

**Untersuchung der Bioelastizität der Aorta bei  
Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen  
nach Herztransplantation  
mittels Magnetresonanztomographie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Müller, Franziska

aus Hadamar

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Gutachterin: PD Dr. med. Inga Voges

Gutachter: Prof. Dr. med. Tobias Struffert

Tag der Disputation: 30.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	Seite 1
1.1	Die Herztransplantation.....	Seite 2
1.1.1	Indikationen zur Herztransplantation.....	Seite 2
1.1.2	Indikationsstellung zur Herztransplantation.....	Seite 3
1.1.3	Das operative Vorgehen.....	Seite 4
1.1.4	Die Behandlung nach der Transplantation.....	Seite 8
1.1.5	Die Langzeitergebnisse.....	Seite 9
1.2	Untersuchungen im Langzeitverlauf.....	Seite 11
1.2.1	Die Herzkatheter-Untersuchung.....	Seite 11
1.2.2	Die Magnetresonanztomographie.....	Seite 11
1.3	Wissenschaftliche Zielsetzung.....	Seite 13
2	Patienten und Methoden.....	Seite 14
2.1	Das Patientenkollektiv.....	Seite 14
2.2	Das Kontrollkollektiv.....	Seite 18
2.3	Das Studienprotokoll.....	Seite 19
2.4	Die Untersuchungsmethoden.....	Seite 20
2.4.1	Erhebung der MRT-Bilddaten.....	Seite 20
2.4.2	Auswertung der MRT-Bilddaten.....	Seite 20
2.4.2.1	Die elastische Funktion der Aorta.....	Seite 21
2.4.2.2	Die Dehnbarkeit der Aorta.....	Seite 22
2.4.2.3	Die Pulswellengeschwindigkeit.....	Seite 23
2.4.2.4	Die volumetrische Messung.....	Seite 27
2.4.2.5	T1-Mapping.....	Seite 29
2.5	Statistische Methoden.....	Seite 31
3	Ergebnisse.....	Seite 34
3.1	Charakteristika des Studien- und Kontrollkollektivs.....	Seite 34
3.2	Aortale Querschnittsflächen.....	Seite 35
3.3	Aortale Dehnbarkeit.....	Seite 37

# Inhaltsverzeichnis

3.4	Pulswellengeschwindigkeit.....	Seite 38
3.5	Volumetrie.....	Seite 38
3.6	T1-Mapping.....	Seite 41
3.7	Die Korrelationsanalyse.....	Seite 42
3.8	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	Seite 46
4	Diskussion.....	Seite 47
4.1	Die aortalen Querschnittsflächen.....	Seite 47
4.2	Die aortale Dehnbarkeit und die Pulswellengeschwindigkeit.....	Seite 48
4.3	Das T1-Mapping.....	Seite 51
4.4	Limitation der Studie.....	Seite 53
5	Zusammenfassung.....	Seite 55
5.1	Summary.....	Seite 57
6	Literatur.....	Seite 59
7	Anhang.....	Seite 67
8	Danksagung.....	Seite 70
9	Erklärung zur Dissertation.....	Seite 72

# Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
3D	Dreidimensional
$A_{\max}$	Maximale Querschnittsfläche
$A_{\min}$	Minimale Querschnittsfläche
Abb.	Abbildung
Ao	Aorta
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Beats per minute (Herzfrequenz in Schlägen pro Minute)
BSA	Body-Surface-Area (Körperoberfläche)
Bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalievirus
CT	Computertomographie
D	Dehnbarkeit
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EF	Ejektionsfraktion
FoV	Field of View
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HTX	Herztransplantation
IVC	Inferiore Vena cava
kg	Kilogramm
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
m	Meter / Männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
ml	Milliliter
mm	Millimeter

# Abkürzungsverzeichnis

mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOLLI	Modified Look-Locker Imaging
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
n	Number (Anzahl)
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzwert
P <sub>Max</sub>	Systolischer Blutdruck (in der Formel zur Errechnung der Dehnbarkeit)
P <sub>Min</sub>	Diastolischer Blutdruck (in der Formel zur Errechnung der Dehnbarkeit)
PA	Pulmonalarterien
PWV	Pulse wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
Q-Q-Diagramme	Quantil-Quantil-Diagramme
r	Korrelationskoeffizient
ROI	Region of interest
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAX	Short axis view (Kurzachsenansicht)
SSFP	Steady-State free precession (Sequenz in der kardialen MRT)
SVC	Vena cava superior
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echo Time (Echozeit)
TR	Repetition Time (Repetitionszeit)
V.	Vena
VAD	Ventricular Assist Device
Vv.	Venae
Vgl.	Vergleich
W	Weiblich

# Abkürzungsverzeichnis

Z.n.

Zustand nach

# 1 Einleitung

Die orthotope Herztransplantation, HTX, ist das Verfahren der Wahl in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz.

Erstmals angewandt wurde das Verfahren im Dezember 1967 durch Christiaan Barnard in Kapstadt, nur wenige Tage darauf wurde in New York die erste Kinderherztransplantation an einem 18 Tage alten Säugling durch Adrian Kantrowitz vorgenommen.<sup>[4,52]</sup> Die erste Säuglingsherztransplantation in Deutschland erfolgte im Jahr 1988 am Universitätsklinikum Gießen.<sup>[31]</sup>

Im Laufe der Zeit hat sich das Verfahren an zahlreichen Kliniken etablieren können, sodass im Jahr 2017 insgesamt 257 Herztransplantationen in Deutschland in 19 Herztransplantationszentren vorgenommen werden konnten.<sup>[71]</sup>

Die Anzahl an Herztransplantationen bei Kindern in Deutschland lag im Jahr 2015 bei 47 Transplantationen.<sup>[62]</sup> Im Vergleich dazu erhielten 2015 in Deutschland insgesamt 244 Menschen ein neues Herz.<sup>[58]</sup> Somit lag der Anteil der unter 18-Jährigen in Bezug auf die Gesamtzahl der Empfänger bei 19 %.

Postoperativ und meist auch schon perioperativ ist im Rahmen der humanen Herztransplantation die Unterdrückung des Immunsystems nötig, um eine Abstoßung des Organs zu verhindern.

Mit der Verbesserung immunsuppressiver Medikamente und der Einführung des Wirkstoffs Cyclosporin im Jahr 1980 konnte die Ein-Jahres-Überlebensrate signifikant auf bis zu 80% verbessert werden.<sup>[5,26,47]</sup>

Heutzutage stehen in der Langzeitnachsorge neben der Erkennung von Abstoßungsreaktionen und Infektionen auch die Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung im Vordergrund.

Ein arterieller Hypertonus ist eine häufige Komplikation und kann sich ebenso wie die Komplikation einer Transplantatvaskulopathie (koronare Vaskulopathie) ungünstig auf das Langzeitüberleben des Transplantats auswirken.<sup>[53]</sup>

Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine erhöhte Gefäßsteifigkeit nach HTX, welche im Zusammenhang mit dem Prozess der Transplantatvaskulopathie steht.<sup>[44]</sup>

Diesem Umstand kommt insbesondere im pädiatrischen Bereich eine besondere Relevanz zu, da die mittlere Überlebenszeit bei Kindern im Bereich von 18 Jahren bei Transplantation im Kindesalter und bei 11 Jahren bei Transplantation im Jugendalter



liegt und es zudem zum jetzigen Zeitpunkt keine Referenzwerte für die aortale Bioelastizität herztransplantierte Kinder gibt.<sup>[54]</sup>

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, entsprechende Referenzwerte zu definieren und im Kontext der Werte herzgesunder Kinder und Jugendlicher zu beurteilen. Dafür wurden im Rahmen der postoperativen Kontrolluntersuchungen angefertigte magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen verwendet und im Hinblick auf die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Fragestellungen ausgewertet.

## 1.1 Die Herztransplantation

### 1.1.1 Indikationen zur Herztransplantation im Kindesalter

Eine HTX wird dann nötig, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden und eine Verbesserung der Überlebenszeit und der Lebensqualität auf anderem Wege nicht mehr erreicht werden kann.<sup>[67]</sup>

Man spricht dann vom Stadium der terminalen Herzinsuffizienz. Nach der NYHA-Klassifikation handelt es sich meist um eine Herzinsuffizienz Grad IV, bei der Beschwerden wie Dyspnoe auch in Ruhe vorhanden sind und bereits bei geringer Belastung ansteigen.

Bei Erwachsenen sind vor allem ischämische Herzerkrankungen (koronare Herzerkrankung) und die dilatative Kardiomyopathie führende Indikationen für eine HTX.<sup>[67]</sup>

In Bezug auf Grunderkrankungen bei Kindern steht die dilatative Kardiomyopathie im Vordergrund. Des Weiteren spielen univentrikuläre Herzfehler, insbesondere das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) eine große Rolle.<sup>[26, 47, 67]</sup> Das HLHS tritt mit einer Prävalenz von 3 betroffenen Kinder auf 10.000 Lebendgeburten auf.<sup>[19]</sup>

Es handelt sich um einen Fehlbildungskomplex, der mit einer Unterentwicklung des embryologisch linken Herzschlauches einhergeht. Der linke Ventrikel ist hypoplastisch, die Mitral- und Aortenklappe sind stenotisch und/oder atretisch und die Aorta ascendens ist hypoplastisch. Oft findet sich eine Aortenisthmusstenose.<sup>[84]</sup>

Jährlich werden fast 500 Patienten in Deutschland für eine Herztransplantation neu gelistet, im Jahr 2017 betrug die Anzahl der neu gelisteten Patienten 429.<sup>[71]</sup>

### 1.1.2 Indikationsstellung zur Herztransplantation und die Organvergabe

Wird bei einem Patienten aufgrund therapierefraktärer Herzinsuffizienz die Indikation zur Herztransplantation gestellt, so wird dieser Patient an ein Transplantationszentrum verwiesen und dort eingehend untersucht.

Die Ergebnisse der Untersuchung werden dann an Eurotransplant in Leiden (Holland) weitergeleitet, wo die Vergabe von Organen länderübergreifend koordiniert wird. Ist der Patient geeignet, wird er auf eine Warteliste gesetzt.<sup>[38]</sup>

Für Kinder im Alter zwischen 0 und 15 Jahren lag die durchschnittliche Wartezeit auf ein Spenderherz in Deutschland im Jahr 2019 zwischen 2 und 4 Monaten.<sup>[72]</sup>

Besteht eine besonders dringliche Indikation, kann dies gemeldet werden und wird dann von einer unabhängigen Kommission geprüft.

Oftmals muss die Wartezeit mit zusätzlichen Maßnahmen, zum Beispiel einem mechanischen Herzunterstützungssystem (sogenanntes Ventricular Assist Device, VAD), welches die Pumpleistung des geschwächten körpereigenen Organs unterstützen soll, überbrückt werden (Bridge to Transplant). Zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz kommen bereits bei Patienten im Kindes- und Jugendalter sowohl uni- als auch biventrikuläre VADs zum Einsatz. Im Gegensatz zur Erwachsenenmedizin werden bei Säuglingen und Kleinkindern ausschließlich pulsatile VAD- Systeme verwendet; erst ab dem Adoleszentenalter kommen dann auch VAD Systeme mit kontinuierlichem Blutfluss zum Einsatz.<sup>[30,48,83]</sup> Allerdings nimmt man mit dem Zugewinn von Wartezeit auch einige Nachteile in Kauf, die das spätere klinische Outcome beeinflussen. Durch die Schaffung eines kontinuierlichen anstelle eines pulsatilen Blutflusses kommt es zur Zunahme von Wanddicke, glatter Muskulatur und Steifigkeit der Blutgefäße, der Elastingehalt und die Ejektionsfraktion werden dabei herabgesetzt.<sup>[2]</sup>

Vor einer Transplantation müssen verschiedene Risikofaktoren, die die Prognose verschlechtern könnten, ausgeschlossen werden. Dazu zählen unter anderem schwere Schädigungen von Leber und Nieren, arteriosklerotische Veränderungen der großen Gefäße wie Carotis- bzw- Jugularisgefäße, Iliakalgefäße und Femoralgefäße sowie die irreversible Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes. Dabei kommen arteriosklerotische Veränderungen in der Regel bei Kindern nicht vor und sind vor allem bei älteren Patienten von Relevanz. Auch akute oder chronische Infektionen,

Systemerkrankungen, bösartige Neubildungen, aktive Suchterkrankungen sowie eine eingeschränkte Compliance sprechen gegen die Erlangung eines Spenderorgans.<sup>[67, 78]</sup>

Eine zusätzliche Schädigung der Lunge bzw. der Lungengefäße kann eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation notwendig machen.

Spenderherzen werden nach den sogenannten Allokationskriterien, die strengen Richtlinien folgen, vergeben. Voraussetzung für die Organvergabe ist die Übereinstimmung der Blutgruppen, die sogenannte AB0- und HLA-Kompatibilität und eine entsprechend geringe Diskrepanz von Körpergröße und Gewicht von Spender und Empfänger, die 20% nicht überschreiten sollte.<sup>[57,67]</sup>

Für den Bereich der Säuglingsherztransplantationen haben Studien zudem gezeigt, dass auch AB0-inkompatible Spenderorgane ein gutes Langzeitergebnis gewährleisten, da Säuglinge eine günstigere Immunitätslage bieten als Erwachsene und sich abweichenden Allokationskriterien gegenüber insgesamt toleranter zeigen. Außerdem wird dadurch die Auswahl an Spenderorganen signifikant erhöht, sodass die Anzahl der Säuglinge, die innerhalb der Wartezeit durch Ausbleiben eines geeigneten Spenderorgans versterben würden, herabgesetzt werden konnte.<sup>[89, 51,20]</sup>

Auch die Dringlichkeit und die Wartezeit sind Faktoren, die bei dem Organvergabeverfahren eine Rolle spielen.<sup>[78]</sup>

Durch Techniken wie die „Ex-vivo“-Herzperfusion (EVHP) ist es möglich, ein Spenderherz bis zu 12 Stunden außerhalb des menschlichen Körpers zu perfundieren und das Spenderorgan so auch über weite Distanzen hinweg zum Empfänger transportieren zu können.<sup>[8, 66]</sup>

### 1.1.3 Das operative Vorgehen

Voraussetzung für die Transplantation eines Herzens ist die extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine, bei der die V. cava und die Aorta ascendens kanüliert und der Organismus des Empfängers auf 26-28°C, maximal bis zu 18°C heruntergekühlt werden. Diese sogenannte Hypothermie senkt den Sauerstoffbedarf des Empfängerorganismus für die Dauer des Eingriffs.

Das Spenderorgan, welches zum Schutz des Gewebes für den Transport auf 4°C herunter gekühlt worden ist, wird zunächst vom Arzt inspiziert und beurteilt, ehe es zur Transplantation freigegeben wird.

Der Thorax des Empfängers wird mit einer medianen Thorakotomie eröffnet und das Herz freigelegt. Für die anschließende Transplantation gibt es verschiedenen Verfahren.<sup>[95]</sup>

Bei der gängigsten Variante, dem biatrialen Verfahren nach Lower und Shumway werden die Vorhöfe des Empfängers im Körper belassen, das Herz wird an Aorta ascendens und den Pulmonalarterien abgesetzt und das Spenderherz an diese Gefäße und die erhaltenen Vorhofmanschetten angeschlossen, sodass die Vorhöfe nach Transplantation aus Spender- und Empfängeranteilen bestehen (Abb. 2).

Das bicavale Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass aus den Vv. Cavae ein neuer rechter Vorhof geschaffen wird, an den man dann das Spenderherz anschließt. Der Vorhof ist hier kleiner als beim Standardverfahren und an das Empfängerorgan größenadaptiert.

Die seit Anfang der 1990er Jahre etablierte, totale orthotope Transplantation bezeichnet ein Verfahren, bei dem das gesamte Empfängerherz inklusive Vorhöfe entnommen und durch das Spenderherz ersetzt wird (Abb. 1).

Bei allen Verfahren wird das Spenderherz nach Implantation entlüftet und reperfundiert. Außerdem wird der Empfänger zunächst mit einem passageren Schrittmachersystem ausgestattet.<sup>[67, 66, 21]</sup>

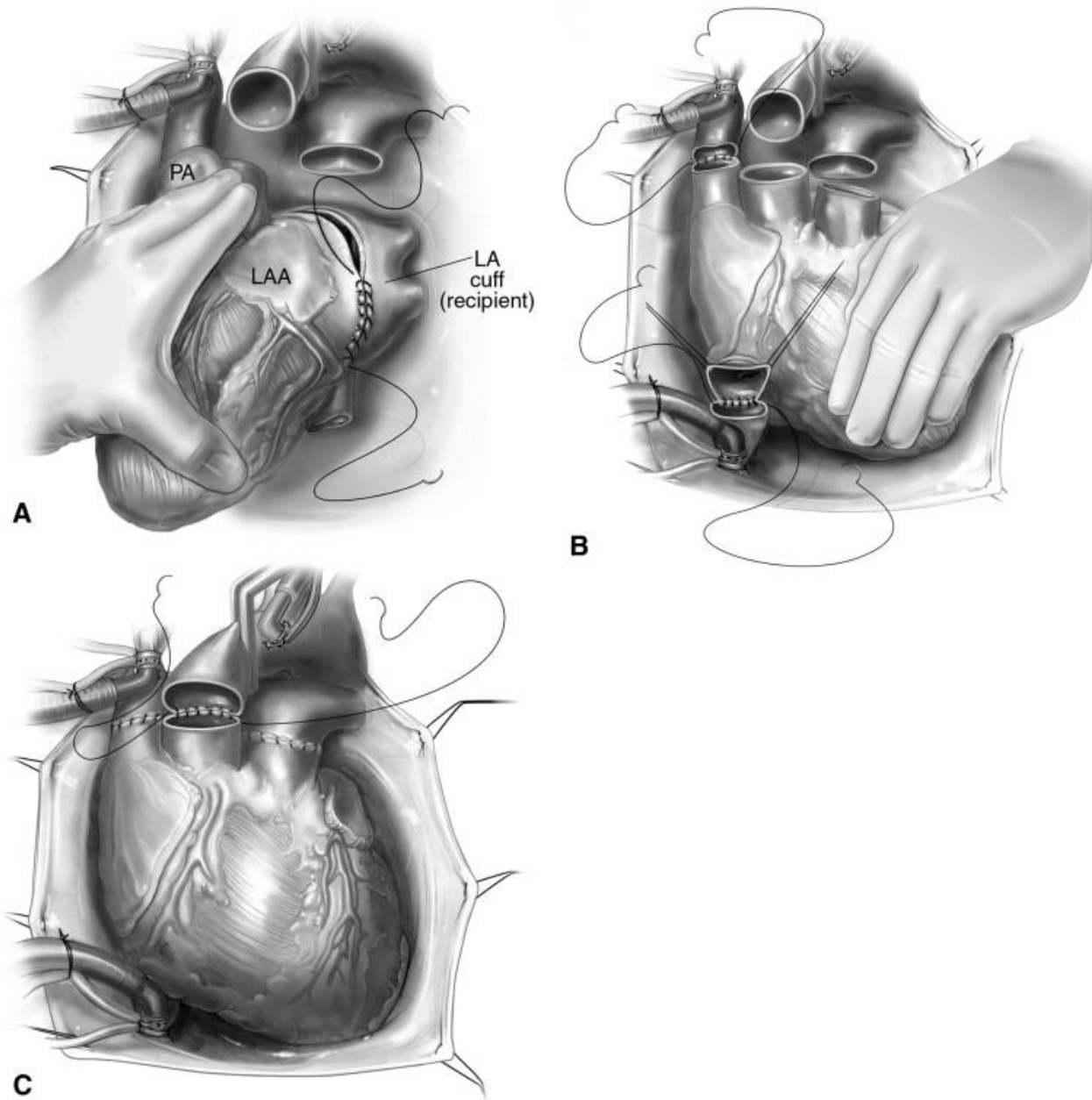


Abb. 1\*: Orthotope Transplantation des Spenderherzens unter Schaffung einer bikavalen Anastomose sowie Anschluss der weiteren Gefäße

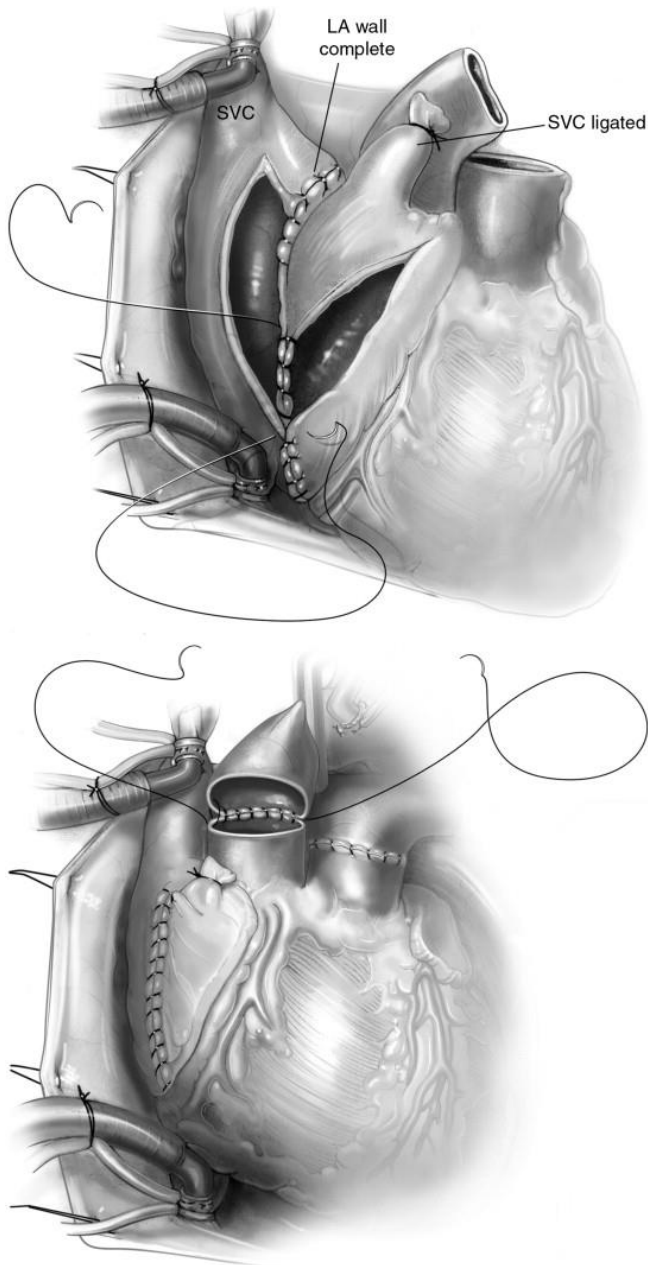


Abb 2\*: Orthotope Transplantation des Spenderherzens nach Lower und Schumway.

