Transplantation bekannt sein, um eine adäquate immunsuppressive Therapie zu gewährleisten. Darüber hinaus könnte aber eine Diagnose

einer progressiven Grunderkrankung bei der Entscheidung helfen, ob ein Kind für eine HTx gelistet werden sollte oder nicht (12). Die Diagnose einer systemischen und bzw. oder progressiven Grunderkrankung bedeutet aber nicht den prinzipiellen Ausschluss von der Transplantationsliste. Dies wird am Beispiel von Probanden mit Barth-Syndrom und langsam fortschreitenden Formen der Gliedergürtel-Muskeldystrophie in unserer Kohorte veranschaulicht – Erkrankungen, bei denen eine erfolgreiche Behandlung der frühen und schweren Herzinsuffizienz durch HTx nachweislich das Überleben über viele Jahre hinweg verlängert hat (42).

Ein Fünftel unserer Patienten wurde im ersten Lebensjahr transplantiert, was darauf hindeutet, dass sie von einer rasch fortschreitenden Form der CM betroffen waren. Die Diagnose einer systemischen Erkrankung bei jungen Probanden ist schwierig, da andere Organe erst später betroffen sein können und weil die für eine Grunderkrankung wie Muskelhypotonie oder Laktatazidose charakteristischen Symptome unspezifisch sind und sich mit Merkmalen der terminalen Herzinsuffizienz überschneiden können. Darüber hinaus ist die Differentialdiagnose von systemischen und potentiell progressiven Erkrankungen, die ebenfalls CM verursachen, breit gefächert (5).

Einen großen Anteil an unserer Kohorte nehmen die Patienten mit einer Myokarditis ein. Damit ist die Myokarditis in unserer Kohorte die häufigste Ursache der terminalen Herzinsuffizienz. Abweichend von anderen Studien, welche die Myokarditis für eine erhöhte Posttransplantationsmortalität verantwortlich machen (48, 77), zeigte sich in unserer Gruppe keinen Hinweis auf eine erhöhte Mortalität (keine Patienten verstorben). Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass in unserer Kohorte eine definitive Diagnose der Myokarditis nur dann akzeptiert wurde, wenn die Dallas-Kriterien erfüllt waren und ein spezifischer pathogener Erreger im Myokard nachgewiesen werden konnte. Dies unterscheidet unser Kollektiv klar von den Studien anderer Zentren, die eine Myokarditis auch ohne Keimnachweis in der Biopsie diagnostizierten.

Etwa 1300 nukleäre und 37 mitochondriale Gene sind an der Aufrechterhaltung und der Regulierung der mitochondrialen Funktion beteiligt. Craven et al. konnten zeigen, dass es in mehr als 250 genetisch determinierten Mutationen zu einer Erkrankung kommt (18). Mit insgesamt sechs mitochondrialen Erkrankungen stellt diese Gruppe die Hauptursache der systemisch bedingten CM dar. Da es für diese Erkrankungen keine kausale Therapie gibt, gilt es hier, eine Symptomkontrolle zu erreichen und den Patienten so ein möglichst beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.



Die größte Herausforderung ist das Verständnis der klinischen Variationen eines Krankheitsbildes. Ein gutes Beispiel ist die hereditäre Optikusneuropathie, eine mütterlich vererbte Form der Blindheit, die retinale Ganglienzellen befällt. Mehr als 90 % der Patienten haben eine von drei oft homoplasmatischen, pathogenen mtDNA-Mutationen (m.3460G>A, m.11778G>A oder m.14484T>C). Die kausale Mutation ist bei allen Familienmitgliedern vorhanden, aber nur 50 % der Männer und 10 % der Frauen entwickeln den subakuten Sehverlust (18).

Während bei einigen Patienten mit einer mitochondrialen CM eine Kombination von Symptomen ein charakteristisches Syndrom bildet (z. B. zyklische oder intermittierende Neutropenie, Muskelschwäche, Wachstumsverzögerung, 3-Methylglutaconsäureazidurie und CM beim Barth-Syndrom), erschweren bei vielen anderen Patienten die Beteiligung nur eines Organs, unspezifische Merkmale einer Multiorganaffektion und eine ausgeprägte genetische Variabilität die Diagnose (5). Daher scheint es möglich, dass die mitochondriale Dysfunktion eine noch immer unterdiagnostizierte Ursache der CM-bedingten terminalen Herzinsuffizienz ist.

In unserer Kohorte wurden zwei nicht verwandte Patienten mit einer GTPBP3-Mutation beschrieben. Diese Mutation konnte erst nach der Transplantation mittels WES detektiert werden. Zum Zeitpunkt der Studie ist die neurokognitive Entwicklung der beiden Patienten als positiv zu beschreiben, und ihr klinischer Status ist seit vier bzw. fünf Jahren trotz einer Laktatazidose, einer nicht fortschreitenden Muskelschwäche auf einem erfreulich guten Niveau stabil. Aktuell gibt es nur eine Studie mit insgesamt elf Patienten mit Mutationen im GTPBP3-Gen. Diese Studie steht in einem klaren Kontrast zu unseren Beobachtungen. Sie deutet auf einen ziemlich schwerwiegenden Krankheitsverlauf mit frühen Symptomen wie z.B. einer Entwicklungsverzögerung, einer muskulären Hypotonie, einer Fatigue aber auch epileptische Anfälle und eine Sehbehinderung bei den Patienten hin. Diese Sachverhalte verdeutlichen nochmals das ethische Dilemma, das sich aus der Diagnose einer seltenen genetischen Erkrankung ergibt, insbesondere wenn inkonsistente Beobachtungen bzgl. des natürlichen Verlaufes vorliegen (51). Ethisch wäre es eine schwerwiegende Entscheidung gewesen, wenn die Befunde der GTPBP3-Mutation vor einer möglichen Transplantation bekannt gewesen wären. Die Frage, ob es unter diesen Umständen zu einer Listung für eine mögliche Transplantation gekommen wäre, bleibt letztendlich unbeantwortet und muss bei jedem Patienten individuell in einem multiprofessionellen Team entschieden

