

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Abteilung Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

„Kardiopulmonale Belastungsfähigkeit nach Herztransplantation im Kindesalter“

Zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Ines von Bismarck  
aus München

Datum der Promotion: 14. Februar 2014

## INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN .....	3
ZUSAMMENFASSUNG.....	5
1 EINLEITUNG .....	7
1.1 Herztransplantation .....	7
1.1.1 Indikationen zur Herztransplantation .....	8
1.1.2 Beginn der pädiatrischen Herztransplantation.....	10
1.1.3 Abstoßung und Immunsuppression .....	11
1.1.4 Langzeitkomplikationen nach Herztransplantation mit Auswirkung auf die Belastbarkeit .	12
1.2 Belastungsuntersuchungen .....	14
1.2.1 Belastungsphysiologie .....	15
1.2.2 Berechnung der Sauerstoffaufnahme mit der Fick'schen Gleichung .....	15
1.2.3 Steigerung der Belastbarkeit durch Training .....	16
1.2.4 Ergometer und Belastungsprotokolle für Herzpatienten .....	17
1.2.5 Sauerstoffaufnahme und maximale Sauerstoffaufnahme .....	18
1.2.6 Gasaustausch und respiratorischer Quotient.....	19
1.2.7 Anaerobe Schwelle .....	20
1.2.8 Kriterien der Ausbelastung .....	21
1.2.9 Belastungsphysiologie bei erwachsenen Herztransplantierten .....	22
1.3 Fragestellung .....	25
2 METHODEN .....	26
2.1 Patientenkollektiv .....	26
2.1.1 Einteilung des Patientenkollektivs in Herzfrequenzreaktionstypen .....	29
2.2 Spiroergometrie .....	30
2.2.1 Jones- Protokoll für das Fahrradergometer.....	31
2.2.2 Sollwerte.....	31
2.2.3 Messwerte.....	31
2.2.4 Berechnung der Spirometrie-Werte .....	32
2.3 Statistische Analyse.....	32
3 ERGEBNISSE .....	34
4 DISKUSSION .....	41
4.1 Reinnervation und Herzfrequenzanstieg bei Belastungsbeginn.....	42
4.1.1 Katecholamin-Hypersensitivität des Transplantats .....	42
4.1.2 Sinusknotenaktivierung durch atriale Dehnung (Bainbridge-Reflex) .....	42
4.1.3 Überleitung vom Empfänger- zum Spendervorhof .....	43
4.2 Methoden zum Nachweis der Reinnervation .....	43
4.3 Sauerstoffaufnahme und Reinnervation .....	46
4.4 Alter bei Transplantation und Zeitabstand von der Herztransplantation .....	49
4.5 Reduzierte Leistungsfähigkeit.....	50
4.6 Limitationen .....	52
4.7 Schlußfolgerung .....	53
5 LITERATURVERZEICHNIS .....	54
ANHANG.....	69
Eidesstattliche Versicherung.....	70
Lebenslauf und Danksagung.....	71

## ABKÜRZUNGEN

A: Azathioprin

AT: anaerobe Schwelle

C: Cyclosporin A

CaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffgehalt, die Zahl der transportierten Sauerstoffmoleküle im arteriellen Blut in ml pro 100 ml Blut

CvO<sub>2</sub>: venöser Sauerstoffgehalt

CPX: Ergospirometrie

DCMP: dilatative Kardiomyopathie

DNA: Desoxyribonukleinsäure

DO<sub>2</sub>: Sauerstoffangebot

Hf: Herzfrequenz

HLA: human leucocyte antigens

HT: Herzfrequenzreaktionstyp

IL: Interleukin

ISHLT: the international society for heart and lung transplantation

M: Mycophenolatmofetil

MMF: Mycophenolatmofetil

MHC: major histocompatibility complex

ms: Millisekunden

nm: Nanometer

P: Prednison

Pet CO<sub>2</sub>: endexpiratorisches Kohlendioxid

R: Rapamycin

RF: Atemfrequenz

RQ: respiratorischer Quotient

RR: Blutdruck, gemessen nach Riva Rocci

SV: Schlagvolumen

T: Tacrolimus

Tx: Herztransplantation

tcO<sub>2</sub> sat: transkutan gemessene Sauerstoffsättigung

VCO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxidabgabe

V'E: Ventilation

$\text{VO}_2$ : Sauerstoffaufnahme

$\text{VO}_{2\text{ peak}}$ : höchste Sauerstoffaufnahme (graphisch eine Spitze)