Beim biatrialen Verfahren wird aus den Venae cavae und dem rechten Vorhof des Spenderherzens ein neuer rechter Vorhof geschaffen

\* Die Abbildungen 1-2 entstammen mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags folgender Veröffentlichung:

Ranjit, J., Kenneth, L. Orthotopic Heart Transplantation. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. Elsevier 2010, Volume 15, Issue 2, Pages 138–146

#### 1.1.4 Die Behandlung nach der Transplantation

Nach der Transplantation steht die Vermeidung einer Abstoßung durch Immunsuppression im Vordergrund. Das Risiko einer Abstoßung ist in den ersten 4-6 Wochen nach der Operation am größten, sodass besonders nach dem Eingriff eine stärkere Immunsuppression erforderlich ist.

Insbesondere bei transplantierten Kindern muss die Medikamentendosis an den Patienten angepasst (initiale Dosis gewichtsadaptiert) und die Serumspiegel engmaschig kontrolliert werden, da sich die metabolische Verwertung von Wirkstoffen bzw. deren Verfügbarkeit im Organismus verändern kann und ohne eine ausreichende Bioverfügbarkeit der immunsuppressiven Medikation eine akute Abstoßung drohen kann.<sup>[79]</sup>

Durch die strikte Herabsetzung der körpereigenen Schutzmechanismen ist der Empfänger so besonders in den ersten 14 Tagen postoperativ gefährdet, an einem Infekt zu erkranken und muss deshalb zunächst unter möglichst keimarmen Bedingungen regenerieren, ehe er schrittweise in sein normales Umfeld zurückkehrt.

Nach dem Krankenhausaufenthalt werden die Empfänger auch darüber hinaus stetig immunsupprimiert. Neben der regelmäßigen Kontrolle der Herzfunktion erfolgt aufgrund der Medikation außerdem regelmäßig die Suche nach Tumoren, die Überprüfung, ob eine Infektion mit EBV oder CMV vorliegt sowie die Kontrolle weiterer Organsysteme, beispielsweise der Niere, auf Funktionseinschränkungen.<sup>[5,26]</sup>

Im Kinderherzzentrum Gießen erfolgen nach erfolgreicher HTX Routinekontrollen einschließlich Laboruntersuchungen, Echokardiographie und Elektrokardiographie etwa alle 3 Monate.<sup>[96]</sup>

Zusätzliche Untersuchungen mittels kardiovaskulärer MRT und Herzkatheteruntersuchungen mit Myokardbiopsie erfolgen meist im jährlichen bzw. zweijährlichen Intervall.

### 1.1.5 Die Langzeitergebnisse

Die Langzeitergebnisse von Patienten nach Herztransplantation hängen von einer Reihe von Faktoren und Komorbiditäten ab.

In den letzten Jahren konnte eine signifikante Verbesserung verzeichnet werden, sodass die 1-Jahres-Überlebensrate über 90% beträgt und die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten 85% bzw. 70% betragen.<sup>[48,25]</sup>

Ein Grundstein für diesen Erfolg war die Entdeckung des Immunsuppressivums Ciclosporin und weiterer Immunsuppressiva, die eine akute Abstoßung vermeiden.

Besonders positiv auf den Langzeitverlauf wirkt sich außerdem ein früh gewählter Transplantationszeitpunkt im Lebensalter der Kinder aus, da man sich insbesondere in den ersten Lebensmonaten das Fehlen der AB0-Antikörperproduktion zu Nutze machen kann. Dies begünstigt nicht nur die intraoperative Situation und senkt das Risiko einer hyperakuten Abstoßung, sondern offeriert auch die Möglichkeit einer AB0-inkompatiblen Transplantation, was die Anzahl der möglichen Spenderorgane anhebt.<sup>[89,51,20,30]</sup>

Außerdem zeigen Studien, dass Kinder mit der Ausgangsdiagnose Kardiomyopathie ein besseres Outcome im ersten postoperativen Jahr haben im Vergleich zu Kindern mit der Ausgangsdiagnose HLHS.<sup>[5,67,48]</sup>

Zu den wichtigsten Einflussfaktoren des Langzeit-Outcomes zählen die Transplantatvaskulopathie, Tumorerkrankungen und Abstoßungsreaktionen.

Bei der Transplantatvaskulopathie kommt es zur Proliferation der Gefäßintima des Transplantats, sodass der Blutstrom das Lumen nur ungenügend passieren kann und eine Minderperfusion des Myokards resultiert.<sup>[80]</sup>

Tumorerkrankungen werden vor allem durch die unabdingbare immunsuppressive Therapie begünstigt und betreffen vorwiegend die Haut und das blutbildende sowie lymphatische System. Man spricht hier von der sogenannten Posttransplant-lymphoproliferativen Erkrankung. Auch die Ansteckung mit dem Epstein-Barr-Virus ist in diesem Kontext gefürchtet, deshalb wird im Rahmen der Routine-Laborkontrolle regelmäßig die EBV-Last des Patienten bestimmt.<sup>[48,30,81]</sup>

Abstoßungsreaktionen können in drei Kategorien eingeteilt werden und stellen eine wichtige Komplikation einer Transplantation dar.<sup>[87,65]</sup>

Bei der hyperakuten Abstoßung liegen bereits zum Zeitpunkt der Transplantation präformierte Antikörper vor, die das körperfremde Material unmittelbar angreifen. Die resultierende, gerinnungsfördernde Situation kann lebensbedrohlich sein, sodass das Transplantat umgehend wieder entfernt werden muss.<sup>[49]</sup>



Gefürchtet ist vor allem die akute Abstoßung, bei der der Empfängerorganismus nach anfänglicher Toleranz nach einer Karenz von Tagen bis hin zu Jahren das Spendergewebe als fremd klassifiziert und darauf mit der Rekrutierung und Ausrichtung von Immunzellen reagiert.<sup>[49]</sup>

Bei zeitnahe ärztlichem Einschreiten kann die akute Abstoßung behandelt und das Organ erhalten werden, jedoch zeigen Studien, dass die Überlebenszeit des Spenderorgans bei wiederholten akuten Abstoßungen sinkt.<sup>[87]</sup>

Die chronische Abstoßung ist ein langwieriger Prozess, bei dem die Inflammation der Organgefäße zu Vernarbungen und schließlich zur Minderperfusion mit Schädigung des Organgewebes führt.<sup>[60]</sup>

Zur frühzeitigen Erkennung einer Transplantatvaskulopathie werden die Patienten mit einem zeitlichen Abstand von 1-2 Jahren zur Herzkatheteruntersuchung vorgestellt, da die subjektive Wahrnehmung der Minderperfusion aufgrund der durch die Transplantation diskonnektierten Nerven gestört sein kann und eine Angina pectoris-Symptomatik fehlt.<sup>[79]</sup>

Die Medikation der transplantierten Patienten greift neben der Immunabwehr auch die Nieren an, sodass oftmals Nierenschäden, Niereninsuffizienz und renal bedingte Hypertension als Komorbidität der Posttransplantationsbehandlung auftreten.<sup>[48]</sup>

Auch vor der Transplantation bestehende Komorbiditäten und Parameter haben einen wichtigen Einfluss auf das klinische Ergebnis.

Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV kann der Einsatz von mechanischen Herzunterstützungssystemen den Ausgangsstatus nicht nur stabilisieren, sondern sogar verbessern und damit auch bessere Voraussetzungen für eine Operation mit besserer Regeneration schaffen, da es beispielsweise zum Abfall gesteigerter pulmonaler Widerstände kommen kann.<sup>[30]</sup>

Ebenfalls bedacht werden müssen Retransplantationen, vor allem bei Patienten, die ihr Spenderorgan in jungen Jahren erhalten. In einer 2011 durgeführten Studie mit 182 herztransplantierten Kindern zeigte sich eine Re-Transplantationsrate von 3,8%, welche im Durchschnitt etwa 14 Jahre nach der primären Transplantation nötig waren.<sup>[48]</sup>

Die Risiken für Mortalität und Morbidität steigen mit der Reoperation erheblich an.<sup>[63]</sup>

## 1.2 Untersuchungen im Langzeitverlauf

Im Rahmen der Nachsorge nach Herztransplantation werden im Kinderherzzentrum Gießen in definierten Abständen Untersuchungen mittels Herzkatheter (einschließlich Myokardbiopsie) und kardiovaskulärer MRT durchgeführt.

### 1.2.1 Die Herzkatheter-Untersuchung

Die Herzkatheter-Untersuchung als invasives Verfahren bietet den Vorteil der invasiven Druckmessung (z.B. des linksventrikulären enddiastolischen Druckes als Rejektionsparameter) sowie neben der Darstellung der Gefäßversorgung des Herzens auch die Entnahme von Biopsiematerial zum Nachweis diverser langfristiger Abstoßungsreaktionen.

Allerdings ist die Entnahme von Biopsiematerial auch immer mit der Gefahr von Komplikationen wie der Verletzung umliegenden Gewebes verbunden.<sup>[29]</sup> Am häufigsten kommt es in diesem Zusammenhang zu Myokardperforationen, zu koronararteriellen Fisteln, Aneurysmen an den als Zugang genutzten Arterien sowie Verletzungen der Trikuspidalklappe. In Einzelfällen wurde von kurzzeitigen Arrhythmien berichtet. Insgesamt ist die Komplikationsrate jedoch niedrig und bedarf zudem meist keiner Intervention.<sup>[77]</sup>

### 1.2.2 Die Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre MRT hat in den vergangenen Jahrzehnten stark an Bedeutung gewonnen und wird heute in der Routinediagnostik im Kindesalter eingesetzt.<sup>[40]</sup>

Vorteile der kardiovaskulären MRT bestehen in der Möglichkeit, 3D-Bilddaten zu erhalten und die Thoraxorgane in beliebiger Orientierung abbilden zu können. Auch die fehlende Invasivität und ionisierende Strahlung sind wesentliche Vorteile gegenüber Herzkatheter- und nuklearmedizinischer Diagnostik. Ventrikelvolumina und –masse können exakt beurteilt werden, hierfür ist die MRT der „Goldstandard“.<sup>[6]</sup> Auch die Beurteilung der Struktur und Funktion der Aorta kann mithilfe der im MRT erstellten Schnittbilder erfolgen.

Eine Vielzahl von Studien bei Erwachsenen belegen, dass eine enge Assoziation zwischen der arteriellen Gefäßfunktion und kardiovaskulären Komplikationen besteht.<sup>[61,64,94]</sup>

Mit Hilfe der MRT-Bilddaten können Parameter der aortalen Bioelastizität wie u. a. die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und die Dehnbarkeit der Aorta ermittelt werden.<sup>[91]</sup>

Dabei korreliert die PWV nicht nur mit Alter, Größe und Gewicht des Patienten, sondern insbesondere auch mit der Zeitspanne seit der HTX.<sup>[55,43]</sup> Einzelne Untersuchungen bei herztransplantierten Kindern und Jugendlichen konnten außerdem eine erhöhte arterielle PWV als Marker einer vermehrten Gefäßsteifigkeit nachweisen und unter anderem zeigen, dass von den mit der HTX einhergehenden Gefäßveränderungen insbesondere die Gefäßintima der Aorta betroffen ist.<sup>[55,43]</sup>

Darüber hinaus zeigten sich Hinweise für eine Beziehung zwischen einer erhöhten aortalen Gefäßsteifigkeit und einer koronaren Vaskulopathie bei diesen Patienten.<sup>[61,64]</sup>

Die kardiovaskuläre MRT erlaubt ferner die Beurteilung der myokardialen Vitalität und kann durch die Detektion und Lokalisation von myokardialen Fibrosen Hinweise auf eine mögliche Organschädigung oder gar -Abstoßung geben.<sup>[1,36,15]</sup>

Deshalb kann es sinnvoll sein, einer Biopsieentnahme eine MRT-Untersuchung voraus gehen zu lassen.<sup>[15,59,14]</sup> Es bleibt aber zu beachten, dass die MRT die Myokardbiopsie nicht ersetzen kann.<sup>[59]</sup>

Ein relativ junges Verfahren im Rahmen der Magnetresonanztomographie ist das sogenannte T1-Mapping. Eine der dabei am häufigsten angewandten Techniken ist die MOLLI-Sequenz (Modified Look-Locker Imaging), mithilfe welcher regionale und segmentale T1-Zeiten ermittelt werden können<sup>[70,75]</sup>. Diese wiederum lassen Rückschlüsse auf die Beschaffenheit des myokardialen Gewebes zu. Veränderungen im Sinne eines fibrotischen Umbaus, ödematöser Flüssigkeitseinlagerung oder Nekrose können so non-invasiv detektiert werden.<sup>[73,35,70]</sup>

Eine besondere Aussagekraft hat dabei das Interventrikularseptum, da sich hier die größten Differenzen der T1-Zeiten zwischen gesundem und verändertem Gewebe feststellen lassen.<sup>[75,45]</sup>

### 1.3 Wissenschaftliche Zielsetzung

Das langfristige Ziel einer HTX ist es, eine adäquate Blutförderung des Herzens herzustellen und so die Perfusion des Empfängerorganismus zu gewährleisten.

Neben der ventrikulären Funktion des Spenderorgans hängt dies auch maßgeblich von den Gefäßen, insbesondere der Aorta ab, die durch ihren elastischen Aufbau und die sogenannte "Windkesselfunktion" einen kontinuierlichen Blutfluss gewährleistet.

Wie eingangs erwähnt, geht eine HTX oft mit Veränderungen des Empfängerorganismus einher, welche auch die Funktion des transplantierten Herzens und der arteriellen Gefäße betreffen kann. So ist hier vor allem die koronararterielle Transplantatvaskulopathie und der erhöhte Blutdruck als Folge von Nierenschädigung durch immunsuppressive Medikamente zu nennen.

Es gibt aber auch erste Hinweise, dass Kinder nach HTX eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit aufweisen und dass diese möglicherweise mit einer Transplantatvaskulopathie in Zusammenhang steht.<sup>[43]</sup> Abgesehen von einzelnen Untersuchungen gibt es bisher aber kaum Angaben zur arteriellen Gefäßelastizität bei Kindern und Jugendlichen nach Herztransplantation.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die bioelastische Funktion der Aorta bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die ihr Spenderherz vor Abschluss der Adoleszenzphase erhalten haben, mithilfe magnetresonanztomographischer Aufnahmen zu untersuchen und den Werten einer herzgesunden Kontrollgruppe gegenüber zu stellen.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Das Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden im Zeitraum von März 2016 bis März 2017 insgesamt 34 herztransplantierte Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, mit einem Alter von 8 bis 24 Jahren, mittels 3-Tesla-(3T)-MRT untersucht.

Die MRT-Untersuchungen erfolgten im Rahmen der regulären Posttransplantations-Nachsorge in der kinder-kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießens.

Das Mindestalter der Studienteilnehmer wurde auf 8 Jahre festgelegt, um zu gewährleisten, dass die Kinder während der Untersuchung die nötige Ruhe für adäquat verwertbare Aufnahmen einhalten konnten, ohne auf sedierende Wirkstoffe zurück greifen zu müssen.

Eine Kontrastmittelgabe erfolgte nur, wenn eine klinische Indikation im Rahmen der regulären Nachsorge vorlag.

Die Vitalparameter der Kinder wie Atmung, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz wurden während der Untersuchung kontinuierlich mittels eines MRT kompatiblen Monitorgeräts aufgezeichnet (Invivo Precess MRI Patient Monitor, Orlando, USA).

Neben den akquirierten MRT-Bilddatensätzen wurden außerdem die aktuelle Körpergröße und das Körpergewicht sowie daraus abgeleitet der Body-Mass-Index und die Körperoberfläche nach DuBois, das Alter zum Zeitpunkt von Herztransplantation und das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie die vergangene Zeitspanne seit der Herztransplantation ermittelt und dokumentiert.

Die patientenbezogenen Daten wurden überwiegend am Tag der MR-Untersuchung erhoben und wurden durch Informationen aus der klinikeigenen Herztransplantationsdatenbank ergänzt. Bei den unten aufgeführten Vitalparametern handelt es sich um Einzelmessungen zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Außerdem wurde die aktuelle Medikation notiert. Vorerkrankungen und der Verlauf der individuellen Krankheitsgeschichte konnten den Patientenakten und der Herztransplantations-Datenbank entnommen werden.

Die Patientencharakteristika sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1: Charakterisierung des Studienkollektivs

<b>Charakteristika</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Anzahl der Patienten (n/%)</b>	34/100	22/64,7	12/35,3
<b>Alter (Jahre)</b>	17,1 ± 4,2	17,9 ± 3,6	15,6 ± 4,8
<b>Alter bei HTX (Jahre)</b>	3,8 ± 5,5	2,9 ± 4,3	5,6 ± 7,2
<b>Zeitspanne seit HTX (Jahre)</b>	13,3 ± 7,0	15,0 ± 6,2	10,0 ± 7,4
<b>Körpergröße (cm)</b>	165,2 ± 15,9	172,6 ± 11,6	151,8 ± 14,1
<b>Gewicht (kg)</b>	56,2 ± 19,2	62,5 ± 19,1	44,7 ± 13,7
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,0 ± 4,2	20,5 ± 4,4	19,0 ± 3,8
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,4 ± 0,3
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	116,5 ± 11,9	120,0 ± 10,9	108,8 ± 10,4
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	68,6 ± 8,6	68,2 ± 9,6	68,3 ± 6,6
<b>Herzfrequenz (bpm)</b>	85,7 ± 12,6	84,1 ± 10,6	86,9 ± 15,5

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

BMI - Body-Mass-Index, BSA – Body surface area, RR - Blutdruck nach Riva-Rocci, Einzelmessung unmittelbar vor der bildgebenden Diagnostik durchgeführt

Die in dem untersuchten Kollektiv zur Herztransplantation führenden Erkrankungen sind in Tabelle 2 und die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung in Tabelle 3 aufgelistet:

Tabelle 2: Grunderkrankungen des Patientenkollektivs

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
<b>Kardiomyopathie *</b>	4	11,8
<b>Dilatative Kardiomyopathie</b>	9	26,5
<b>Hypoplastisches Linksherzsyndrom</b>	15	44,1
<b>Transposition der großen Arterien</b>	3	8,8
<b>Truncus arteriosus communis</b>	1	2,9
<b>Linksventrikuläre Dekompensation bei hochgradiger Aortenstenose</b>	1	2,9
<b>„Failing Fontan“ bei Pulmonalatresie</b>	1	2,9

\*Ausgenommen dilatative Kardiomyopathie

Tabelle 3: Medikation des Patientenkollektivs

<b>Arzneimittel</b>	<b>Patienten (n / %)</b>
<b>Immunsuppressiva*</b>	<b>34 / 100</b>
1 Immunsuppressivum	12 / 35,3
2 Immunsuppressiva	22 / 64,7
<b>Antihypertensiva und Antiarrhythmika**</b>	<b>32 / 94,1</b>
1 Antihypertensivum / Antiarrhythmikum	17 / 50
2 Antihypertensiva / Antiarrhythmika	14 / 41,2
3 Antihypertensiva / Antiarrhythmika	1 / 2,9
<b>Cholesterinsenker*** (1 Präparat)</b>	<b>25 / 73,5</b>
<b>Diuretika****</b>	<b>10 / 29,4</b>
1 Diuretikum	8 / 23,5
2 Diuretika	2 / 5,9
<b>Magnesium</b>	<b>24 / 70,6</b>
<b>Vitamin-D</b>	<b>21 / 61,8</b>
<b>Eisen</b>	<b>9 / 26,5</b>
<b>Natriumhydrogencarbonat</b>	<b>5 / 14,7</b>



\*Immunsuppressiva: Tacrolimus (n=25), Mycophenolat (n=15), Everolimus (n=12), Azathioprin (n=3), Cyclosporin (n=1)

\*\*Antihypertensiva /

Antiarrhythmika: AT1-Rezeptorblocker (n=16), ACE-Hemmer (n=15), Calciumkanal-Blocker (n=6), Bisoprolol (n=9), Propanolol (n=1), Metoprolol (n=1)

\*\*\*Cholestersensenker: Statin (n=25)

\*\*\*\*Diuretika: Spironolacton (n=5), Hydrochlorothiazid (n=4), Torasemid (n=2), Eplerenon (n=1)

## 2.2 Das Kontrollkollektiv

Die den Studienpatienten gegenübergestellten Kontrollwerte wurden einer vorangegangenen, publizierten Arbeit entnommen, um zusätzliche Untersuchungen an gesunden Kindern und Jugendlichen ohne medizinische Indikation zu vermeiden und somit den ethischen Aspekt zu wahren. Als Vergleichswerte für die aortalen Diameter, die aortale Dehnbarkeit sowie die PWV wurden Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2012 verwendet, bei der 71 Probanden mit einem vergleichbaren 3-Tesla-MRT untersucht worden sind (Tabelle 4).<sup>[91]</sup>

Die Referenzwerte für das myokardiale T1-Mapping werden zwei vorangegangenen Arbeiten aus den Jahren 2013 und 2014 entnommen, die 60 bzw. 102 Probanden mittels 3T-MRT untersuchten.<sup>[56,17]</sup>

Allerdings handelt es sich bei den zum Vergleich für das T1-Mapping herangezogenen Werten um Normwerte bei erwachsenen Probanden, da vergleichbare Studien bei herzgesunden Kindern derzeit nicht vorliegen.