werden. Auch ist es denkbar, dass verschiedene Zentren sich in diesem Falle unterschiedlich festgelegt hätten (12).

Im Laufe der Jahre hat sich am Hessischen Kinderherzzentrum ein ausgefeiltes diagnostisches ‚Work-up‘ etabliert. Es wird wie in Abb. 13 dargestellt seit 2016 angewendet. Mittels dieses hoch differenzierten Workflows konnten wir eine Detektionsrate einer übergeordneten Erkrankung von 67% erreichen. Insbesondere durch den Einsatz genetischer Methoden, wie dem NGS, wurde die Erkennung herzspezifischer und systemischer Erkrankungen deutlich erleichtert (88). Die DCM und NCM werden zusammengefasst betrachtet, weil die NCM oftmals echokardiographisch in einem späten Stadium wie eine DCM imponieren kann. Während die kommerziell erhältlichen Genpanels gut geeignet sind, kardiospezifische Gendefekte, z. B. sarkomerische Defekte, zu entschlüsseln, hat sich die WES-Analyse als Methode der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf systemische Erkrankungen etabliert.

Zu Anfang jeder Abklärung steht neben der gründlichen körperlichen eine laborchemische Untersuchung inklusive der kardialen Marker BNP und TnI. Des Weiteren umfasst die Abklärung ein kardiales MRT sowie nach Möglichkeit in der gleichen Sitzung die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung. Dabei hat sich im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung eine myokardiale Biopsie etabliert, auch wenn sie bei der RCM und der HCM fakultativ ist, wird sie in unserer Klinik regelhaft durchgeführt. Sollte sich in der Biopsie eine entzündliche Komponente zeigen und ein viraler Nachweis gelingen, ist die Diagnose der infektiösen DCM zu stellen. Diese kann auch ohne einen klaren viralen Nachweis mit Hilfe der Dallas-Kriterien erfolgen (2). Zeigt sich in der Biopsie kein Hinweis auf eine infektiöse Genese der Erkrankung, schließt sich bei Verdacht auf eine systemische Erkrankung eine Haut- und Muskelbiopsie an. Sollte sich kein Hinweis auf eine systemische Erkrankung ergeben, folgt in der weiteren Diagnostik eine Paneldiagnostik mittels NGS, wie in Punkt 1.2.5.1 beschrieben. Im Falle der RCM und der HCM empfiehlt sich bei Verdacht auf eine rein kardiale Ursache der Erkrankung eine direkte Abklärung mittels WES, wie in Punkt 1.2.5.2 erläutert. Sollte sich ein Hinweis auf eine systemische Erkrankung zeigen, erfolgt auch hier eine Haut- und Muskelbiopsie und im Anschluss eine gezielte genetische Untersuchung mittels NGS. Bei negativer NGS wird eine WES durchgeführt. Nur wenn diese Untersuchungen negativ ausfallen, ist die Diagnose einer idiopathischen CM stellen. Durch den Einsatz dieses klar strukturierten Arbeitsablaufs erreichte das Zentrum sehr gute Werte in der Diagnosefindung der übergeordneten Erkrankung von 67 % im Zeitraum 2016–2019.

