

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
PROF. DR. MICHAEL MELTER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Die Bedeutung der Pulswellenanalyse (PWA) zur Erfassung vaskulärer Veränderungen nach
pädiatrischer Lebertransplantation (pLTx)*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Binder (geb. Eckerstorfer)

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR Kinder- und Jugendmedizin
Prof. Dr. Michael Melter
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Die Bedeutung der Pulswellenanalyse (PWA) zur Erfassung vaskulärer Veränderungen nach
pädiatrischer Lebertransplantation (pLTx)*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Binder (geb. Eckerstorfer)

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Melter

2. Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. Karin Pfister

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Geschichte der pädiatrischen Lebertransplantation (pLTx)	5
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Indikationen	6
1.4 Kontraindikationen	8
1.5 Immunsuppression	9
1.6 Patienten- und Transplantatüberleben	10
1.6.1 Patientenüberleben	10
1.6.2 Transplantatüberleben	11
1.7 Langzeitprobleme	12
1.7.1 Transplantat-assoziierte Komplikationen.....	13
1.7.2 Nierenfunktionseinschränkung	14
1.7.3 Arterielle Hypertonie	16
1.7.4 Adipositas und metabolisches Syndrom	19
1.7.5 Hyperlipidämie.....	21
1.7.6 Diastolische Dysfunktion und linksventrikuläre Hypertrophie.....	22
1.7.7 Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	24
1.8 Die Pulswellenanalyse	26
1.8.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit.....	26
1.8.2 Die Pulswellengeschwindigkeit	27
1.8.3 Methodik der Pulswellenanalyse.....	28
1.8.4 Die Pulswellenanalyse bei Kindern	30
1.9 Forschungsfrage und Ziel dieser Arbeit	31
2. Methodik	32
2.1 Studiendesign	32
2.2 Einschlusskriterien	33
2.3 Ausschlusskriterien	33
2.4 Ablauf der Einzelmessung	33
2.4.1 Vorbereitung der Einzelmessung	33
2.4.2 Der Messvorgang der Einzelmessung.....	34
2.4.3 Nach der Einzelmessung	35
2.5 Ablauf der 24h-Blutdruck- und Pulswellengeschwindigkeits (PWV)-Messung	35
2.5.1 Vorbereitung	35

2.5.2	Start	36
2.5.3	Ende.....	36
2.6	Datenerhebung.....	36
2.6.1	Klinische Daten.....	37
2.6.2	Paraklinische Daten.....	37
2.7	Statistische Auswertung.....	38
2.7.1	Auswertung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV).....	38
2.7.2	Einteilung und Bewertung des Blutdrucks.....	39
2.7.3	Einteilung Body-Mass-Index	39
2.7.4	Bewertung der Glomerulären Filtrationsrate.....	39
2.7.5	Bewertung des Gesamtcholesterins.....	39
2.7.6	Datenanalyse	40
3.	Ergebnisse.....	41
3.1	Deskriptive Beschreibung der Daten	41
3.1.1	Erhebungszeitraum und Patientenkollektiv.....	41
3.1.2	Pulswellengeschwindigkeitsmessung	43
3.1.3	Blutdruck.....	44
3.1.4	BMI	45
3.1.5	GFR.....	45
3.1.6	Immunsuppression	46
3.1.7	Echokardiographie	46
3.1.8	Gesamtcholesterin.....	46
3.1.9	Diabetes mellitus.....	47
3.2	Statistische Auswertung.....	47
3.2.1	Korrelation PWV	47
3.2.2	Korrelation PWV in Gruppeneinteilung	47
3.2.3	GFR im Langzeitverlauf	48
4.	Diskussion	49
4.1.	Kritische Diskussion der Methodik.....	49
4.2.	Kritische Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.2.1	Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit	51
4.2.2	BMI und Gesamtcholesterin.....	53
4.2.3	GFR.....	54
4.2.4	Echokardiographie	54
4.3	Ausblick	55
5.	Zusammenfassung.....	56

6.	Anhang	57
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	57
6.2	Tabellenverzeichnis	58
6.3	Abbildungsverzeichnis	58
6.4	Literaturverzeichnis	59

Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Promotionsarbeit auf die gleichzeitige Anführung der maskulinen und femininen Sprachform verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen, wenn nicht explizit anders angeführt, gelten gleichwohl für beide Geschlechter.

1. Einleitung

1.1 Geschichte der pädiatrischen Lebertransplantation (pLTx)

Die ersten Versuche einer Lebertransplantation wurden 1958 von Francis Moore an Hunden beschrieben (1). Im Jahre 1963 wagte Thomas E. Starzl in Denver zum ersten Mal eine Lebertransplantation an einem Menschen, einem 3-jährigen Jungen mit Gallengangatresie (GGA). Der Junge verstarb intraoperativ an einer unkontrollierbaren Blutung. Im Jahr 1967 gelang Starzl dann die erste erfolgreiche Lebertransplantation, ebenfalls bei einem Kind, insgesamt transplantierte er zwischen 1967 und 1979 acht Kinder; nur ein Kind überlebte länger als drei Jahre (2).

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation auf dem europäischen Festland wurde 1971 bei einem 17 Monate alten Kind durchgeführt, welches allerdings 7 Wochen nach der Operation verstarb (2).

Die Medizinische Hochschule Hannover war das erste pädiatrische Lebertransplantationszentrum in Deutschland, das sich mit sieben anderen europäischen und US-amerikanischen Zentren beim „International Symposium on Liver Transplantation in Children“ im Oktober 1986 in Brüssel erstmals über die Erfahrungen in den einzelnen Kliniken austauschte (2).

Vor allem die ungenügende Immunsuppression und die damit verbundenen häufigen Abstoßungsreaktionen, aber auch Infektionen waren die häufigsten Todesursachen bei den damals durchgeführten Transplantationen (3).

Durch die Einführung des Wirkstoffes Cyclosporin A (CsA) im Jahre 1979 in die immunsuppressive Therapie wurde ein großer Fortschritt erreicht, das 2-Jahres-Gesamtüberleben stieg mit der Einführung von CsA von ca. 30% auf ca. 70%. Doch auch die Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken von Vollorganspenden über Teilorganspenden von Todspendern bis hin zu der heute gängigen Split-Leberlebendspende trug ihren Teil dazu bei (2). Anfangs konnten nur Vollorgane transplantiert werden, deren Größe und Gewicht zu den Maßen des Empfängers passen musste. Um dieses Problem zu lösen, entwickelte man, orientiert an der segmentalen Anatomie der Leber, Techniken um die Spenderleber zu verkleinern. Bei dieser sogenannten „reduced-size“-Technik wird allerdings der überschüssige Teil der Leber verworfen, weshalb diese Technik heute als überholt gilt.

Einen weiteren Meilenstein stellte dann die Entwicklung der Splitleber-Transplantation dar. Bei dieser Technik wird die Spenderleber so geteilt, dass zwei Empfänger transplantiert werden können. Heute wird die Splitleber-Technik auch angewendet, um einen Teil der Leber für eine Transplantation von einem Lebendspender zu erhalten (4), möglich ist dies aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit der Leber. Der Großteil der Regeneration sowohl beim Spender als auch beim Empfänger findet bereits in den ersten zwei Wochen nach der Operation statt. Nach etwa zwei Monaten hat das verbleibende Volumen um fast 45% zugenommen. Volumenmäßig vollständig regeneriert hat sich die Leber nach Abschluss einer circa einjährigen Remodellierungsphase. Die Leber erreicht letzten Endes wieder circa 90% ihres ursprünglichen Volumens (5, 6). Die Leberlebenspende konnte die Sterblichkeit der Kinder, die auf der Warteliste für eine Organspende stehen, fast auf null senken, Zudem erlauben die erweiterten technischen Möglichkeiten der pädiatrischen Hepatologie, pädiatrischen Intensivmedizin und der pädiatrischen Anästhesie ein umfangreicheres und besseres perioperatives Management (2).

1.2 Epidemiologie

Insgesamt wurden bis zum Jahre 2012 weltweit geschätzt mehr als 20.000 Kinder lebertransplantiert (3). In Deutschland erhalten pro Jahr circa 100 Kinder eine neue Leber. Dabei werden 80 bis 90% der Transplantationen an drei großen spezialisierten pädiatrischen Lebertransplantationszentren durchgeführt (7). In der Kinderklinik des Universitätsklinikum Regensburg (KUNO) wurden zwischen 2008 und Ende 2017 bei insgesamt 153 Kinder 180 Lebertransplantationen durchgeführt.

Fast 27% der Kinder sind zum Zeitpunkt der Transplantation in einem Alter von unter einem Jahr (8).

1.3 Indikationen

Die Indikationen für eine Lebertransplantation (siehe Tabelle 1) im Kindesalter unterscheiden sich deutlich von denen des Erwachsenenalters. Die häufigsten Diagnosen, die zu einer Transplantation bei Erwachsenen führen, sind die alkoholische Zirrhose, Virushepatitiden und

das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Diese Indikationen findet man bei Kindern kaum oder gar nicht (3).

Die weitaus häufigste Indikation bei Kindern stellt in über 50% die biliäre Zirrhose dar, die auf dem Boden cholestatischer Erkrankungen entsteht. Deren häufigster Vertreter ist die Gallengangatresie, die mit etwa 40% die häufigste Einzeldiagnose darstellt, die zu einer Lebertransplantation führt. Dann folgen verschiedene Stoffwechselerkrankungen (30%) die im Verlauf zu einer Leberzirrhose führen (z.B.: Progressives familiäres intrahepatisches Cholestase-Syndrom (PFIC), Morbus Wilson und alpha1-Antitrypsinmangel), angeborene nicht-syndromatische Gallengangerkrankungen, akutes Leberversagen (ca. 10%) und andere seltene Erkrankungen wie zum Beispiel Lebertumore (4). Eine weitere Indikation stellt ein akutes oder chronisches Transplantatversagen mit der Notwendigkeit einer Re-Transplantation dar, die bei etwa 10 % der transplantierten Kindern und Jugendlichen im 5-Jahresverlauf nach dem ersten posttransplant Jahr nötig ist (9).

Im Vergleich zu früher wird heute die Indikation für eine pädiatrische Lebertransplantation häufiger gestellt. Aufgrund der guten Ergebnisse werden heutzutage auch Kinder transplantiert, deren Lebenserwartung, beziehungsweise deren Lebensqualität durch eine Transplantation deutlich verbessert werden kann ohne einen kurativen Ansatz zu verfolgen (8). Beispiel dafür ist die Lebertransplantation bei der Diagnose Cystische Fibrose (CF). Bei der Cystischen Fibrose ist durch einen Gendefekt die Funktion eines Chloridkanals gestört. Am häufigsten ist die Lunge betroffen, doch auch die Leber und andere Organe können geschädigt werden (10). Kinder mit CF, bei denen die Lebersymptomatik im Vordergrund steht und die eine gute Lungenfunktion aufweisen, haben durch eine isolierte Lebertransplantation eine höhere Lebenserwartung bei gleichzeitiger Verbesserung ihrer Lebensqualität (3).

Auch Kinder mit einer Stoffwechselerkrankung der Leber, die nicht zu einer Zirrhose führt, können in speziellen Fällen eine Lebertransplantation erhalten. Die Indikation hierfür sollte aber sehr sorgfältig abgewogen werden (8). So können beispielsweise das Crigler-Najjar-Syndrom Typ I, eine Störung des Bilirubinstoffwechsels, welche unbehandelt zum Tode führt (11), oder Defekte des Harnstoffzyklus, die noch nicht zu zerebralen Störungen geführt haben, mit einer Lebertransplantation ursächlich behandelt werden (3).

Tabelle 1: Indikationen für eine pädiatrischen Lebertransplantation (3)

Cholestatische Erkrankungen	Extrahepatische Gallengangatresie
	Intrahepatische Gallenganghypoplasie
	Alagille-Syndrom
	Nichtsyndromatische Form
	PFIC
	Sklerosierende Cholangitis
	Primär sklerosierende Cholangitis
	Neonatale sklerosierende Cholangitis
	Sekundär sklerosierende Cholangitis
	Nutritiv-toxische Zirrhose
	Caroli-Syndrom
Cholangiodysplasiesyndrom	
Konnatale Leberfibrose	
„Ausgebrannte“ Langerhans-Zell-Histiozytose	
Hepatitis	Hepatitis B
	Hepatitis C
	Hepatitis Non-ABC
	Autoimmunhepatitis
	Neonatale Hepatitis
Lebertumoren	Hepatoblastom
	Hepatozelluläres Karzinom
	Fibrolamelläres Sarkom
	Hämangioendotheliom
Akutes/fulminantes Leberversagen	
Metabolische Erkrankungen mit Leberzirrhose	α_1 -Antitrypsin-Mangel
	M. Wilson
	Tyrosinämie
	Galaktosämie
	Neonatale Hämochromatose
	Mukoviszidose
	Glykogenose Typ IV
	Gallensäurenstoffwechselstörungen
	M. Niemann-Pick
	M. Gaucher
Metabolische Erkrankungen ohne Leberzirrhose	Primäre Hyperoxalurie
	Crigler-Najjar-Syndrom
	Harnstoffzyklusdefekte
	Familiäre Hypercholesterinämie Typ IIA
	Glykogenose Typ IA
	Hämophilie Typ A
	Hämophilie Typ B
	Protein-C-Mangel
	Einzelne Organoazidurien
	Wolman-Krankheit
Verschiedenes	Budd-Chiari-Syndrom
	Kryptogene Leberzirrhose
	Infantile Kupferüberladung
PFIC progressives familiäres intrahepatisches Cholestasesyndrom	

1.4 Kontraindikationen

Heute gibt es sehr wenige absolute Kontraindikationen für eine Lebertransplantation im Kindesalter. Darunter fallen unbehandelbare „extrahepatische Störungen“ wie ein irreversibler massiver Hirnschaden oder nicht behandelbare, angeborene Anomalien lebenswichtiger Organe und Krankheiten mit fortgeschrittenen extrahepatischen

Manifestationen, deren Outcome durch eine Lebertransplantation nicht signifikant verbessert werden kann. Zu den relativen Kontraindikationen zählen unter anderem HIV-Infektion und maligne Erkrankungen deren Heilung durch herkömmliche Therapien erreicht werden kann (12). Infektionskrankheiten und auch maligne Erkrankungen können sich durch die immunsuppressive Therapie nach einer Lebertransplantation verschlechtern und stellen deshalb relative Kontraindikationen dar (13).

1.5 Immunsuppression

Die Immunsuppression nimmt einen großen und bedeutenden Stellenwert in der gesamten Transplantationsmedizin ein. Wie wichtig die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten ist, zeigt der Anstieg des Patientenüberlebens seit den Anfängen der Leber- und auch anderer Organtransplantationen. Hierfür sind nicht nur verbesserte Operationstechniken, bessere Intensivmedizin oder strengere Hygienevorschriften verantwortlich, sondern insbesondere auch der Einsatz von besseren immunsuppressiven Medikamenten (2).

Bis zum Ende der 1970er Jahre bestand die immunsuppressive Dauertherapie aus der Kombination eines Kortikosteroid mit Azathioprin. Zusätzlich wurde oft eine Induktionstherapie mit Antilymphozytenglobulin (ALG) oder Antithymozytenglobulin (ATG) durchgeführt (14).

Den entscheidenden Wandel brachte die Einführung von Ciclosporin A (CsA) (15). Ciclosporin A ist ein Kalzineurininhibitor und wirkt im Signaltransduktionsweg des T-Zell-Rezeptors antagonistisch. Letztendlich wird die Synthese von Interleukin-2 gehemmt und die klonale Expansion der T-Zellen durch die Induktion von Antigenen bleibt aus. Die unspezifische Immunabwehr wird dadurch aber nicht beeinträchtigt (16).

Damit konnten viele der schweren Abstoßungsreaktionen verhindert werden und das Überleben stieg an (15).

Zusätzlich zu CsA steht heute mit Tacrolimus ein weiterer Kalzineurininhibitor zur Verfügung. Der Blutspiegel beider Medikamente muss regelmäßig kontrolliert und bei Bedarf angepasst werden, da die therapeutische Breite gering ist. Auch die unerwünschten Wirkungen sind ähnlich und umfassen arterielle Hypertonie, Nephro- und Neurotoxizität, diabetogene Wirkung und eine Erhöhung der Blutfette. Bei CsA finden sich zusätzlich

unerwünschte Wirkungen im kosmetischen Bereich wie Hypertrichose, Akne und Gingivahyperplasie. Allerdings besitzt Tacrolimus eine höhere diabetogene Wirkung als CsA. Gingivahyperplasie, Hyperlipidämie und die arterielle Hypertonie kommen dagegen bei CsA häufiger vor (16).

Darüber hinaus wird heutzutage eine Induktionstherapie mit dem Anti-CD24-Antikörper wie Basiliximab zur Vorbeugung von akuten Abstoßungsreaktionen durchgeführt.

Der Einsatz anderer immunsuppressiver Medikamente wie Purinantagonisten (z.B. Mycophenolatmofetil(CellCept®)) oder mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus Rapamune® oder Everolimus (Certican®)) muss im einzelnen Fall abgewogen und individuell entschieden werden. Die Erweiterung der Immunsuppression z.B. um das Medikament MMF bei gleichzeitiger Reduktion des CNI kann z.B. aus nephroprotektiven Gründen indiziert sein, von der Gabe eines mTor-Inhibitors nach Lebertransplantation bei einer malignen Grunderkrankung (z.B. Hepatoblastom) erhofft man sich aufgrund der antiproliferativen Wirkung eine Risikoreduktion in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs (3, 16).

Jede immunsuppressive Therapie soll individuell an den Patienten abgestimmt sein und muss im Laufe der Behandlung bzw. Nachsorge ständig angepasst werden um die maximale Wirkung mit möglichst wenig unerwünschten Nebenwirkungen zu garantieren.

1.6 Patienten- und Transplantatüberleben

Das Patienten- und Transplantatüberleben sind die zwei wesentlichen Parameter, mit denen die Prognose beziehungsweise das Outcome einer Organtransplantation statistisch erfasst wird (9).