Zum Vergleich der in der vorliegenden Arbeit erhobenen volumetrischen Messungen wurden als Referenz die Werte einer MRT-Studie aus dem Jahr 2009 verwendet, in der 50 herzgesunde Kinder untersucht wurden.<sup>[12]</sup>

Tabelle 4: Charakteristika der Kontrollgruppe für die aortalen Messungen\*

<b>Charakteristika</b>	<b>Gesamte Kontrollgruppe</b>	<b>Männliche Kontrollen</b>	<b>Weibliche Kontrollen</b>
<b>Anzahl der Patienten (n/%)</b>	71/100	41/57,75	30/42,25
<b>Alter (Jahre)</b>	16,4 ± 7,6	14,9 ± 7,7	17,5 ± 7,4
<b>Körpergröße (cm)</b>	156,6 ± 25,6	156,1 ± 29,1	157,5 ± 23
<b>Gewicht (kg)</b>	50,9 ± 21,9	50,2 ± 25,1	51,4 ± 19,3
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,4 ± 3,5	19,1 ± 3,8	19,7 ± 3,4
<b>Körperoberfläche (BSA, m<sup>2</sup>)</b>	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,4
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	104,9 ± 9,5	106,2 ± 9,7	103,7 ± 9,3
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	59,2 ± 11,0	59,4 ± 11,2	58,8 ± 10,9

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

\* Tabelle mit freundlicher Genehmigung der Autorin entnommen aus folgender Publikation, deren veröffentlichte Werte für die vorliegende Arbeit als Kontrollgruppe dienen: "Voges et al. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2012, 14;77. (2012)",

Fortlaufend beziehen sich die in dieser Arbeit als Kontrollkollektiv/Kontrollen aufgeführten Werte/Wertetabellen auf die hier angeführte Studie von Voges et al, soweit nicht explizit auf die Verwendung einer anderen Studie hingewiesen wird

### 2.3 Das Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor Beginn der Studie genehmigt (Aktenzeichen 180/15).

Vor der Untersuchung erfolgte die mündliche und schriftliche Aufklärung der Erziehungsberechtigten der Minderjährigen sowie zusätzlich der Studienteilnehmer selbst bei Interesse bzw. nach Erreichen der Volljährigkeit während der Studienlaufzeit. Auch nach der schriftlichen Einwilligung zum Studienvorhaben bestand für die Studienteilnehmer jederzeit die Möglichkeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Zustimmung zu widerrufen.

## 2.4 Die Untersuchungsmethoden

### 2.4.1 Erhebung der MRT-Bilddaten

Alle im Rahmen dieser Arbeit analysierten kardiovaskulären MRT-Untersuchungen wurden mit einem 3T-MRT (Magnetom® Verio, software version syngo, MR B 17, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) durchgeführt.

Für die Bestimmung der rechts- und linksventrikulären Volumina sowie der Volumina des linken Vorhofs und der aortalen Diameter und Abschnittslängen wurden sogenannte Cine-Aufnahmen mittels einer steady state free precession Sequenz angefertigt (Sequenz-Parameter: Field of View (FoV) 360 x 315 mm, Voxelgröße 1,4 x 1,4 x 8,0 mm, Schichtdicke 8,0 mm, 11 Schichten, Repetitionszeit (TR) 47,32 ms, Echozeit (TE) 1,49 ms, 1 Average, Flip Angle 60°). Für die Bestimmung der biventrikulären Volumina wurden Kurzachsenschnitte, die das Herz von der Basis bis zur Spitze abdecken, verwendet. Die volumetrische Ausmessung des linken Atriums erfolgte mithilfe eines axialen Schichtstapels. Zur Ermittlung der aortalen Dehnbarkeit wurden ebenfalls axiale Bilddaten verwendet.

Für die Berechnung der PWV wurden Phasenkontrastflussmessungen in der Aorta ascendens, der proximalen Aorta descendens und der Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe durchgeführt. Die Parameter der Phasenkontrastsequenzen waren: FoV 320 x 240 mm, Voxelgröße 1,3 x 1,3 x 5,0 mm, Schichtdicke 5,0 mm, 1 Schicht, TR 34,40 ms, TE 2,87 ms, Averages 3, Grad Flip Angle 25°.

Das T1-Mapping erfolgte mit sogenannten MOLLI-Sequenzen (modified look-locker inversion recovery) mit folgenden Sequenz-Parametern: FoV 360 mm x 306,65 mm, Voxelgröße 2,1 mm x 1,4 mm x 8,0 mm, Schichtdicke 8,0 mm, 1 Schicht, TR 316,09 ms, TE 1,12 ms, 1 Average, 35 Grad Flip Angle. Für die Bestimmung der T1-Werte wurden Schnittbilder jeweils basal, mittventrikulär sowie apikal angefertigt.

### 2.4.2 Auswertung der MRT-Bilddaten

Die Auswertung der DICOM-Bilddaten erfolgte mit dem Programm cmr42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada), einer Software, die auf die Analyse kardiovaskulärer MR-Aufnahmen spezialisiert ist sowie der ebenfalls speziell für Bilddaten entwickelten Software Osirix (Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland).

#### 2.4.2.1 Die elastische Funktion der Aorta

Der besondere Wandaufbau der Aorta mit einem hohen Anteil elastischer Fasern gewährleistet im Idealfall einen kontinuierlichen Blutfluss, obwohl die Taktgebung durch das Herz im pulsatilen Rhythmus erfolgt (sogenannte Windkesselfunktion). Um diese elastische Funktion bestimmen zu können, greift man auf verschiedene berechenbare Parameter zurück.

Einer dieser Parameter ist die Dehnbarkeit der Aorta, die mithilfe des Gefäßquerschnittes und der Bestimmung von maximaler und minimaler Querschnittsfläche ermittelt werden kann.

Ein weiteres Maß, das in dieser Arbeit Anwendung fand, ist die PWV, bei der der Fluss in m/s über einen bestimmten Abschnitt der Aorta bestimmt wird.

Beide Maße sind geeignet die elastische Funktion der Aorta zu untersuchen und Einschränkungen der aortalen Elastizität zu erfassen.<sup>[17]</sup>

Zur Ermittlung der elastischen Funktion der Aorta wurden zunächst fünf Messpunkte definiert, auf deren Höhe bei jedem Probanden der Querschnitt der Aorta im Verlauf einer Herzaktion gemessen wurde. Diese wurden wie folgt festgesetzt: 1) Aortenwurzel, 2) Aorta ascendens, 3) Aortenbogen, 4) proximale Aorta descendens und 5) Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe (Abbildung 3).

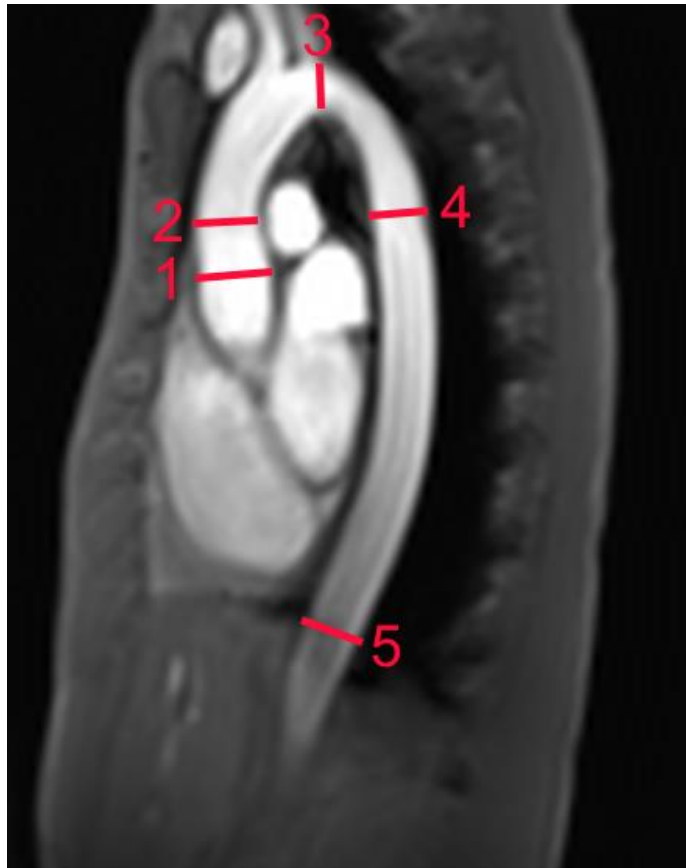


Abb.3: Schematische Darstellung der fünf definierten Messpunkte für die Bestimmung der Dehnbarkeit der Aorta anhand einer sagittalen MRT-Aufnahme

#### 2.4.2.2 Die Dehnbarkeit der Aorta

Wie eingangs erwähnt, kann mithilfe der Ermittlung des maximalen und des minimalen Querschnitts der Aorta unter Einbeziehung des Blutdrucks die aortale Dehnbarkeit an einem definierten Messpunkt bestimmt werden.

In dieser Arbeit wurden die aortalen Querschnittsflächen anhand von Aufnahmen an fünf definierten Messpunkten gemessen (siehe Abbildung 3 und 4) und mithilfe folgender Formel die Dehnbarkeit der Aorta berechnet:

$$D (10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}) = (A_{\max} - A_{\min}) / [A_{\min} \times (P_{\max} - P_{\min})]$$

Als  $P_{\max}$  ist der systolische Blutdruck in mmHg definiert, als  $P_{\min}$  der diastolische Blutdruck in mmHg. Die maximale Querschnittsfläche ( $A_{\max}$ ) entspricht der systolischen Phase der Herzaktion und die minimale Querschnittsfläche ( $A_{\min}$ ) entspricht der diastolischen Herzaktions-Phase.

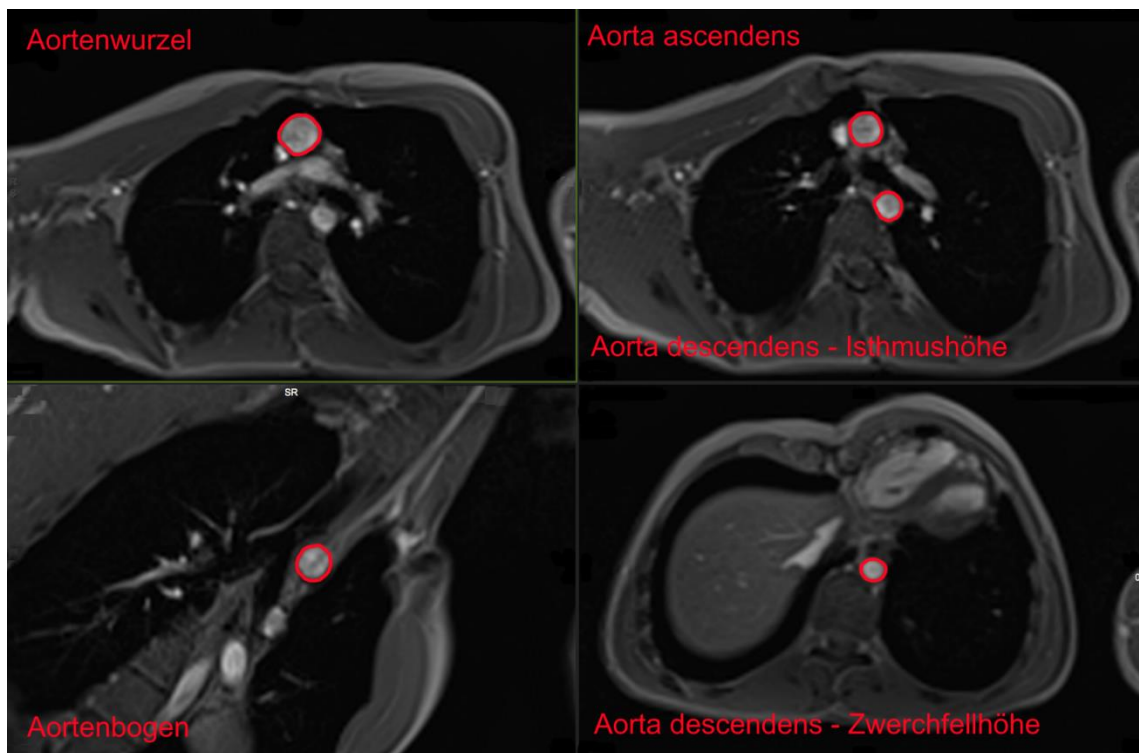


Abb. 4: Messung der aortalen Querschnittsflächen zur Bestimmung der aortalen Dehnbarkeit

### 2.4.2.3 Die Pulswellengeschwindigkeit

Die Bestimmung der PWV gilt derzeit als der Goldstandard zur Messung der arteriellen Steifigkeit und kann somit auf Gefäßveränderungen z. B. im Sinne arteriosklerotischer Art hinweisen.<sup>[22,41,43]</sup>

Die PWV ist definiert als die Geschwindigkeit, die die Pulswelle benötigt, um eine festgelegte Strecke innerhalb eines Gefäßbaums zurückzulegen. Sie errechnet sich nach folgender Formel:

$$PWV = \Delta x / \Delta t$$

$\Delta x$  bezeichnet den Abschnitt der Aorta, der in dem definierten Zeitraum passiert wurde. In dieser Arbeit wurde die PWV für zwei Abschnitte der Aorta ermittelt, für den Aortenbogen zwischen Aortenwurzel und Aortenisthmus und für die deszendierende Aorta zwischen Aortenisthmus und Zwerchfellhöhe.

Die Distanzen der Abschnitte wurden anhand von angulierten MRT-Aufnahmen bestimmt. Dabei wurden Mittellinien in der Aorta gezogen und die Abstände der

definierten Endpunkte gemessen (Abbildung 5). Hierzu wurden manuell unter Verwendung der Software cmr42 einzelne Teilstrecken mittig in der Aorta platziert und anschließend aufsummiert.



Abb. 5: Messung der Länge der aortalen Abschnitte. Abschnitt 1 zeigt dabei die Abmessung des Aortenbogens an, Abschnitt zwei zeigt den Abschnitt der Aorta descendens zwischen Isthmus und Zwerchfellhöhe

Um die Zeit  $\Delta t$  ermitteln zu können, wurden mithilfe der Phasenkontrast-Sequenzen Flusskurven für den Blutfluss im Bereich der drei definierten Messpunkte (Aorta ascendens, proximale Aorta descendens, Aorta descendens) erstellt (Abbildung 6) und miteinander verglichen. Die Zeitverzögerung der Flusskurven konnte dann gemäß folgender Formel berechnet werden<sup>[90]</sup>:

$$\Delta t = t_2 - t_1$$
$$t_a = t_1 + (t_2 - t_1) / [(x_2 - x_1) / (x_a - x_1)]$$

xa bezieht sich auf den halbmaximalen Fluss, der nach Ermittlung des maximalen Flusswertes mit Hilfe der Tabelle berechnet werden konnte. Anschließend wurden in der Tabelle die beiden Zeit- und zugehörigen Flusswerte entnommen, die dem halbmaximalen Flusswert am nächsten lagen und als t1/t2 bzw. x1/x2 definiert (Abbildung 8).

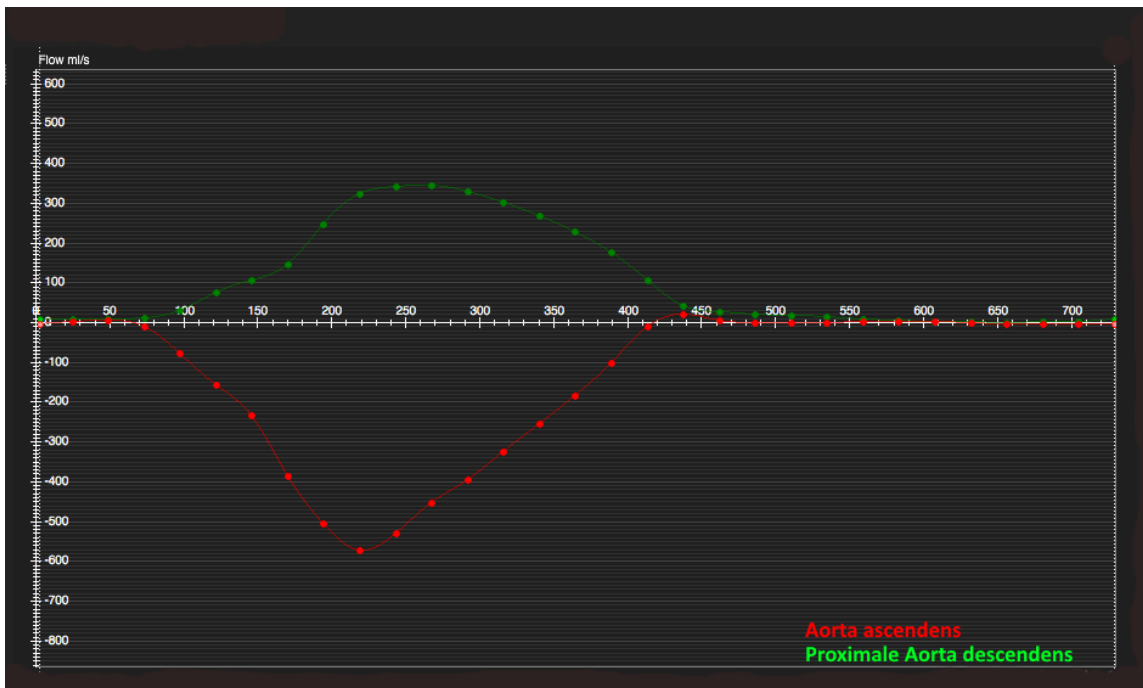
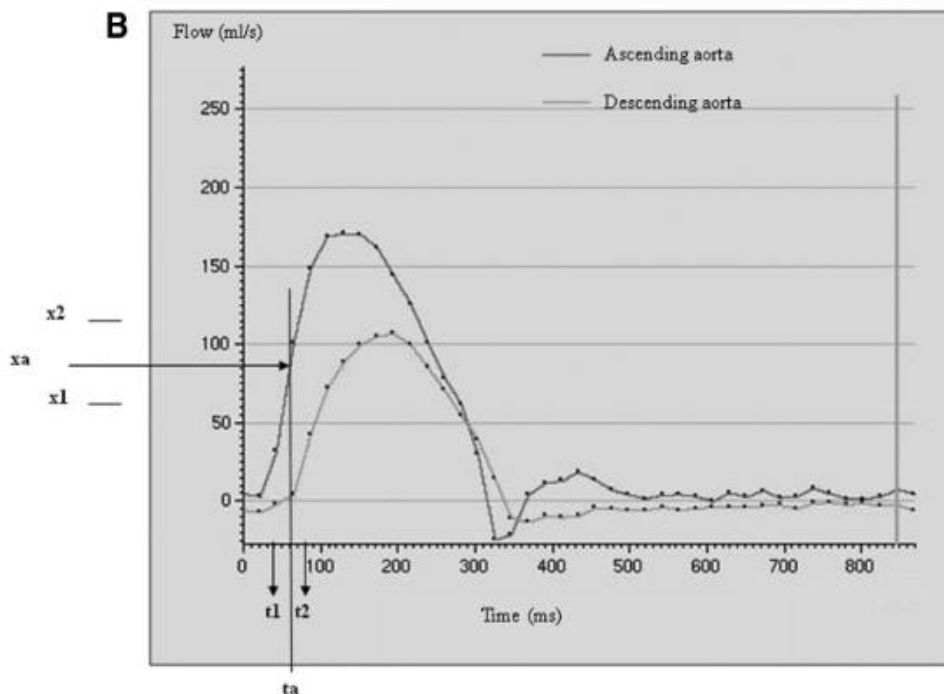


Abb. 6: Exemplarischer Vergleich der Flusskurven der Aorta ascendens und der proximalen Aorta descendens eines Patienten auf Isthmushöhe





Abb. 7: Exemplarischer Vergleich der Flusskurven der Aorta descendens eines



Patienten auf Isthmus- sowie auf Zwerchfellhöhe

Abb. 8\*: Beispielhafte Darstellung der Ermittlung der zur Berechnung der PWV benötigten Parameter

\*Die Abbildung 8 entstammt mit freundlicher Genehmigung von Frau Voges folgender Veröffentlichung:

Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Westphal C, Hart C, Helle M, Rickers C. Maladaptive aortic properties in children after palliation of hypoplastic left heart syndrome assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2010, 122(11), 1068-76.