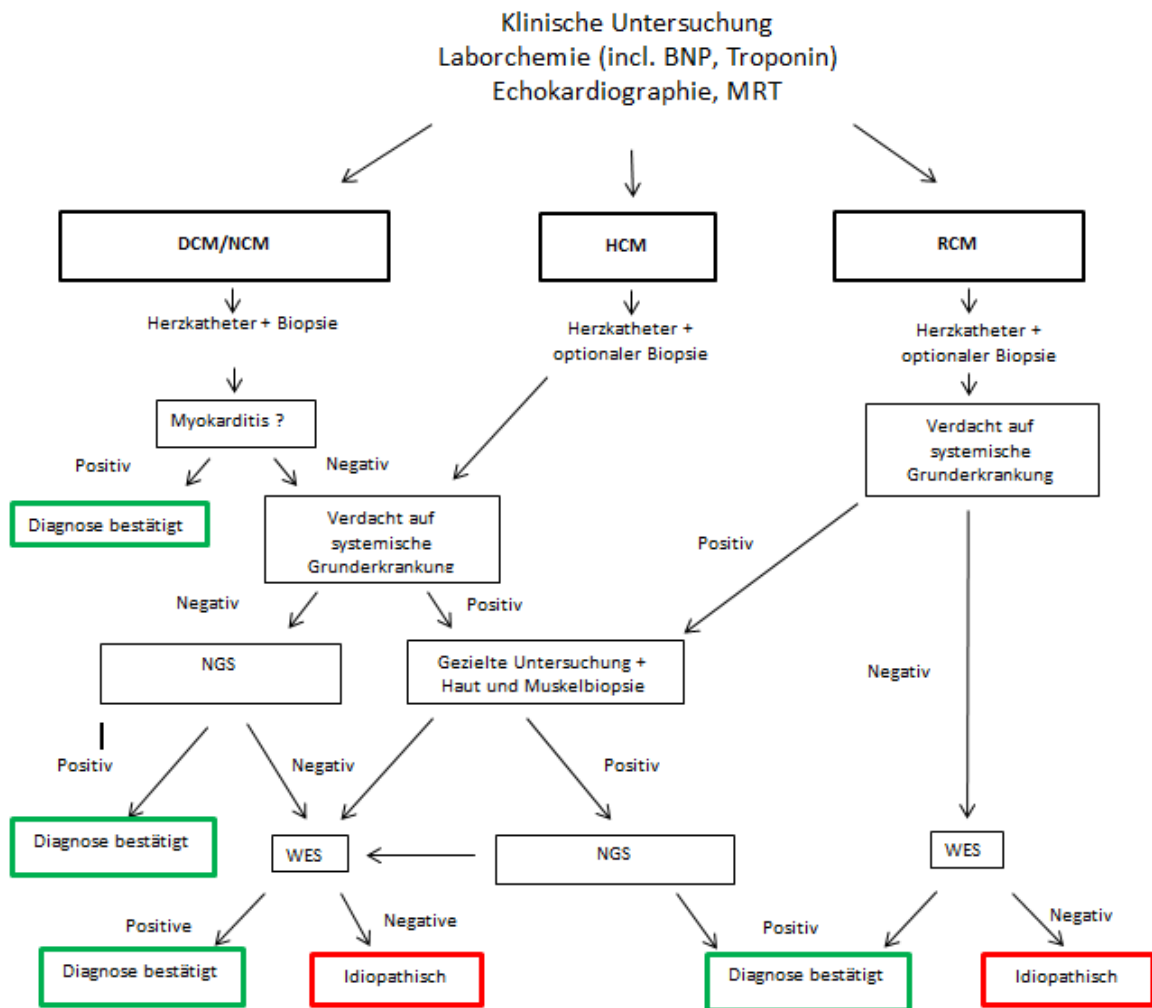


Abbildung 13: Workflow des Hessischen Kinderherzzentrums zur Abklärung einer CM und der zugrunde liegenden Erkrankung.

Die Bemühungen der Detektion einer übergeordneten Erkrankung dürfen allerdings nicht mit der Transplantation beendet werden. Oftmals zeigen sich spezifische Symptome erst mit fortschreitendem Alter. Patienten, die deutlich vor 2016 transplantiert wurden, sollte bei erneutem Verdacht auf eine übergeordnete Erkrankung eine nochmalige genetische Abklärung angeboten werden, insbesondere unter dem Aspekt des rasant zunehmenden Wissens und der immer breiter aufgestellten Paneldiagnostik. Unser diagnostischer Algorithmus wurde bereits in Abb. 13 dargestellt.

Diese Arbeit ist eine deskriptive, monozentrische sowie retrospektive Studie an herztransplantierten Kindern. Da es sich um eine retrospektive Datenerfassung mit mehreren Datenspeichersystemen (KAOS, KAOS-KIK, KIS Data, Meona) handelt, ist ein Fehlen

vereinzelter Daten unvermeidlich, insbesondere angesichts des langen Beobachtungszeitraumes von 30 Jahren.

Die Arbeit weist einige methodische Schwächen und Limitierungen auf, die es bei der Interpretation der Daten zu berücksichtigen gilt. Zwar verfügt das Hessische Kinderherzzentrum über eine der größten pädiatrischen Herztransplantationsambulanzen Deutschlands, jedoch ist ein N von 98 Patienten, die aufgrund einer CM transplantiert wurden, statistisch niedrig, insbesondere nach der Aufteilung in die drei verschiedenen Transplantationszeiträume bzw. in die Gruppe der rein kardial und der systemisch erkrankten Patienten. Diese kleinen Zahlen fielen bei der statistischen Auswertung stellenweise deutlich ins Gewicht. Durch unser relativ kleines Patientenkollektiv ist es möglich, dass die statistischen Variablen unerkannt blieben oder aber die Bedeutung anderer Risikofaktoren überschätzt wurde. Eine Untersuchung der Patienten erfolgte unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Transplantation und über die Jahre änderten sich sowohl die diagnostischen Methoden als auch der diagnostische Aufwand erheblich. Wie bereits erwähnt, erfolgte bei Patienten in der ersten Kohorte keine tiefere molekulare pathologische diagnostische Abklärung der Ätiopathogenese.

Valide Daten unserer Patienten zum Entwicklungsstand, insbesondere des neurokognitiven Status vor der Transplantation, lagen nicht vor. Eine weitere Einschränkung der Studie ist, dass sie monozentrisch ist. Es bleibt dementsprechend unklar ob, unsere Ergebnisse unmittelbar auf andere Zentren übertragbar sind, vor allem da es zwischen den verschiedenen Zentren kein einheitliches diagnostisches Work-up vor und auch nach einer Transplantation gibt, deren Ursache eine CM war. Es ist gut möglich, dass die Anzahl der Krankheitsgruppen und der einzelnen ursächlichen genetischen Defekte sowie die Anzahl der Patienten mit einer definitiven Diagnose unterschiedlich sind, wenn eine größere Population prospektiv in einer multizentrischen Studie mit einem einheitlichen Studienprotokoll und unter Anwendung der neuesten diagnostischen Instrumente untersucht wird. Daher wäre ein deutschlandweites Register mit einem einheitlich definierten diagnostischen Workflow wünschenswert.