1.6.1 Patientenüberleben

Während man in den Anfangsjahren noch Langzeitüberlebensraten zwischen 11- 19% verzeichnete (8), zählt die Lebertransplantation bei Kindern heutzutage zu den erfolgreichsten Organtransplantationen. Im ersten postoperativen Jahr überleben 83- 91% der transplantierten Kinder (12). Die Gründe für die Sterblichkeit in dieser Phase sind hauptsächlich Infektionen, Gefäßkomplikationen und ein initiales Transplantatversagen. Danach sinkt die Letalität auf

weniger als 5% (3). Die häufigsten Ursachen für den Tod nach dem ersten Jahr nach der Transplantation sind Sepsis, Multiorganversagen und die lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (PTLD) (9). Die 5- bis 10-Jahresüberlebensrate liegt bei über 80%, an manchen Zentren sogar bei fast 90% (3, 12).

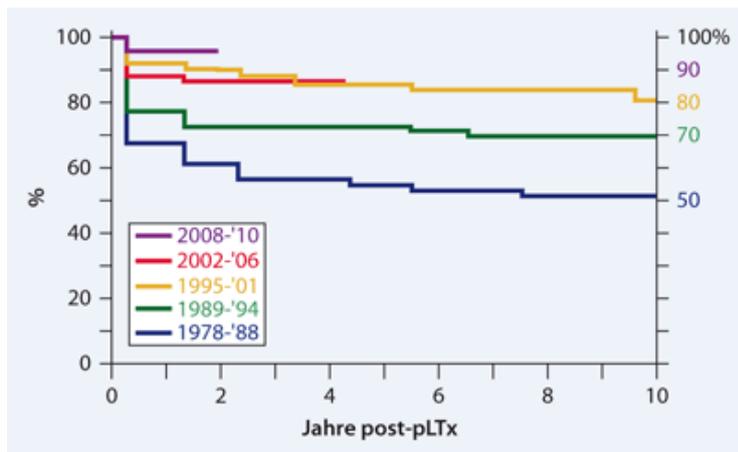


Abbildung 1: Patientenüberleben im Laufe der Zeit (3)

1.6.2 Transplantatüberleben

In der frühen postoperativen Phase muss bei 20- 30% eine Retransplantation erfolgen. Bei Kindern unter 6 Jahren zum Transplantationszeitpunkt beobachtet man einen höheren frühen Transplantatverlust. Im Langzeitverlauf liegt der Transplantatverlust bei unter 5% (3). Hierfür verantwortlich sind mit fast 50% die chronische (37,1%) oder akute (11,4%) Abstoßung, mit circa 11% eine Thrombose der Leberarterie und die Entwicklung von Gallengangstenosen, andere Ursachen sind insgesamt eher selten (chronische Cholangitis, fulminantes Leberversagen, Rezidiv der Grunderkrankung, Nicht-Einnahme der Immunsuppression etc) (9).

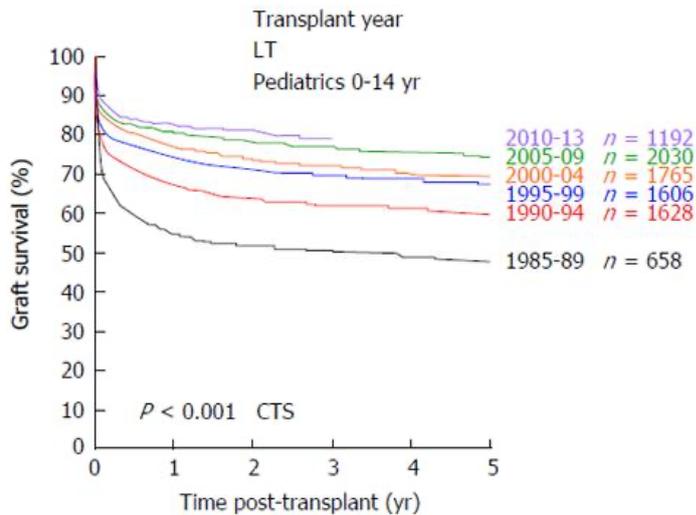


Abbildung 2: Transplantatüberleben im Laufe der Zeit (8)

1.7 Langzeitprobleme

Im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation stehen aufgrund der guten Ergebnisse im Langzeitüberleben heute weniger die Transplantat-assoziierten Komplikationen im Vordergrund, stattdessen liegt das Hauptaugenmerk auf dem Erkennen medikamenten-assoziiierter Nebenwirkungen. Diese wurden in einer aktuellen Übersichtsarbeit zusammengefasst (17) (s. Abbildung 3: Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation bei Erwachsenen (17)). Die Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen sind vor allem Nierenfunktionseinschränkung, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie, Auffälligkeiten in der Echokardiographie und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Long-term complications of liver transplantation

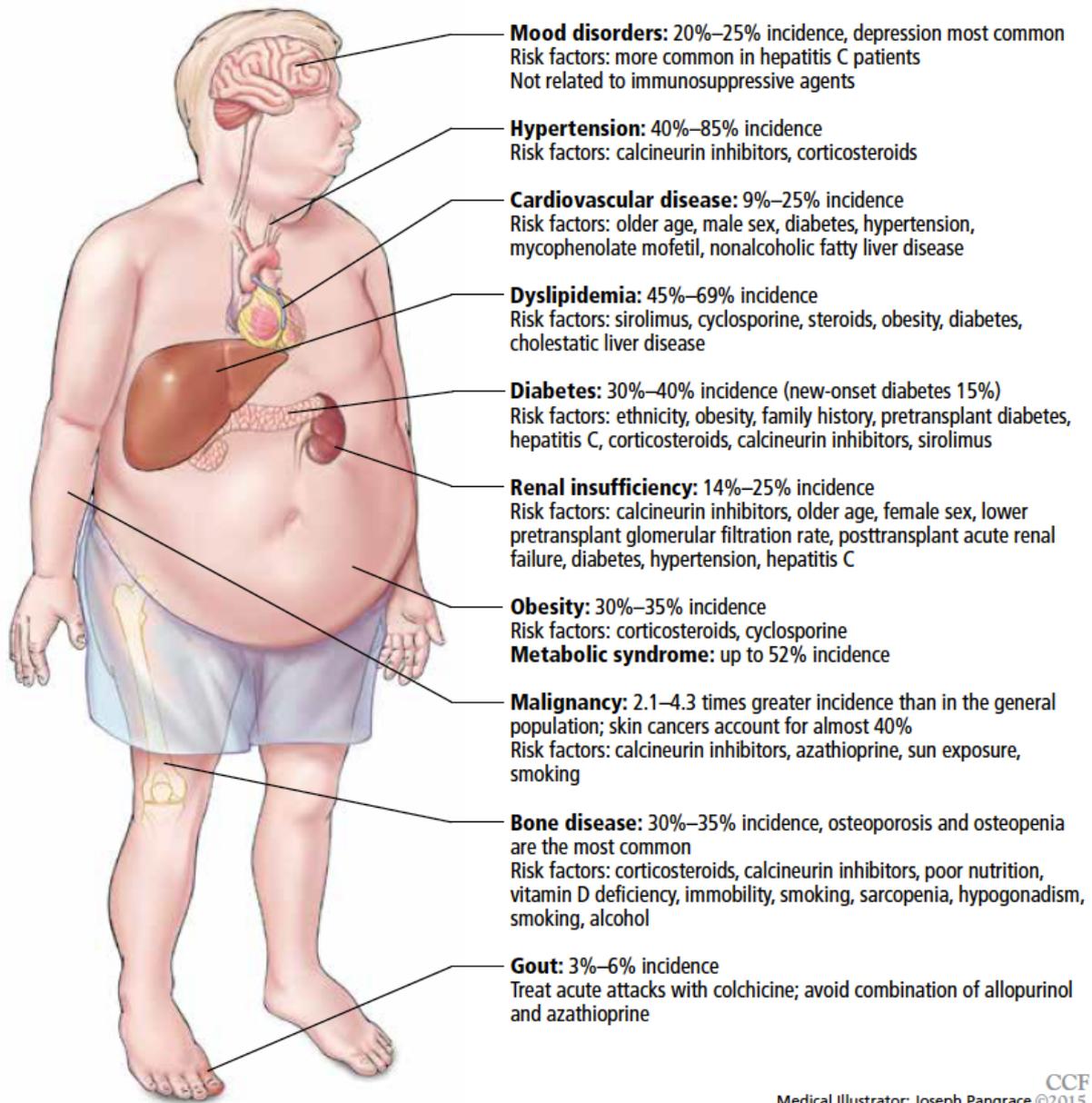


Abbildung 3: Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation bei Erwachsenen (17)

1.7.1 Transplantat-assoziierte Komplikationen

Zu einem Transplantatverlust kommt es im Langzeitverlauf nur in unter 5% der Fälle (3). Allerdings gibt es viele Gründe, die zu einer chronischen Transplantatdysfunktion führen können (12).

Die akute Abstoßungsreaktion ist für 10% der späten Organverluste verantwortlich. Deutlich häufiger sind akute Abstoßungen aber in der frühen postoperativen Phase (3). Eine chronische

Abstoßung ist relativ selten. Sie entwickelt sich bei 5- 10% der Patienten und macht 30% der späten Transplantatverluste aus (8).

Gefäßkomplikationen wie zum Beispiel Thrombosen der A. hepatica und biliäre Komplikationen sind oft schwer zu behandeln (12) und für etwa 10% der späten Organverluste verantwortlich (3).

De-novo-Autoimmunhepatitiden kommen im Kindesalter weniger häufig vor als bei Erwachsenen (3).

Kinder nach einer Transplantation sind aufgrund ihrer eventuell bestehenden anatomischen Besonderheiten und der Immunsuppression besonders anfällig für bakterielle aber auch virale Infektionen, vor allem durch CMV und EBV. Zu den anatomischen Besonderheiten zählt beispielsweise eine operativ angelegte Roux-Y Schlinge des Darms, in die der Gallengang des Spenderorgans mündet, Erreger aus dem Gastrointestinaltrakt können leichter in die Gallengänge aufsteigen und eine Cholangitis hervorrufen (12).

Laut Hackl C und Co-Autoren (8) beobachtet man zehn Jahre nach der Transplantation bei 60% der Patienten eine Fibrose des Transplantats. Scheenstra R und Co-Autoren (18) fanden sogar bei circa 30% der transplantierten Kinder zehn Jahre postoperativ eine schwere Fibrose. Um etwaige Veränderung in der Histologie der Spenderleber frühzeitig zu erkennen, werden an einigen Zentren Protokoll-Leberbiopsien durchgeführt (18, 19). Risiko für die Entwicklung einer Fibrose stellen unter anderem die Teillebertransplantation, ein junges Alter zum Zeitpunkt der Transplantation und ein großer Altersunterschied zwischen Spender und Empfänger dar (3).

1.7.2 Nierenfunktionseinschränkung

Studien bei Erwachsenen nach Lebertransplantation zeigen, dass die Häufigkeit einer Niereninsuffizienz und eines Nierenversagens im Langzeitverlauf nach der Transplantation zunimmt (20). Eine große retrospektive Studie von Ojo und Co-Autoren (21) aus den USA mit Daten von fast 70.000 organ- aber nicht nierentransplantierten Patienten, beschreibt eine Niereninsuffizienz bei 16,5% der Patienten im mittleren Follow-up von 46 ± 38 Monaten, dabei steigt das Risiko mit der Zeit an (21).

Vergleichbare Daten für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung bei Kindern sind teils kontrovers und vor allem nicht ausreichend vorhanden (22). Darüber hinaus ist es schwierig

die vorhandenen Daten zu vergleichen, da verschiedene Parameter zur Erfassung der Nierenfunktion erhoben werden. Am häufigsten wird hierfür das Serumkreatinin und die daraus mit Hilfe der Schwartz Formel errechnete Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verwendet (20). Diese Kreatinin-basierte Methode ist allerdings nicht sehr sensitiv (22), da die Höhe des Serumkreatinins durch Geschlecht, Ernährung, Muskelmasse und den Flüssigkeitshaushalt beeinflusst wird (23). Brinkert F und Co-Autoren (22) konnten zeigen, dass die GFR, die mit Hilfe der Schwartz Formel berechnet wird, über der tatsächlichen GFR liegt. Die genauere Bestimmung der GFR sollte mittels Cystatin C oder durch Verwendung von radioaktiven oder anderen exogenen Markern (z.B. Inulin) durchgeführt werden (22, 24). Die Cystatin C Konzentration im Blut ist, anders als die des Kreatinin, nicht abhängig von der Größe, dem Geschlecht oder der körperlichen Verfassung. Die GFR kann aus der Serum-Cystatin-C Konzentration z.B. mit Hilfe der CAPA Formel berechnet werden:

$$eGFR = 130 * \text{cystatin C}^{-1.069} * \text{age}^{-0.117} - 7 \quad (25).$$

Bei der Bestimmung mit Hilfe von radioaktiven oder anderen exogenen Markern (Inulin) wird die GFR nicht berechnet sondern direkt gemessen. Deshalb wird bei dieser Methode die Nierenfunktion sehr genau erfasst (23). Allerdings ist die Anwendung von diesen Markern aufwändig und teurer, weshalb die nicht-invasive und einfachere Ermittlung der Cystatin C-basierten GFR vorzuziehen ist (22).

Nach den im Jahr 2012 veröffentlichten Leitlinien von der „International Society of Nephrology“ wird eine GFR > 90 ml/min/1,73m² als normal bezeichnet, von einem Nierenversagen spricht man ab einer GFR < 15 ml/min/1,73m² (26).

In einem Review von Isa H.M. et al (23) aus dem Jahre 2016 wird bei 20- 30% der Kinder nach einer Lebertransplantation eine Nierenfunktionseinschränkung im längeren Follow-up beschrieben. Allerdings variieren diese Zahlen je nach Studie (23).

Es wird vermutet, dass für bis zu 80% der chronischen Nierenfunktionsstörungen nach Lebertransplantation der Einsatz von Calcineurin-Inhibitoren (CNI) als Immunsuppression verantwortlich ist (23). Hierbei finden sich in einigen Studien deutliche Unterschiede zwischen den Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus (TAC) und Cyclosporin A (CsA). Nierenfunktionsstörungen werden hier häufiger bei der Einnahme von CsA als von Tacrolimus beobachtet (20, 27).

Daten aus mehreren Studien zeigen, dass auch bei Kindern das Risiko für eine Niereninsuffizienz mit der Zeit, also im Langzeitverlauf nach der Lebertransplantation zunimmt (20, 27).

Auch die Nierenfunktion vor und kurz nach der Transplantation scheint eine Rolle zu spielen. So ist eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion vor und nach der Lebertransplantation mit einem erhöhten Risiko assoziiert, im Langzeitverlauf an einer Nierenfunktionsstörung zu erkranken (23). Campbell und Co-Autoren fanden in ihrer Studie auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erniedrigten GFR ein Jahr nach der Transplantation und der Entwicklung einer renalen Dysfunktion im Langzeitverlauf (20).

Als weiteren unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz gilt die arterielle Hypertonie (27), die Kinder nach einer Lebertransplantation häufig entwickeln (28) und auf die im Folgenden (siehe Abschnitt 1.7.3) gesondert eingegangen wird.

Darüber hinaus gibt es verschiedene Krankheiten, die primär mit einem erhöhten Risiko für eine Nierenerkrankung verbunden sind. Hierzu zählen beispielsweise das Alagille Syndrom, die Cystische Fibrose und die kongenitale Leberfibrose (27).

1.7.3 Arterielle Hypertonie

Bei lebertransplantierten Erwachsenen ist schon länger bekannt, dass die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie im Langzeitverlauf meist weit über 10% liegt. Relativ wenig weiß man bis jetzt über die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nach einer Lebertransplantation im Kindesalter (28).

In einem systematischen Review von Rothbaum und Co-Autoren (29) wird beschrieben, dass die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nach einer Lebertransplantation bei Kindern von 4% bis 100% variierten. Allerdings ist hierbei die Definition der arteriellen Hypertonie in den jeweiligen Studien unterschiedlich und meist nicht leitliniengerecht (29). Die genaue Definition der deutschen Leitlinie wird unter 1.7.3.1 erklärt (30).

Bei über der Hälfte der vorhandenen Studien wurde laut Rothbaum und Co-Autoren die Diagnose der arteriellen Hypertonie über eine laufende antihypertensive Therapie gestellt. Bei manchen Studien fand sich gar keine Definition über die Diagnose des Bluthochdrucks (29).

McLin und Co-Autoren (28) werteten Daten aus der „Studies in Pediatric Liver Transplantation“ Datenbank (SPLIT) von 815 lebertransplantierten Kindern in den USA aus. Dies ist eine Datenbank mit 42 teilnehmenden Zentren in Kanada und den USA, in die Daten von allen Kindern vor und nach der Lebertransplantation an den Zentren eingetragen werden.

Bei der Auswertung fand sich bei bis zu 27,5% der Kinder ein erhöhter Blutdruck. Definiert wurde in dieser Studie ein erhöhter Blutdruck als ein mindestens einmal gemessener Wert über der 95% Perzentile oder über die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten (28). Ähnliche Prävalenzen wurden auch in anderen Studien beschrieben (29).

Außerdem stellte sich bei der Studie von McLin und Co-Autoren (28) heraus, dass ein Alter über einem Jahr bei der Transplantation, eine Corticosteroideinnahme und eine errechnete $GFR < 90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ zum Zeitpunkt der Blutdruckmessung mit einem erhöhten Blutdruck assoziiert sind. Eine Analyse der Beziehung zwischen der erniedrigten GFR und dem erhöhten Blutdruck ergab, dass ein erhöhter Blutdruck eventuell der Entwicklung einer Niereninsuffizienz vorausgehen könnte.

Auch in anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen erniedrigter GFR und einem erhöhten Blutdruck gefunden. Berg und Co-Autoren (31) beschreiben, dass in ihrer untersuchten Kohorte Kinder mit einer antihypertensiven Therapie eine signifikant niedrigere GFR aufweisen als diejenigen ohne einer solchen Therapie. Eine Studie von einem Zentrum in Polen von Kalicinski und Co-Autoren (32) führte bei allen 50 in ihrer Studie untersuchten lebertransplantierten Kindern eine 24-Stunden-Blutdruckmessung durch. Bei 34% der Patienten wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Bei 64% dieser Kinder mit arterieller Hypertonie fand sich eine erniedrigte GFR (32).