#### 2.4.2.4 Die volumetrische Messung

Zur Beurteilung der Volumina, der Muskelmasse sowie der Auswurfleistung der einzelnen Herzkammern erfolgte die volumetrische Ausmessung beider Ventrikel und des linken Vorhofs. Aus einer Bildserie, in der die Ventrikel über einen kompletten Herzzyklus (Systole und Diastole) erfasst wurden, wurde für die Ausmessung der Ventrikelvolumina zunächst der Zeitpunkt der Enddiastole (nach Mitralklappenschluss) und der Endsystole (minimale Ventrikelfüllung) bestimmt und die Volumina zu diesen beiden Zeitpunkten ausgemessen (Abbildung 9). Hierfür wurde in den zum jeweiligen Zeitpunkt aufgenommenen, axialen Bilddatenstapeln für jede Einzelschicht von der Herzbasis bis zur Herzspitze das intraventrikuläre Volumen und die Muskelschicht ausgemessen und die einzelnen Schichtvolumina zum Gesamtvolumen aufaddiert (Scheibchensummationsmethode nach Simpson).<sup>[11]</sup> Neben den Volumina konnte so auch die Ejektionsfraktion des Herzens, die myokardiale Muskelmasse sowie das Schlagvolumen für beide Ventrikel ermittelt werden.

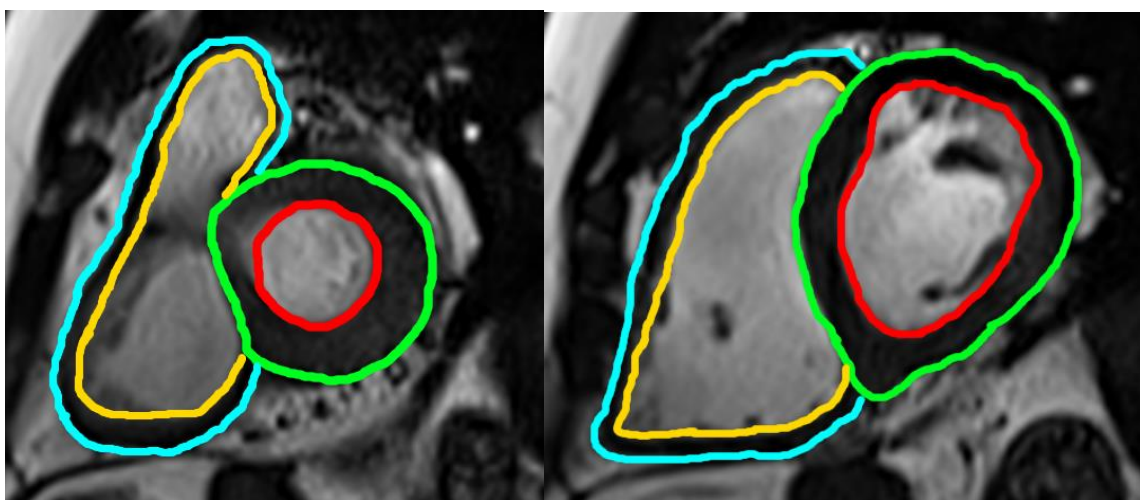


Abb.9: Exemplarische Darstellung der volumetrischen Ausmessung beider Ventrikel in der Diastole (linke Abbildung) und in der Systole (rechte Abbildung)

Bei der volumetrischen Ausmessung des linken Vorhofs wurden die minimale und maximale Füllung des Vorhofs bestimmt. Anschließend wurden für den entsprechenden Zeitpunkt der maximalen bzw. minimalen Füllung in den axialen Bilddatenstapeln die Konturen des linken Vorhofs händisch in jedem Bild einzeln eingezeichnet und so das Volumen zum jeweiligen Zeitpunkt ermittelt (Vgl. Abb. 10). Außerdem wurde der Zeitpunkt der Vorhofkontraktion ebenfalls mithilfe des axialen Bilddatenstapels bestimmt, um neben den minimalen und maximalen Vorhofvolumina und dem Auswurf des Vorhofes (zusammengesetzt aus aktivem und passivem Auswurf) auch den durch die Vorhofkontraktion erreichten Auswurf (aktiver Auswurf) bestimmen zu können (Vgl. Abb. 10). Auch hier wurde das Gesamtvolumen durch die Scheibchensummationsmethode nach Simpson ermittelt.<sup>[11]</sup>

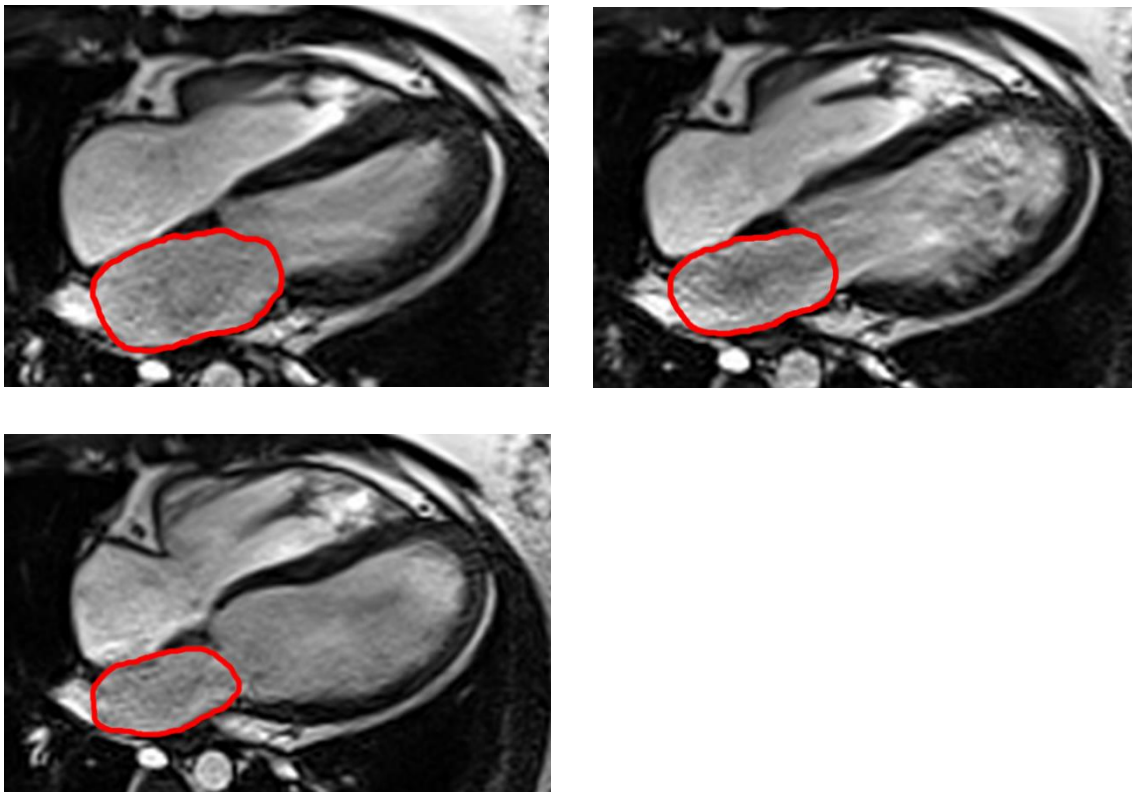


Abb.10: Exemplarische Darstellung der linksatrialen volumetrischen Ausmessung bei maximaler Vorhoffüllung (links oben), zum Zeitpunkt der Vorhofkontraktion (rechts oben) sowie bei minimaler Vorhoffüllung (links unten)

### 2.4.2.5 T1-Mapping

Um die Beschaffenheit des myokardialen Gewebes beurteilen zu können, wurde in dieser Arbeit das T1-Mapping angewendet. Die T1-Zeit bezeichnet die Dauer, die die Protonen des Myokards benötigen, um nach der Auslenkung durch einen Radiofrequenzpuls wieder in ihren Ausgangszustand zu gelangen. Die Länge dieses Prozesses gibt dabei Aufschluss über die Beschaffenheit des Gewebes und lässt so Rückschlüsse auf Gewebeveränderungen im Sinne myokardialer Fibrose und Nekrose oder eines myokardialen Ödems.<sup>[35,70]</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe sogenannter MOLLI-Aufnahmen zunächst Kurzschnittsbilder des Herzens erstellt, in denen manuell die myokardialen Grenzen des linken Ventrikels eingezeichnet wurden (Abb. 11).<sup>[75]</sup> Es wurde eine allgemein übliche Einteilung des Herzens in 16 Segmente gewählt, die sich auf drei Ebenen apikal, mittventrikulär und basal verteilen und für die man die entsprechenden T1-Zeiten erhielt (Abbildung 12); die Einteilung leitet sich vom 17-Segment-Modell der American Heart Association ab.<sup>[18]</sup>

Außerdem wurde bei jedem Probanden auf jeder der drei Ebenen eine T1-Zeit als Durchschnittswert für das Myokard der jeweiligen Ebene (SAX-Wert) sowie eine T1-Zeit für einen repräsentativen Abschnitt des Septums (ROI-Wert) erhoben.<sup>[70]</sup>

Um möglichst präzise Werte zu erhalten, wurde an den manuell eingezeichneten epi- und endokardialen Rändern ein Sicherheitsabstand von 20% gewählt, d. h. von den eingezeichneten Myokardgrenzen wurden bei der Auswertung jeweils 20% an der äußeren und der inneren Markierung abgezogen, um so etwaige Artefakteinflüsse in den Randgebieten des Myokards, beispielsweise minimale Bewegungsartefakte durch die Pulsation des Herzens oder Atemartefakte, zu minimieren, um so die tatsächlichen Werte für das Herzmuskelgewebe zu erhalten.

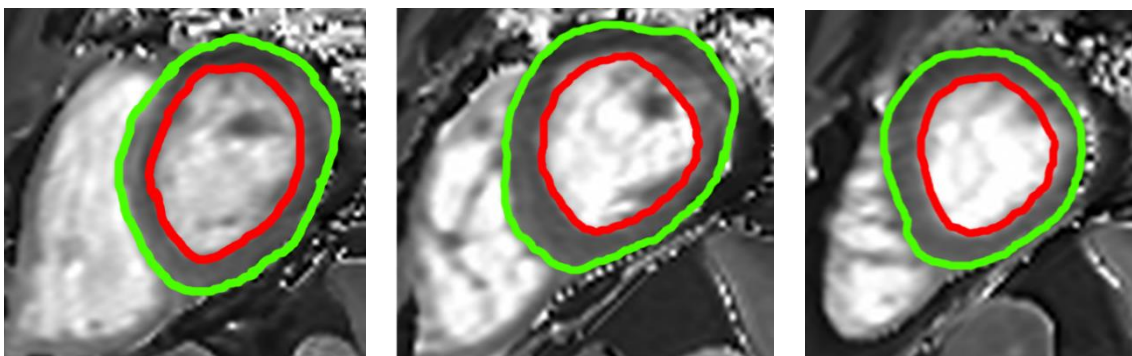


Abb. 11: Beispielhafte Darstellung der manuellen Eingrenzung des Myokards in den MOLLI-Sequenzen auf den Schnitthöhen basal, mittventrikulär sowie apikal.

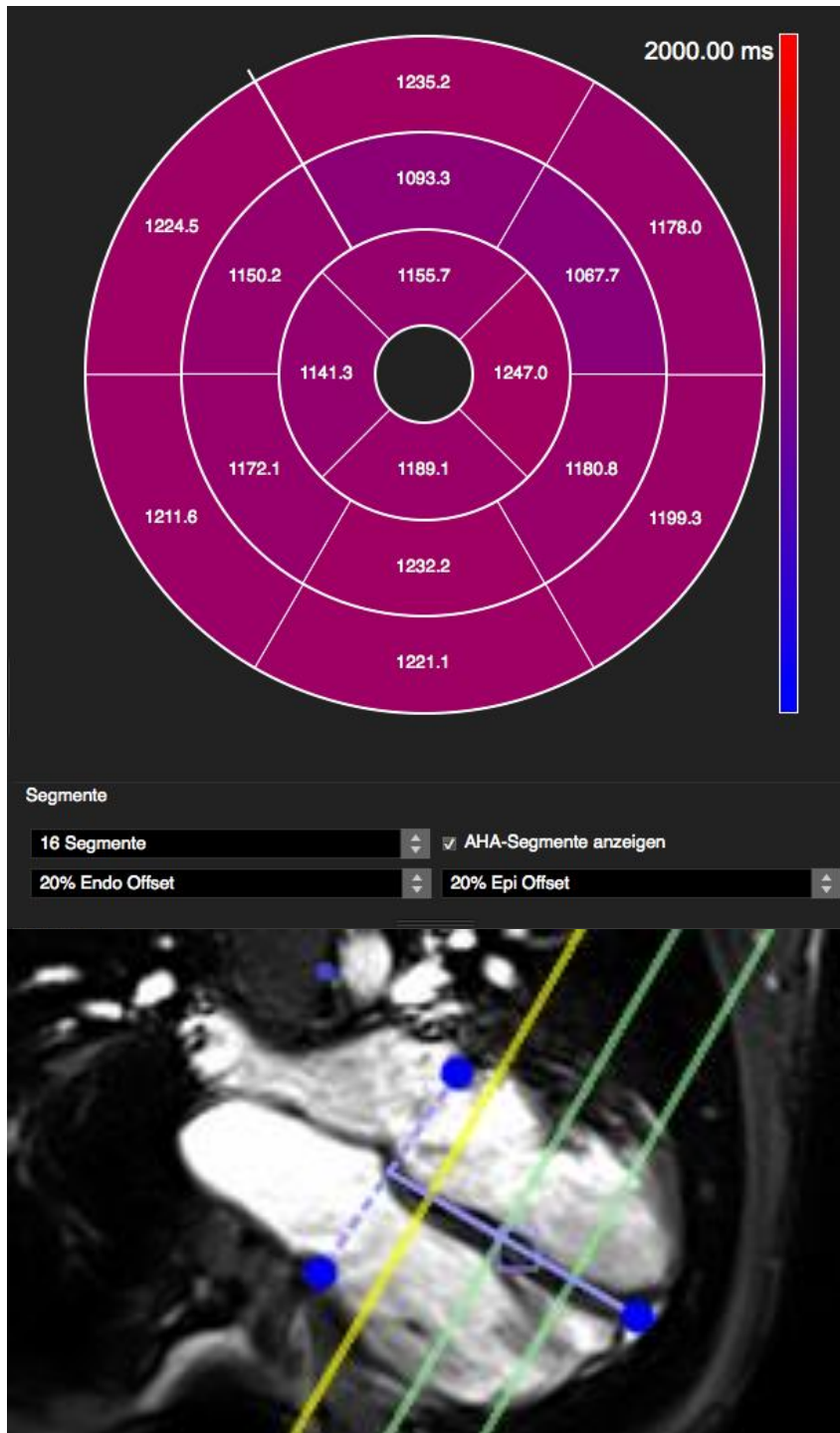


Abb. 12: Beispielhafte Darstellung einer 16-segmentigen T1-Map mit 20-prozentigem epi- und endokardialen Offset zur Qualifizierung der myokardialen Gewebsbeschaffenheit.

## 2.5 Statistische Methoden

Die Analyse und Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe der Programme Excel von Microsoft Office (Version 2013) sowie SPSS von IBM (IBM Corp. SPSS®, Version 24.0. New York 24). Zur Untersuchung der Strukturgleichheit und damit der Vergleichbarkeit beider Gruppen, wurden die maßgeblichen Strukturparameter (Alter, Größe, Gewicht, BMI, BSA und Blutdruck) mithilfe des Programms Jamovi (The Jamovi Project (2019), Version 1.0.7) gegenübergestellt.

Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen wurde für alle Variablen der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwert bestimmt (aufgeführt in Abschnitt 3.1 und Tabelle 5).

Aufgrund der geringen Größe der Studienpopulation wurde zur Prüfung auf Normalverteilung von der Verwendung der p-Werte abgesehen und stattdessen die Auswertung der Quantil-Quantil-Plots bzw. Quantil-Quantil-(Q-Q-)Diagramme, der trendbereinigten Quantil-Quantil-Plots sowie der Boxplot-Diagramme zurückgegriffen. Im Falle einer Normalverteilung finden sich die Punkte für die einzelnen Werte nahe der Winkelhalbierenden im Q-Q-Diagramm wieder und verteilen sich im trendbereinigten Q-Q-Diagramm willkürlich und ungeordnet um den Nullpunkt (Abbildung 13, Abbildung 14).

Das Boxplot-Diagramm stellt die Stichprobe noch einmal dezidierter dar (Abbildung 15).

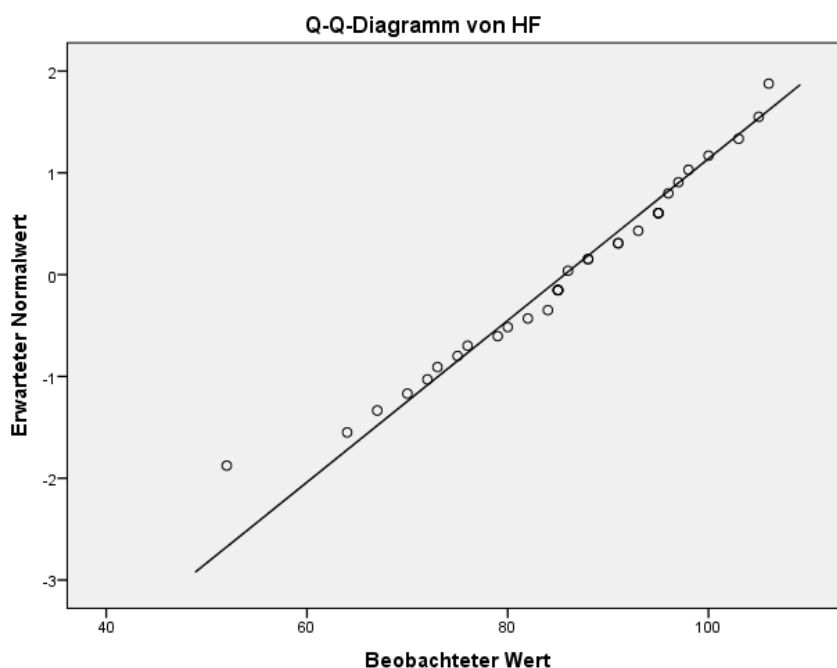


Abb. 13: Beispielhafte Darstellung des Quantil-Quantil-Plots für die Verteilung der Herzfrequenz

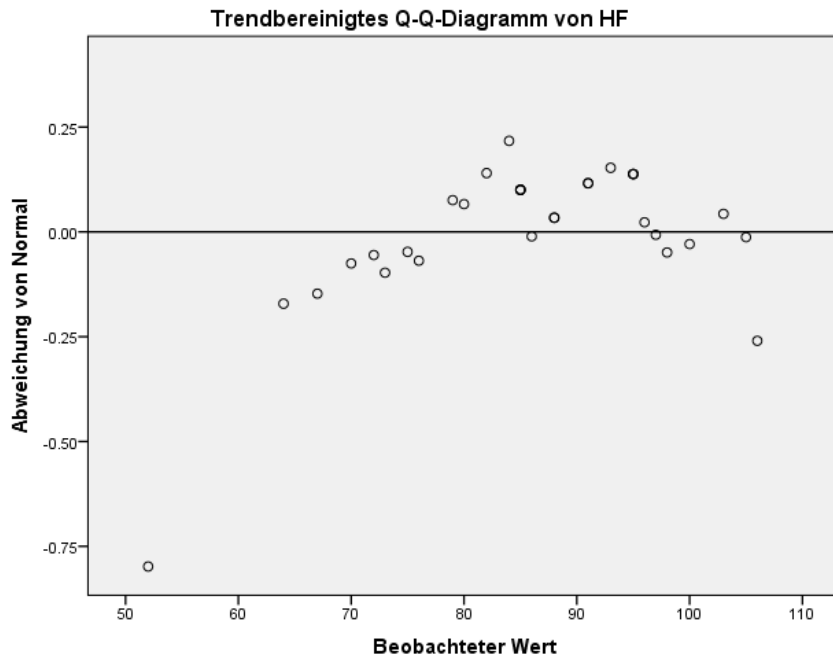


Abb. 14: Beispielhafte Darstellung des trendbereinigten Quantil-Quantil-Plots für die Verteilung der Herzfrequenz

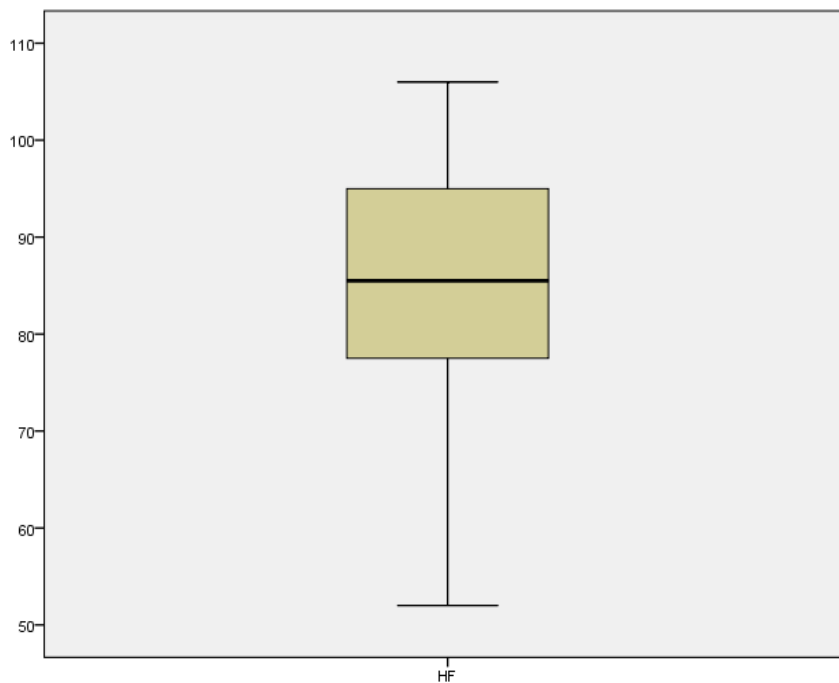


Abb. 15: Beispielhafte Darstellung eines Boxplot-Diagramms für die Verteilung der Herzfrequenz

Zur Beurteilung möglicher, überzufälliger Zusammenhänge der Variablen untereinander wurde die Korrelationsanalyse für normalverteilte Variablen mithilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, für schief verteilte Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman angewandt. Es wurde ein p-Wert von  $\leq 0,05$  gewählt, um von statistisch signifikanten Zusammenhängen sprechen zu können. Darüber hinaus wurde aufgrund der geringen Größe der Stichprobe ein weiterer, willkürlicher Rahmen für den Signifikanzwert bei  $p > 0,05$  bis  $p < 0,15$  gesetzt, um so mögliche Hinweise auf zunächst überzufällige Zusammenhänge zu gewinnen, welche in weiteren Studien hilfreich sein und verifiziert werden könnten. Je kleiner der p-Wert ausfällt, desto wahrscheinlicher ist eine aufgestellte Behauptung als wahr zu betrachten.