Trotz der genannten Einschränkungen hat die aktuelle Studie bedeutsame Erkenntnisse erbracht: Zum einen ist die Langzeitüberlebensrate in unserem Patientenkollektiv deutlich höher und die Überlebensrate von Kindern mit einer CM ist deutlich besser als in der Literatur beschrieben. Transplantationszentren mit einem hohen diagnostischen und personellen Aufwand könnten daher zu einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten führen

als dies in Zentren mit einem geringeren Anteil an Transplantationen pro Jahr möglich ist. Dies wirft die politische Frage nach einer Konzentrierung bzw. Zentralisierung der pädiatrischen Herztransplantationen auf.

Der Nachweis, dass die Mortalität und das neurologische und kognitive outcome bei Patienten mit einer systemischen Erkrankung signifikant schlechter sind, wurde erbracht. Eine ausgefeilte diagnostische Aufarbeitung erlaubt es, Risikopatienten zu identifizieren, und hilft so, einem möglichen frühzeitigen Organverlust entgegenzuwirken. Daher erscheint eine sorgfältige ätiopathologische Aufarbeitung vor einer Transplantation unabdingbar, um die Risikostratifizierung und die personalisierte medizinische Betreuung zu ermöglichen. Auch für Familien mit Kindern, die an einer Grunderkrankung leiden, die zu einer CM führt, ist diese Aufarbeitung wesentlich, insbesondere um etwaige Familienangehörige zu screenen oder um eine genetische Beratung bei bestehendem weiteren Kinderwunsch vollziehen zu können.

## 6 Zusammenfassung (deutsch und englisch)

**Einleitung:** Studien zur Beurteilung des Langzeitergebnisses nach HTx auf dem Boden einer Kardiomyopathie (CM) im pädiatrischen Altersbereich sind selten. Ziel dieser Studie war es, die Überlebensrate von Kindern mit CM nach HTx zu bestimmen und zu analysieren, wie die Ätiologie das neurologische und kognitive outcome sowie die Mortalität beeinflusst.

**Methoden:** Die Analyse der medizinischen Datenbank der transplantierten Kinder des Hessischen Kinderherzzentrums, erfolgte retrospektiv zwischen Juni 1988 und Oktober 2019. Dabei wurden seit 1988 236 Herztransplantationen durchgeführt inklusive neun Retransplantationen.

**Ergebnisse:** 98 von 227 Patienten (43,2 %) wurden wegen einer CM transplantiert. Die Überlebensrate betrug 93 % nach einem, 84 % nach 10 und 75 % nach 30 Jahren. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Kindern, die von 2000 bis 2009 und von 2010 bis 2019 transplantiert wurden, signifikant höher als bei denjenigen, die zwischen 1988 und 1999 ein neues Herz erhielten ( $p < 0,01$ ). Insgesamt konnte die Ätiologie der CM bei 37 Probanden (37,7 %) eindeutig identifiziert werden. Diese Rate stieg durch eine umfassende diagnostische Aufarbeitung seit 2016 von initial 0% auf bis zu 66,6 % (12/19). Die Überlebensrate war niedriger ( $p < 0,05$ ) und neurokognitive Defizite traten bei Kindern mit systemischen Erkrankungen häufiger auf ( $p = 0,001$ ) als bei Patienten mit kardialspezifischen Erkrankungen.

**Schlussfolgerung:** Diese Daten weisen darauf hin, dass die Langzeitüberlebensrate von Kindern mit CM nach HTx in ‚high volume‘-Zentren hoch ist. Die Ergebnisse deuten auch darauf hin, dass eine umfassende diagnostische Aufarbeitung es erlaubt, den Basisdefekt bei der Mehrzahl der Patienten mit CM nach HTx zu diagnostizieren. Die Ätiologie der CM scheint das neurologische und kognitive outcome sowie die Mortalität bei Kindern, die eine HTx benötigen, zu beeinflussen.

**Introduction:** Studies assessing the long-term outcome after HTX due to cardiomyopathy (CM) in the paediatric age range are rare. The aims of this study were to determine the survival rate of children with CM undergoing HTX and to analyse how aetiology influenced morbidity and mortality.

**Methods:** We retrospectively analysed the medical records of children, who were transplanted in our centre between June 1988 and October 2019. 236 heart transplantations were performed since 1988 (9 re-transplants).

**Results:** 98 of 227 patients (43.2%) were transplanted because of CM. Survival rates were 93% after 1, 84% after 10 and 75% after 30 years. Probability of survival was significantly higher for children transplanted from 2000 to 2009 and from 2010 to 2019 compared to those receiving a new heart between 1988 and 1999 ( $p < 0.01$ ). Overall, the aetiology of CM could be clearly identified in 37 subjects (37.7 %). This rate increased up to 66.6 % (12/19) by applying a comprehensive diagnostic workup since 2016. The survival rate was lower ( $p < 0.05$ ) and neurocognitive deficits were more frequent ( $p = 0.001$ ) in subjects with systemic diseases than in individuals with cardiac-specific conditions.