Die meisten Studien fanden keinen Unterschied in der Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei der Einnahme von Cyclosporin A und der Einnahme von Tacrolimus als Immunsuppression (31, 33). Andere Studien wiederum beschreiben einen solchen Unterschied zwischen Tacrolimus und Cyclosporin A hinsichtlich der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. Hier fanden sich mehr Kinder mit Bluthochdruck bei der Therapie mit Cyclosporin A verglichen mit Tacrolimus (31, 32). McLin und Co-Autoren (28) konnten überhaupt keinen signifikanten Einfluss der Calcineurininhibitoren auf die Entwicklung eines Hypertonus feststellen, sehr wohl aber einen Einfluss der Corticosteroideinnahme, wie bereits weiter oben im Text beschrieben.

Die Widersprüche der Daten aus den einzelnen Studien zeigen deutlich das Problem der Erfassung und Diagnose der arteriellen Hypertonie bei Kindern. Die unterschiedlichen Definitionen in den jeweiligen Studien machen einen Vergleich fast unmöglich. Dennoch zeigen die vorhandenen Studien, dass Kinder nach einer Lebertransplantation ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie aufweisen.

Im Folgenden wird die Definition der arteriellen Hypertonie im Kinder- und Jugendalter nach der deutschen S2k Leitlinie erläutert (30).

1.7.3.1 Definition der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen

Ist der Blutdruck dauerhaft über einen bestimmten Wert erhöht, gilt dies als arterielle Hypertonie. Anders als bei Erwachsenen, für deren Blutdruck Schwellenwerte anhand eines kardiovaskulären Risikoprofils festgelegt wurden, ist man bei Kindern auf größen- und altersabhängige Referenzwerte angewiesen.

Werden bei mindestens drei Einzelmessungen, die über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten durchgeführt wurden, erhöhte Blutdruckwerte erhoben, sollte zur Absicherung der Diagnose eine 24h Blutdruckmessung (ABDM) durchgeführt werden (30).

Die Einteilung der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen erfolgt nach der deutschen S2k Leitlinie, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 2: Definition der arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter (30)

Einteilung des Blutdrucks	Kinder und Jugendliche mind. 3 Einzelmessungen bzw. Langzeitmessung systolisch/diastolisch
Optimal	Bisher nicht definiert
Normal	< 90. Perzentile
Hoch-normal	90.- 94. Perzentile
Hypertonie 1°	95. bis (99.Perzentile + 5mmHg)
Hypertonie 2°	> 99. Perzentile + 5mmHg
Hypertonie 3°	Bisher nicht definiert

1.7.4 Adipositas und metabolisches Syndrom

Untersuchungen zeigen, dass sich bei adipösen, gesunden Kindern bereits Vorstufen der Atherosklerose und Kalkablagerungen in der Aorta und den Herzkranzgefäßen nachweisen lassen und diese ein erhöhtes Risiko haben, im Erwachsenenalter chronisch zu erkranken (34). Übergewicht, Bluthochdruck und eine Glukose-Intoleranz in der Kindheit sind assoziiert mit einem frühen Tod (29).

Fast ein Drittel der normalgewichtigen Erwachsenen wird nach einer Lebertransplantation übergewichtig. Dabei spielt vor allem der Einsatz von Corticosteroiden als Immunsuppression eine Rolle. Auch die Prävalenz eines metabolischen Syndroms nach einer Lebertransplantation ist verglichen mit der Normalbevölkerung höher. Dies ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität im Langzeitverlauf verbunden (17). Allerdings könnten diese Zahlen durch die hohe Prävalenz der Adipositas bei Erwachsenen, die aufgrund einer Alkoholkrankung oder einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) transplantiert werden, etwas verzerrt sein. Diese Indikationen kommen bei Kindern selten bis gar nicht vor (35).

Die allgemeine Definition für das metabolische Syndrom beinhaltet eine Kombination aus mindestens drei der folgenden Risikofaktoren bzw. Krankheiten: Adipositas/Übergewicht, arterielle Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz und ein erniedrigtes HDL (17). Als adipös werden in den meisten Studien Kinder mit einem BMI über der alters- und geschlechtsspezifischen 95% Perzentile bezeichnet (29). In der deutschen S3-Leitlinie für die Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter spricht man von Übergewicht ab einem BMI über der alters- und geschlechtsspezifischen 90. Perzentile, von Adipositas über der 97. Perzentile und von extremer Adipositas über der 99,5. Perzentile (36).

Auch bei Kindern beobachtet man nach einer Lebertransplantation vermehrt Übergewicht oder Adipositas. So sind vor der Transplantation 15% bis 21% übergewichtig oder adipös, nach der Transplantation steigen diese Zahlen in manchen Studien auf bis zu 67%. Verantwortlich hierfür wird vorrangig die Behandlung mit Corticosteroiden gemacht. Außerdem ist Adipositas vor der Transplantation mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht nach der Operation verbunden (37).

Die Prävalenz einer Adipositas in den ersten drei Jahren nach der Lebertransplantation wird mit über 19% beschrieben. Verglichen mit der Normalbevölkerung weisen demnach diese Kinder ein signifikant höheres Risiko für eine Adipositas auf. Diese Zahlen sinken etwas im 5-Jahres Follow-up (38). In einer größeren Studie von Sundaram und Co-Autoren (38) findet

sich vor allem bei lebertransplantierten Kindern in einem Alter von 2-5 Jahren eine höhere Prävalenz einer Adipositas verglichen mit der US-amerikanischen, altersgleichen Normalbevölkerung. Bei älteren Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahren gleicht sich das Risiko in etwa dem der Normalbevölkerung an. Diese Daten der Normalbevölkerung stammen aus amerikanischen Erhebungen. In Amerika leiden allerdings bis zu 15% der gesunden Kinder und Jugendlichen im Alter von 2-19 Jahren an Adipositas (38). In Deutschland hingegen wird in derselben Altersgruppe lediglich eine Prävalenz von etwa 6% beschrieben (39). Deshalb ist die Übertragung der genauen Zahlen bezüglich Adipositas, als auch der kindlichen Hypertonie auf Kinder aus Deutschland beziehungsweise Europa nicht möglich (40).

In einer finnischen Studie zeigte sich bei 14% der Kinder nach einer Lebertransplantation ein metabolisches Syndrom. Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei gesunden finnischen Kindern und jungen Erwachsenen liegt bei 2-23%. Daher ist das Risiko lebertransplantierte Kinder und Jugendlicher für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms in etwa gleich hoch wie das der altersgleichen, gesunden, finnischen Normalbevölkerung.

Die Autoren führen dies aber auf den sehr sparsamen Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten, vor allem von Corticosteroiden, zurück (41).

In einer kleineren Studie aus Amerika finden sich bei bis zu über 50% der Kinder mindestens ein Kriterium, bei circa 15% zwei Kriterien für das metabolische Syndrom (37).

Dagher und Co-Autoren (35) beschreiben bei 19% der lebertransplantierten Kinder das Vorhandensein von drei oder mehr kardiovaskulären Risikofaktoren, die zur Diagnose des metabolischen Syndroms verwendet werden. Dabei war die Prävalenz in der Altersgruppe der unter 10-Jährigen höher. Bei über 50% der übergewichtigen und adipösen transplantierten Patienten ließen sich 3 oder mehr Kriterien feststellen (35).

Aufgrund der vorhandenen Daten kann man davon ausgehen, dass rund 30% der Kinder nach einer Lebertransplantation eine Glukoseintoleranz aufweisen. Die höchste Prävalenz des Diabetes findet sich in den ersten Monaten nach der Transplantation. Danach nimmt das Risiko ab. Als größter Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes und einer Glukoseintoleranz gilt die Einnahme von Corticosteroiden (29).

Außerdem wurden in einigen Studien die Werte der Blutfette nach der pädiatrischen Lebertransplantation untersucht. Auch diese werden zur Diagnose des metabolischen Syndroms herangezogen (29), siehe Kapitel 1.6.5.

In Zukunft sind sicher noch weitere, vor allem europäische Untersuchungen nötig, um genauere Zahlen bezüglich der Entwicklung von Übergewicht, Adipositas oder eines metabolischen Syndroms bei Kindern nach Lebertransplantation zu erhalten. Allerdings lässt sich trotzdem mit den vorhandenen Daten ein klares Risiko für Adipositas und ein metabolisches Syndrom dieser Patienten erkennen, auf das in der Nachsorge geachtet werden sollte.

1.7.5 Hyperlipidämie

Es ist bekannt, dass erhöhte Blutfettwerte als Hauptursache für die Entstehung von Atherosklerose gelten. Das Vorhandensein einer Atherosklerose wiederum gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen. Die Atherosklerose und das dadurch bedingte kardivaskuläre Risiko ist einer der häufigsten Todesursachen und Gründe der späten Transplantatverluste nach einer Organtransplantation. Bei lebertransplantierten Erwachsenen fand man, verglichen mit der Normalbevölkerung, ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für einen kardiovaskulär bedingten Tod (42), welcher die häufigsten Todesursache nach einer Lebertransplantation darstellt (17).

Generell gelten erhöhte Werte von Cholesterin, Triglyceriden, LDL- und niedrige HDL-Cholesterin Spiegel als Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose (43).

Triglyceride sollten immer nüchtern bestimmt werden, da die Werte abhängig von der Nahrungszufuhr stark variieren. Das Gesamtcholesterin zeigt kaum Schwankungen und kann deshalb jederzeit, auch postprandial gemessen werden (44).

Eine Hyperlipidämie, also erhöhte Blutfette findet man bei 30% bis 50% der Erwachsenen nach einer Organtransplantation. Hauptsächlich wird dies durch die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten verursacht, allerdings spielen auch noch andere Faktoren wie die genetische Prädisposition eine Rolle.

Auch bei Kindern nach einer Lebertransplantation kann man pathologisch veränderte Lipide feststellen (42).

Für die Erhebung des Lipidstoffwechsel zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos wurden in vielen Studien die Werte der Triglyceride und des Cholesterins bestimmt. Als erhöht werden Triglyceride und Cholesterin in den Studien bezeichnet, wenn sie über der alters- und

geschlechtsspezifischen 75% Perzentile liegen. Ab diesen Werten gelten die Kinder als Risikopatienten für die Entwicklung einer Atherosklerose (42, 45, 46).

Es fanden sich bei bis zu über 50% der lebertransplantierten Kindern im längeren Follow-up erhöhte Cholesterin- und Triglyceridspiegel (45). Aktuelle Studien beschreiben eine Hypertriglyceridämie bei bis zu 70% dieser Patienten (42). Die Einnahme von CsA ist verglichen mit Tacrolimus mit einem höheren Blutlipidspiegel assoziiert. Höhere Corticosteroiddosierungen wiederum sind assoziiert mit einem erhöhten Triglyceridspiegel (45). Die Triglyceridspiegel vor der Transplantation korrelieren nicht signifikant mit den Spiegel nach der Transplantation. Darüber hinaus nimmt die Höhe der Triglyceridwerte innerhalb der ersten drei Jahre nach der Transplantation wieder ab, normalisieren sich aber in den wenigsten Fällen (43).

Bei der Erfassung des LDL- und HDL-Cholesterins fand man, im Gegensatz zu den Erwachsenen nach einer Lebertransplantation, keine erhöhten LDL-Spiegel. Allerdings haben 17% der Kinder erniedrigte HDL-Werte, was verglichen mit der gesunden Referenzgruppe (4%) eine signifikant erhöhte Prävalenz darstellt (45, 47, 48). Hohe CsA Spiegel sind assoziiert mit erniedrigten HDL-Spiegel. Auch der Einsatz von β -Blockern als antihypertensive Therapie hat einen negativen Einfluss auf den Blutlipidspiegel (43).

Die vorhandenen Daten zeigen, dass viele Kinder nach einer Lebertransplantation pathologisch veränderte Blutlipidspiegel und somit möglicherweise auch ein erhöhtes Atheroskleroserisiko aufweisen, dem vor allem in der Langzeitnachsorge präventiv entgegengewirkt werden sollte.

1.7.6 Diastolische Dysfunktion und linksventrikuläre Hypertrophie

Bei Erwachsenen wird häufig eine durch die Zirrhose bedingte Kardiomyopathie vor einer Lebertransplantation festgestellt. Diese ist echokardiographisch durch eine systolische und diastolische Dysfunktion und elektromechanische Auffälligkeiten charakterisiert (49).

Drei Monate nach der Transplantation wird bei 43% der Patienten eine diastolische Dysfunktion und bei 2% eine systolische Dysfunktion (verminderte Auswurfleistung) beobachtet (49).

Das Auftreten kardialer Risikofaktoren ist am besten im Bereich der Nierentransplantation untersucht. Hier stellt die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) den größten unabhängigen

Risikofaktoren für einen kardial bedingten Tod bei Erwachsenen nach einer Nierentransplantation dar (50). Hierbei könnte die arterielle Hypertonie für die Entwicklung einer kardialen Hypertrophie eine Rolle spielen (51).

Auch Kinder nach einer Nierentransplantation weisen oftmals kardiale Veränderungen auf. In mehreren Studien fand man bei über 50% dieser Patienten eine LVH (50). In einer Studie von Bullington und Co-Autoren (50) hatten die Kinder nach der Nierentransplantation mit einer LVH einen höheren Blutdruck und einen höheren BMI als die Kinder ohne LVH. Bei Kindern mit einem metabolischen Syndrom nach einer Nierentransplantation fand sich ebenfalls vermehrt eine LVH (52). Als eine der ersten Auswirkungen der pädiatrischen Nierentransplantation auf die Herzfunktion lässt sich die diastolische Dysfunktion erkennen, diese findet man bei fast allen nierentransplantierten Kindern (53).

Einige wenige vergleichbare Studien gibt es auch für Kinder nach einer Lebertransplantation. Nach der pädiatrischen Lebertransplantation wird im Langzeitverlauf ebenfalls eine diastolische Dysfunktion beziehungsweise eine LVH beschrieben. So fand Baskar und Co-Autoren (54) bei 43% der untersuchten Kinder eine LVH. In älteren Studien wurde die Immunsuppression mit Tacrolimus als Risikofaktor für die Entwicklung einer hypertrophen Kardiomyopathie, also einer globalen Herzmuskelverdickung und einer eingeschränkten Pumpfunktion, beschrieben. In neueren Studien findet sich kein Unterschied zwischen Patienten, die mit Tacrolimus und denen, die mit CsA behandelt werden (51, 54-56). Allerdings wurde die kardiale Toxizität von Tacrolimus in Tierversuchen nachgewiesen, weshalb durchaus ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kardiomyopathie unter der Einnahme von Tacrolimus bestehen könnte (56).

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2016 zeigt eine leichte Hypertrophie des interventrikulären Septums bei allen untersuchten Kindern nach einer Lebertransplantation. Darüberhinaus konnte in dieser Studie bei 11% der Patienten eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen werden. Kinder, die in einem sehr jungen Alter transplantiert werden, haben ein erhöhtes Risiko eine diastolische Dysfunktion zu entwickeln. Im längeren Follow-up könnten sich diese Auffälligkeiten zu einer hypertrophen Kardiomyopathie weiterentwickeln (57).

Die genauen Gründe für die Entwicklung der LVH und der diastolischen Dysfunktion nach pädiatrischer Lebertransplantation sind nicht bekannt, allerdings dürften mehrere Faktoren eine Rolle spielen. Hierzu zählen die Immunsuppression, die arterielle Hypertonie, mehrfache Lebertransplantation, ein erhöhter BMI beziehungsweise das Vorliegen eines metabolischen Syndroms und Kleinkinder im ersten Monat nach Beginn einer Therapie mit Tacrolimus (50, 54, 56). Daten aus einer Studie von Chang und Co-Autoren (56), die den Einfluss von

Tacrolimus auf die Herzfunktion von lebertransplantierten Kindern untersuchten, deuten darauf hin, dass die LVH möglicherweise akut kurz nach Beginn der Immunsuppression mit Tacrolimus auftritt und sich danach spontan wieder zurückbildet. Allerdings konnte der wirkliche Einfluss von Tacrolimus nicht untersucht werden. Eventuell verursachen auch andere Faktoren nach der Transplantation die Entstehung einer LVH (56).

Diastolische Dysfunktion und LVH nach einer pädiatrischen Lebertransplantation sind also multifaktoriell bedingt. Um genaue Zahlen für die Prävalenz zu erhalten sind noch weitere Studien nötig, wobei das Risiko für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion und einer LVH in Anbetracht der vorhandenen Studien nicht zu unterschätzen ist.

1.7.7 Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Als die größten Riskofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse in der Normalbevölkerung gelten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Übergewicht und Rauchen. Darüber hinaus spielen noch Alter, männliches Geschlecht, Stress, eine chronische Niereninsuffizienz und eine positive Familienanamnese eine Rolle (58, 59).

Es ist schon lange bekannt, dass Erwachsene nach einer Lebertransplantation ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Dabei ist die Inzidenz für eine kardiovaskuläre Erkrankung bzw einen kardiovaskulär bedingten Tod im Vergleich zu Nicht-Transplantierten erhöht. Kardiovaskuläre Krankheiten sind die häufigste Ursache für einen nicht durch die Folgen der Lebererkrankung und Transplantation selbst verursachten Tod. Sie sind für 12% bis 16% der häufigsten Todesursachen im Langzeitverlauf nach einer Lebertransplantation im Erwachsenenalter verantwortlich (17).

In einer Studie aus dem Jahr 2012 wurden mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung nach einer Lebertransplantation identifiziert (60). Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen stellen ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, ein männliches Geschlecht, neu auftretender Diabetes, eine arterielle Hypertonie nach der Transplantation und eine immunsuppressive Therapie mit MMF dar (17, 60).