### 3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden MRT-Daten von insgesamt 34 Patienten mit vorangegangener HTX akquiriert. Diese Daten wurden mit den äquivalenten Daten von 71 Patienten aus der zur Kontrolle gegenübergestellten vorangegangenen Studie verglichen. Ein Vergleich der beiden Gruppen ist möglich, da hinsichtlich der maßgeblichen Strukturparameter kein systematischer Unterschied vorliegt.

Gegenübergestellt wurden insbesondere jeweils die aortalen Querschnittsflächen und die Dehnbarkeit der Aorta auf Höhe von Aortenwurzel, Aorta ascendens, Aortenbogen, proximaler Aorta descendens (Isthmushöhe) und Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe sowie die PWV im Aortenbogen und in der Aorta descendens.

#### 3.1 Charakteristika des Studien- und Kontrollkollektivs

In Tabelle 5 sind die Charakteristika des Studienkollektivs den Charakteristika der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Charakteristika von Patienten- und Kontrollkollektiv

<b>Charakteristika</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	<b>Kontrollkollektiv</b>
<b>Anzahl der Patienten (n/%)</b>	34/100	71/100
<b>Alter (Jahre)</b>	17,1 ± 4,2	16,4 ± 7,6
<b>Körpergröße (cm)</b>	165,2 ± 15,9	156,6 ± 25,6
<b>Gewicht (kg)</b>	56,2 ± 19,2	50,9 ± 21,9
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,0 ± 4,2	19,4 ± 3,5
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,4
<b>RR systolisch (mmHg)</b>	116,5 ± 11,9	104,9 ± 9,5
<b>RR diastolisch (mmHg)</b>	68,6 ± 8,6	59,2 ± 11,0

Angabe der Werte als Mittelwert ± Standardabweichung.

### 3.2 Aortale Querschnittsflächen

Die Ausmessung der aortalen Querschnittsfläche im Bereich der ascendieren Aorta zeigte im Vergleich zum Kontrollkollektiv kleinere Querschnittsflächen beim Patientenkollektiv. Innerhalb des Patientenkollektivs ergaben sich für die männlichen Probanden tendenziell höhere Werte für die aortalen Querschnittsflächen als für die weiblichen Probanden, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Auch im Bereich des Aortenbogens waren die Querschnittsflächen der Aorta beim Patientenkollektiv geringer als bei der Kontrollgruppe, insbesondere bei der weiblichen Patienten- und Kontrollgruppe zeigten sich hier nennenswerte Unterschiede.

Die Aorta descendens zeigte sowohl auf Höhe des Isthmus als auch auf Zwerchfellhöhe beim Patientenkollektiv eine größere Querschnittsfläche im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Dabei lag auf Isthmushöhe kein geschlechterspezifischer Unterschied vor, auf Höhe des Zwerchfells waren die Werte der männlichen Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, die Werte der weiblichen Probanden hingegen im Vergleich etwas niedriger (Tabelle 6, Tabelle 7). In der nachfolgenden Tabelle 6 sind der Übersicht halber nur diejenigen erhobenen Studienwerte aufgeführt, die auch in der Vergleichstabelle erhoben worden sind. Eine ausführliche Tabelle der erhobenen Daten zu den aortalen Querschnittsflächen inklusive der Minimalwerte und der Werte im Bereich der Aortenwurzel sind im Anhang unter Tabelle 22 aufgeführt.

Tabelle 6 – Aortale Querschnittsflächen des Patientenkollektivs (Maximalwerte)

<b>Querschnittsfläche (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Aorta ascendens</b>	464,5 ± 172,5	472,3 ± 130,2	449,5 ± 99,2
<b>Aortenbogen</b>	342,4 ± 113,3	373,9 ± 108,0	282,2 ± 102,0
<b>Aortenisthmus</b>	283,7 ± 102,1	313,1 ± 107,9	227,5 ± 61,1
<b>Aorta descendens</b>	218,4 ± 75,8	237,7 ± 81,8	181,7 ± 46,3

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 7 – Aortale Querschnittsflächen der Kontrollgruppe (Maximalwerte)

<b>Querschnittsfläche (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Gesamte Kontrollgruppe</b>	<b>Männliche Kontrollen</b>	<b>Weibliche Kontrollen</b>
<b>Aorta ascendens</b>	515,3 ± 186,3	514,0 ± 208,3	516,1 ± 171,4
<b>Aortenbogen</b>	376,9 ± 148,5	368,2 ± 163,7	383,0 ± 139,1
<b>Aortenisthmus</b>	257,9 ± 89,5	268,3 ± 105,6	250,4 ± 76,2
<b>Aorta descendens</b>	214,2 ± 75,0	214,9 ± 84,0	213,6 ± 68,9

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

Ergänzend zu den oben aufgeführten Messwerten, welche zum Vergleich der Studienpopulation mit der Kontrollgruppe herangezogen wurden, sind in der folgenden Tabelle 8 die maximalen Querschnittswerte noch einmal BSA-normiert aufgeführt, um so einen relativen Ausgleich bei hoher Altersspannweite innerhalb der kleinen Studienpopulation zu schaffen. Im Anhang sind in Tabelle 23 ergänzend auch die BSA-normierten Werte der minimalen Querschnittsflächen der Aorta sowie die BSA-normierten Werte der Querschnitte der Aortenwurzel aufgeführt.

Tabelle 8 – Aortale Querschnittsflächen des Patientenkollektives (BSA-normiert)

<b>Querschnittsfläche (mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Aorta ascendens</b>	297,8 ± 88,7	278,2 ± 94,7	335,4 ± 64,1
<b>Aortenbogen</b>	213,7 ± 65,6	216,2 ± 67,2	208,9 ± 65,2
<b>Aortenisthmus</b>	176,1 ± 61	180,8 ± 71,8	167,1 ± 33,2
<b>Aorta descendens</b>	135,7 ± 35,7	136,7 ± 41,5	133,7 ± 22,4

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

### 3.3 Aortale Dehnbarkeit

Die aortale Dehnbarkeit war beim Patientenkollektiv im Vergleich zu der Kontrollgruppe an allen Messpunkten höher und zeigte dabei den Trend einer Zunahme der Dehnbarkeit mit steigendem Abstand des Messpunktes zum Herzen (Tabelle 9, Tabelle 10).

Tabelle 9 – Aortale Dehnbarkeit des Patientenkollektives

<b>Dehnbarkeit (10<sup>-3</sup> mm Hg<sup>-1</sup>)</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Aortenwurzel</b>	9,4 ± 4,9	9,9 ± 4,8	8,5 ± 5,2
<b>Aorta ascendens</b>	10,5 ± 5,8	10,6 ± 5,9	10,3 ± 6,1
<b>Aortenbogen</b>	11,5 ± 7,9	12,1 ± 8,1	10,5 ± 7,8
<b>Aortenisthmus</b>	13,1 ± 7,5	14,3 ± 8,8	10,9 ± 4,0
<b>Aorta descendens</b>	16,6 ± 6,8	16,8 ± 6,5	16,2 ± 7,6

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 10 – Aortale Dehnbarkeit der Kontrollgruppe

<b>Dehnbarkeit (10<sup>-3</sup> mm Hg<sup>-1</sup>)</b>	<b>Gesamte Kontrollgruppe</b>	<b>Männliche Kontrollen</b>	<b>Weibliche Kontrollen</b>
<b>Aorta ascendens</b>	8,9 ± 3,6	8,5 ± 4,2	9,2 ± 3,0
<b>Aortenbogen</b>	7,7 ± 3,3	7,2 ± 3,4	8,0 ± 3,3
<b>Aortenisthmus</b>	7,4 ± 2,5	7,0 ± 2,7	7,7 ± 2,3
<b>Aorta descendens</b>	8,3 ± 3,0	7,7 ± 2,7	8,8 ± 3,1

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

### 3.4 Pulswellengeschwindigkeit

Die Bestimmung der PWV war bei 26 der 34 Studienpatienten möglich. Hierbei ergab sich eine im Vergleich zum Kontrollkollektiv höhere PWV im Aortenbogen für das Gesamtkollektiv, insbesondere jedoch für die männlichen Patienten. Die PWV der weiblichen Patienten war im Vergleich zur PWV der weiblichen Kontrollgruppe ähnlich (Tabelle 11, Tabelle 12).

Tabelle 11 – Länge des Aortenbogens und Pulswellengeschwindigkeit des Patientenkollektives

<b>Parameter (m/s)</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>PWV Aortenbogen</b>	4,8 ± 2,4	5,9 ± 2,6	3,6 ± 1,1
<b>PWV Aorta descendens</b>	5,6 ± 6,0	4,5 ± 1,3	7,4 ± 9,5

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

PWV = Pulswellengeschwindigkeit (Pulse wave velocity)

Tabelle 12 – Pulswellengeschwindigkeit der Kontrollgruppe

<b>Parameter (m/s)</b>	<b>Gesamte Kontrollgruppe</b>	<b>Männliche Kontrollen</b>	<b>Weibliche Kontrollen</b>
<b>PWV Aortenbogen</b>	3,6 ± 0,7	3,7 ± 0,9	3,5 ± 0,6

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

### 3.5 Volumetrie

Im Rahmen des Studienprotokolls wurde beim Patientenkollektiv eine volumetrische Ausmessung des linken und rechten Ventrikels sowie des linken Vorhofs vorgenommen (Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15). Zum Vergleich wurden die Ventrikelvolumina herzgesunder Kinder aus einer MRT-Studie im Jahr 2009 mit 50 Probanden gegenübergestellt (Tabelle 16, Tabelle 17).<sup>[12]</sup>

Im Vergleich lagen die volumetrischen Messwerte der herztransplantierten Patienten nur geringfügig unterhalb der Werte herzgesunder Kinder. Eine Ausnahme hiervon bildet die Muskelmasse des linken Ventrikels, die Muskelmasse war beim Patientenkollektiv höher als in der Vergleichsgruppe. Insgesamt liegt eine vergleichbar gute Herzleistung mit suffizienter Auswurfsfraktion beider Ventrikel vor.

Tabelle 13 – Volumetrie des linken Ventrikels des Patientenkollektives (BSA-normiert)

	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Enddiastolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	59,6	61,8	55,6
<b>Endsystolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	19,0	19,6	17,8
<b>Schlagvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	40,5	42,0	37,4
<b>Ejektionsfraktion (%)</b>	68,2	68,6	67,4
<b>Muskelmasse systolisch (g/m<sup>2</sup>)</b>	51,7	55,1	46,2
<b>Muskelmasse diastolisch (g/m<sup>2</sup>)</b>	47,7	51,0	41,6

Tabelle 14 – Volumetrie des rechten Ventrikels des Patientenkollektives (BSA-normiert)

	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Enddiastolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	67,1	70,6	60,7
<b>Endsystolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	31,3	33,8	26,0
<b>Schlagvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	36,1	36,8	34,7
<b>Ejektionsfraktion (%)</b>	54,1	52,4	57,0
<b>Muskelmasse systolisch (g/m<sup>2</sup>)</b>	13,5	14,1	12,5
<b>Muskelmasse diastolisch (g/m<sup>2</sup>)</b>	19,9	20,4	18,9

Tabelle 15 – Volumetrie des linken Vorhofs des Patientenkollektives (BSA-normiert)

	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Minimalvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	19,9	19,6	20,3
<b>Maximalvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	29,7	28,8	31,3
<b>Volumen vor Vorhofkontraktion (ml/m<sup>2</sup>)</b>	22,3	21,8	23,1
<b>Gesamtentleerungsvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	9,9	9,2	11,0
<b>Passives Entleerungsvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	7,4	6,9	8,1
<b>Entleerungsvolumen durch Vorhofkontraktion (ml/m<sup>2</sup>)</b>	2,5	2,3	2,8

Tabelle 16 – Normwerte der Volumetrie des linken Ventrikels bei Kindern (BSA-normiert)<sup>[69]</sup>

	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Enddiastolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	77,5	67,8
<b>Endsystolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	29,7	26,1
<b>Schlagvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	47,4	41,7
<b>Muskelmasse systolisch (g/m<sup>2</sup>)</b>	53,0	45,2

Tabelle 17 – Normwerte der Volumetrie des rechten Ventrikels bei Kindern (BSA-normiert)<sup>[69]</sup>

	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Enddiastolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	83,8	72,7
<b>Endsystolisches Volumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	35,3	30,2
<b>Schlagvolumen (ml/m<sup>2</sup>)</b>	48,2	42,1
<b>Muskelmasse systolisch (g/m<sup>2</sup>)</b>	16,7	14,9

### 3.6 T1-Mapping

Ein weiteres, im Rahmen der Studie angewandtes Verfahren, stellt das T1-Mapping dar. Hierfür konnten geeignete Bilddaten von 30 Studienpatienten zur Ermittlung der T1-Werte erfasst und ausgewertet werden (Tabelle 18). Da es derzeit nur Referenzwerte herzgesunder Erwachsener gibt, wurden diese zum Vergleich herangezogen (Tabelle 19). Im Vergleich liegen die T1-Werte der Studienpopulation für alle Abschnitte über den Referenzwerten.

Die T1-Messwerte der Studienpopulation lagen für alle Messbereiche oberhalb der Referenzwerte für herzgesunde Erwachsene. <sup>[56,17]</sup> Höhere Werte zeigten sich insbesondere in den lateralen und inferioren Segmenten.

Tabelle 18 – T1-Mapping des Patientenkollektivs

<b>Segment</b>	<b>T1-Werte (ms)</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>
<b>Basal</b>		
<b>Anterior</b>	1222,7 ± 93,0	1188,0 – 1257,4
<b>Anterolateral</b>	1224,8 ± 87,4	1192,2 – 1257,5
<b>Inferolateral</b>	1222,7 ± 81,1	1192,4 – 1253,0
<b>Inferior</b>	1251,2 ± 102,2	1213,1 – 1289,4
<b>Inferoseptal</b>	1227,1 ± 55,0	1206,5 – 1247,6
<b>Anteroseptal</b>	1214,5 ± 223,1	1131,1 – 1297,8
<b>Mittventrikulär</b>		
<b>Anterior</b>	1224,6 ± 75,5	1196,4 – 1252,8
<b>Anterolateral</b>	1256,3 ± 85,4	1224,4 – 1288,2
<b>Inferolateral</b>	1262,4 ± 87,7	1229,7 – 1295,2
<b>Inferior</b>	1258,6 ± 83,9	1227,2 – 1289,9
<b>Inferoseptal</b>	1228,0 ± 43,1	1211,9 – 1244,1
<b>Anteroseptal</b>	1234,2 ± 44,7	1217,5 – 1250,9
<b>Apikal</b>		
<b>Anterior</b>	1299,3 ± 95,3	1263,8 – 1334,9
<b>Lateral</b>	1366,6 ± 166,8	1304,3 – 1428,8
<b>Inferior</b>	1311,1 ± 154,9	1253,2 – 1368,9
<b>Septal</b>	1253,8 ± 83,5	1222,6 – 1285,0

Angabe der Werte als Mittelwert ± Standardabweichung.



Tabelle 19 – Referenzwerte des T1-Mapping bei gesunden erwachsenen Probanden<sup>[56,17]</sup>

Abschnitt	T1-Mittelwert (ms)	95%-Konfidenzintervall
<b>Vergleichsstudie 1</b> <sup>[62]</sup>		
Basal	1157,1	1074,5 – 1246,0
Mittventrikulär	1158,7	1074,0 – 1250,1
Apikal	1180,6	1073,9 – 1297,9
<b>Vergleichsstudie 2</b> <sup>[63]</sup>		
Myokard	1052 ± 23	

### 3.7 Die Korrelationsanalyse

Wie im Methodenabschnitt beschrieben, wurden in dieser Studie auch die möglichen Zusammenhänge der einzelnen untersuchten Parameter innerhalb der Studienpopulation mithilfe der Korrelationsanalyse untersucht. Es fand sich eine Korrelation für die Dehnbarkeit des Aortenbogens mit dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt ( $r=-0,412$ ,  $p=0,02$ ) und mit dem diastolischen Blutdruck ( $r=-0,482$ ,  $p<0,01$ ) (Vgl. Tabelle 20). Die Dehnbarkeit der Aorta ascendens korrelierte schwach mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $r=-0,379$ ,  $p=0,03$ ) (Vgl. Tabelle 20). Des Weiteren fand sich eine Korrelation für die PWV im Aortenbogen und dem Zeitraum nach der HTX ( $r=0,409$ ,  $p=0,02$ ) (Vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20 – Korrelationsanalyse bei  $p\leq 0,05$

Korrelierende Parameter	r-Wert	p-Wert
Dehnbarkeit des Aortenbogens - Alter bei Untersuchung	-0,412	0,02
Dehnbarkeit des Aortenbogens – RR diastolisch	-0,482	<0,01
Dehnbarkeit der Aorta ascendens – Linksventrikuläre EF	-0,379	0,03
PWV Aortenbogen – Jahre nach HTX	0,409	0,02

Unter Beachtung einer willkürlich gesetzten Grenze für den p-Wert zwischen 0,05 bis 0,15 wurden außerdem mögliche weitere, überzufällige Zusammenhänge betrachtet, ohne diese als signifikant einzustufen, da das gesetzte Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Diese Zusammenhänge sollen lediglich als Denkanstoß für eine mögliche Wechselbeziehung der Parameter stehen und könnten in folgenden Studien aufgegriffen und weiter untersucht werden.

Es zeigte sich ein Trend zwischen der PWV des Aortenbogens und der Fläche des Aortenbogens ( $r=0,276$ ,  $p=0,13$ ) sowie zwischen der PWV des Aortenbogens und der Fläche der Aorta ascendens ( $r=0,339$ ,  $p=0,06$ ) (Vgl. Tabelle 21). Außerdem zeigte sich ein Trend zwischen der PWV der Aorta descendens und den seit der HTX vergangenen Jahren ( $r=0,347$ ,  $p=0,08$ ) (Vgl. Tabelle 21). Ein weiterer Trend zeigte sich zwischen dem systolischen Blutdruck und den Querschnittsflächen des Aortenbogens (Max:  $r=0,297$ ,  $p=0,1$ ; Min:  $r=0,316$ ,  $p=0,08$ ) sowie der Aorta descendens ( $r=0,332$ ,  $p=0,06$ ) (Vgl. Tabelle 21).