**Conclusion:** These data indicate that the long-term survival rate of children with CM after HTX in high-volume centers is high. The findings also suggest that a comprehensive diagnostic workup allows unraveling the basic defect in the majority of patients with CM undergoing HTX. Aetiology of CM seems to affect morbidity and mortality in subjects necessitating HTX.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AZ	Aktenzeichen
ACTC	Alpha-Actin-C-Gen
ACE	Angiotensin-Converting Enzym
ALCAPA	Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery
ATG	Anti-Thymocytoglobulin
N	Anzahl der Patienten
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BAG 3	BAG family molecular chaperone regulator 3
BIVAD	biventrikuläres Assistdevice
BNP	Brain-Natriuretic Peptide
CI	Confidence-Intervall
CSA	Cyclosporin A
CMV	Cytomegalievirus
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLS	Extracorporeal-Life-Support-System
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
FKRP	Fukutin-related Protein
HTx	Herztransplantation
HU	High-Urgent
HHV 6	Humanes Herpes-Virus 6
HHV 7	Humanes Herpes-Virus 7
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
ICD	implantierbarer Defibrillator
Ross-Score	Insuffizienz-Score bei Kindern
IL-2	Interleukin-2-Rezeptor
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
CM	Kardiomyopathie
LMNA	Laminin-A/C-Gen
LVAD	linksventrikuläres Assistdevice
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MMF	Mycopenolatmofetil
MYPBPC3	Myosin-binding Protein 3
NYHA	New-York-Heart-Association
NGS	Next-Generation-Sequenzierung
NCM	Non-Compaction-Kardiomyopathie
PCR	Polymerasekettenreaktion
PTLD	Post-Transplantation-Lymphatic-Disease
RVAD	rechtsventrikuläres Assistdevice



RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RCM	restriktive Kardiomyopathie
MYH7	schwere Myosinkette 7
SD	Standardabweichung
Z-Score	Standard-Deviation-Score
SNS	sympathisches Nervensystem
TAZ	Tafazzin
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
TPM1	Tropomyosin 1
TNI	Troponin-I-Wert
TNNT2	Troponin-T2-Gen
PTPN11	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WES	Whole-Exome-Sequencing

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der primären Kardiomyopathien modifiziert nach (1).....	1-2
Abbildung 2: Algorithmus zur pädiatrischen Herzinsuffizienztherapie in Gießen	13
Abbildung 3: Epidemiologische Daten zur Herztransplantation (57, 58)	15
Abbildung 4: Anzahl der Herztransplantationen bei Kindern im Alter von 0 bis 15 Jahren zwischen 2011 und 2018 in Deutschland (blau) sowie in Gießen (rot).	16
Abbildung 5: Verstorbene Patienten auf der Herz-Warteliste Altersgruppe 0-15 Jahre, in Deutschland 2010-2019 Prozentualer Anteil und Anzahl	16
Abbildung 6: A) biatriale Technik nach Lower und Shunway, B) bicavale Technik nach Dreyfuss (65, 66).	18
Abbildung 7: Langzeitüberleben nach Herztransplantation – links: Überleben nach Transplantationszeitraum; rechts: Mortalität: pädiatrisch vs. adult)(85, 86)	19
Abbildung 8: Induktionstherapie nach Rossano (57, 60). <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	0
Abbildung 9: Langzeitimmunsuppression nach Rossano et al. (57, 60)..... <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>	1
Abbildung 10: Langzeitüberleben nach Herztransplantation: Kaplan-Mayer-Kurve aller 98 transplantierten Kinder mit einer CM während der verschiedenen Transplantationsepisoden (1988–1999 rote Linie, 2000–2009 grüne Linie, 2010–2019 blaue Linie, graue Linie Gesamtüberleben der Kohorte über die Zeit).....	28
Abbildung 11: Langzeitüberleben nach Herztransplantation: Kaplan-Mayer-Kurve der transplantierten Kinder mit einer DCM während der verschiedenen Transplantationsepisoden (1988–1999 rote Linie, 2000–2009 grüne Linie, 2010–2019 blaue Linie, graue Linie Gesamtüberleben der Kohorte über die Zeit).....	29
Abbildung 12: Entwicklung der diagnostischen Tools über die Zeit. Blauer Balken = 2000–2005, roter Balken = 2006–2011, grüner Balken = 2012–2014, schwarzer Balken = 2015–2019.....	32
Abbildung 13: Workflow des hessischen Kinderherzzentrum zur Abklärung einer Kardiomyopathie und der zugrunde liegenden Erkrankung.	47

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Paneldiagnostik bei Verdacht auf genetisch bedingter CM, abgeändert nach Anforderungsformular Medizinisch Genetisches Zentrum München. ....	9
Tabelle 2: Klassifikation des Schweregrades der Herzinsuffizienz bei Säuglingen und Kindern nach (modifizierter Ross-Score) 85.....	12
Tabelle 3: Demographische Daten .....	27
Tabelle 4: Entwicklung der Detektion der übergeordneten Erkrankungen bei CM.....	33
Tabelle 5: Patienten mit einer systemischen Grunderkrankung, die zu einer HTx führte .....	35
Tabelle 6: Patienten mit einer kardial-genetischen Grunderkrankung, die zu einer HTx führte	36
Tabelle 7: Patienten mit einer infektiösen bzw. potentiellen Myokarditis als Grunderkrankung, die zu einer HTx führte .....	37
Tabelle 8: Überlebenswahrscheinlichkeit kardial vs. systemisch bedingter CM.....	39
Tabelle 9: Neurokognitives Outcome kardial vs. systemisch bedingter CM.....	<b>Fehler!</b>