In den letzten Jahren rückte durch die immer besser werdenden Überlebenszeiten auch bei lebertransplantierten Kindern das Risiko des Auftretens von Herz- Kreislaufkrankungen im Langzeitverlauf in den Vordergrund. Ein Grund dafür ist der nach heutigem Wissensstand

lebenslange Bedarf einer immunsuppressiven Therapie, diese ist mit der Entwicklung von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, chronische Niereninsuffizienz und Kardiomyopathie assoziiert (54).

In einem Review von Rothbaum und Co-Autoren (29) wurden die Häufigkeiten der einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms bei Kindern nach einer Lebertransplantation untersucht. Man fand ein erhöhtes Risiko dieser Kinder für die Kriterien des metabolischen Syndroms wie arterielle Hypertonie, erhöhte Blutfette und andere (siehe 1.7.4), die ebenfalls als kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten.

Eine Studie aus Madrid aus dem Jahre 2014 von de la Fuente und Co-Autoren (59) untersuchte das Vorkommen von kardiovaskulären Ereignissen und das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren von jungen Erwachsenen (mittleres Alter < 30 Jahre), die in der Kindheit eine Lebertransplantation erhalten haben. Dabei hatte, bei einem mittleren Follow up von fast 18 Jahren, keiner der Patienten ein vaskuläres Ereignis (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankung). Allerdings fanden sich bei den Patienten im Durchschnitt zwei kardiovaskuläre Risikofaktoren, bei 43,3% drei oder mehr. Männliche Patienten wiesen dasselbe kardiovaskuläre Risiko wie 50- bis 55- jährige, männliche Nichtraucher und weibliche Patienten wie gesunde 60-jährige Frauen auf. Bei einem mittleren Alter von unter 30 Jahren ist das Risiko also deutlich erhöht (59).

Auf ähnliche Ergebnisse kommen auch andere Studien. Meist wurden nur einzelne Risikofaktoren untersucht. Dabei fand sich allerdings in den meisten Studien für die einzelnen Faktoren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Kinder nach einer Lebertransplantation (29, 42, 46, 54).

Die einzelnen Risikofaktoren wurden in den vorangehenden Kapiteln genau erläutert. Da viele dieser Risikofaktoren mit Medikamenten, einer Lebensstiländerung und/oder einer Änderung der immunsuppressiven Therapie positiv beeinflussbar sind, ist es wichtig, ein bestehendes kardiovaskuläres Risiko frühzeitig zu erkennen, um rechtzeitig vor dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses präventive Maßnahmen zu ergreifen (59).

1.7.7.1 *Einschätzung des kardiovaskulären Risikos*

Um das kardiovaskuläre Risiko möglichst gut einzuschätzen und früh zu erkennen, wurden in den letzten Jahren viele Methoden getestet und auch angewendet. Die klassische Methode um ein individuelles Risikoprofil zu erstellen, ist das sogenannte Scoresystem. Dabei wird das Gesamtrisiko eines Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse aus den einzelnen Risikofaktoren errechnet (61).

Eine neuere Methode zur Erkennung von eventuell bereits vorhandenen Gefäßveränderungen stellt die Pulswellenanalyse dar. Hierbei lässt sich ein kardiovaskuläres Risiko sehr früh und besser als mit dem Scoresystem der klassischen Risikofaktoren erkennen (62). Auf die Pulswellenanalyse wird im nächsten Kapitel (siehe 1.8) eingegangen.

1.8 Die Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse hat in den vergangenen Jahren einen immer wichtigeren Stellenwert zur Risikoabschätzung von kardiovaskulären Ereignissen und Erkrankungen im Erwachsenenalter erreicht. Vor allem die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) als Parameter für die arterielle Gefäßsteifigkeit spielt hier eine große Rolle. Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit gilt als ein zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und den kardiovaskulär bedingten Tod (62).

1.8.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit

„Arterielle Gefäßsteifigkeit (engl. „arterial stiffness“) ist ein Oberbegriff für strukturelle und funktionelle Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems“ (63). Um einen gleichmäßigen Blutfluss durch den Körper zu erreichen, haben die großen Arterien, allen voran die Aorta, eine besondere Eigenschaft: die Dämpfungsfunktion. Die Gefäßwand der Aorta ist so elastisch, dass sie sich bei jedem Herzschlag, der das Blut aus dem Herzen auswirft, dehnt (Windkesselfunktion). In der Diastole, in der das Herz wieder erschlafft, ziehen sich die elastischen Fasern in der Gefäßwand wieder zusammen und das Blut wird dadurch weitertransportiert. Somit kommt es zu einem kontinuierlichen Blutfluss, vor allem in der

Mikrozirkulation. Die Elastizität der Arterien nimmt in der Peripherie immer weiter ab, da die weiter peripher gelegenen Arterien muskulöser und nicht mehr so elastisch sind wie die herznahen, großen Arterien (63).

Kommt es zu einer Erhöhung der Gefäßsteifigkeit in der Aorta, kann diese ihre wichtige Dämpfungsfunktion nicht mehr richtig erfüllen. Dies bedeutet eine erhöhte Nachlast des Herzens, was zu einer Linksherzhypertrophie und in Folge zu einer Herzinsuffizienz führen kann. Außerdem kommt es vor allem in den gut durchbluteten Organen wie Gehirn und Niere zu Störungen in der Mikrozirkulation. Dies kann zu Schlaganfällen, Demenz und Niereninsuffizienz führen (63).

1.8.2 Die Pulswellengeschwindigkeit

„Die PWV gibt die Geschwindigkeit wieder, mit der sich die Druckwelle, die durch die systolische Kontraktion des linken Ventrikels erzeugt wird, entlang des arteriellen Gefäßbaumes ausbreitet.“ (63) Die PWV hängt von der Elastizität, dem Radius des Gefäßes und vom Blutdruck ab. Das bedeutet, dass kleinere und vor allem steifere Gefäße eine höhere Pulswellengeschwindigkeit aufweisen (24). In der aufsteigenden Aorta beträgt die PWV 4-5 m/s, in der abdominalen Aorta 5-6 m/s und in der A. femoralis circa 8-9 m/s, gemessen bei jungen, gesunden Personen. Von einem manifesten Endorganschaden geht man aus ab einer zentralen PWV von über 10 m/s (63).

Die größte Rolle spielt die aortale PWV, da diese den wichtigsten und größten Anteil an der Windkesselfunktion erfüllt und sich im Alter am stärksten verändert. Bei 80-jährigen werden aortale PWV Werte von bis zu 12 m/s gemessen (63).

Folgende Einflussgrößen sind mit einer erhöhten PWV und somit einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit assoziiert: geringes Geburtsgewicht, wenig körperliche Aktivität, genetische Dispositionen für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinfarkt/KHK, Adipositas/metabolisches Syndrom, Rauchen, Hypercholesterinämie, hoher Homocysteinspiegel, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz und primär nicht kardiovaskuläre Erkrankungen wie die terminale Niereninsuffizienz, rheumatoide Arthritis oder systemische Vaskulitis (63).

In vielen Studien wurde die gute Vorhersagekraft der PWV hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben. „Bei Patienten mit Bluthochdruck ist die Pulswellengeschwindigkeit ein starker unabhängiger Prädiktor der Mortalität und klassischen Risikofaktoren überlegen.“ (63). Die Folgerung aus dieser Erkenntnis: Ein jahrelang erhöhter Blutdruck führt zu Veränderungen in den Gefäßen und schließlich zu einer erhöhten PWV. Neuere Studien legen allerdings nahe, dass eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit, ermittelt anhand der PWV, mit einer fortschreitenden Erhöhung des Blutdrucks assoziiert ist, die sich dann erst Jahre später zu einer arteriellen Hypertonie entwickelt. Eine erhöhte aortale Gefäßsteifigkeit wäre somit die Ursache und nicht die Konsequenz einer arteriellen Hypertonie (62). Gefäßwandveränderungen der Aorta lassen sich feststellen, jahrelang bevor ein erhöhter Blutdruck in der A. brachialis mittels einer Oberarmmanschette gemessen werden kann (63). Da die Gefäßsteifigkeit durch einen gesünderen Lebensstil mit Gewichtsabnahme, Sport und adäquater Ernährung sowie mit verschiedenen Herzkreislauf-wirksamen Medikamenten beeinflusst werden kann, zeigt sich deutlich die Wichtigkeit der Erhebung der PWV (63). Die Messung der PWV ist deshalb auch in den Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology verankert (62).

1.8.3 Methodik der Pulswellenanalyse

Lange Zeit war die Messung der PWV nur mit invasiven Methoden möglich. Mittels eines bis in die Aorta vorgeschobenen Katheters wurde die Pulswellengeschwindigkeit direkt gemessen. Viele neue Methoden wurden in den letzten Jahren entwickelt und an großen Risikogruppen getestet, um die PWV möglichst genau, aber nicht invasiv zu messen (62).

Heute lässt sich die PWV auf verschiedenste Weise bestimmen. Angewendet werden tonometrische, oszillometrische, sonographische und Magnetresonanz-basierte Methoden (63).

Bei den tonometrisch und oszillometrisch basierten Verfahren wird an zwei bzw. vier Messpunkten die Pulswelle in oberflächlich gelegenen Arterien erfasst. Dabei wird entweder simultan (Complior) oder mit einem EKG Abgleich (SphygmoCor, VP1000) die Pulswelle aufgezeichnet und anhand der zurückgelegten Wegstrecke die PWV bestimmt. Bei vielen Geräten wird hierbei die Strecke zwischen der A. carotis und der A. femoralis ermittelt (62).

Die genaue Bestimmung dieser Wegstrecke ist schwierig und deshalb mit Fehlern behaftet (63).

Die Ermittlung der PWV mittels der Doppler-Sonographie kann entweder auch mithilfe der Wegstrecke von A. carotis und A. femoralis bestimmt werden, oder direkt in der Aorta (hierbei können spezielle Ultraschallgeräte über die Aufzeichnung der Blutstörung die Pulswellenform bestimmen und letztendlich die PWV berechnen). Letzteres ist allerdings vor allem bei übergewichtigen Patienten schwierig bis unmöglich (62).

Eine MRT-basierte Erhebung der PWV funktioniert ähnlich wie das sonographische Verfahren. Allerdings kann die Länge der Aorta genauer bestimmt werden. Aufgrund des Zeitaufwands und der hohen Kosten hat diese Methode im klinischen Alltag keine Bedeutung (62).

Eine vollkommen neue Methode stellt die Messung mittels Mobil-O-Graph[®] dar. Der arterielle Blutdruck wird mit einer einzigen normalen Oberarmmanschette ermittelt. Nach der Messung wird der Manschettendruck auf Level des diastolischen Blutdrucks gehalten und die Pulswelle in der A. brachialis aufgezeichnet, mithilfe eines mathematischen Modells wird dann die zentrale aortale Pulswelle und die entsprechenden Pulswellengeschwindigkeiten errechnet. Dieses mathematische Modell in das noch die Parameter Alter und systolischer Blutdruck einfließen, wurde mittels invasiver, direkter Messungen validiert. Diese Methode gilt als sehr genau, ist einfach anzuwenden und ist auch bei Kindern zugelassen. Neu ist auch, dass hier alle Parameter der Pulswellenanalyse und der Blutdruck simultan mit nur einer Blutdruckmanschette erhoben werden. Anders als bei herkömmlichen Geräten wird auch der zentrale aortale Blutdruck ermittelt. Gemeinsam mit der PWV können hier also zwei, für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos wichtige Parameter mittels einer nicht invasiven Messung erhoben werden. Darüber hinaus kann mit dem Mobil-O-Graph auch eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt werden, bei der simultan auch die PWV bestimmt wird. Das bedeutet für die Patienten keinen Mehraufwand an zusätzlichen Untersuchungen und die Messung unterscheidet sich kaum von einer normalen Blutdruckmessung (62).

1.8.4 Die Pulswellenanalyse bei Kindern

Im Jahr 2014 wurden erstmals Normwerte für die nicht-invasive Pulswellenanalyse im Kindesalter veröffentlicht (64). Zwischen 2011 und 2013 wurden insgesamt 1445 gesunde, nicht übergewichtige Kinder ohne Bluthochdruck im Alter zwischen 8 und 22 Jahren untersucht. Die Blutdruckmessung und die Pulswellenanalyse erfolgten mit dem Mobil-O-Graph®. Aus den erhobenen Werten wurden alters- und geschlechtsspezifische Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung bestimmt.

Die so erhobenen PWV Werte wurden mit den Messwerten von anderen Geräten verglichen. Dabei ergaben sich leichte Unterschiede, die darin liegen dürften, dass bei fast allen anderen Messgeräten die geschätzte Länge der Aorta benötigt wird, deren Ermittlung aber schwierig und vor allem ungenau ist (64). Mit Hilfe der erstellten Perzentilen können die PWV und der zentrale Blutdruck bei Kindern erstmals interpretiert werden.

Außerdem wurde beschrieben, dass sowohl zentraler Blutdruck, also auch die PWV mit dem Alter und der Körpergröße zunehmen. Es gibt keinen Unterschied zwischen der PWV bei Mädchen und der PWV bei Jungen unter einem Alter von 13 Jahren. Ab dem Beginn der Pubertät steigt die PWV bei Jungen schneller als bei Mädchen (64).

Insgesamt gibt es bisher nur wenige Studiendaten für die PWA bei Kindern. Einige Studien zeigen, dass traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie erhöhtes LDL, arterielle Hypertonie in der Familienanamnese, Stress und geringe körperliche Fitness schon bei Kindern mit einer erhöhten PWV assoziiert sind (62, 65).

Eine große Studie aus den USA von Urbina und Co-Autoren (65) mit über 600 Kindern zeigt erhöhte PWV Werte bei Kindern mit Übergewicht und/oder Diabetes mellitus Typ II und bei Kindern mit einem metabolischen Syndrom. Hier wurde die PWV mittels SphygmoCor System (Atcor Medical, Sydney, Australia) ermittelt und der jeweilige Mittelwert der PWV vom Arm (Carotis-Radialis), vom Stamm (Carotis-Femoralis) und vom Bein (Femoralis-Fußarterie) berechnet (65).

Auch Kinder mit einer Nierenfunktionsstörung und dialysepflichtige Kinder weisen erhöhte PWV Werte auf (nicht invasive Messung mittels EKG-Ableitung und Berechnung der Geschwindigkeit durch Messung einer definierten Wegstrecke) (62). Ebenfalls erhöhte PWV Werte zeigen sich bei Kindern mit angeborenen Herzfehlen und/oder nach einer Herztransplantation (62).

1.9 Forschungsfrage und Ziel dieser Arbeit

Bisher existieren erst wenige Untersuchungen der PWV bei Kindern nach einer Lebertransplantation und noch keine, die die zentrale PWV mittels Mobil-O-Graph als neuartige Mess- bzw. Berechnungsmethode bestimmte. Ziel der Dissertation ist, zu evaluieren, ob Kinder und Jugendliche nach Lebertransplantation erhöhte PWV Werte aufweisen: Die Bedeutung der Pulswellenanalyse zur Erfassung vaskulärer Veränderungen nach pädiatrischer Lebertransplantation.

Zusätzlich werden zum Zeitpunkt der Messungen folgende Parameter erhoben, die als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gelten: Aktuelle antihypertensive und immunsuppressive Medikation, Nierenfunktion, arterielle Hypertonie, Übergewicht, diastolische Dysfunktion und linksventrikuläre Hypertrophie, Lipidstoffwechsel.

Die einzelnen Risikofaktoren sollen deskriptiv erfasst und auf ihre Beziehung mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit hin untersucht werden.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie. Die Daten und die PWV wurden im Zeitraum von Oktober 2015 bis Dezember 2016 in der pädiatrischen Lebertransplantationsambulanz und auf der Station 84 der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Regensburg erhoben.

Die Pulswellengeschwindigkeitsmessung wurde mit dem Mobil-O-Graph der Firma I.E.M durchgeführt. Zur Verfügung standen ab April 2016 zwei Geräte zur Einzel- bzw. 24h-Blutdruckmessung.

Für die vorliegende Studie erhielten wir ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Regensburg (Aktenzeichen: 16-101-0126).

Nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung der Erziehungsberechtigten beziehungsweise Zustimmung der Patienten (siehe Anhang) wurde während eines ambulanten Aufenthaltes eine Einzelmessung und während eines stationären Aufenthaltes, wenn möglich, eine 24h-RR-Messung mit gleichzeitiger Erhebung der PWV und nur alternativ eine Einzelmessung durchgeführt.

Die parallel zur PWV-Messung im Rahmen des ambulanten oder stationären Aufenthaltes ermittelten klinischen und paraklinischen Werte (siehe 2.6) wurden in einen Datenerhebungsbogen (siehe Anhang) eingetragen.

Die genaue Beschreibung des untersuchten Patientenkollektives findet sich in Abschnitt 2.2 und 2.3.

Die klinischen Daten wurden aus dem SAP (u.a. Arztbriefe, Therapieverlauf, Konsile), die Laborwerte aus dem Laborprogramm Lauris des Universitätsklinikums Regensburg bezogen und pseudonymisiert in einer Datenbank gespeichert, die dort erhobenen Daten wurden mittels SPSS statistisch ausgewertet.

2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden lebertransplantierte Kinder- und Jugendliche in einem Alter zwischen 6 und 17 Jahren, die sich an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Regensburg in der medizinischen Nachsorge befinden. Die Zeit nach der Transplantation sollte mindestens ein Jahr betragen.

2.3 Ausschlusskriterien

Messdaten von Kindern unter 6 Jahren wurden nicht miteinbezogen, da Normwerte für die Pulswellengeschwindigkeit erst ab einem Alter von 6 Jahren existieren. Jugendliche über 17 Jahren wurden ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen.

Ausgeschlossen wurden außerdem alle Patienten, die sich noch innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter Lebertransplantation befanden.

Patienten, bei denen eine Pulswellengeschwindigkeitsmessung wegen Non-Compliance nicht erfolgen konnte, wurden nicht berücksichtigt.

2.4 Ablauf der Einzelmessung

Im Rahmen der routinemäßigen ambulanten Nachkontrollen wurden standardmäßig folgende Parameter erhoben: Größe, Gewicht, Blutdruck und verschiedene Laborwerte unter anderem zur Leber- und Nierenfunktion. Die genaue Beschreibung der erhobenen Laborwerte findet sich in Abschnitt 2.6.2.