Tabelle 21 – Betrachtung möglicher, überzufälliger Zusammenhänge für den willkürlich gewählten Bereich  $p>0,05$  und  $p\leq 0,15$

<b>Zusammenhängende Parameter</b>	<b>r-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>PWV Aortenbogen – Fläche Aortenbogen (Minimum)</b>	0,276	0,13
<b>PWV Aortenbogen – Fläche Aorta descendens (Maximum)</b>	0,339	0,06
<b>PWV Aorta descendens – Jahre nach HTX</b>	0,347	0,08
<b>Querschnitt Aortenbogen (Maximum) – RR systolisch</b>	0,297	0,10
<b>Querschnitt Aortenbogen (Minimum) – RR systolisch</b>	0,316	0,08
<b>Querschnitt Aorta descendens (Maximum) – RR systolisch</b>	0,332	0,06

Im Folgenden soll beispielhaft der Zusammenhang zwischen den nach der Transplantation vergangenen Jahren mit der PWV an beiden Messstellen sowie der Zusammenhang zwischen dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt mit der Dehnbarkeit des Aortenbogens graphisch dargestellt werden (Abb. 16–18).

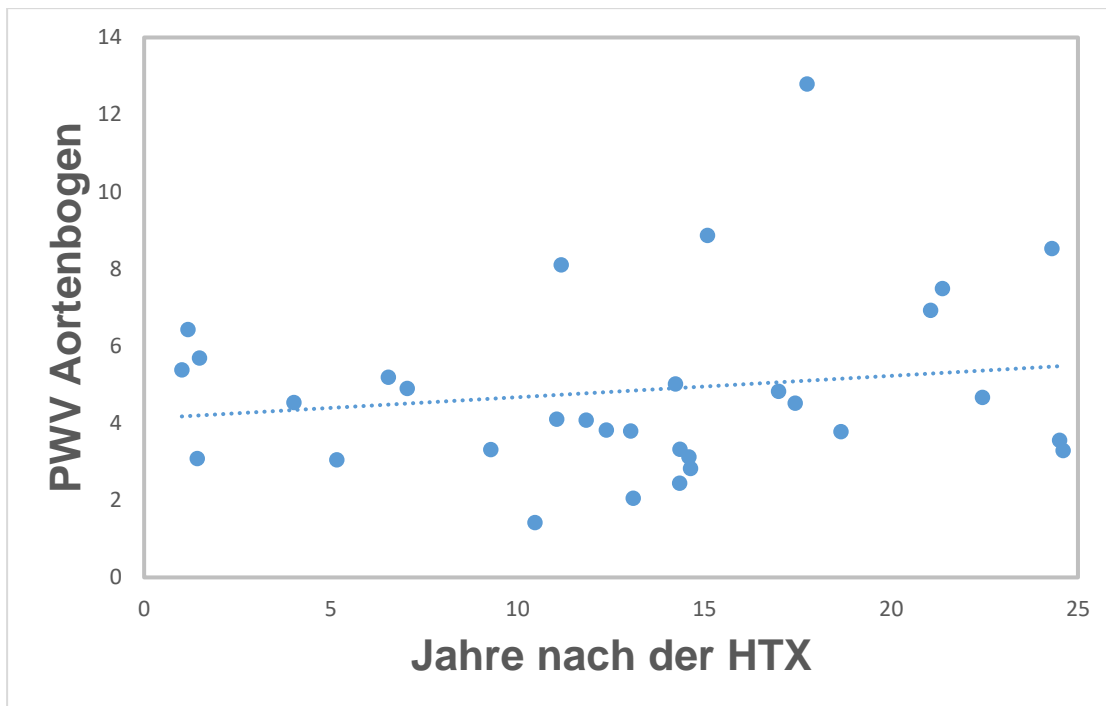


Abb.16: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen den seit der Transplantation vergangenen Jahren mit der PWV auf Höhe des Aortenbogens ( $r=0,409$ ,  $p=0,02$ )

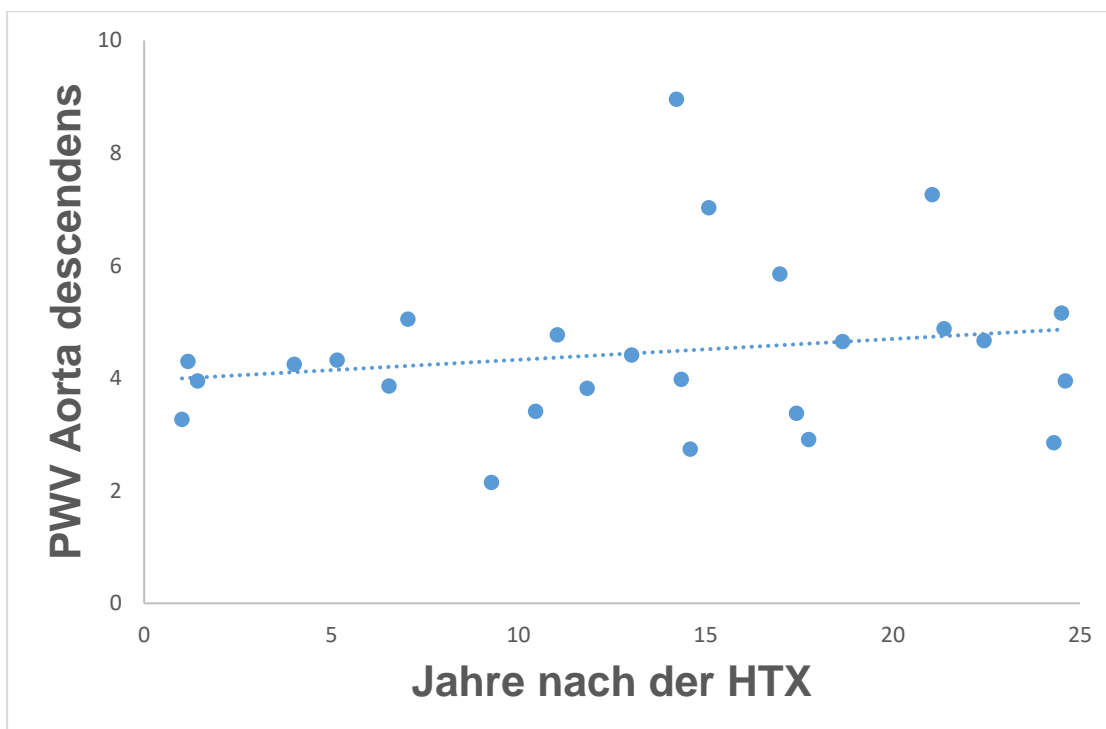


Abb.17: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen den seit der Transplantation vergangenen Jahren mit der PWV auf Höhe der Aorta descendens ( $r= 0,347$ ,  $p=0,08$ )

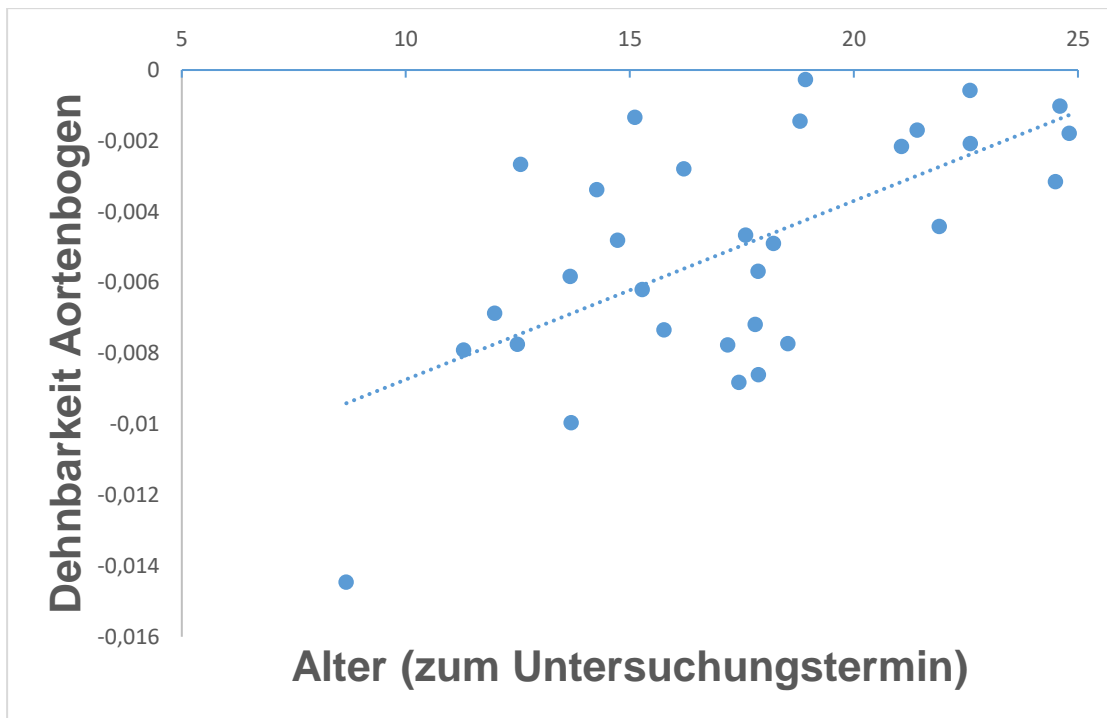


Abb.18: Graphische Darstellung der Korrelation dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt und der Dehnbarkeit des Aortenbogens ( $r=-0,412$ ,  $p=0,02$ )

### 3.8 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, die bioelastische Funktion der Aorta bei jungen Menschen nach Herztransplantation zu untersuchen. Bei der vergleichenden Betrachtung der aortalen Querschnittsflächen waren die aortalen Querschnittsflächen im Bereich des Aortenbogens etwas kleiner als beim Kontrollkollektiv, im Bereich der deszendierenden Aorta ergab sich dahingegen eine tendenzielle geringe Erweiterung der Aorta für das Patientenkollektiv.

Bei den Patienten zeigte sich eine erhöhte PWV im Aortenbogen und in der thorakalen Aorta descendens im Vergleich zum Kontrollkollektiv in beiden Messbereichen. Ferner konnte eine signifikante Korrelation zwischen PWV im Aortenbogen und der Zeit nach Herztransplantation nachgewiesen werden.

Die Dehnbarkeit der Aorta war beim Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe auf allen Messebenen tendenziell etwas erhöht und zeigte einen Trend zum Anstieg mit zunehmender Entfernung der Messpunkte vom Herzen.

Der Vergleich der nativen T1-Werte mit den Normwerten herzgesunder Erwachsener zeigte für das Patientenkollektiv höhere Messwerte mit Betonung der lateralen und inferioren Segmente.

## 4 Diskussion

### 4.1 Die aortalen Querschnittsflächen

Die Analyse der für diese Studie erhobenen Daten zeigte geringere Querschnittsflächen der Aorta ascendens (und nachfolgend auch des Aortenbogens) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei der orthotopen Herztransplantation wird das Transplantat bei Entnahme des Organs distal der Aortenklappe abgesetzt und bei Implantation an dieser Stelle mit der Aorta des Empfängers vernäht. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die im Vergleich schmalere Konfiguration der proximalen Aorta sein, da es im Bereich der Anastomosennaht zu einer Narbenbildung mit fibrotischem Umbau und einer schlechteren Versorgung der Aorta durch die ihr zugehörigen Vasa vasorum kommen könnte. Myokardiales Gewebe neigt nach Verletzungen im Heilungsprozess zu einer starken Fibroblastenproliferation.<sup>[23]</sup> Auch eine chronische Druckbelastung der Aorta und des linken Herzens kann einen fibrotischen Umbau des Myokards begünstigen.<sup>[92]</sup> Ob und inwieweit die chronische Druckbelastung und die hieraus resultierende Umstrukturierung des linksventrikulären Herzmuskels in Zusammenhang mit den geringeren Querschnittsflächen der Aorta ascendens und des Aortenbogens stehen, könnte Inhalt weiterer Studien sein.

Entgegen den Ergebnissen für die Aorta ascendens zeigte die Analyse der Messwerte der deszendierenden Aorta auf Höhe des Isthmus und des Zwerchfells größere Querschnittsflächen der Aorta im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der Korrelationsanalyse zeigte sich zudem ein möglicher überzufälliger Zusammenhang der Querschnittswerte mit dem systolischen Blutdruck für einige Messabschnitte (Tab. 21, Tab. 24). Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Länge des Aortenbogens mit dem systolischen Blutdruck ( $r=0,527$ ,  $p\leq 0,01$ , Tab. 24) sowie aller erfasster Parameter der linksventrikulären Volumetrie (Tab. 24). Der Blutdruck des Patientenkollektivs lag im Durchschnitt über dem Blutdruck des Kontrollkollektivs (116,5 mmHg versus 104,9 mmHg, vgl. Tabelle 1 und 4). Auch hier könnte sich ein Hinweis auf eine druckbedingte Tendenz zur Erweiterung der aortalen Durchmesser ergeben. In vorangegangenen Studien an erwachsenen herztransplantierten Patienten zeigten sich Dilatationen der Aorta insbesondere im deszendierenden Abschnitt sowie vereinzelte Fälle von

Aortendissektionen insbesondere im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens.<sup>[13,39,99]</sup>

Die Zusammenschau aller aortalen Querschnittswerte ergibt in Relation zur aortalen Konfiguration eines herzgesunden Individuums eine unregelmäßige Konfiguration der Aorta bei Z. n. HTX. Dies kann einige Auswirkungen auf den Organismus des Patienten haben.

Der verminderte Querschnitt der proximalen Aorta bei HTX-Patienten könnte möglicherweise bei für das Alter normalem Schlagvolumen zu einer Druckbelastung der Aorta führen, was über längere Zeit einen Umbau der Gefäßwand zu Gunsten von Fibroblasten als Folge haben kann.<sup>[92]</sup>

Ein inhomogener Verlauf des Querschnitts der Aorta auf deren gesamte Länge betrachtet kann den laminaren Blutfluss stören und zu Verwirbelungen des Blutflusses führen. In einer Studie mit Patienten nach operativer Versorgung einer Aortenisthmusstenose wurde unter Erstellung von multidirektionalen Flussanalysen gezeigt, dass Blutverwirbelungen bedingt durch ein inhomogenes Querschnittsprofil der Aorta die Entstehung von Aneurysmata der Aorta ascendens begünstigen können.<sup>[32]</sup> Bisher sind jedoch nur in Einzelfällen Aneurysmata der ascendierenden Aorta bei Patienten nach Herztransplantation beschrieben worden.<sup>[33,24]</sup>

In zukünftigen Arbeiten könnte insbesondere der Einfluss der Aortenkonfiguration nach Herztransplantation auf die Entstehung von Langzeitkomplikationen sowie die Ursache der tendenziell kleineren Querschnittsflächen der proximalen Aorta bei HTX-Patienten untersucht werden.

## 4.2 Die aortale Dehnbarkeit und die Pulswellengeschwindigkeit

Für das Patientenkollektiv ergab sich an allen Messpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Dehnbarkeit der Aorta. Außerdem konnte beim Patientenkollektiv eine Zunahme der aortalen Dehnbarkeit bei steigender Entfernung zum Herzen nachgewiesen werden.

Die Dehnbarkeit der Aorta zeigte in vorangegangenen CT-morphologischen Studien eine inverse Korrelation mit dem Alter der Studienpatienten. Dies bestätigte sich auch in der Korrelationsanalyse dieser Studie, hier zeigte sich eine inverse Korrelation

zwischen der Dehnbarkeit des Aortenbogens mit dem Alter der Studienpatienten zum Untersuchungszeitpunkt ( $r=-0,412$ ,  $p=0,02$ , Tabelle 20). Ebenfalls korrelierte die Dehnbarkeit des Aortenbogens invers mit dem diastolischen Blutdruck ( $r=-0,482$ ,  $p<0,01$ , Tabelle 24 - Anhang). Eine von der Norm abweichende Dehnbarkeit der Aorta kann sich sowohl auf vorgeschaltete, als auch auf nachfolgende Strukturen negativ auswirken und zu Organschädigungen führen; so zeigte sich beispielsweise eine Korrelation zwischen einer eingeschränkten Dehnbarkeit der Aorta ascendens und der Entstehung von Aortenstenosen und Koronarstenosen.<sup>[50,82,98]</sup> Das macht die Dehnbarkeit zu einem Marker mit hoher prognostischer Verwertbarkeit.

Neben dem Zusammenhang zwischen einem niedrigen Alter der Studienpatienten zum Untersuchungszeitpunkt mit der Dehnbarkeit des Aortenbogens ergab sich außerdem eine signifikante inverse Korrelation für die Dehnbarkeit des Aortenbogens mit dem diastolischen Blutdruck ( $r= -0,481$ ,  $p<0,01$ , Tab.20).

Auch für die Dehnbarkeit der deszendieren Aorta ergaben sich auf Isthmus- und Zwerchfellhöhe ein Trend mit möglichem inversen Zusammenhang der Messwerte mit dem diastolischen Blutdruck.

Der Hohe prognostische Nutzen der PWV konnte bereits in zahlreichen weiteren Studien bewiesen werden, dabei ist die PWV insbesondere ein Marker für frühe Hinweise auf aortale Veränderungen.<sup>[3]</sup> Zu beachten bleibt dabei, dass trotz einer hohen Reproduzierbarkeit noch hohe interinstrumentelle Unterschiede vorliegen (bei Anwendung verschiedener Verfahren oder aber bei gleicher Verfahrensweise unter Verwendung unterschiedlicher Geräte), sodass eine Vergleichbarkeit nur unter Nutzung der gleichen Rahmenbedingungen gewährleistet werden kann.<sup>[42,37]</sup>

Die proximale Aorta fungiert dank ihrer elastischen Eigenschaft als Reservoir für ca. 50% des in der Systole ausgeworfenen Blutvolumens, um mithilfe ihrer elastischen Retraktionskräfte in der Diastole einen kontinuierlichen Blutfluss zur Versorgung der Körperperipherie zu gewährleisten (Windkesselfunktion der Aorta). Neben der Versorgung der Peripherie wird so auch eine Entlastung des linken Herzens durch eine Senkung der Nachlast erreicht.<sup>[7,97,68]</sup> Ein messbarer Marker für die Windkesselfunktion der Aorta ist die PWV. Diese kann durch zahlreiche Faktoren verändert sein. Kommt es beispielsweise im Alter oder durch Gefäßwandumbauten zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit der Aorta, steigen damit auch die PWV sowie der systolische Blutdruck an.<sup>[98,86]</sup> Damit übereinstimmend zeigte sich in der Korrelationsanalyse dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der PWV im Bereich des Aortenbogens mit den seit der Transplantation vergangenen Jahren ( $r=0,409$ ,  $p=0,02$ , Tab.20) sowie ein



möglicher überzufälliger Zusammenhang zwischen der PWV im Bereich der Aorta descendens mit den seit der HTX vergangenen Jahren ( $r=0,347$ ,  $p=0,08$ , Tab. 21). Auch umgekehrt kann ein erhöhter systolischer Blutdruck die Steifigkeit der Aorta insbesondere bei jungen Menschen erhöhen.<sup>[9]</sup> Das Zusammenspiel von Blutdruckerhöhung und Zunahme der Gefäßsteifigkeit kann die Schädigung nachfolgender Organe sowie die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse begünstigen und daher als prognostischer Marker verwendet werden.<sup>[76]</sup>

Eine positive Korrelation zwischen den aortalen Flächen bzw. Diametern und der PWV wurde in einer Studie von Tiwari et al für Patienten beschrieben, welche von Aortenaneurysmata betroffen waren.<sup>[88]</sup> Eine vergleichbare Tendenz zeigte sich auch in dieser Studie insbesondere für die PWV im Bereich des Aortenbogens sowie der Aorta descendens (Tab. 21). Insgesamt ergab sich für die PWV der Patientengruppe im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv eine deutliche Tendenz zu erhöhten Werten.

In einer Studie von Bahous et al, die die aortale Funktion bei nierentransplantierten Patienten untersuchte, konnte ein Zusammenhang der Transplantation mit einer alters- und blutdruckunabhängigen Erhöhung PWV festgestellt werden, sodass auch die Transplantation selbst oder aber die postoperativ nötige immunmodulierende Medikation als der Erhöhung der PWV zu Grunde liegende Ursachen nicht ausgeschlossen werden können.<sup>[3]</sup> Auch hier ist wieder der Anstoß zu weiteren Studien gegeben. Zwei weitere echokardiographische bzw. magnetresonanztomographische Studien befassten sich mit der Untersuchung von Patienten mit Kardiomyopathien und zeigten dort ebenfalls einen Zusammenhang der Erkrankung mit einer erhöhten Aortensteifigkeit sowie erhöhten PWV-Werten auf.<sup>[10,34]</sup> Da die Kardiomyopathie auch bei einem Großteil des in dieser Studie untersuchten Patientenkollektivs vor der HTX vorlag (Vgl. Tabelle 2), ist auch ein Zusammenhang zwischen der präoperativen Grunderkrankung, welche die HTX notwendig machte, und den im Vergleich zur Norm erhöhten Werten für Aortensteifigkeit und PWV in Betracht zu ziehen. Ebenfalls in einer Studie mit Patienten mit CMV konnte ein Zusammenhang zwischen der PWV und der linksventrikulären Ejektionsfraktion festgestellt werden.<sup>[93]</sup> Ein signifikanter, inverser Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels mit der Dehnbarkeit der Aorta ascendens ergab sich in der Korrelationsanalyse dieser Studie ( $r=-0,379$ ,  $p=0,03$ , Tab. 20).