**Textmarke nicht definiert.0**

## 10 Literaturverzeichnis

1. Aranda Jr JM, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest*. 2000;118(6):1792-800.
2. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Human pathology*. 1987;18(6):619-24.
3. Association NYH. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis: Little, Brown; 1964.
4. Baldwin JC, Anderson JL, Boucek MM, Bristow MR, Jennings B, Ritsch Jr M, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 2: Donor guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(1):15-20.
5. Bates MG, Bourke JP, Giordano C, d'Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *European heart journal*. 2012;33(24):3023-33.
6. Bauer A, Khalil M, Schmidt D, Recla S, Bauer J, Esmaeili A, et al. Transcatheter left atrial decompression in patients with dilated cardiomyopathy: bridging to cardiac transplantation or recovery. *Cardiology in the Young*. 2019;29(3):355-62.
7. Bauer J, Thul J, Krämer U, Hagel K, Akintürk H, Valeske K, et al. Heart transplantation in children and infants: Short-term outcome and long-term follow-up. *Pediatric transplantation*. 2001;5(6):457-62.
8. Biskup S, Gasser T. Genetic testing in neurological diseases. *Journal of neurology*. 2012;259(6):1249-54.
9. Botto L. Left ventricular non-compaction: Orphanet encyclopedia. 2004.
10. Bürkner P. Bayesian Regression Models using Stan. R package version. 2017;1(0).
11. Campbell C. Detection of Causative Variants Using Multigene Panels in a Pediatric Population with Epilepsy: University of Cincinnati; 2015.
12. Char DS, Lázaro-Muñoz G, Barnes A, Magnus D, Deem MJ, Lantos JD. Genomic contraindications for heart transplantation. *Pediatrics*. 2017;139(4):e20163471.
13. Chinnock RE, Freier MC, Ashwal S, Pivonka-Jones J, Shankel T, Cutler D, et al. Developmental outcomes after pediatric heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2008;27(10):1079-84.
14. Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2002;21(11):1161-73.
15. Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084-91.
16. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation: a statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(12):3593-612.
17. Cowles RA, Berdon WE. Bland-White-Garland syndrome of anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery (ALCAPA): a historical review. *Pediatric radiology*. 2007;37(9):890-5.
18. Craven L, Alston CL, Taylor RW, Turnbull DM. Recent advances in mitochondrial disease. *Annual review of genomics and human genetics*. 2017;18:257-75.
19. Denfield SW, Webber SA. Restrictive cardiomyopathy in childhood. *Heart Failure Clinics*. 2010;6(4):445-52.
20. Dipchand AI. Current state of pediatric cardiac transplantation. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2018;7(1):31.
21. DITTRICH S, KLAASSEN S, KANDOLF R, DOENST T, SIEVERDING L. Primäre Kardiomyopathien (S2). *Leitlinien Kinder-und Jugendmedizin*: Elsevier; 2015. p. M28. 1-M. 11.
22. Downie P, Talwar S, Squire I, Davies J, Barnett D, Ng L. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clinical Science*. 1999;97(3):255-8.

23. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: an alternative to the standard technique. *The Annals of thoracic surgery*. 1991;52(5):1181-4.
24. DSO.
25. Engberding R, Stöllberger C, Ong P, Yelbuz TM, Gerecke BJ, Breithardt G. Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(12):206.
26. Farmakis D, Mantzourani M, Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. Wiley Online Library; 2018.
27. Fiorillo C, Astrea G, Savarese M, Cassandrini D, Brisca G, Trucco F, et al. MYH7-related myopathies: clinical, histopathological and imaging findings in a cohort of Italian patients. *Orphanet journal of rare diseases*. 2016;11(1):91.
28. Foo J-N, Liu J-J, Tan E-K. Whole-genome and whole-exome sequencing in neurological diseases. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(9):508-17.
29. Foo JN, Liu J, Tan E-K. Next-generation sequencing diagnostics for neurological diseases/disorders: from a clinical perspective. *Human genetics*. 2013;132(7):721-34.
30. Guimarães L, Del Val D, Rodés-Cabau J. The Atrial Flow Regulator device: expanding the field of interatrial shunting for treating heart failure patients. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;15(5):398-400.
31. Hahn L, Kligerman S. Cardiac MRI Evaluation of Myocarditis. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2019;21(11):69.
32. Hanto D, Frizzera G, Gajl-Peczalska J, Purtilo D, Klein G, Simmons R, et al., editors. The Epstein-Barr virus (EBV) in the pathogenesis of posttransplant lymphoma. *Transplantation proceedings*; 1981.
33. Ho M, Miller G, Atchison RW, Breinig MK, Dummer JS, Andiman W, et al. Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in posttransplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions: the role of primary infection. *Journal of infectious Diseases*. 1985;152(5):876-86.
34. Hoppe U, Mir T, Weil J. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz Autoren: C. Rickers (Kiel), S. Läger (Düsseldorf), G.-P. Diller (Münster), J. Janousek (Prag).
35. Howland J, Poe T, Keith Jr J. Cardiomyopathy associated with tricyclic antidepressants. *Southern Medical Journal*. 1983;76(11):1455-6.
36. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(1):63-70.
37. Huebler M, Schubert S, Lehmkuhl HB, Weng Y, Miera O, Alexi-Meskishvili V, et al. Pediatric heart transplantation: 23-year single-center experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2011;39(5):e83-e9.
38. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, Colan SD, Lu M, Pahl E, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(11):877-84.
39. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann P. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71.
40. Jhang WK, Choi J-H, Lee BH, Kim G-H, Yoo H-W. Cardiac manifestations and associations with gene mutations in patients diagnosed with RASopathies. *Pediatric cardiology*. 2016;37(8):1539-47.
41. Kampmann C, Wiethoff C, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83(6):667-72.
42. Kang S-L, Forsey J, Dudley D, Steward CG, Tsai-Goodman B. Clinical characteristics and outcomes of cardiomyopathy in Barth syndrome: the UK experience. *Pediatric cardiology*. 2016;37(1):167-76.
43. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *The American journal of cardiology*. 1968;22(6):782-90.

44. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the “Law of the Heart”. *Circulation*. 2002;106(23):2986-92.
45. Kehl H, Kiski D, Orth A, Jux C, Malec E, Januszewska K. Bedeutung von Z-Scores bei angeborenen Herzfehlern. *Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*. 2014;28(5):332-6.
46. Kindermann I, Barth C. et. all. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:779-92.
47. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639.
48. Kirk R, Naftel D, Hoffman TM, Almond C, Boyle G, Caldwell RL, et al. Outcome of pediatric patients with dilated cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009;28(12):1322-8.
49. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation*. 2008;117(22):2893.
50. Knirsch W, Mehwald P, Dittrich S, Kececioglu D. Restriktive Kardiomyopathie. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004;93(7):566-73.
51. Kopajtic R, Nicholls TJ, Rorbach J, Metodiev MD, Freisinger P, Mandel H, et al. Mutations in GTPBP3 cause a mitochondrial translation defect associated with hypertrophic cardiomyopathy, lactic acidosis, and encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;95(6):708-20.
52. Kozlik-Feldmann R, Ulrich S. Herztransplantation im Kindes-und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). 2019.
53. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(4):267-76.
54. Läer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *American heart journal*. 2002;143(5):916-22.
55. LaRosa C, Jorge Baluarte H, Meyers KE. Outcomes in pediatric solid-organ transplantation. *Pediatric transplantation*. 2011;15(2):128-41.
56. Lin CJ, Vader JM, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Romee R. Cardiomyopathy in patients after posttransplant cyclophosphamide-based hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2017;123(10):1800-9.
57. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1647-55.
58. Lohmann K, Klein C. Update on the genetics of dystonia. *Current neurology and neuroscience reports*. 2017;17(3):26.
59. Lower RR, editor *Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart*. Surg Forum; 1960.
60. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*-. 2003;100(50):2577-83.
61. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(10):951-64.
62. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report—2017; focus theme: allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(10):1037-46.
63. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2001;39(7):571-88.
64. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama*. 2002;287(10):1308-20.
65. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association scientific

- statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
66. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *The journal of heart and lung transplantation*. 2016;35(1):1-23.
  67. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014;40(1):51-60.
  68. MITRUT R, STEPAN AE, PIRICI D. Histopathological aspects of the myocardium in dilated cardiomyopathy. *Current health sciences journal*. 2018;44(3):243.
  69. Mughtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circulation research*. 2017;121(7):819-37.
  70. München M. [Available from: <https://www.mgz-muenchen.de/download.html>].
  71. Netz H, Bauer J, Kreuder J, Moosdorf R, Hehrlein F. Herztransplantation bei Kleinkindern-eine neue Option. *Klinische Pädiatrie*. 1991;203(02):72-6.
  72. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1639-46.
  73. Oechslin EN, Jost CHA, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(2):493-500.
  74. Paitazoglou C, Bergmann MW. The atrial flow regulator: current overview on technique and first experience. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2020;14:1753944720919577.
  75. Park H-Y. Hereditary dilated cardiomyopathy: recent advances in genetic diagnostics. *Korean Circulation Journal*. 2017;47(3):291-8.
  76. Pietra BA, Boucek MM. Immunosuppression for pediatric cardiac transplantation in the modern era. *Progress in pediatric cardiology*. 2000;11(2):115-29.
  77. Pietra BA, Kantor PF, Bartlett HL, Chin C, Canter CE, Larsen RL, et al. Early predictors of survival to and after heart transplantation in children with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126(9):1079-86.
  78. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *The Lancet*. 2002;359(9318):1686-9.
  79. Prinz C, Farr M, Hering D, Horstkotte D, Faber L. The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(13):209.
  80. Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, Esmaeili A, Schranz D. Pediatric heart failure therapy: why  $\beta$ 1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? *Translational pediatrics*. 2019;8(2):127.
  81. Reynolds S. Successful management of Barth syndrome: a systematic review highlighting the importance of a flexible and multidisciplinary approach. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2015;8:345.
  82. Richardson P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
  83. RODEHEFFER RJ, JACOBSEN SJ, GERSH BJ, KOTTKE TE, McCANN HA, Bailey KR, et al., editors. The incidence and prevalence of congestive heart failure in Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*; 1993: Elsevier.
  84. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatric cardiology*. 1992;13(2):72-5.
  85. Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung

- Transplantation: Twenty-first pediatric heart transplantation report—2018; focus theme: multiorgan transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(10):1184-95.
86. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(10):1185-95.
  87. Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(10):1028-41.
  88. Rupp S, Felimban M, Schänzer A, Schranz D, Marschall C, Zenker M, et al. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(3):282-9.
  89. Russo L, Webber S. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Heart*. 2005;91(9):1199-202.
  90. Sack F. Technik der Herztransplantation: Standardprozedur oder Raum für Weiterentwicklung. *Tx Med*. 2010;22:47-53.
  91. Schmaltz A. Chronic congestive heart failure in infancy and childhood: new aspects of diagnosis and treatment. *Klinische Pädiatrie*. 2015;227(01):3-9.
  92. Seddio F, Gorislavets N, Iacovoni A, Cugola D, Fontana A, Galletti L, et al. Is heart transplantation for complex congenital heart disease a good option? A 25-year single centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;43(3):605-11.
  93. Seidman J, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104(4):557-67.
  94. Sekar P, Hornberger L, Smallhorn J. A case of restrictive cardiomyopathy presenting in fetal life with an isolated pericardial effusion. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(3):369-72.
  95. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annual review of medicine*. 2010;61:233-53.
  96. SEN-CHOWDHRY S, Syrris P, McKENNA WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(8):927-35.
  97. Smits JM, Thul J, De Pauw M, Delmo Walter E, Streliece A, Green D, et al. Pediatric heart allocation and transplantation in Eurotransplant. *Transplant International*. 2014;27(9):917-25.
  98. Steinmetz M, Krause U, Lauerer P, Konietschke F, Aguayo R, Ritter CO, et al. Diagnosing ARVC in pediatric patients applying the revised task force criteria: importance of imaging, 12-lead ECG, and genetics. *Pediatric cardiology*. 2018;39(6):1156-64.
  99. Te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):50.
  100. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 887 R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www>. 2017;888.
  101. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(1):45.
  102. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein–Barr virus and the origins of associated lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(13):1328-37.
  103. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation—indications and outcomes in the current era. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(8):1080.
  104. Tsirka AE, Trinkaus K, Chen S-C, Lipshultz SE, Towbin JA, Colan SD, et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):391-7.
  105. van der Velden J, Stienen GJ. Cardiac disorders and pathophysiology of sarcomeric proteins. *Physiological reviews*. 2018;99(1):381-426.



106. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94(3):807-16.
107. Von Anrep G. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *The Journal of physiology*. 1912;45(5):307.
108. Wald R, Veldtman G, Golding F, Kirsh J, McCrindle B, Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *The American journal of cardiology*. 2004;94(12):1581-4.
109. West LJ. ABO-incompatible hearts for infant transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2011;16(5):548-54.
110. Wilkinson JD, Westphal JA, Bansal N, Czachor JD, Razoky H, Lipshultz SE. Lessons learned from the pediatric cardiomyopathy registry (PCMR) study group. *Cardiology in the Young*. 2015;25(S2):140-53.
111. Xie Y. *Dynamic Documents with R and knitr*: CRC Press; 2015.
112. Yeh DD, Foster E. Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease? MRI is not the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(1):198-205.
113. Zangwill S. Five decades of pediatric heart transplantation: challenges overcome, challenges remaining. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(1):69-77.
114. Zhang L, Qiao W, Wang G. Cardiac involvements in adult polymyositis or dermatomyositis: a qualitative systematic review. *Chinese Journal of Rheumatology*. 2012;16(3):167-72.

## **11 Publikationsverzeichnis /Präsentationsverzeichnis**

### **1: Aetiology and 30-year long-term outcome of children with cardiomyopathy necessitating heart transplantation**

Zschirnt M. MD<sup>#1</sup>, Thul J. MD<sup>#1</sup>, Akintürk H. MD<sup>2</sup>, Valeske K. MD<sup>2</sup>, Schranz D. MD<sup>1</sup>, Skrzypek S. MD<sup>1</sup>, Müller M. MD<sup>1</sup>, Jux C. MD<sup>1</sup>, Hahn A. MD<sup>3\*</sup>, Rupp S. MD<sup>1\*</sup>  
Journal of Personalized Medicine 2020, 10(4), 25/ Impact Factor 4.433  
DOI: [10.3390/jpm10040251](https://doi.org/10.3390/jpm10040251)

### **2: Aetiology and 30-year long-term outcome of children with cardiomyopathy necessitating heart transplantation**

Zschirnt M., Thul J., Mazhari N., Akintürk H., Valeske K. Schranz D., Skrzypek S., Müller M., Jux C., Hahn A., Rupp S.

Vortragspräsentation in Person auf der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am 01. März 2020 in Wiesbaden

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung nach Anlage 3

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift

### **13 Danksagung**

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. S. Rupp und Herrn Prof. Dr. C. Jux für die Bereitstellung des Themas sowie für die nette und geduldige Betreuung in allen Lebenslagen. Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre moralische Unterstützung und ihre Geduld mit mir. Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Verlobten für das Korrekturlesen, ihre unermüdliche Geduld mir gegenüber sowie ihre positive Ausstrahlung.