2.4.1 Vorbereitung der Einzelmessung

Die Blutdruckmessung und simultane Erhebung der PWV erfolgte jeweils vor oder nach dem Anamnesegespräch, der Blutabnahme und/oder der körperlichen Untersuchung des Patienten. Die Messungen wurden stets von denselben zwei Personen durchgeführt.

Vor der Messung wurde den Patienten und den anwesenden Eltern beziehungsweise Elternteilen der genaue Messvorgang erklärt. Die Kinder wurden gebeten, entspannt und ruhig zu sitzen, während der Messung nach Möglichkeit nicht zu sprechen und sich nicht zu bewegen. Es wurde darauf hingewiesen, dass vor allem der Arm mit der Oberarmmessmanschette (nach Möglichkeit der rechte Arm) ruhig und locker gehalten werden soll.

Danach erfolgte die Auswahl der richtigen Manschettengröße. Dazu wurden zur Orientierung die Markierungen auf den Manschetten des Herstellers verwendet. Danach wurde die Manschette am rechten bzw., wenn dies nicht möglich war, am linken Oberarm des Kindes oder des Jugendlichen an die vom Hersteller empfohlene Position (Mitte des Oberarms und Platzierung der Manschette über der A. brachialis wie auf der Manschette aufgezeichnet) angebracht. Der Schlauch der Manschette sollte nach oben zeigen und auf der Außenseite des Oberarms liegen. Zur Auswahl standen Oberarmmanschetten vom Hersteller in den Größen XS (14-20cm), S (20-24cm), M (24-32cm), L (32-38cm), XL (38-55cm).

Vor der eigentlichen Messung wurden die für die PWA relevanten Patientendaten (Vor- und Nachname (zur Identifizierung), Geburtsdatum, Geschlecht, Raucher (ja/nein), Größe und Gewicht) in die Auswertesoftware der Firma I.E.M. GmbH eingegeben.

2.4.2 Der Messvorgang der Einzelmessung

Der Mobil-O-Graph wurde dann per Bluetooth Schnittstelle mit der Herstellersoftware verbunden. Bei der ambulanten PWA wurden immer, da vom Hersteller so eingestellt und empfohlen, zwei Messungen hintereinander durchgeführt. Bei der ersten Messung wurden lediglich der Blutdruck und die Herzfrequenz erhoben. Dann folgte eine Pause von 30 Sekunden, danach wurde die eigentliche Pulswellenanalyse durchgeführt. Dafür wurde zuerst der systolische Blutdruck ermittelt. Danach wurde der Manschettendruck bis zum diastolischen Blutdruck abgelassen, dort gehalten und dann die PWA vom Gerät durchgeführt.

2.4.3 Nach der Einzelmessung

Nach erfolgreicher Beendigung der Messung wurden die erhobenen Befunde in der Software angezeigt. Zusätzlich wurde sofort die Qualität der Daten angegeben. So konnte die Messung bei schlechter Datenqualität ggf. sofort wiederholt werden.

War die erste Messung aufgrund schlechter Datenqualität oder eines Fehlers im System nicht verwertbar, wurde sogleich mit Einverständnis des Patienten am anderen Arm eine zweite Messung durchgeführt.

Das Gerät und die verwendete Oberarmmanschette wurden nach jeder Anwendung mit einem für Medizinprodukte zugelassenen Desinfektionsmittel (pursept® A Xpress wipes) der Firma Schülke desinfiziert.

2.5 Ablauf der 24h-Blutdruck- und Pulswellengeschwindigkeits (PWV)-Messung

Die 24h-Blutdruckmessung wurde im Rahmen der jährlich stattfindenden, stationären Jahreskontrolluntersuchung durchgeführt. Dabei wird während des Aufenthalts standardmäßig immer eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt. Anstatt des normalen Blutdruckmessgeräts wurde der Mobil-O-Graph für die zusätzliche PWA verwendet. Hatte bereits eine 24h-Blutdruckmessung stattgefunden oder war diese aus anderen Gründen nicht möglich, wurde stattdessen eine Einzelmessung durchgeführt.

2.5.1 Vorbereitung

Wie bei der ambulanten Messung (siehe Abschnitt 2.4) wurden zuerst alle notwendigen Daten in die Herstellersoftware eingegeben. Es wurden stets die folgenden Standardeinstellungen des Herstellers übernommen: Messung im Tagintervall (8 bis 22 Uhr) alle 15 Minuten, Messung im Nachtintervall (22 bis 8 Uhr) alle 30 Minuten.

Das Verhalten während der Messung und der Messvorgang an sich wurden den Patienten und ihren Eltern genau erläutert.

Danach erfolgte ebenfalls wie in Abschnitt 2.4.1 erklärt die Auswahl und Anbringung der Oberarmmanschette. Dabei wurde allerdings mit Rücksicht auf die Bewegungsfreiheit des Kindes die Manschette bei Rechtshändern am linken, bei Linkshändern am rechten Oberarm angebracht.

2.5.2 Start

Um das gesetzte Protokoll zu aktivieren, musste die erste Messung manuell gestartet werden. Nach dieser ersten erfolgreichen Messung wurde das Protokoll automatisch ausgeführt. War diese Startmessung nicht erfolgreich, musste diese nochmals wiederholt werden, ansonsten wurde das Protokoll nicht gestartet.

Anders als bei der Einzelmessung wurden nicht bei jedem Messvorgang zwei Messungen, sondern nur eine Blutdruckmessung mit simultaner PWA durchgeführt.

Der Mobil-O-Graph wurde in die vom Hersteller mitgelieferte Umhängetasche gegeben und dem Kind umgehängt.

2.5.3 Ende

Nach vollen 24 Stunden (wenn möglich und vom Kind toleriert) wurde das Gerät abgenommen. Das Gerät, die Oberarmmanschette und die Umhängetasche wurden mit dem dafür zugelassenen Desinfektionsmittel (pursept® A Xpress wipes) der Firma Schülke desinfiziert.

Dann wurden die Daten in die Software eingelesen und das gesetzte Protokoll im Mobil-O-Graph wieder gelöscht.

2.6 Datenerhebung

Alle erhobenen Daten und die Werte der Pulswellenanalyse wurden per Hand auf einen extra angefertigten Datenerhebungsbogen übertragen.

Jedem Patienten wurde eine Patienten-ID, jeder Messung zusätzlich eine Messungs-ID zugeordnet.

Danach wurden diese Daten in eine Windows Access Datenbank übertragen.

Für die Auswertung wurde später diese Datenbank in SPSS exportiert.

2.6.1 Klinische Daten

Folgende klinische Daten wurden bei jeder Messung erhoben:

- Alter (in Jahren)
- Geschlecht
- Körpergröße (m) und Gewicht (kg)
- Grunderkrankung
- Datum der letzten Lebertransplantation
- Retransplantation: ja oder nein?
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus vorhanden: ja oder nein?
- Blutdruckmedikamente: ja oder nein? Wenn ja: ACE-Hemmer, Ca-Antagonist, β -Blocker, AT₁-Blocker, Diuretikum, andere
- Immunsuppression (CsA, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, MMF, Prednisolon, Azathioprin, andere)

Körpergröße und Gewicht wurden bei jeder ambulanten und stationären Kontrolle routinemäßig erhoben. Alle anderen klinischen Daten wurden aus dem SAP des Uniklinikums Regensburg bezogen.

2.6.2 Paraklinische Daten

Soweit möglich und vorhanden wurden folgende paraklinische Daten bei jeder Messung aus dem SAP und den Lauris-Laborbefunden erfasst:

- Echokardiographie: LV-Hypertrophie ja/nein, diastolische Funktion regelrecht ja/nein

- Klinische Chemie der Leber: GOT (U/l), GPT (U/l), γ GT (U/l), CHE (U/l), Bilirubin gesamt (mg/dl), Quick (%), Faktor V (%)
- Urin: Eiweiss, Albumin, IGg, α 1-Mirkoglobulin jeweils als mg/l und mg/g Krea
- Lipide: Cholesterin (mg/dl), Triglyceride (mg/dl), HDL (mg/dl), Non-HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), VLDL (mg/dl)
- Klinische Chemie der Niere: Kreatinin (mg/dl), Harnstoff (mg/dl), Harnsäure (mg/dl), Cystatin C (mg/l), GFR (ml/min/1,73m²)(CAPA oder CKD-EPI Krea oder CysC), Glukose (mg/dl), HbA_{1C} (%)
- Blutdruckmessung und Pulswellenanalyse: peripherer und zentraler Blutdruck, Pulsfrequenz und PWV

Die paraklinischen Daten wurden nur während der stationären Jahreskontrolluntersuchung vollständig erfasst, alle Parameter wurden im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung erhoben. Für diese Arbeit wurden außer der PWA keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Auswertung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Für jede Messung der Pulswellengeschwindigkeit wurde mit Hilfe der von Elmenhorst und Co-Autoren (64) publizierten Referenzwerte der Z-Score berechnet.

Für die Berechnungen wurde, wenn vorhanden, die durchschnittliche PWV in der 24h-Blutdruckmessung herangezogen. Bei Patienten mit nur einer Einzelmessung wurde diese PWV verwendet. Erhielt ein Patient zwei oder mehr Einzelmessung, wurde die niedrigste PWV zur Auswertung herangezogen.

2.7.2 Einteilung und Bewertung des Blutdrucks

Die Definition und Einteilung des Blutdrucks erfolgte nach der aktuellen AWMF Leitlinie (siehe Abschnitt 1.7.3.1) in normalen und hoch-normalen Blutdruck, Hypertonie 1° und Hypertonie 2°. Kinder und Jugendliche mit antihypertensiver Medikation wurden ebenfalls in die jeweiligen Kategorien eingeteilt. Bei den 24h-Werten wurden jeweils die Durchschnittswerte für den systolischen und diastolischen Wert verwendet.

Alle Patienten, die eine antihypertensive Medikation einnehmen mussten oder eine Hypertonie 1° bzw 2° aufwiesen, wurden als „Hypertoniker“ bezeichnet.

2.7.3 Einteilung Body-Mass-Index

Um alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte des BMI ($\text{BMI (kg/m}^2\text{) = Körpergewicht/Körpergröße}^2$) zu erhalten, wurden die Perzentilen der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter herangezogen und daraus der Z-Score berechnet (36).

2.7.4 Bewertung der Glomerulären Filtrationsrate

Wie in der Leitlinie der „International Society of Nephrology“ empfohlen, wurde eine GFR > 90 mL/min/1,73m² als normal gewertet (26).

2.7.5 Bewertung des Gesamtcholesterins

Für die statistische Auswertung wurde nur das Gesamtcholesterin herangezogen, da es unabhängig von der aktuellen Nahrungsaufnahme konstant im Blut gemessen werden kann. Auf die Auswertung der Triglyceride wurde aus diesem Grund verzichtet. Gemäß der deutschen S2K-Leitlinie wurde das Gesamtcholesterin ab einem Wert von ≥ 200 mg/dl als erhöht bezeichnet (44).

2.7.6 Datenanalyse

Die statistische Auswertung der vorhandenen Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSSStatistics Version 23 von IBM, die Zugriffsrechte wurden über die Universität Regensburg zur Verfügung gestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Beschreibung der Daten

3.1.1 Erhebungszeitraum und Patientenkollektiv

Die PWA und die Erhebung der unter 2.6 beschriebenen Daten wurden im Zeitraum von Oktober 2015 bis Dezember 2016 durchgeführt.

Ein PWA (24h- oder Einzelmessung) wurde bei insgesamt 81 Patienten durchgeführt. 11 Patienten wurden aufgrund des Alters (unter 6 Jahre (aufgrund fehlender Referenzwerte) oder über 18 Jahre) ausgeschlossen.

Bei 2 (2,9%) Patienten war eine 24-h bzw. Einzel- PWV- Bestimmung trotz Compliance nicht möglich, da der Mobil-O-Graph keine verwertbare PWV berechnen konnte.

In die Studie zur Auswertung der Daten wurden deshalb 68 Patienten (31 weiblich, 37 männlich) eingeschlossen.

Das mittlere Alter bei der Messung lag bei 11,7 Jahren (m(Median)=11,4, min=6,0, max=18,0)). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Transplantation betrug 3,8 Jahre (m=1,5, min=0,8,max=14,7). Der jüngste Patient war bei der Transplantation unter einem Monat, der älteste 14,7 Jahre alt.

Im Durchschnitt betrug der zeitliche Abstand zwischen der ersten Transplantation und der PWV- Messung 7,9 Jahre (m=6,9, min=1,3, max=17,1). 17 Patienten (25%) wurden vor <5 Jahren das letzte Mal transplantiert, 23 Patienten (33,8%) vor ≥ 10 Jahren und 28 Patienten (41,2 %) wurden vor ≥ 5 und < 10 Jahren zuletzt transplantiert.

11 Patienten (16,2%) erhielten eine oder mehrere Retransplantationen.

Die zugrundeliegende Erkrankung für eine Lebertransplantationsindikation war bei 36 Patienten (52,9 %) die Gallengangatresie, bei 3 (4,4 %) eine PFIC, bei 4 (5,9 %) eine CF, bei 3 (4,4%) ein unklares akutes Leberversagen, bei 2 (2,9%) ein Alagille Syndrom, bei 2 (2,9%) ein Crigler-Najjar-Syndrom, bei jeweils einem Patienten (1,5%) ein M.Wilson bzw ein alpha1-Antitrypsinmangel und bei 16 (23,5 %) Patienten sonstige Erkrankungen (siehe Abbildung 4).

Unter sonstige Erkrankungen wurden folgende Diagnosen zusammengefasst: Sekundär sklerosierende Cholangitis (SCC) (n=2), Hepatozelluläres Karzinom (HCC) (n=2), unklares chronisches Leberversagen (n=1), Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (n=2), Kongenitale Leberfibrose (n=1), Abernethy Malformation (n=1), Mitochondriopathie (n=1), Citrullinämie (n=1), Neonatale Hämochromatose (n=1), Noonan Syndrom (n=1), Glykogenose (n=1), Wolcott-Rallison-Syndrom (n=1), Leberzirrhose nach dauerhafter parenteraler Ernährung (n=1).

Tabelle 3: Häufigkeit Geschlecht und Re-LTx

		Anzahl	Anzahl der Spalten (%)
Geschlecht	weiblich	31	45,6%
	männlich	37	54,4%
Re-Ltx ja/nein	nein	57	83,8%
	ja	11	16,2%
	Gesamt	68	100,0%

Tabelle 4: deskriptive Statistik Alter

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Jahre seit Transplantation bis zur Einzelmessung	68	1,3	17,1	7,944	4,2977
Alter bei der 1. Transplantation	68	,00	14,67	3,7610	4,40250
Alter zum Zeitpunkt der Messung	68	6,00	18,00	11,7341	3,68984

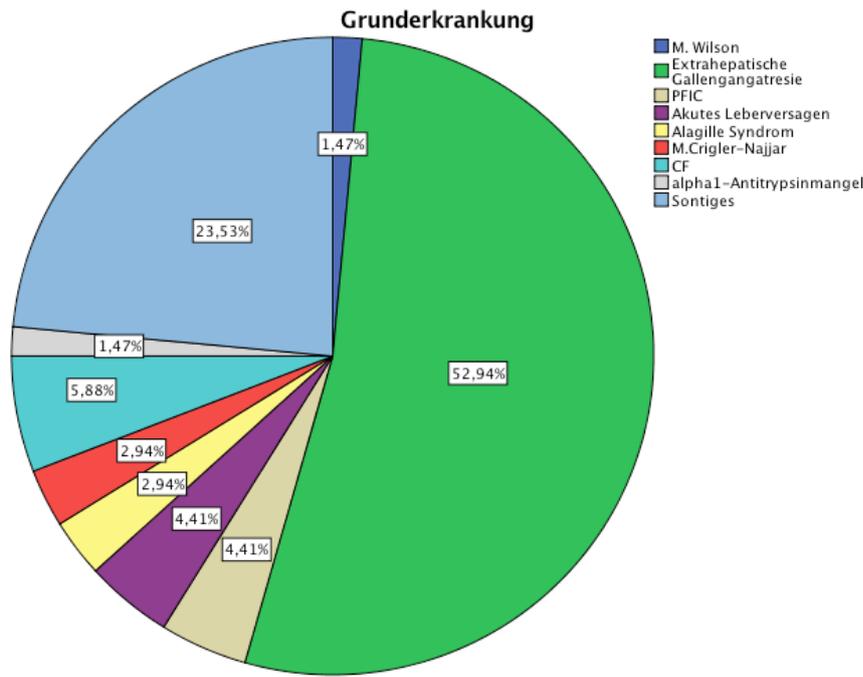


Abbildung 4: Grunderkrankungen

3.1.2 Pulswellengeschwindigkeitsmessung

Insgesamt wurden 68 PWA eingeschlossen. Bei 37 Patienten wurde eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt. 31 Patienten erhielten nur eine Einzelmessung (PWV und Blutdruck). Wurden mehrere Einzelmessungen durchgeführt, wurde nur die Einzelmessung mit der niedrigsten PWV und der besten Datenqualität zur Auswertung herangezogen.

Der Mittelwert der Z-Scores, der zur Berechnung herangezogenen PWV-Werte (siehe 2.7.1) betrug -0,275 (m = 0,321), der maximale Z-Score betrug 6,33, der minimale -5,52.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik Z-Score PWV

zPWV		
N	Gültig	68
	Fehlend	0
Mittelwert		-,2751
Median		-,3206
Standardabweichung		1,99528
Spannweite		11,86
Minimum		-5,52
Maximum		6,33

3.1.3 Blutdruck

Eine 24h-Blutdruckmessung wurde bei insgesamt 37 Patienten durchgeführt. In der 24h-Blutdruckmessung wurde bei 28 (41,2 %) Patienten ein normaler, bei 3 (4,4%) ein hochnormaler Blutdruck gemessen. Eine Hypertonie 1° wiesen 5 (7,4 %) Patienten, eine Hypertonie 2° ein (1,5 %) Patient auf (siehe Tabelle 9).