Zusammenfassend konnte in der Studie gezeigt werden, dass sowohl die Dehnbarkeit der Aorta an allen Messpunkten als auch die PWV bei der Studienpopulation größer waren als in der Kontrollgruppe. Die PWV gilt im klinischen Alltag als Goldstandard zur

Ermittlung der Gefäßsteifigkeit und nimmt damit eine besondere Stellung als prognostischer Marker ein.<sup>[43,22,41,3]</sup> Eine Erhöhung der PWV spricht für eine Erhöhung der Gefäßsteifigkeit.<sup>[98,86]</sup> In dieser Studie ergab sich eine deutliche Tendenz zu höheren Werten für die PWV bei Patienten nach HTX im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Vorangegangene Studien zeigten, dass eine erhöhte PWV auch bei Patienten nach Nierentransplantationen, z. T. korrelierend mit der postoperativen immunmodulierenden Therapie sowie in Zusammenhang mit der zur Transplantation führenden Grunderkrankung festgestellt werden konnte.<sup>[3,10]</sup> Die lokal an verschiedenen Positionen gemessene Dehnbarkeit der Aorta zeigte ebenfalls einen Trend zu höheren Werten bei HTX-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen. Diese im Vergleich zur PWV kontroversen Ergebnisse lassen sich möglicherweise durch die unterschiedliche Messtechnik bei Bestimmung der PWV und der Dehnbarkeit erklären. So ist die Dehnbarkeit ein Parameter, der lokal an einem bestimmten Ort der Aorta gemessen wird, wohingegen die PWV Informationen über einen längeren Aortenabschnitt gibt und sich daher möglicherweise besser für die Beurteilung der aortalen Elastizität eignet. Dieser Aspekt sowie der Einfluss der immunmodulierenden Therapie und den zur Transplantation führenden Grunderkrankungen auf die aortale Elastizität könnte Thema weiterer Arbeiten sein. Ebenfalls noch nicht untersucht und damit mögliche Fragestellung für weitere Studien wäre die Entwicklung der PWV und der aortalen Dehnbarkeit im langfristigen Verlauf nach Transplantation.

### 4.3 Das T1-Mapping

Ein weiteres, in dieser Studie angewandtes Verfahren, stellt das T1-Mapping dar. Zahlreiche dieser Arbeit voraus gegangene Studien haben sich mit der Frage befasst, ob die Entnahme von Biopsien aus einem Transplantat zeitgemäß und notwendig ist bzw. sinnvoll ergänzt werden kann, um die Beschaffenheit des Herzmuskelgewebes und eventuelle Strukturveränderungen beurteilen zu können oder gar Abstoßungsreaktionen frühzeitig zu detektieren. Dabei rückten zwei Alternativen zur Biopsieentnahme in den Mittelpunkt: die Suche nach möglichen, validen Biomarkern sowie die Verwertung von magnetresonanztomographisch gewonnenem Bildmaterial zur Beurteilung der Myokardbeschaffenheit.<sup>[16,69,27]</sup> Die Entnahme von myokardialen Gewebe ist geltender Goldstandard, aber das Verfahren birgt auch Risiken und kann zu postinterventionellen Komplikationen führen.<sup>[29,69]</sup> Es bleibt außerdem zu beachten, dass hierunter nur eine bestimmte Anzahl von Stichproben gewonnen wird, ohne die

Möglichkeit, die Gesamtheit des Myokards beurteilen zu können. Das T1-Mapping stellt eine vielversprechende Alternative dar, um sich einen ganzheitlichen, globalen Überblick über die Beschaffenheit des Herzmuskelgewebes insbesondere im Langzeitverlauf zu verschaffen.<sup>[28]</sup>

Dass die hieraus gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf eine Fibrosierung mit denen eines bioptischen Vorgehens korrelieren, zeigte bereits 2017 eine Studie von Ide et al.<sup>[46]</sup> Des Weiteren können auch Entzündungsgeschehen mithilfe des T1-Mappings nachgewiesen werden.<sup>[85]</sup> Insbesondere diese beiden Nachweismöglichkeiten (Fibrosierung, Entzündungsreaktion) stehen bei der Beurteilung der Vitalität bzw. Abstoßung von Transplantaten im Mittelpunkt und zeigen damit, welche große Rolle das T1-Mapping möglicherweise für herztransplantierte Patienten in Zukunft spielen kann. Ein Nachteil dieses Verfahrens, den es noch zu verbessern gilt, ist die derzeit schwierige Standardisierung und Reproduzierbarkeit von T1-Werten.<sup>[85]</sup>

In dieser Studie zeigten sich für die herztransplantierten Patienten im Vergleich zu herzgesunden erwachsenen Probanden global höhere native T1-Werte mit Betonung der lateralen und inferioren Segmente (Vgl. Tabelle 24, Tabelle 25). Der septale Bereich zeigte dagegen einen Trend zu niedrigeren T1-Werten im Vergleich zu den anderen Herzsegmenten. Eine Erhöhung der T1-Werte bei Z. n. HTX kann Hinweise auf eine Veränderung des myokardialen Aufbaus zugunsten von Fibroblasten liefern, wie es physiologisch durch den Ersatz körpereigenen Gewebes durch körperfremdes Material zu erwarten wäre. Trotz Immunsuppression hat sich dies in der Vergangenheit in zahlreichen Studien durch biobtische Sicherung bewahrheitet.<sup>[61,64,94]</sup> Der gleiche Trend zeigte sich bereits in einer im Jahr 2015 von Riesenkampff et al durchgeführten, auf dem T1-Mapping basierenden Studie, bei der herztransplantierte Kinder in einem 1,5-T-MRT untersucht wurden. Auch hier zeigten sich erhöhte T1-Werte nach HTX und es ergaben sich Hinweise auf myokardiale Fibrosierung.<sup>[74]</sup>

Die statistische Analyse ergab für die durchschnittlichen T1-Werte auf allen Ebenen, insbesondere aber im basalen Bereich, eine überzufällige negative Korrelation mit dem systolischen Blutdruck ( $r=-0,417$ ,  $p=0,02$ , Tab. 24). Dies könnte ein erster Hinweis auf eine mögliche, positive Auswirkung hoher systolischer Blutdruckwerte auf die Beschaffenheit des Myokards sein, da niedrige T1-Werte mit einem niedrigeren Gehalt an Fibrozyten vergesellschaftet sind. Beispielsweise wäre es denkbar, dass der Erhöhte myokardiale Perfusionsdruck der Fibrosierung entgegen wirkt. Eine genauere Abklärung dieses möglichen Zusammenhangs könnte Ziel einer weiteren Studie sein.

Des Weiteren zeigte sich für die septalen T1-Werte auf basaler und medialer Schnittebene eine überzufällige Korrelation mit der PWV (Tab. 25). Hieraus könnte sich die Frage ergeben, inwieweit eine Veränderung der Myokardzusammensetzung zugunsten fibrotischer Anteile eine Erhöhung der PWV begünstigen könnte und ob sich diese Beobachtung in einer größeren Studie reproduzieren ließe. Eine weitere, überzufällige Tendenz zeigte sich im apikalen Messbereich für einen inversen Zusammenhang zwischen den T1-Werten und der Dehnbarkeit des Aortenisthmus (Tab. 25).

Diese Konstellation könnte darauf hinweisen, dass der Gewebeumbau zugunsten der Fibroblasten möglicherweise nicht nur im Myokard stattfindet, sondern auch die nachgeschalteten Abschnitte der Aorta betroffen sein könnten, was eine Abnahme der Dehnbarkeit zur Folge hätte. Ob sich diese Vermutung bestätigt, bleibt in Folgestudien zu untersuchen. Des Weiteren zeigten sich im apikalen Messbereich überzufällige Zusammenhänge zwischen den erfassten T1-Werten mit dem Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (positiver Trend, Tab. 25) und der Herzfrequenz (inverser Trend, Tab. 25).

#### 4.4 Limitation der Studie

Leider konnten nicht bei allen Patienten alle im Studienprotokoll vorgesehenen Messungen vorgenommen oder verwertet werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten kam es mit zunehmender Dauer der Untersuchung zu Unruhe und infolgedessen zu Bewegungen, die die Aufnahmen in Einzelfällen durch Artefakte und Verwackelung nicht verwertbar gemacht haben. Für die PWV konnten die Daten von 26 der 34 Studienpatienten verwertet werden, für das T1-Mapping waren bei 30 der 34 Studienpatienten die entsprechenden Daten verwertbar.

In Bezug auf die relativ geringe Stichprobengröße bleibt außerdem zu beachten, dass insbesondere die Signifikanz einer statistischen Analyse vom Umfang der Stichprobe abhängig ist und durch einen steigenden Stichprobenumfang günstig beeinflusst wird. Außerdem ist eine Analyse von Untergruppen ebenfalls nur bei größerem Stichprobenumfang ratsam. Um trotzdem ein repräsentatives Ergebnis zu erhalten, wurden alle Patienten, die die Vorgaben des Studienprotokolls erfüllten und innerhalb eines bestimmten Zeitraumes für die Nachsorge nach der Herztransplantation in das Uniklinikum Gießen eingeladen worden waren, für diese Studie angefragt und

eingeschlossen. Zudem wurden die erhobenen Werte BSA-normiert, um so Effekte durch Alters- und Größenunterschiede innerhalb der Studienpopulation verringern zu können.

Des Weiteren bleibt zu beachten, dass bei der Studie nur der jeweilig aktuelle Status der Patienten ohne Untersuchung des Langzeitverlaufs abgebildet wurde, sodass keine prognostischen Aussagen zu den erfassten Ergebnissen gestellt werden können.

Auf das T1-Mapping Bezug nehmend, wurde bereits in Kapitel 4.3 darauf hingewiesen, dass dieses Verfahren derzeit noch große Einschränkungen in der Standardisierung und Reproduzierbarkeit aufweist. Des Weiteren konnte im Rahmen dieser Arbeit nur ein Vergleich der erhobenen Werte mit Referenzwerten herzgesunder Erwachsener erfolgen, da eine vergleichbare Studie bei herzgesunden Kindern derzeit nicht vorliegt.

## 5 Zusammenfassung

Eine frühzeitige Herztransplantation im Kindesalter stellt heutzutage bei zahlreichen Herzerkrankungen den einzigen Weg zur Steigerung der Lebensqualität und -erwartung der Patienten dar. Obwohl dieses Verfahren seit der erstmaligen Durchführung 1967 immer weiter verbessert und die kurz- und langfristigen Auswirkungen auf den Empfängerorganismus in zahlreichen Studien untersucht wurden, gibt es noch immer einige Auswirkungen und Zusammenhänge, die es weiter zu erforschen und zu klären gilt, um insbesondere die postoperative Langzeitbetreuung der Patienten zu verbessern. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der bioelastischen Eigenschaften der Aorta bei jungen Menschen nach Herztransplantation mithilfe der MRT. Im Kinderherzzentrum des Universitätsklinikum Gießen konnten wir aufgrund der regelmäßigen und engmaschigen Nachkontrolle der herztransplantierten Patienten eine größere Studienpopulation für unsere Untersuchung gewinnen. Insgesamt nahmen 34 Patienten im Alter zwischen 8 und 24 Jahren an der vorliegenden, magnetresonanztomographischen Studie teil.

Zur Beurteilung von Anatomie und bioelastischen Eigenschaften der Aorta wurden Querschnittsflächen und Dehnbarkeit der Aorta an fünf definierten Messpunkten bei 33 Studienteilnehmern erhoben sowie die PWV im Aortenbogen und der thorakalen Aorta bei 26 Patienten bestimmt. Neben der Bioelastizität und Anatomie der Aorta erfolgte eine Volumetrie der Vorhöfe und Ventrikel, um insbesondere Aussagen über die Ventrikel- und Vorhofgröße und -funktion zu erhalten. Mittels nativem T1-Mapping erfolgte bei 30 Kindern eine Bestimmung myokardialer T1-Zeiten, um eventuelle Strukturveränderungen des Myokards bei HTX-Patienten zu erfassen. Aufgrund unzureichender Bildqualität konnten diese Parameter nicht bei allen Patienten erhoben werden.

Damit der ethische Grundsatz gewahrt wurde, verzichteten wir für den Vergleich der aortalen Parameter auf die Untersuchung einer gesunden Kontrollgruppe verzichtet und griffen stattdessen auf die Datensätze einer vorangegangenen MRT-Studie bei 71 herzgesunden Personen zurück. Zum Vergleich der volumetrischen Parameter Venrikelvolumina, Muskelmasse und systolische Funktion wurden ebenfalls Vergleichswerte herzgesunder junger Menschen aus einer vorangegangenen Studie verwendet. Die myokardialen T1-Zeiten wurden mit Daten aus einer MRT-Studie bei herzgesunden Erwachsenen verglichen.

In allen zum Vergleich herangezogenen Studien wurden die jeweiligen Teilnehmer, genau wie in dieser Arbeit, mit Hilfe der MRT untersucht. Verglichen wurden insbesondere die Dehnbarkeit und die Pulswellengeschwindigkeit der Aorta, die volumetrischen Charakteristika beider Ventrikel und des linken Vorhofes sowie die T1-Werte des Myokards.

Für die Querschnittsfläche der Aorta ascendens sowie des Aortenbogens wurden bei der Studienpopulation im Vergleich zum Kontrollkollektiv tendenziell geringere Werte festgestellt. Dagegen waren die Werte für die Querschnittsfläche der Aorta descendens sowohl auf Isthmushöhe als auch auf Zwerchfellhöhe tendenziell höher als die der Kontrollgruppe und zeigten zudem eine Korrelation mit dem systolischen Blutdruck. Die Dehnbarkeit der Aorta war an allen Messpunkten bei der Studienpopulation etwas höher und zeigte insbesondere eine Zunahme mit steigender Distanz der Messpunkte zum Herzen. Die Pulswellengeschwindigkeit war sowohl für den Aortenbogen als auch für die Aorta descendens in der herztransplantierten Gruppe höher als in der Gruppe herzgesunder Probanden und Korrelierte mit der Zeit nach HTX. Der Vergleich der volumetrischen Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Populationen, die Werte der Studienpopulation lagen nur geringgradig unter den Werten der Kontrollgruppe. Eine Ausnahme bildete die linksventrikuläre Muskelmasse, dieser Wert war bei der Studienpopulation wie auch der Blutdruck etwas höher als in der Kontrollgruppe.

Für das T1-Mapping ergaben sich im Vergleich zu den Werten gesunder Erwachsener tendenziell höhere Werte bei der Studienpopulation, insbesondere die Werte der lateralen und der inferioren Segmente zeigten erhöhte T1-Werte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten bedeutsam sein für die langfristige Nachsorge herztransplantierten, junger Menschen. Unser Ziel war es, bisher nicht vorhandene Vergleichswerte für Kinder und Jugendliche nach Herztransplantation für die Bioelastizität der Aorta zu erarbeiten und so möglicherweise zur Verbesserung des Langzeit-Outcomes, der Morbidität und der Mortalität der Patienten, beizutragen. Auch das T1-Mapping könnte zukünftig an Bedeutung bei der Nachsorge zahlreicher Herzerkrankungen an Bedeutung gewinnen und bisherige Verfahren sinnvoll ergänzen.

## 5.1 Summary

Cardiac transplantation in childhood is often the only option to improve life quality and lifetime for numerous heart diseases. Although operative techniques and postoperative management have been improved continuously since the first cardiac transplantation in 1967 and numerous studies have evaluated the short- and long-term effects on the recipient organism, there are still many unanswered questions concerning the long-term outcome in patients who underwent cardiac transplantation in childhood. The aim of this prospective study was to explore the bioelastic properties of the aorta in paediatric patients, adolescents and young adults after cardiac transplantation at the Paediatric Heart Centre Giessen (University Hospital Giessen) using cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR).

We included 34 consecutive patients (median age: 17.1, age range: 8-24 years) who had a CMR study as part of the routine clinical follow-up.

Aortic anatomy and distensibility were assessed at five locations of the thoracic aorta using SSFP (Steady-State free precession) cine images in 33 patients. Pulse wave velocity (PWV) of the aortic arch and the descending thoracic aorta was measured from 2-dimensional phase contrast images in 26 patients. Size and function of the left atrium and the ventricles were assessed from a stack of short axis slices. Myocardial T1 times were determined in 30 patients to detect possible structural myocardial changes. Due to insufficient image quality, CMR parameters could not be collected in all patients.

For ethical reasons, aortic parameters, results from atrial and ventricular volumetry as well as myocardial T1 times were compared with data from previously published studies.

Cross-sectional areas of the ascending aorta and the aortic arch tended to be lower in the study population compared to the control group whereas cross-sectional areas of the descending aorta tended to be higher and showed a correlation with systolic blood pressure. The aortic distensibility was slightly higher at all measuring points in the study population compared to the control group and showed an increase with rising distance from the heart. PWV was higher in the aortic arch and the descending aorta in the heart transplanted group compared to the heart-healthy subjects and correlated with time after cardiac transplantation. The comparison of volumetric parameters showed slightly reduced values in the patient group compared to the control group but



this was not statistically significant. Only left ventricular mass together with the blood pressure was higher in the study population compared to the control group.

T1 mapping demonstrated increased T1 times in the heart-transplanted group compared to published data in healthy adults. In particular T1 times of the lateral and inferior myocardial segments were higher.

The results of study may possibly contribute to the improvement of long-term outcome in children, adolescents and young adults after cardiac transplantation. In particular, T1 mapping might gain increasing importance for the detailed assessment of structural myocardial changes in heart transplant recipients but also diseases affecting the myocardium.

## 6 Literatur

1. Almenar L, Igual B, Martinez-Dolz L, et al. Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Heart Transplant Rejection. *Transplantation Proceedings*, Elsevier-Verlag. 2003, 35: 1962–1964.
2. Armbadekar AV, Hunter KS, Babu AN, et al. Changes in Aortic Wall Structure, Composition, and Stiffness With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: A Pilot Study. *Circulation: Heart Fail*. 2015, 8: 944-952.
3. Bahous SA, Stephan A, Barakat W, et al. Aortic pulse wave velocity in renal transplant Patients. *Kidney international*. 2004, 66(4): 1486-1492.
4. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *South African Medical Journal*. 1967, 41(48): 1271–1274.
5. Bauer J, Thul J, et al. Heart transplantation in children and infants: Short-term outcome and long-term follow-up. *Pediatric Transplantation*. Munksgaard, 2001, 5: 457-462
6. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal*. 2002, 21: 1387–1396.
7. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1995, 9(1): 73-83.
8. Beuth j, Falter f, Pinto Ribeiro RV, et al. New Strategies to Expand and Optimize Heart Donor Pool: Ex Vivo Heart Perfusion and Donation After Circulatory Death: A Review of Current Research and Future Trends. *Anesth Analg*. März 2019, 128(3):406-413.
9. Boardman H, Lewandowski AJ, Lazdam M, et al. Aortic stiffness and blood pressure variability in young people: a multimodality investigation of central and peripheral vasculature. *Journal of Hypertension*. 2017, 53(3): 512-522.
10. Boonyasirinant T, Rajiah P, Setser RM, et al. Aortic stiffness is increased in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial fibrosis: novel insights in vascular function from magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009, 54(3): 255-262
11. Buck T, Breithardt OA, Faber L, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2009, 4: 3–51.
12. Buechel EV, Kaiser T, Jackson C, et al. Normal right- and left ventricular volumes and myocardial mass in children measured by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009, 11:19.

13. Bull D, Neumayer L, Venerus B, et al. The effect of improved hemodynamics on aortic dimensions in patients undergoing heart transplantation. *Journal of vascular surgery*. 2004, 20(4): 539-544.
14. Butler CR, Savu AM, Bakal JA, et al. Correlation of cardiovascular magnetic resonance imaging findings and endomyocardial biopsy results in patients undergoing screening for heart transplant rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation, Elsevier-Verlag*, 2015, 34(5): 643-650.
15. Butler CR, Thompson R, Haykowsky M, et al. Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, BioMed Central*. 2009, 11:7.
16. Canas JA, Sweeten S, Balagopal PB. Biomarkers for cardiovascular risk in children. *Current opinion in cardiology*. 2013, 28(2): 103-114.
17. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, et al. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, 57(14): 1522-1522.
18. Cerqueira M, Weissman N, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *AHA Scientific Statement*, 2002.
19. Chang RK, Chen AY, Klitzner TS. Clinical management of infants with hypoplastic left heart syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2002, 110: 292-298.
20. Chen CY, Warner P, Albers EL, et al. Donor-specific anti-HLA antibody production following pediatric ABO-incompatible heart transplantation. *Pediatric transplantation*. 2018.
21. Chen, JM. Heart Transplant: Transplantation for Congenital Heart Disease. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Springer-Verlag. 2014, 19: 30-46.
22. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, BioMed*. 2014, 16:69.
23. Deb A, Ubil E. Cardiac fibroblast in development and wound healing. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2014, 70: 47-55.
24. Defraigne JO, Vahdat O, Lavigne JP, et al. Aneurysm of the Ascending Aorta After Cardiac Transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*. 1992, 54: 983-984
25. Dellgren G, Westerlind A, Liden H, et al. Continuous improvement in outcome after heart transplantation—Long-term follow-up after three decades of experience. *International Journal of Cardiology*. 2017, 231: 188-194.