Bei allen 68 Patienten wurde mindestens eine Einzelmessung durchgeführt.

Bei der Einzelmessung wurde bei 41 (60,3 %) Patienten ein normaler und bei 6 (8,8%) ein hochnormaler Blutdruck gemessen. Bei 15 (22,1%) Patienten wurde eine Hypertonie 1°, bei 6 (8,8%) Patienten eine Hypertonie 2° festgestellt (siehe Tabelle 7).

29 (42,6 %) Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Messung eine antihypertensive Therapie (siehe Tabelle 6).

Bei Auswertung der Einzelmessung hatten 15 (51,7 %) Patienten mit antihypertensiver Medikation einen normalen und 1 (3,4 %) Patienten einen hochnormalen Blutdruck. Trotz einer antihypertensiven Therapie präsentierten sich 10 (34,5 %) Patienten mit einer Hypertonie 1° und 3 (10,3 %) Patienten mit einer Hypertonie 2° (siehe Tabelle 8).

Somit weisen laut unserer Definition (siehe 2.7.2) 37 Patienten (54,41%) eine Hypertonie 1° oder höher auf.

Tabelle 6: Blutdruckmedikamente

Blutdruckmedikamente ja/nein			
		Häufigkeit	Prozent
Gültig	nein	39	57,4
	ja	29	42,6
	Gesamt	68	100,0

Tabelle 7: Bluthochdruck

Blutdruck bei Einzelmessung			
		Häufigkeit	Prozent
Gültig	normal	41	60,3
	hochnormal	6	8,8
	Hypertonie 1°	15	22,1
	Hypertonie 2°	6	8,8
	Gesamt	68	100,0

Tabelle 8: Übersicht Bluthochdruck und Blutdruckmedikamente

Übersicht Bluthochdruck

Anzahl

	Blutdruck bei Einzelmessung				Gesamt
	normal	hochnormal	Hypertonie 1°	Hypertonie 2°	
Blutdruckmedikamente: nein	26	5	5	3	39
ja	15	1	10	3	29
Gesamt	41	6	15	6	68

Tabelle 9: 24h-Blutdruck Auswertung

24h Blutdruck Auswertung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig normal	28	41,2	75,7
hochnormal	3	4,4	8,1
Hypertonie 1°	5	7,4	13,5
Hypertonie 2°	1	1,5	2,7
Gesamt	37	54,4	100,0
Fehlend	31	45,6	
Gesamt	68	100,0	

3.1.4 BMI

Bei allen 68 Patienten wurde aus dem BMI der Z-Score nach der aktuellen deutschen Leitlinie (36) berechnet. Im Mittel lag der Z-Score bei -0,082 (m= -0,056, min= -4,40, max= 2,75).

3.1.5 GFR

Die GFR wurde bei insgesamt 66 Patienten (97,1%) gemessen. Eine normale GFR (> 90 mL/min/1,73m²) wiesen 43 Patienten (65,2 %) auf. Bei 23 Patienten (34,8 %) wurde eine

erniedrigte GFR festgestellt. Im Mittel betrug die GFR $96.09 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ($m=97,00$, $\text{min} = 20$, $\text{max} = 156$).

3.1.6 Immunsuppression

60 Patienten (88,2 %) wurden immunsuppressiv mit einem CNI behandelt. Von diesen Patienten erhielten 22 Patienten (32,4 %) die Standardimmunsuppression mit CsA oder Tacrolimus und Prednisolon. Mit einer CNI reduzierten immunsuppressiven Therapie mit CsA oder Tacrolimus und MMF oder Azathioprin und Prednisolon wurden 38 Patienten (55,9 %) behandelt. Eine CNI freie Immunsuppression mit Sirolimus oder Everolimus und/oder Prednisolon erhielten 8 Patienten (11,8 %).

3.1.7 Echokardiographie

Bei 62 Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Es fand sich bei 3 (4,4 %) Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie. Die Grunderkrankungen bei diesen 3 Patienten waren zweimal eine Gallengangatresie und einmal ein Wolcott-Rallison-Syndrom. Eine diastolische Dysfunktion ließ sich bei keinem Patienten nachweisen.

3.1.8 Gesamtcholesterin

Bei allen 68 Patienten wurde das Gesamtcholesterin gemessen. Bei 54 Patienten (79,4 %) ließ sich ein normales Gesamtcholesterin nachweisen. Ein erhöhtes Gesamtcholesterin wurde bei 14 Patienten (20,6 %) festgestellt. Im Mittel betrug das Gesamtcholesterin $167,71 \text{ mg/dl}$ ($m = 160$, $\text{min} = 54$, $\text{max} = 573$). Innerhalb der Gruppe Cholesterin $\geq 200 \text{ mg/dl}$ betrug der Mittelwert $240,9 \text{ mg/dl}$ ($m=211,5$, $\text{min}= 201$, $\text{max}=573$).

3.1.9 Diabetes mellitus

Drei Patienten (4,4 %) präsentierten sich mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Die Grunderkrankungen dieser drei Patienten waren das Alagille Syndrom, die Cystische Fibrose und das Wolcott-Rallison-Syndrom.

3.2 Statistische Auswertung

3.2.1 Korrelation PWV

Bei der statistischen Auswertung wurde zunächst geprüft, ob der Z-Score der Pulswellengeschwindigkeit mit einem oder mehreren der erhobenen Parameter korreliert. Dafür wurden t-Tests, Korrelationen und die ANOVA angewandt. Getestet wurde jeweils der Z-Score der PWV mit: Geschlecht, Re-Transplantation: ja/nein, Diabetes mellitus: ja/nein, LV-Hypertrophie: ja/nein, Blutdruckmedikamente: ja/nein, Immunsuppression (CNI, CNI reduziert, CNI frei), Cholesterin (Einzelwerte und Gruppen mit Cholesterin \leq/\geq 200mg/dl), GFR (Einzelwerte und Gruppen mit GFR $\geq/<$ 90 mL/min/1,73m²), Blutdruck der Einzelmessung (normal/hochnormal/Hypertonie 1°/Hypertonie 2°), Alter bei der Transplantation, Alter bei der Messung, Z-Score BMI und Jahre seit der Transplantation bis zum Zeitpunkt der Messung.

Dabei zeigte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Z-Score der PWV und der Höhe des Blutdrucks (p (Anova) = 0,000).

3.2.2 Korrelation PWV in Gruppeneinteilung

Im nächsten Schritt wurde der Z-Score der PWV in zwei Gruppen eingeteilt: Z-Score PWV $<$ 1 oder $>$ 1. Mittels Chi-Quadrat, Kendall-Tau-b und t-Test wurden nun diese beiden Gruppen mit den bereits unter 3.2.1 beschriebenen Parametern verglichen.

Hierbei zeigte sich abermals ein signifikanter, starker Zusammenhang zwischen der PWV und den Werten der Blutdruckeinzelmessung ($r=0,59$, $p=0,000$; $n=68$). Je höher der Blutdruck, desto höher fällt die ermittelte PWV aus.

Ebenfalls ein ähnlicher und signifikanter Zusammenhang ließ sich zwischen PWV und dem Alter zum Zeitpunkt der Messung darstellen ($p = 0,004$).

3.2.3 GFR im Langzeitverlauf

Betrachtet man die GFR zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation, so nimmt die Anzahl der Patienten mit einer erniedrigten GFR im Laufe der Jahre ab (siehe Tabelle 10). In der Gruppe der Patienten, die vor <5 Jahren transplantiert worden sind, weisen rund 53% eine erniedrigte GFR auf. In der Gruppe zwischen 5-10 Jahren posttransplant sinkt der Anteil auf 30,8%. Bei den Patienten, die vor über 10 Jahren transplantiert wurden, weisen nur noch 26.1% eine GFR unter $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ auf.

Tabelle 10: GFR im Langzeitverlauf

		Jahre seit der Transplantation in Gruppen			Gesamt
		< 5	>=5 und <10	>=10	
GFR	GFR <				
Gruppeneinteilung	$90 \text{ mL/min/1,73m}^2$	9	8	6	23
	GFR > 90				
	mL/min/1,73m^2	8	18	17	43
Gesamt		17	26	23	66

4. Diskussion

4.1. Kritische Diskussion der Methodik

Eine Blutdruckmessung ist störanfällig, weshalb einige wichtige Dinge vor und während der Messung beachtet werden sollten, um möglichst genaue Werte zu erheben (66). Fehlerquellen wie das Auswählen der falschen Manschettengröße können und sollen durch den Untersucher vermieden werden (67). Bei den Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurde die Blutdruckeinzelmessung deshalb immer von denselben beiden Untersuchern durchgeführt.

Als größten Störfaktor in Bezug auf die Beeinflussung der Blutdruck- und Pulswellengeschwindigkeitswerte ist, vor allem bei Kindern und Jugendlichen, die Compliance vor und während des Messvorgangs zu nennen.

Die Herausforderung der Einzelmessung ist, dass die Kinder für zwei aufeinanderfolgende Messungen ruhig und entspannt liegen sollen. Da unsere Patienten in der Regel bereits viele stationären Aufenthalte und ambulante Besuche mit etlichen Untersuchungen in der Klinik hinter sich hatten, gingen die meisten Kinder mit Routine und wenig Aufregung in die Untersuchung. So konnten schließlich bei allen Kindern über 6 Jahre glaubwürdige Messergebnisse erhoben werden.

Im Gegensatz dazu sind gesunde Probanden bei einer solchen Untersuchung mit einer ihnen unbekanntem Situation einer medizinischen Untersuchung konfrontiert und führt ggf. zu einer gewissen Aufregung der Kinder- und Jugendlichen. Bei einer einmaligen Messung könnte dies im Sinne einer „Weißkittelhypertonie“ zu falsch hohen Blutdruckwerten führen (66). Da der Blutdruck und die Pulswellengeschwindigkeit eng miteinander verknüpft sind, würde man auch hier höhere Werte für die PWV erwarten (63). Deshalb ist eine einmalige Messung, wie auch in den Leitlinien verankert, nicht zur Diagnose einer Hypertonie zulässig (30). Normalisieren sich bei Folgemessungen oder im 24h-Blutdruck die Messwerte sowohl für den Blutdruck als auch für die PWV zeigen diese als eigenständige potentielle Risikofaktoren kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an (63).

Bei unseren Patienten bestätigt die Auswertung eben diese Korrelation eines erhöhten Blutdruckes mit einer höheren PWV (siehe 3.2.1). Die von uns als Vergleichskollektiv herangezogenen Normwerte wurden durch Einzelmessungen von gesunden, nicht übergewichtigen Kindern ohne bekannte arterielle Hypertension bestimmt (64). Es wäre

anzudenken, ob diese Normwerte durch 24h-Blutdruckmessungen bestätigt werden können, da ein einmalig gemessener Blutdruck weder zur Bestätigung noch zum Ausschluss der Diagnose Hypertonie führen kann.

Dies ist auch die Schwäche unserer Daten. Eine 24h-Blutdruckmessung konnten wir nur bei 37 Patienten durchführen, weshalb für die Auswertung der Daten die jeweiligen Einzelmessungen für den Blutdruck als auch für die Pulswellengeschwindigkeit herangezogen wurden.

Eine Fortführung der Studie mit Erhebung des 24h-Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeit mit Hilfe des Mobil-o-graphen bei den Patienten mit fehlender 24hABDM würden hier noch genauere Ergebnisse bringen. Außerdem könnte man bei jährlicher Erhebung auch den Langzeitverlauf beobachten. Dies wäre insofern interessant, da es erst eine sehr kleine Anzahl von Studien zur Erfassung von Bluthochdruck und der Pulswellengeschwindigkeit im Langzeitverlauf nach pädiatrischer Lebertransplantation gibt. Eine Studie befasst sich mit der Intima-Mediadicke-Messung (IMT) als Risikofaktor für Atherosklerose bei lebertransplantierten Kindern. Hier fallen erhöhte Werte für die IMT, als auch für den diastolischen Blutdruck auf. Allerdings wird auch auf die Notwendigkeit zur Initiierung von weitergehenden Studien mit einem größeren Patientenkollektiv hingewiesen (68).

In unserer Studie konnten allerdings bei den meisten Patienten mehrere Einzelmessungen durchgeführt werden, es wurde nur die Messung mit der besten Datenqualität der Pulswellenanalyse sowie dem am niedrigsten gemessenen Blutdruck zur Auswertung herangezogen.

Eine weitere sehr aktuelle Studie aus dem Jahr 2019 aus Hannover von Memaran et al (69) erfasst unter anderem die PWV als kardiovaskulärer Risikofaktor bei Kindern nach Lebertransplantation. Hier wird eine erhöhte PWV bei 22% der Patienten beschrieben. Die Bestimmung der PWV erfolgte in dieser Studie mittels oszillometrischer Bestimmung und Berechnung der Strecke zwischen der A. carotis und der A. femoralis (siehe 1.8.3).

Im Gegensatz zu den uns vorliegenden Studien mit der indirekten Bestimmung der PWV wird bei unserer Methode die PWV berechnet und nicht direkt gemessen. Wie bereits beschrieben fällt also bei uns die geschätzte Länge der Aorta zur Berechnung der PWV weg, welche bei falscher Einschätzung zur Verfälschung der Testergebnisse führen könnte (siehe 1.8.3). Auch deshalb ist ein direkter Vergleich mit den wenigen Studien problematisch.

4.2. Kritische Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit

Wie bereits unter 1.7.3 beschrieben ist es sehr schwierig die bisherigen Studien in Bezug auf die Entwicklung einer Hypertonie nach pädiatrischer Lebertransplantation zu vergleichen, da die Definition der Hypertonie nicht einheitlich erfolgt ist. In unserer Studie wurde versucht, die Definition leitliniengerecht durch mehrere Einzelmessungen umzusetzen. Dies war auch bei allen Patienten, die in unserer Studie zur Auswertung eingeschlossen wurden, möglich.

In unserem Patientenkollektiv wiesen insgesamt 37 Patienten (54%) eine arterielle Hypertonie auf. Hierzu wurden alle Patienten mit einer Blutdruckmedikation sowie Patienten mit mindestens einer Hypertonie 1° gezählt (siehe 3.1.3). Dieses Ergebnis liegt deutlich über den Werten der Studien von McLin und Co-Autoren (27,5%) (28) und Kalicinski (34%) (32). Zieht man allerdings die normotensiven Patienten mit Blutdruckmedikation ab, gleichen sich die Werte an und es weisen nur noch 30,9% der Kinder und Jugendlichen eine Hypertonie 1° oder höher auf. Diese Werte liegen dennoch um einiges höher als bei gesunden Kindern und Jugendlichen (1-3%) (70).

Deutlich vergleichbarer ist die Studie von Memaran et al (69), in welcher in etwa 24% der Patienten entweder eine antihypertensive Therapie erhielten, oder eine gemessene, systolische und/oder diastolische arterielle Hypertonie aufwiesen. Weitere 5% wiesen „prähypertensive“ Werte auf, vergleichbar mit den hoch-normalen Blutdruckwerten in unserer Studie (siehe 1.7.3.1). Es wird allerdings nicht erwähnt, ob die Einteilung des Blutdrucks auf Einzelmessungen oder 24h-Blutdruckmessungen beruhen. Wie bereits mehrmals erwähnt, ist somit auch hier die Definition einer arteriellen Hypertonie als kritisch zu betrachten.

Fast die Hälfte unserer Patienten mit Blutdruckmedikation (45%) zeigen trotz antihypertensiver Therapie erhöhte Blutdruckwerte (Hypertension 1° und 2°). Hier wäre der Versuch einer besseren medikamentösen Blutdruckeinstellung zur Vermeidung von Folgeschäden indiziert.

Überraschenderweise zeigen sich die Werte der Pulswellengeschwindigkeit in unserem Patientenkollektiv besser als in der gesunden Normalbevölkerung ($z=-0,275$). Der maximale Z-Score von 6,33 wurde bei einer Patientin mit Gallengangatresie mit Hypertonie 2° und linksventrikulärer Hypertrophie gemessen.

Anders als bei Kindern und Jugendlichen nach Nieren- oder Herztransplantation, weisen unsere Patienten zum Zeitpunkt der Messung bis zum 18. Lebensjahr noch kein durch die Pulswellenanalyse erhebbares erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf (62). Eventuell könnte dies an der Tatsache liegen, dass bei Lebertransplantation die Abstoßungen und Immunreaktionen überwiegend nicht vaskulär ablaufen (3). Darüber hinaus benötigen lebertransplantierte Kinder und Jugendliche nur eine sehr niedrig dosierte Immunsuppression. Auch ein zu kurzer Abstand der Messung zur Transplantation könnte hier eine Rolle spielen.

Eine Fortführung der Messungen bis ins Erwachsenenalter wäre sinnvoll, um frühzeitig eingreifen zu können. Außerdem könnten jene Kinder und Jugendlichen mit erhöhtem Blutdruck von einer adäquaten Blutdruckeinstellung profitieren, da umgekehrt die Pulswellengeschwindigkeit noch nicht erhöht ist.

In der Studie von Naeser et al (71) aus dem Jahr 2018 wurden bei 42 Kindern und Jugendlichen nach Lebertransplantation sonographisch die Intima-Media-Dicke sowie die PWV bestimmt. Es fand sich eine signifikant erhöhte Intima-Media-Dicke im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, jedoch, genau wie in unserer Studie, keine Erhöhung der PWV. Die Autoren waren aufgrund dieser Ergebnisse ebenfalls überrascht, da die bis dahin publizierten Studien vor allem bei Kindern und Jugendlichen nach Nieren- bzw Herztransplantation, eine Erhöhung der PWV beschreiben und die Erhöhung der PWV vor einer Erhöhung der IMD auftritt. Die Theorien der Autoren zu diesen Ergebnissen sind einerseits ein zu kleines Patientenkollektiv und andererseits könnte in der Kindheit eine anatomische Veränderung wie z.B. eine veränderte Intima-Media-Dicke vor der physiologischen Veränderung, also einer Erhöhung der PWV auftreten.

Bei unseren Messungen korreliert ein höherer Blutdruck mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit. Die Pulswellengeschwindigkeit wird beim Mobil-o-Graph allerdings zentral, also in der Aorta gemessen, weshalb laut Hersteller die Pulswellengeschwindigkeit eigentlich unabhängig vom Blutdruck als eigenständiger Risikofaktor ermittelt werden soll (64, 67). Nach Rücksprache mit der Firma IEM sind die höheren Pulswellengeschwindigkeiten bei höherem Blutdruck in unserem Kollektiv noch weit unter den erhöhten Werten, die man bei einer zentralen Atherosklerose erwarten würde (ab ca. 10m/s) und somit in einer geringen blutdruckbedingten Schwankungsbreite (63). Das würde auch erklären, warum sich kein weiterer signifikanter Zusammenhang mit den anderen

erhobenen Parametern ergibt. Lediglich das Alter korreliert mit einer höheren Pulswellengeschwindigkeit. Dies ist aber durch die Tatsache erklärbar, dass die Pulswellengeschwindigkeit generell mit dem Alter steigt.

4.2.2 BMI und Gesamtcholesterin

Der mittlere BMI Z-Score unseres Patientenkollektivs liegt mit -0,08 ebenfalls im Bereich der Werte der alters- und geschlechtsspezifischen gesunden Normalbevölkerung. Lediglich zwei Patienten erfüllen mit einem BMI Z-Score von über 2 die Kriterien für die Diagnose Adipositas. Dies steht in einem völligen Kontrast zu den amerikanischen Vergleichstudien, in denen bis zu 70% der Kinder und Jugendlichen nach einer Lebertransplantation an Übergewicht leiden (37, 38). Sundaram und Co-Autoren (38) beschreiben eine höhere Prävalenz von Adipositas vor allem bei Kindern unter 6 Jahren, danach gleichen sich die Zahlen an die der Normalbevölkerung an. Da wir alle Kinder unter 6 Jahren aus unserer Studie ausgeschlossen haben, ist ein Vergleich hier schwierig. Außerdem ist die Prävalenz von Adipositas (BMI über der 95. Perzentile) bereits in der Normalbevölkerung in den USA mit ca. 17% deutlich über der Prävalenz in Deutschland mit 5,9% (72, 73). Somit ist das Risiko für die Entwicklung einer Adipositas in den USA sowohl für gesunde Kinder und Jugendliche, als auch für diejenigen nach einer pädiatrischen Lebertransplantation höher als in Deutschland bzw. Europa. Eine polnische Studie aus dem Jahr 2017 mit 74 Patienten stellte nach Auswertung des BMI bei Kindern nach Lebertransplantation ebenfalls keine erhöhte Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung fest (74). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine 2018 erschienene Studie aus Neuseeland, in welcher kein Unterschied zwischen dem BMI vor und nach der Transplantation gefunden werden konnte. Allerdings wurde hier nur ein sehr kleines Patientenkollektiv mit 21 Patienten ausgewertet (75).

Um diese Ergebnisse, die auch in den aktuellen nicht-amerikanischen Studien berichtet werden, zu bestätigen, sind noch größere europaweite Untersuchungen nötig.

Auch das mittlere Gesamtcholesterin (TCH) liegt bei unserer Auswertung mit 168 mg/dl im Normbereich. Lediglich 14 Patienten (21 %) weisen ein erhöhtes TCH von über 200mg/dl auf. Diese Ergebnisse bestätigen die Daten der polnischen Studie von Czubkowski und Co-

Autoren (74), bei der das mittlere TCH bei ca. 160mg/dl liegt. Aufgrund des ähnlich großen Patientenkollektivs bzw. der ähnlichen Stichprobenauswahl dieser Studie (71 vs. 68 Patienten) lassen sich diese beiden Studien gut vergleichen.

4.2.3 GFR

Die Zahlen bezüglich der Entwicklung einer Niereninsuffizienz nach einer pädiatrischen Lebertransplantation schwanken in der Literatur erheblich. Zum Zeitpunkt der Erhebung unserer Daten weisen 35% Patienten eine erniedrigte GFR auf. Ähnliche Ergebnisse beschreibt die Übersichtsarbeit von Isa H.M. et al (23), die die Häufigkeit für die Entwicklung einer erniedrigten GFR mit 20 -30% beziffert. Es scheint sich außerdem die Nierenfunktion im längeren Follow-up zu stabilisieren. So liegt der Anteil der Patienten mit einer erniedrigten GFR weniger als 5 Jahre nach der Transplantation bei rund 53%, bei Patienten, die länger als 10 Jahre transplantiert sind, nur mehr bei 26%. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studien von Campbell und Co-Autoren und Harambat und Co-Autoren, die eine Zunahme der Niereninsuffizienz im Langzeitverlauf nach pädiatrischer Lebertransplantation beschreiben. (20, 27)

Ob unsere Werte im weiteren Verlauf wieder ansteigen beziehungsweise ob die Niereninsuffizienz der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion fortschreitend ist, müssen weitere Untersuchungen bis ins Erwachsenenalter klären.

4.2.4 Echokardiographie

Anders als die Studie von Vandekerckhove et al (57) zeigt keiner unserer Patienten eine diastolische Dysfunktion. In einem relativ kleinen Studienkollektiv von 31 Patienten konnte dort bei 12% eine diastolische Dysfunktion echokardiographisch nachgewiesen werden.

Lediglich 3 Patienten (4%) präsentieren sich bei unseren Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie. Im Vergleich dazu fanden Baskar et al (54) bei 43% ihrer 58 Patienten in der Echokardiographie eine LVH. Eventuell könnte hier die geringe Prävalenz von Übergewicht, Adipositas, einer besseren Blutdruckeinstellung und die engmaschige,

standardisierte Nachsorge im Transplantationszentrum bei unseren Patienten eine positive Rolle spielen. Ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie beschreiben auch Memaran et al (69), eine diastolische Dysfunktion konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden, allerdings zeigten 11% echokardiographisch eine LVH.

4.3 Ausblick

Kinder und Jugendliche weisen nach einer Lebertransplantation nicht zuletzt aufgrund der lebenslangen Einnahme von Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen auf. Da sich die Indikationen für eine Lebertransplantation, die eventuell vorhandenen Begleiterkrankungen und teilweise auch das weitere peri- und postoperative Management in Hinsicht auf die Dosierung und Art der Immunsuppression vor allem im Langzeitverlauf von den Erwachsenen wesentlich unterscheiden, können auch die Zahlen und Arten der Langzeitfolgen oder Spätkomplikationen nicht ohne weiteres auf Patienten nach pädiatrischer Lebertransplantation übertragen werden. Wie hoch das Risiko für die einzelnen möglichen Folgeerkrankungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, tatsächlich ist, bleibt zu klären. Dafür sind prospektive Langzeitstudien nötig, die die Kinder und Jugendlichen bis ins Erwachsenenalter nachbeobachten.

Eines allerdings präsentiert sich als wesentlicher Faktor für das Langzeitoutcome sowohl in unserer Studie als auch in den Vergleichsstudien: Eine gut organisierte Nachsorge in einem erfahrenen pädiatrischen Lebertransplantationszentrum, sowie eine gut begleitete und professionelle interdisziplinäre Transition in die Erwachsenenmedizin. Damit können mögliche Langzeitfolgen rasch erkannt und behandelt werden.

5. Zusammenfassung

Durch diverse Studien wurde ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Langzeitverlauf bei Erwachsenen nach Lebertransplantation gezeigt.

Einige wenige Studien lassen ein ähnliches Risiko auch nach pädiatrischer Lebertransplantation vermuten. Zum ersten Mal wurde bei unseren Untersuchungen auch die Pulswellengeschwindigkeit, die als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gilt mit Hilfe des Mobil-O-Graph® erfasst.

Das Ergebnis der Pulswellenanalyse zeigt eine mittlere Pulswellengeschwindigkeit, die dem der gesunden alters- und geschlechtsspezifischen Vergleichsgruppe der Normalbevölkerung entspricht.

Die Prävalenz der einzelnen erhobenen Parameter (GFR, BMI, Blutdruck, Gesamtcholesterin, Echokardiographie) stimmt weitgehend mit wenigen vorhanden europäischen Studien überein. Unterschiede zeigen sich vor allem bei BMI und Gesamtcholesterin im Vergleich zu amerikanischen Studien.

Es sind jedoch prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig, um die Langzeitfolgen vor allem im Erwachsenenalter genau zu erfassen und somit eine Möglichkeit zu bekommen, frühzeitig Komplikationen entgegenwirken zu können.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ABDM	Ambulante 24h Blutdruckmessung
ARPKD	Autosomal rezessive polycystic kidney disease
BMI	Body Mass Index
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calineurininhibitor
CsA	Cyclosporin A
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGA	Gallengangatresie
HCC	Hepatocellular carcinoma
HDL	High-density Lipoprotein
IMT	intima-media-thickness
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low-density Lipoprotein
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
m	Median
M	Mittelwert
MMF	Mycophenolatmofetil
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
PFIC	Progressives familiäres intrahepatisches Cholestase-Syndrom
pLTx	pädiatrische Lebertransplantation
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorder
PWA	pulse-wave analysis = Pulswellenanalyse
PWV	pulse-wave velocity = Pulswellengeschwindigkeit
SPLIT	Studies in Pediatric Liver Transplantation
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
TAC	Tacrolimus

TCH total cholesterol = Gesamtcholesterin

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Indikationen für eine pädiatrischen Lebertransplantation.....	8
Tabelle 2 Definition der arteriellen Hypertonie im Kindes- und Jugendalter (33).....	18
Tabelle 3 Häufigkeit Geschlecht und Re-LTx	42
Tabelle 4 deskriptive Statistik Alter	42
Tabelle 5 deskriptive Statistik zPWV	43
Tabelle 6 Blutdruckmedikamente	44
Tabelle 7 Bluthochdruck.....	44
Tabelle 8 Übersicht Bluthochdruck und Blutdruckmedikamente.....	45
Tabelle 9 24h-Blutdruck Auswertung.....	45
Tabelle 10 GFR im Langzeitverlauf	48

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Patientenüberleben im Laufe der Zeit (3)	11
Abbildung 2 Transplantatüberleben im Laufe der Zeit (8).....	12
Abbildung 3 Langzeitkomplikationen nach Lebertransplantation bei Erwachsenen (17).....	13
Abbildung 4 Grunderkrankungen	43

6.4 Literaturverzeichnis

1. Meirelles Junior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matiolo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
2. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant*. 2002;6(5):378-87.
3. Melter M, Vermehren J, Grothues D, Knoppke B. Pädiatrische Lebertransplantation. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2012;160(4):343-57.
4. von Schweinitz D, Ure B. *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. 2. Auflage ed. Berlin Heidelberg 2009 2013.
5. Walter J, Burdelski M, Broring DC. Chances and risks in living donor liver transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(6):101-7.
6. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(7):1375-9.
7. Melter M. Eingriffe auf spezielle Zentren beschränken. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104(23):A-1638 / B-446 / C-386.
8. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1509-20.
9. Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH, Sindhi RK, Anand R, Group SR. Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2165-71.
10. Schwarz C, Staab D. [Cystic fibrosis and associated complications]. *Internist (Berl)*. 2015;56(3):263-74.
11. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol*. 2003;38(1):107-17.
12. Kamath BM, Olthoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(2):401-14, table of contents.
13. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(43):1947-.
14. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982;2(5):614-36.

15. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979;2(8151):1033-6.
16. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed2016. 836 p.
17. Issa DH, Alkhoury N. Long-term management of liver transplant recipients: A review for the internist. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(6):361-72.
18. Scheenstra R, Peeters PM, Verkade HJ, Gouw AS. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology*. 2009;49(3):880-6.
19. Sanada Y, Matsumoto K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, et al. Protocol liver biopsy is the only examination that can detect mid-term graft fibrosis after pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6638-50.
20. Campbell KM, Yazigi N, Ryckman FC, Alonso M, Tiao G, Balistreri WF, et al. High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after pediatric liver transplantation. *J Pediatr*. 2006;148(4):475-80.
21. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-40.
22. Brinkert F, Kemper MJ, Briem-Richter A, van Husen M, Treszl A, Ganschow R. High prevalence of renal dysfunction in children after liver transplantation: non-invasive diagnosis using a cystatin C-based equation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1407-12.
23. Isa HM, Mohamed AM, Alderazi AE. Effect of pediatric liver transplantation on renal function. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(1):1-8.
24. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4., aktualisierte Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2013. 373 S. p.
25. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Bjork J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem*. 2014;60(7):974-86.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.
27. Harambat J, Ranchin B, Dubourg L, Liutkus A, Hadj-Haissa A, Rivet C, et al. Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation*. 2008;86(8):1028-34.

28. McLin VA, Anand R, Daniels SR, Yin W, Alonso EM, Group SR. Blood pressure elevation in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(1):183-90.
29. Rothbaum Perito E, Lau A, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Posttransplant metabolic syndrome in children and adolescents after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1009-28.
30. Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Läer S, Weil J. Leitlinie (S2k) Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter AWMF online2013 [updated 31.08.2013. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-0401_S2k_Arterielle_Hypertonie_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf.
31. Berg UB, Ericzon BG, Nemeth A. Renal function before and long after liver transplantation in children. *Transplantation.* 2001;72(4):631-7.
32. Kalicinski P, Szymczak M, Smirska E, Pawlowska J, Teisseyre M, Kaminski A, et al. Longitudinal study of renal function in pediatric liver transplant recipients. *Ann Transplant.* 2005;10(2):53-8.
33. Hasenbein W, Albani J, Englert C, Spehr A, Grabhorn E, Kemper MJ, et al. Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006;10(8):938-42.
34. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1175-82.
35. Dagher M, Ng VL, Carpenter A, Rankin S, De Angelis M, Avitzur Y, et al. Overweight, central obesity, and cardiometabolic risk factors in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015;19(2):175-81.
36. Wabitsch M, Moß A. S3-Leitlinie Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter AWMF online2009 [updated 01.01.2009. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/050-002.html>.
37. Perito ER, Mohammad S, Rosenthal P, Alonso EM, Ekong UD, Lobritto SJ, et al. Posttransplant metabolic syndrome in the withdrawal of immunosuppression in Pediatric Liver Transplant Recipients (WISP-R) pilot trial. *Am J Transplant.* 2015;15(3):779-85.
38. Sundaram SS, Alonso EM, Zeitler P, Yin W, Anand R, Group SR. Obesity after pediatric liver transplantation: prevalence and risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):657-62.

39. Kurth BM. [Symposium: Study on Health of Children and Adolescents in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2006;49(10):1050-8.
40. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortsch R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut. 2013(2. Auflage).
41. Kosola S, Lampela H, Makisalo H, Lohi J, Arola J, Jalanko H, et al. Metabolic syndrome after pediatric liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20(10):1185-92.
42. Becker J, Huber WD, Aufricht C. Short- and long-time effects of pediatric liver transplantation on serum cholesterol and triglyceride levels--the Vienna cohort. Pediatr Transplant. 2008;12(8):883-8.
43. Siirtola A, Antikainen M, Ala-Houhala M, Koivisto AM, Solakivi T, Jokela H, et al. Serum lipids in children 3 to 5 years after kidney, liver, and heart transplantation. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2004;17(3):109-19.
44. Koletzko B, Chourdakis M. S2K-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen AWMF online2015 [updated 24.02.2016. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-068.html>.
45. McDiarmid SV, Gornbein JA, Fortunat M, Saikali D, Vargas JH, Busuttill RW, et al. Serum lipid abnormalities in pediatric liver transplant patients. Transplantation. 1992;53(1):109-15.
46. Ng VL, Alonso EM, Bucuvalas JC, Cohen G, Limbers CA, Varni JW, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. J Pediatr. 2012;160(5):820-6 e3.
47. Siirtola A, Solakivi T, Jokela H, Ala-Houhala M, Antikainen M, Holmberg C, et al. Hypertriglyceridemia and low serum HDL cholesterol are common in children after liver transplantation. Transplant Proc. 2001;33(4):2449.
48. Roblin E, Dumortier J, Di Filippo M, Collardeau-Frachon S, Sassolas A, Peretti N, et al. Lipid profile and cardiovascular risk factors in pediatric liver transplant recipients. Pediatr Transplant. 2016;20(2):241-8.
49. Raevens S, De Pauw M, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in liver transplantation recipients. Acta Cardiol. 2014;69(3):273-80.

50. Bullington N, Kartel J, Khoury P, Mitsnefes M. Left ventricular hypertrophy in pediatric kidney transplant recipients: long-term follow-up study. *Pediatr Transplant.* 2006;10(7):811-5.
51. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl.* 2002;8(8):690-700.
52. Wilson AC, Greenbaum LA, Barletta GM, Chand D, Lin JJ, Patel HP, et al. High prevalence of the metabolic syndrome and associated left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2010;14(1):52-60.
53. Derakhshan A, Derakhshan D, Amoozgar H, Shakiba MA, Basiratnia M, Fallahzadeh MH. Exercise test in pediatric renal transplant recipients and its relationship with their cardiac function. *Pediatr Transplant.* 2014;18(3):246-53.
54. Baskar S, George PL, Eghtesad B, Radhakrishnan K, Hupertz V, Aziz PF, et al. Cardiovascular risk factors and cardiac disorders in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015;19(1):48-55.
55. Roberts CA, Stern DL, Radio SJ. Asymmetric cardiac hypertrophy at autopsy in patients who received FK506 (tacrolimus) or cyclosporine A after liver transplant. *Transplantation.* 2002;74(6):817-21.
56. Chang RK, McDiarmid SV, Alejos JC, Drant SE, Klitzner TS. Echocardiographic findings of hypertrophic cardiomyopathy in children after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001;5(3):187-91.
57. Vandekerckhove K, Coomans I, De Bruyne E, De Groote K, Panzer J, De Wolf D, et al. Evaluation of Exercise Performance, Cardiac Function, and Quality of Life in Children After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2016;100(7):1525-31.
58. Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Moebus S, Stang A, et al. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Dtsch Arztebl International.* 2008;105(1-2):1-8.
59. de la Fuente S, Citores MJ, Banos I, Duca A, Cuervas-Mons V. Long-term survivors after pediatric liver transplantation are at increased risk for development of cardiovascular disease events: analysis of 30 cases. *Transplant Proc.* 2014;46(9):3111-3.
60. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, et al. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18(3):370-5.