26. Dipchand A I, Kirk R, Mahle WT, et al. Ten years of pediatric heart transplantation: a report from the Pediatric Heart Transplant Study. *Pediatric transplantation*. Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell. 2013, 17(2): 99-111.
27. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clinical Radiology*. 2016, 71(8): 768-778.
28. Feingold B, Salgado CM, Reyes-Múgica M, et al. Diffuse myocardial fibrosis among healthy pediatric heart transplant recipients: Correlation of histology, cardiovascular magnetic resonance, and clinical phenotype. *Pediatric transplantation*. 2017, 21(5).
29. Fiorelli AI, Coelho GB, Aiello VD, et al. Tricuspid Valve Injury After Heart Transplantation Due To Endomyocardial Biopsy: An Analysis of 3550 Biopsies. *Transplantation Proceedings*, Elsevier-Verlag. 2012, 44: 2479-2482.
30. Flammer A, Ruschitzka F, Hermann M. Langzeitergebnisse nach Herztransplantation, *Kardiovaskuläre Medizin*. 2009, 12 (10): 266-272.
31. Fricke P, Bundesverband der Organtransplantierten e.V. [Internetquelle] <https://bdo-ev.de/zeige-nachricht/32-arzt-patienten-tx-stammtisch-der-bdo-regionalgruppe-giessenfulda/> Stand: 21.01.2019
32. Frydrychowicz A, Arnold R, Hirtler D, et al. Multidirectional flow analysis by cardiovascular magnetic resonance in aneurysm development following repair of aortic coarctation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008, 10: 30.
33. Fukuhara S, Stephens EH, Glotzbach JP, Borger MA. Repair of ascending aortic aneurysms following cardiac transplantation. *Journal of cardiac surgery*. 2016, 31(12): 778-780
34. Gavallér H, Sepp R, Csanády M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with abnormal echocardiographic aortic elastic properties and arteriograph-derived pulse-wave velocity. *Echocardiography*. 2011, 28(8): 848-852.
35. Germain P, El Ghannudi S, Jeung M, et al. Native T1 Mapping of the Heart – A Pictorial Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2014, 8(S4): 1-11.
36. Greenway SC, Dallaire F, Kantor PF, et al. Magnetic resonance imaging of the transplanted pediatric heart as a potential predictor of rejection. *World Journal of Transplantation*. 2016, 6(4): 751-758.
37. Grillo A, Parati G, Rovina M, et al. Short-Term Repeatability of Noninvasive Aortic Pulse Wave Velocity Assessment: Comparison Between Methods and Devices. *Journal of hypertension*. 2017, 31(1): 80-88.
38. Hackler E, Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz [Internetquelle], <https://www.bgv-transplantation.de/herz.html> Stand: 14.03.2017
39. Hage A, Hage F, Toeg H, et al. Aortic dissection following heart transplantation. *Journal of cardiac surgery*. 2017, 32(2): 156-158.

40. Hammon M, Janka R, Dankerl P, et al. Pediatric cardiac MRI: automated left-ventricular volumes and function analysis and effects of manual adjustments. *Pediatric Radiology*. 2015, 45: 651-657.
41. Hansen TW, Li Y, Staessen JA, et al. Independent prognostic value of the ambulatory arterial stiffness index and aortic pulse wave velocity in a general population. *Journal of Human Hypertension*. 2008, 22: 214–216.
42. Huang C, Guo D, Lan F, et al. Noninvasive measurement of regional pulse wave velocity in human ascending aorta with ultrasound imaging: an in-vivo feasibility study. *Journal of hypertension*. 2016, 34(10): 2026-2037.
43. Hussain T, Burch M, Greil GF, et al. Central aortic stiffness, hypertension, and coronary allograft vasculopathy in children. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012, 31: 1318-1320.
44. Hussain T, Fenton M, Peel SA, et al. Detection and grading of coronary allograft vasculopathy in children with contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the coronary vessel wall. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013, 6(1): 91-98.
45. Ide S, Riesenkampff E, Chiasson DA, et al. Histological validation of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping markers of myocardial fibrosis in paediatric heart transplant recipients. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, BioMed Central. 2017;19:10.
46. Ide S, Riesenkampff E, Chiasson DA, et al. Histological validation of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping markers of myocardial fibrosis in pediatric heart transplant recipients. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*. 2017, 19(1): 10.
47. Irving C, Kirk R, Parry G. Paediatric cardiac transplantation. *Paediatrics & Child Health*. 2015, 25 (1): 30-35.
48. Irving CA, et al.; Outcomes following more than two decades of paediatric cardiac transplantation; *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2011; 40: 1197-1202.
49. Issa F, Goto R, Wood K. Immunological principles of acute rejection. *Organ Transplantation: A Clinical Guide* von Klein, A. et al. Cambridge University Press. 2011, 1(2): 1-62.
50. Jia CF, Wang ZQ, Sun XX, et al. Ascending aortic distensibility and target organ damage in primary hypertension without diabetes. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017, 33(8): 1245-1251.
51. John M, Bailey LL. Neonatal heart transplantation. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2018, 7(1): 118-125.
52. Kantrowitz A, et al., Transplantation of the heart in an infant and an adult. *American Journal of Cardiology*. 1968, 22: 82-90.

53. Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report--2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010, 29(10): 1129-1141.
54. Kirk R, Edwards LB, Taylor DO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official pediatric heart transplantation report--2009. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009, 28: 993-1006.
55. Klinge A, Allen J, Murray A, O'Sullivan J. Increased pulse wave velocity and blood pressure in children who have undergone cardiac transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009, 28:21-25.
56. Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA et al. Myocardial T1 and T2 mapping at T3: reference values, influencing factors and implications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013, 15:53.
57. Köhler A, Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16. Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG. *Deutsches Ärzteblatt* April 2011, Jahrgang 108, Heft 15: A 857- A 863.
58. Krieger T, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, [Internetquelle]  
<https://www.dgthg.de/sites/default/files/Grundlegende%20Informationen%20Herztransplantation%20Stand%2001.11.2015.pdf> Stand: 21.01.2019
59. Kriehoff C, Barten MJ, Hildebrand L, et al. Assessment of sub-clinical acute cellular rejection after heart transplantation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy. *European Radiology*, Springer-Verlag, 2014, 24: 2360–2371.
60. Kushner Y B, Colvin RB. Major complications – pathology of chronic rejections, *Organ Transplantation: A Clinical Guide* von Klein, A. et al. Cambridge University Press. 2011, 1(4): 38-45.
61. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001, 37:1236-41.
62. Lindinger A, Deutscher Herzbericht [Internetquelle]  
[http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Presse/2016\\_Deutscher\\_Herzbericht\\_Daten\\_Kinderkardiologie.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Presse/2016_Deutscher_Herzbericht_Daten_Kinderkardiologie.pdf) Stand: 21.01.2019
63. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, et al. Repeat organ transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2007, 7(5.2): 1424-1433.
64. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006, 113: 657–663.
65. Mehra, MR. Postoperative care and early complications. In A. Klein, C. Lewis, J. Madsen (Eds.). *Organ Transplantation*. 2011, 2 (11): 94-101.

66. Monteagudo Vela m, García Sáez d, Simon AR. Current approaches in retrieval and heart preservation. *Ann Cardiothorac Surg*. Januar 2018, 7(1):67-74.
67. Mora BN, Huddleston CB. Heart Transplantation in Biventricular Congenital Herat Disease: Indications, Techniques, and Outcomes. *Current Cardiology Reviews*. 2011, 7: 92-101.
68. Nagai Y, Helweggen J, Fleg JL, et al. Associations of aortic Windkessel function with age, gender and cardiovascular risk factors. *Ultrasound in medicine & biology*. 2001, 27(9): 1207-1210.
69. Peng DM, Ding VY, Hollander SA, et al. Long-term surveillance biopsy: Is it necessary after pediatric heart transplant? *Pediatric transplantation*. 2019, 23(1).
70. Perea Palazón RJ, Ortiz Pérez JT, Prat Gonzáles S, et al. Parametric techniques for characterizing myocardial tissue through magnetic resonance imaging (Part 1): T1 mapping. *Radiologia*. Elsevier Verlag. 2016, 58(3): 164-177.
71. Rahmel A, Deutsche Stiftung Organtransplantation, [Internetquelle] <https://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/herztransplantation.html> Stand: 21.01.2019
72. Rahmel A, Deutsche Stiftung Organtransplantation, [Internetquelle] <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf#search=wartezeit> Stand: 08.10.2020
73. Riesenkampff E, Chen CK, Kantor PF, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis in Children After Heart Transplantations: A Magnetic Resonance T1 Mapping Study. *Transplantjournal, Wolters Kluwer Health*. 2015, 99(12): 2656-2662.
74. Riesenkampff E, Chen CK, Kntor PF, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis in Children After Heart Transplantations: A Magnetic Resonance T1 Mapping Study. *Transplantation*. 2015, 99 (12): 2656-2662.
75. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, BioMed Central*. 2013, 15:78.
76. Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *The American journal of geriatric cardiology*. 2002, 11(5): 295-298.
77. Saraiva F, Matos V, Goncalves L, et al. Complications of Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Patients: A Retrospective Study of 2117 Consecutive Procedures. *Transplantation Proceedings, Elsevier-Verlag*. 2011, 43: 1908-1912.
78. Scheld, HH, Deng MC, Hammel D, Schmid C. Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. Springer Verlag. 2001, 2. Auflage: 41-43.
79. Schubert S. Habilitationsschrift "Klinische Aspekte der Kinderherztransplantation". Berlin, November 2011, 3-10.

80. Schubert, S. Habilitationsschrift "Klinische Aspekte der Kinderherztransplantation". Berlin, November 2011, 18-20. [35]
81. Schubert, S. Habilitationsschrift "Klinische Aspekte der Kinderherztransplantation". Berlin, November 2011, 28-42.
82. Shehata M, Elsayegh A, Gomaa Y, et al. Using aortic distensibility index to detect coronary stenosis. *Acta cardiologica*. 2015, 70(4): 465-472.
83. Shin YR, Park YH, Park HK. Pediatric Ventricular Assist Device. *Korean Circulation Journal*. 2020, 50(11): 1023 – 1025.
84. Smith A, Pozzi M, Anderson RH. The morphology of hypoplasia of the left heart. *Hypoplastic left heart syndrome*. Springer London, 2005, 1-18.
85. Soslow JH, Godown J. Non-invasive detection of myocardial fibrosis in pediatric heart transplant recipients: the role of cardiovascular magnetic resonance. *Pediatric transplantation*. 2017, 21(5).
86. Stabouli S, Papakatsika S, Kotronis G, et al. Arterial stiffness and SBP variability in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2015, 33(1): 88-95.
87. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation – indications and outcomes in the current era. *Journal of Thoracic Disease*. 2014, 6(8): 1080-1096.
88. Tiwari KK, Bevilacqua S, Aquaro G, et al. Evaluation of Distensibility and Stiffness of Ascending Aortic Aneurysm using Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the Medical Nepal Association*. 2016, 55(204): 67-71.
89. Urschel S, West LJ. ABO-incompatible heart transplantation. *Current opinion in paediatrics*. 2016, 28(5): 613-619.
90. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, et al. Maladaptive aortic properties in children after palliation of hypoplastic left heart syndrome assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2010, 122(11): 1068-76.
91. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, et al. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, BioMed Central*. 2012, 14:77.
92. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991, 83(6): 1849-1865.
93. Weber T, Auer J, Lamm G, et al. Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification. *Journal of cardiac failure*. 2007, 13(5): 353-359.
94. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal*. 2005, 26: 2657–2663.



95. Wehner J, MedizInfo, [Internetquelle],  
[http://www.medizininfo.de/operationen/herztransplantation/op\\_verlauf.shtml](http://www.medizininfo.de/operationen/herztransplantation/op_verlauf.shtml)  
Stand 16. März 2017
96. Weiß G, Uniklinikum Gießen, [Internetquelle],  
[http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/ugi\\_kik/8680.html](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_kik/8680.html) Stand 17. März 2017
97. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Medical & biological engineering & computing*. 2009, 47(2): 131-141.
98. Wong DT, Narayan O, Leong DP, et al. Regional aortic distensibility and its relationship with age and aortic stenosis: a computed tomography study. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2015, 31(5): 1053-1062.
99. Yamane K, Hirose H, Mather P, et al. Mycotic pseudoaneurysm of the ascending aorta after heart transplantation: case report. *Transplantation proceedings*. 2011, 43(5): 2055-2058.

## 7 Anhang

In den nachfolgenden Tabelle 22 und 23 sind alle im Rahmen dieser Studie erhobenen aortalen Querschnittsflächen (tatsächliche Messwerte in Tabelle 22, BSA-normierte Messwerte in Tabelle 23) aufgeführt, darunter auch die Minimalwerte der Querschnittsflächen und die Querschnittsflächen auf Höhe der Aortenwurzel. Im Hauptteil der Arbeit wurden der Übersicht halber nur die Maximalwerte der Aorta ascendens, des Aortenbogens und der Aorta descendens aufgeführt, da nur hierfür Vergleichswerte vorlagen.

Tabelle 22 – Aortale Querschnittsflächen des Patientenkollektives

<b>Querschnittsfläche (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Aortenwurzel</b>			
<b>Minimalwert</b>	460,2 ± 172,5	493,4 ± 173,6	396,8 ± 159,1
<b>Maximalwert</b>	545,3 ± 181,8	586,8 ± 180,6	466,0 ± 163,4
<b>Aorta ascendens</b>			
<b>Minimalwert</b>	385,8 ± 120,1	396,1 ± 126,3	366,3 ± 110,2
<b>Maximalwert</b>	464,5 ± 172,5	472,3 ± 130,2	449,5 ± 99,2
<b>Aortenbogen</b>			
<b>Minimalwert</b>	285,4 ± 9,3	308,4 ± 100,3	241,5 ± 85,1
<b>Maximalwert</b>	342,4 ± 113,3	373,9 ± 108,0	282,2 ± 102,0
<b>Aortenisthmus</b>			
<b>Minimalwert</b>	228,3 ± 90,0	250,4 ± 98,5	186,1 ± 52,1
<b>Maximalwert</b>	283,7 ± 102,1	313,1 ± 107,9	227,5 ± 61,1
<b>Aorta descendens</b>			
<b>Minimalwert</b>	158,6 ± 61,6	169,1 ± 71,3	138,5 ± 30,5
<b>Maximalwert</b>	218,4 ± 75,8	237,7 ± 81,8	181,7 ± 46,3

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 23 – Aortale Querschnittsflächen des Patientenkollektives (BSA-normiert)

<b>Querschnittsfläche (mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Gesamtes Patientenkollektiv</b>	<b>Männliche Patienten</b>	<b>Weibliche Patienten</b>
<b>Aortenwurzel</b>			
<b>Minimalwert</b>	290,1 ± 101,2	285,6 ± 96,6	298,5 ± 113,8
<b>Maximalwert</b>	354,0 ± 110	341,7 ± 106,8	351,5 ± 121
<b>Aorta ascendens</b>			
<b>Minimalwert</b>	246,7 ± 85,5	233,6 ± 92,9	271,6 ± 65,9
<b>Maximalwert</b>	297,8 ± 88,7	278,2 ± 94,7	335,4 ± 64,1
<b>Aortenbogen</b>			
<b>Minimalwert</b>	179,6 ± 60,1	180,2 ± 65,8	178,5 ± 50,3
<b>Maximalwert</b>	213,7 ± 65,6	216,2 ± 67,2	208,9 ± 65,2
<b>Aortenisthmus</b>			
<b>Minimalwert</b>	142,7 ± 50,6	145,7 ± 58,8	136,8 ± 31,3
<b>Maximalwert</b>	176,1 ± 61	180,8 ± 71,8	167,1 ± 33,2
<b>Aorta descendens</b>			
<b>Minimalwert</b>	102,1 ± 26,7	101,8 ± 30,3	102,8 ± 19
<b>Maximalwert</b>	135,7 ± 35,7	136,7 ± 41,5	133,7 ± 22,4

Angabe der Werte in Mittelwert ± Standardabweichung.

In den folgend aufgeführten Tabellen 24 und 25 sind weitere signifikante bzw. überzufällige Korrelationen aufgeführt, welche im Rahmen dieser Arbeit ermittelt wurden. Da diese Paarungen nicht in direktem Zusammenhang mit den dieser Arbeit zugrunde liegenden Fragestellungen stehen, werden sie gesondert im Anhang aufgeführt.

Tabelle 24 – Weitere Ergebnisse der Korrelationsanalyse bei  $p \leq 0,05$

<b>Korrelierende Parameter</b>	<b>r-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Querschnitt Aorta descendens (Minimum) – RR systolisch</b>	0,451	<0,01
<b>Länge des Aortenbogens – RR systolisch</b>	0,527	<0,01
<b>Länge des Aortenbogens – LV** Enddiastolisches Volumen</b>	0,423	0,01
<b>Länge des Aortenbogens – LV** Endsystolisches Volumen</b>	0,392	0,02
<b>Länge des Aortenbogens – LV** Schlagvolumen</b>	0,479	<0,01
<b>Länge des Aortenbogens – LV** Muskelmasse endsystolisch</b>	0,599	<0,01
<b>Länge des Aortenbogens – LV** Muskelmasse enddiastolisch</b>	0,529	<0,01
<b>T1-Wert basal (Durschnitt) – RR systolisch</b>	-0,417	0,02

\*\* LV = Linksventrikulär

Tabelle 25 – Betrachtung weiterer möglicher, überzufälliger Zusammenhänge für den willkürlich gewählten Bereich  $p < 0,05$  und  $p > 0,15$

<b>Zusammenhängende Parameter</b>	<b>r-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>T1-Wert basal (septal) – PWV Aorta descendens</b>	0,381	0,07
<b>T1-Wert medial (septal) – PWV Aortenbogen</b>	0,301	0,11
<b>T1-Wert apikal (Durchschnitt) – Dehnbarkeit Aortenisthmus</b>	-0,303	0,12
<b>T1-Wert apikal (septal) – Dehnbarkeit Aortenisthmus</b>	-0,304	0,12
<b>T1-Wert apikal (septal) – Alter bei HTX</b>	0,293	0,12
<b>T1-Wert apikal (septal) – Herzfrequenz</b>	-0,325	0,09

## 8 Danksagung

Ich möchte mich von ganzen Herzen bei all denjenigen Menschen bedanken, die die Entstehung dieser Arbeit möglich gemacht und mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben:

Allen voran möchte ich Frau PD Dr. med. Inga Voges danken, die mich von der Idee zu dieser Arbeit bis zur finalen Version stets auf meinem Weg begleitet hat, mir zu jeder Zeit sowohl im In- als auch im Ausland mit viel Geduld und hilfreichen Ratschlägen zur Seite stand und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ob initial als meine Doktormutter oder im Verlauf bedingt durch einen beruflichen Wechsel ins Ausland als meine Betreuerin hatte Sie zu jeder Zeit ein offenes Ohr, konstruktive Kritik und unterstützende Worte für mich bereit, eine bessere Betreuung für den Einstieg in das klinische Arbeiten hätte ich mir nicht wünschen können. Durch Sie habe ich über diese Arbeit hinaus die ersten Grundlagen der Radiologie kennen lernen dürfen und damit meine Berufung im großen Feld der Medizin gefunden.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dietmar Schranz, dem ehemaligen Leiter der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Uniklinikums Gießen, für die Ermöglichung der Durchführung der vorliegenden Dissertation. Dem derzeitigen Leiter der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Prof. Dr. Christian Jux, danke ich für das Korrekturlesen der Dissertation und inhaltliche Hinweise.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Joachim Kreuder, welcher zwischenzeitlich ohne zu zögern die Funktion als Doktorvater übernommen hat und so die nahtlose Fortführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Arbeitsgruppe der kinderkardiologischen MRT-Abteilung des Uniklinikums Gießen – Frau Dr. med. Kerstin Gummel, Frau Prof. Dr. med. Bettina Reich, geb. Gerstner, Frau Dr. med. Nona Mazhari, Herrn Dr. med. Heiner Latus sowie Herrn Ali Rad – für die stete Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der Daten.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Helge Hudel, welcher mir die statistischen Grundlagen näher gebracht hat und mir so die statistische Auswertung meiner Daten ermöglichte. Für jede meiner Fragen hatte er mit viel Geduld die passende Lösung und hilfreiche Ratschläge parat.

Ein ganz herzliches Dankeschön richte ich an meine kleinen und großen Studienteilnehmer sowie deren Familien, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders und von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern, Annette und Rolf Müller, sowie meinem Bruder, Alexander Müller, danken. Mein Leben lang haben sie mich bedingungslos und voller Liebe bei all meinen Vorhaben unterstützt, so auch auf dem Weg durch mein Studium und auf dem Weg bis zur fertigen Dissertation.

Nicht zuletzt danke ich meinem Partner, Waldemar Ginkel, der auf meinem Weg immer an meiner Seite stand und im richtigen Moment viel Liebe, aufbauende Worte oder auch mal die nötige Ablenkung für eine kleine Pause parat hatte.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die mir Mut und Zuspruch gegeben und an mich geglaubt haben.

DANKE

## 9 Erklärung zur Dissertation

„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