61. Erdmann E. Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße ; mit 185 Tabellen und 98 Übersichten ; [Therapie evidenzbasiert]. 8., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2011. XXIX, 607 S. p.
62. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
63. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135 Suppl 1:S4-14.
64. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):9-16.
65. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2010;28(8):1692-8.
66. Hürter P. Kompendium pädiatrische Diabetologie: mit 45 Tabellen. Heidelberg: Springer; 2007. XV, 485 S. p.
67. mbH IEMIMuV. Bedienungsanleitung Ambulantes 24 Stunden Blutdruck-Monitor-System Mobil-o-Graph PWA.
68. Perito ER, Phelps A, Vase T, Feldstein VA, Lustig RH, Rosenthal P. Subclinical Atherosclerosis in Pediatric Liver Transplant Recipients: Carotid and Aorta Intima-Media Thickness and Their Predictors. *J Pediatr*. 2018;193:119-27 e1.
69. Memaran N, Borchert-Morlins B, Schmidt BMW, Sugianto RI, Wilke H, Blote R, et al. High Burden of Subclinical Cardiovascular Target Organ Damage After Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(5):752-62.
70. Robert-Koch-Institut, Deutschland Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Leistungen des Gesundheitswesens. Berlin Dezember 2008.
71. Naeser V, Brandt AH, Nyhuus B, Borgwardt L, Jorgensen MH, Rasmussen A. Risk markers for later cardiovascular diseases in liver-transplanted children and adolescents. *Pediatr Transplant*. 2018;22(8):e13298.
72. Cheung PC, Cunningham SA, Narayan KM, Kramer MR. Childhood Obesity Incidence in the United States: A Systematic Review. *Child Obes*. 2016;12(1):1-11.

73. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Schaffrath Rosario A. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends Journal of Health Monitoring, Robert Koch-Institut, Berlin. 2018;3(1).
74. Czubkowski P, Wierzbicka A, Pawlowska J, Jankowska I, Socha P. Obesity, lipid profiles and oxidative stress in children after liver transplantation. Acta Biochim Pol. 2017;64(4):661-5.
75. Sheikh A, Cundy T, Evans HM. Growth, body composition, and bone density following pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant. 2018;22(5):e13201.

Datenerhebungsblatt zur Pulswellenanalyse

**Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin**

Direktor:
Prof. Dr. med. Michael Melter



Datum der Messung:

Jahreskontrolle

Amb. Vorstellung

Patient-ID:

Messung-ID:

Grunderkrankung:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum

Geschlecht m w

Datum (letzte) LTx:

Re-LTX ja nein

insulinpfl. Diab. mell. ja

nein

Echokardiographie

LV-Hypertrophie ja nein

Diastol. Fkt. regelrecht ja nein

RR-Medikamente ja* nein

*wenn ja: ACE-Hemmer AT₁-Blocker

Ca²⁺-Antagonist Diuretikum

β-Blocker andere

Immunsuppression CSA Tacrolimus

MMF Everolimus Sirolimus

Azathioprin Prednisolon andere

Blutentnahme nüchtern ja nein

Klinische Chemie (Leber)

GOT	U/l	GPT	U/l
gGT	U/l	CHE	U/l
Bilirubin ges.	mg/dl	Quick	%
Faktor V	%		

Urin:

Eiweiss	mg/l	Eiweiss	mg/g Krea
Albumin	mg/l	Albumin	mg/g Krea
IgG	mg/l	IgG	mg/g Krea
α1-Mikro	mg/l	α1-Mikro	mg/g Krea

Lipide

Cholesterin	mg/dl	Triglyceride	mg/dl
HDL	mg/dl	Non-HDL	mg/dl
LDL	mg/dl	VLDL	mg/dl

Klinische Chemie (Niere)

Kreatinin	mg/dl	Harnstoff	mg/dl
Harnsäure	mg/dl	Cystatin C	mg/dl
GFR (CAPA)	ml/min/1,73m ²	GFR (CKD-EPI) Crea	ml/min/1,73m ²
GFR (CKD-EPI) CysC	ml/min/1,73m ²	Glukose	mg/dl
HbA _{1c}	%		

RR/PWV

24h-RR-Messung ja nein

wenn ja, Anzahl gültiger Messungen in %: %

RR sys mmHg

RR dias mmHg

MAD mmHg

Puls 1/min

PWV m/s

zSys mmHg

zDia mmHg

Blutdruck:

- normal (<P90)
- hochnormal (P90-P94)
- Hypertonie 1° (P95-P99+5mmHg)
- Hypertonie 2° (>P99+5mmHg)

Patienten-Information und Einwilligungserklärung zur Durchführung einer klinischen Beobachtungsstudie für Kinder und Jugendliche

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Tel. 0941 944 2001

Projektleiter: Dr. med. Dirk Grothues
Stellvertreterinnen: Dr. med. Sarah Merkle, cand. med. Julia Eckerstorfer

Die Bedeutung der Pulswellenanalyse (PWA) zur Erfassung vaskulärer Veränderungen nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLTx).

Liebe/r.....,

wir möchten Dich fragen, ob Du damit einverstanden bist, an einer von uns vorgesehenen klinischen Studie teilzunehmen. Klinische Studien werden durchgeführt, um die Behandlung kranker Menschen zu verbessern. Wenn Du einen kranken Menschen mit einem kaputten Auto vergleichst, dann prüft eine klinische Studie z.B., ob nach der Reparatur eines Motorschadens unterschiedliche Motoröle einen Einfluss auf die Dauer bis zur nächsten Reparatur haben.

Diese klinische Studie wird an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt; sie wurde von der Ethikkommission an der Universität Regensburg zustimmend bewertet. Die Ethikkommission der Universität ist eine Art TÜV. So wie Schaukeln auf einem Spielplatz erst in Betrieb genommen werden dürfen, wenn der TÜV geprüft hat, dass Kinder auf Ihnen ungefährdet schaukeln können, so hat die Ethikkommission der Universität diese Studie auf ihre Unbedenklichkeit für dich als Studienteilnehmer / Studienteilnehmerin geprüft.

Deine Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Du nimmst nur an ihr teil, wenn Du Deine Einwilligung dazu gibst. Du kannst Dich jederzeit wieder anders entscheiden, ohne dass dies von Nachteil für Dich ist.

Der nachfolgende Text soll Dir die Ziele und den Ablauf erläutern. Für Fragen steht Dir Dein Arzt zur Verfügung.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Du befindest Dich Ihr Kind befindet sich nach einer Lebertransplantation in unserer regelmäßigen ambulanten und stationären Betreuung. In unserer Klinik wird regelmäßig untersucht, ob Deine Leber noch gut funktioniert und ob Nebenwirkungen oder Komplikationen der Medikamente schon aufgetreten sind oder aber vielleicht auftreten werden. Eine solche Komplikation ist z.B. die Tatsache, dass Du – weil Du lebertransplantiert bist – ein etwas höheres Risiko hast, eine Gefäßerkrankung (z.B. einen Herzinfarkt) zu bekommen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was ist bei der Teilnahme zu beachten?

Wenn Du Dich ambulant oder stationär bei uns in der Klinik vorstellst, wird regel regelmäßig eine Blutdruckmessung und auch mindestens einmal im Jahr eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt.

Während dieser Blutdruckmessung wird von dem verwendeten Gerät (Mobil-O-Graph, IEM, Deutschland) automatisch die Geschwindigkeit, mit der das Blut in deinen Gefäßen fließt, gemessen.

Diese Geschwindigkeit wird auch Pulswellengeschwindigkeit genannt, je höher diese Pulswellengeschwindigkeit ist, desto härter sind deine Gefäße. Du kannst dir die Gefäße wie ein Flussbett vorstellen, in einem Flussbett aus Beton kann das Wasser wesentlich schneller fließen, als wenn der Boden sandig oder schlammig ist. Je schneller das Blut fließt und je härter die Gefäße sind, desto höher ist das Risiko eine Gefäßerkrankung (z.B. einen Herzinfarkt) zu bekommen.

Wenn Du in die Teilnahme an dieser Studie einwilligst, wird die bei Dir während der Blutdruckmessung errechnete Pulswellengeschwindigkeit anderen Werten (z.B. Laborwerte wie die Höhe der Blutfette oder deinem Körpergewicht und Blutdruck) verglichen.

Deine Daten werden unter Berücksichtigung des Datenschutzes erhoben und ausgewertet, d.h. deine Daten sind nur für die Studienärzte einsehbar.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Falls bei Dir im Rahmen dieser Studie Risikofaktoren für das Auftreten von Gefäßerkrankungen (z.B. Herzinfarkt) festgestellt werden, kannst Du von einer dann entsprechend einzuleitenden medizinischen Behandlung (z.B. Einnahme

eines Medikamentes; gesündere Lebensweise, falls diese nicht gegeben ist) profitieren.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Aus medizinischer Sicht entstehen für Dich mit der Durchführung dieser Studie keine zusätzlichen Risiken für Ihr Kind.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie teilnehmen und entstehen Kosten durch die Teilnahme?

In diese Studie werden Kinder und Jugendliche von 6 bis 18 Jahren aufgenommen, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde.

6. Was geschieht mit den Daten meines Kindes?

Während dieser klinischen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde von Dir erhoben. Die für diese klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Der Ausdruck „in pseudonymisierter Form“ bedeutet, dass bei der Speicherung und Auswertung Deiner Daten keine Daten (wie z.B. dein Name oder dein Geburtsdatum) verwendet werden, die eine Identifizierung deiner Person ermöglichen, stattdessen wird ein Nummern- und/oder Buchstabencode verwendet.

Die Studienergebnisse werden ggf. in anonymer Form veröffentlicht, d.h. in einer Form, bei der niemand Rückschluss auf deine Person ziehen kann.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Patienten-Einwilligungserklärung zur Durchführung einer klinischen Beobachtungsstudie

Die Bedeutung der Pulswellenanalyse (PWA) zur Erfassung vaskulärer Veränderungen nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLTx).

Name des **Patienten** in Druckbuchstaben

Ich wurde ausführlich über die klinische Studie sowie über ihren Ablauf, ihre Bedeutung und die Vorteile und Risiken aufgeklärt. Ich habe den Text der Patienteninformation sowie den hier nachfolgend abgedruckten Text gelesen.

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Laborbefunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Ich bin damit einverstanden, dass die einleitend genannten Personen bzw. Mitarbeiter der Kinderklinik Einblick in die Krankenunterlagen nehmen.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass Nachteile in der weiteren ärztlichen Betreuung entstehen. Beim Widerruf meiner Einwilligung in die Studienteilnahme habe ich das Recht, die Löschung aller bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

Ich bin damit einverstanden, dass ich keine individuellen Rückinformationen über die Ergebnisse der Studie erhalte.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende Daten erhoben und verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht-rückentschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulassen, veröffentlicht werden.

Ich willige in die Teilnahme an der oben genannten klinischen Studie ein, bei der bei der routinemäßigen nicht-invasiven Blutdruckmessung meine Pulswellengeschwindigkeit berechnet und mit weiteren klinischen und paraklinischen Routineparametern verglichen wird.

Name des **Patienten** in Druckbuchstaben

Ort und Datum

Name und Unterschrift des **Patienten/der Patientin**

Das Aufklärungsgespräch hat geführt

Name des **behandelnden Arztes** in Druckbuchstaben

Hiermit erkläre ich, den oben genannten **Patienten**/die oben genannte **Patientin** am/..../..... über das Wesen und die Risiken der oben genannten Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort und Datum

Name und Unterschrift des **behandelnden Arztes**

Mir wurde eine Kopie der Elterninformation und der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Ort und Datum

Name und Unterschrift des **Patienten/der Patientin**

Eltern-Information und Einwilligungserklärung zur Durchführung einer klinischen Beobachtungsstudie

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Tel. 0941 944 2001

Projektleiter: Dr. med. Dirk Grothues
Stellvertreterinnen: Dr. med. Sarah Merkle, cand. med. Julia Eckerstorfer

Die Bedeutung der Pulswellenanalyse (PWA) zur Erfassung vaskulärer Veränderungen nach pädiatrischer Lebertransplantation (pLTx).

Sehr geehrte Mutter, sehr geehrter Vater,

wir möchten Sie fragen, ob Sie als Erziehungsberechtigte Ihres Kindes damit einverstanden sind, dass Ihr Kind an der von uns vorgesehenen klinischen Studie teilnimmt.

Diese klinische Studie wird an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt und wurde von der Ethikkommission an der Universität Regensburg zustimmend bewertet.

Die Teilnahme Ihres Kindes an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Ihr Kind wird in diese Studie nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie eine Teilnahme Ihres Kindes nicht wünschen oder Ihre Einwilligung zu einem beliebigen Zeitpunkt zurückziehen möchten, entstehen Ihrem Kind keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Für Fragen steht Ihnen der behandelnde Arzt zur Verfügung.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Ihr Kind befindet sich nach einer Lebertransplantation in unserer regelmäßigen ambulanten und stationären Betreuung, um die Funktion des Lebertransplantates zu erhalten und um Komplikationen im Langzeitverlauf zu verhindern bzw. frühzeitig zu erkennen.

Eine solche Langzeitkomplikation stellt die Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren dar, die mit einem frühzeitigeren Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Herzinfarkt und /oder Schlaganfall) verbunden sind.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was ist bei der Teilnahme zu beachten?

Während der ambulanten und stationären Vorstellungstermine Ihres Kindes erfolgt regelmäßig eine Blutdruckmessung und mindestens einmal im Jahr auch eine 24h-Blutdruckmessung.

Während dieser Blutdruckmessung wird von dem verwendeten Gerät (Mobil-O-Graph, IEM, Deutschland) automatisch die Pulswellengeschwindigkeit ihres Kindes bestimmt. Diese Pulswellengeschwindigkeit ist ein Maß für die Elastizität der Arterien: Je höher die Pulswellengeschwindigkeit ist, desto weniger elastisch sind die arteriellen Gefäße. In Studien bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit als Risikofaktor eine unabhängige prognostische Bedeutung für das frühzeitigere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Herzinfarkt und /oder Schlaganfall) hat.

Wenn Sie in die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie einwilligen, wird die bei Ihrem Kind während der Blutdruckmessung errechnete Pulswellengeschwindigkeit in einer Datenbank erfasst und mit anderen klinischen und paraklinischen Parametern, die gleichzeitig im Rahmen der normalen medizinischen Versorgung nach einer Lebertransplantation im Kindesalter erhoben werden, verglichen.

Die Daten Ihres Kindes werden unter Berücksichtigung des Datenschutzes erhoben und statistisch ausgewertet.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Falls bei Ihrem Kind im Rahmen dieser Studie Risikofaktoren für das frühzeitigere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Herzinfarkt und /oder Schlaganfall) festgestellt werden, kann Ihr Kind von einer entsprechend einzuleitenden medizinischen Intervention (z.B. Lebensstilmodifikation, medikamentöse Therapie) profitieren.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Aus medizinischer Sicht entstehen mit der Durchführung dieser Studie keine zusätzlichen Risiken für Ihr Kind.

5. Wer darf an dieser klinischen Studie teilnehmen und entstehen Kosten durch die Teilnahme?

In diese Studie werden Kinder und Jugendliche von 6 bis 18 Jahren aufgenommen, bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde.

6. Was geschieht mit den Daten meines Kindes?

Während dieser klinischen Studie werden persönliche Daten und medizinische Befunde von Ihrem Kind erhoben. Die für diese klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Die Pseudonymisierung bedeutet, dass bei der Speicherung und Auswertung der Daten keine Daten, wie der Name oder das Geburtsdatum Ihres Kindes verwendet werden, die eine Identifizierung ermöglichen. Stattdessen wird ein Nummern- und/oder Buchstabencode verwendet.

Die Studienergebnisse werden ggf. in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf die Person Ihres Kindes zulassen, veröffentlicht.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert.

**Eltern-Einwilligungserklärung
zur Durchführung einer klinischen Beobachtungsstudie**

**Die Bedeutung der Pulswellenanalyse (PWA) zur Erfassung
vaskulärer Veränderungen nach pädiatrischer
Lebertransplantation (pLTx).**

Name des **Patienten** in Druckbuchstaben

Ich wurde in Vertretung für mein Kind ausführlich über die klinische Studie sowie über ihren Ablauf, ihre Bedeutung und die Vorteile und Risiken aufgeklärt. Ich habe den Text der Elterninformation sowie den hier nachfolgend abgedruckten Text gelesen.

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Laborbefunde über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Ich bin damit einverstanden, dass die einleitend genannten Personen bzw. Mitarbeiter der Kinderklinik Einblick in die Krankenunterlagen nehmen.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass Nachteile in der weiteren ärztlichen Betreuung entstehen. Beim Widerruf meiner Einwilligung in die Studienteilnahme meines Kindes habe ich das Recht, die Löschung aller bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

Ich bin damit einverstanden, dass ich keine individuellen Rückinformationen über die Ergebnisse der Studie erhalte.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mein Kind betreffende Daten erhoben und verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht-rückentschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf die Person meines Kindes zulassen, veröffentlicht werden.

Ich willige in Vertretung für mein Kind zur Teilnahme an der oben genannten klinischen Studie ein, bei der bei meinem Kind bei der routinemäßigen nicht-invasiven Blutdruckmessung die Pulswellengeschwindigkeit berechnet und mit weiteren klinischen und paraklinischen Routineparametern verglichen wird.

Name des **Patienten** in Druckbuchstaben

Ort und Datum Name und Unterschrift des/der **Erziehungsberechtigten**

Das Aufklärungsgespräch hat geführt

Name des **behandelnden Arztes** in Druckbuchstaben

Hiermit erkläre ich, die Erziehungsberechtigten des o.g. Teilnehmers/in am/..../..... über das Wesen und die Risiken der oben genannten Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Ort und Datum Name und Unterschrift des **behandelnden Arztes**

Mir wurde eine Kopie der Elterninformation und der Einwilligungserklärung ausgehändigt.

Ort und Datum Name und Unterschrift des/der **Erziehungsberechtigten**