$\text{VO}_{2\text{ max}}$ : maximale Sauerstoffaufnahme (graphisch ein Plateau)

## **Kardiopulmonale Belastungsfähigkeit nach Herztransplantation im Kindesalter**

Zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach Herztransplantation hat sich die Spiroergometrie als eine geeignete Methode erwiesen. Da das Herz nach Herztransplantation in denervierter Form vorliegt, können bei Belastungsuntersuchungen verzögerte Herzfrequenzreaktionen auf Steigerung und Ende der Belastung beobachtet werden (Herzfrequenzreaktionstyp 1). Die Anpassung der Herzfrequenz wird durch die Autonomie des Herzens und durch Katecholamine der Nebenniere ausgelöst. Bei einigen Patienten werden Herzfrequenzreaktionen beobachtet, die keine Verzögerung zur Belastungssituation aufweisen (Herzfrequenzreaktionstyp 2). Dies könnte auf eine Reinnervation hinweisen. Untersucht wurde, ob sich diese Herzfrequenzreaktionstypen auf die Belastungsphysiologie und Belastungsmaxima von Patienten, die im Kindesalter transplantiert wurden, auswirken.

Die Spiroergometrie wurde auf dem Fahrradergometer nach dem standardisierten Jones Protokoll (Anfangsbelastung 20 Watt, Steigerung um jeweils 16 Watt) bei 34 Patienten durchgeführt. Wenn die Herzfrequenzänderung weniger als 5/min in den ersten oder in den letzten 30 Sekunden der Belastung betrug, wurde die Untersuchung dem verzögerten Herzfrequenzreaktionstyp 1 zugerechnet; war diese Herzfrequenzänderung größer als 5/min wurde dies als Herzfrequenzreaktionstyp 2 bezeichnet.

19 Patienten wiesen den Herzfrequenzreaktionstyp 2 auf. Für die Patientengruppe dieses Herzfrequenzreaktionstyp zeigte sich ein signifikant erhöhter Wert in der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $p = 0,027$ ) mit 24,0 ml/kg/min (Quartile 21,4/ 27,6) gegenüber einem Median von 20,0 ml/kg/min (Quartile: 18,9/24,4) bei 15 Patienten, die dem Herzfrequenzreaktionstyp 1 zuzuordnen waren. Das Auftreten des sofortigen Herzfrequenzreaktionstyp 2 war mit jüngerem Alter ( $p=0.043$ ).und längerem Zeitabstand zur Transplantation ( $p= 0.014$ ) assoziiert.

Nach Herztransplantation im Kindesalter ist eine sofortige Herzfrequenzreaktion auf Belastung mit einer verbesserten Sauerstoffaufnahme verbunden. Jüngerer Alter bei Transplantation und längerer Zeitabstand zur Transplantation begünstigen das Erreichen einer Herzfrequenzreaktion, die mit verbesserter Leistungsfähigkeit einhergeht.

## **Cardiopulmonary exercise after pediatric heart transplantation**

**Background:** Reinnervation of the transplanted heart has been described in adults and may be suggested by an immediate increase in heart rate upon exercise loading and unloading. Our group of heart transplant recipients was examined accordingly for the presence of such a heart rate response to exercise and whether it was advantageous for maximal exercise performance.

**Patients and Methods:** 34 patients (18 male, 16 female, transplanted at a medium age of 11,4 years of age (range: 0,29- 16,4 years of age), now 17,8 years old (range: 11-27 years) were included in this study 8,2 years after heart transplantation (range: 0,32 –16,3 years). All received a clinical examination including vital parameters. A symptom limited bicycle exercise test was performed according to a standardized protocol with an initial workload of 20 W; the work load was subsequently increased by 16 W every minute (Jones protocol). Heart rate response was defined as “delayed, type 1” when the change was less than 5 bpm within 30 seconds when exercise was commenced or was stopped after reaching the patient’s maximum, and was defined as “immediate, type 2”, when these values were  $\geq 5$  bpm.

**Results:** The maximum oxygen- uptake (max  $\text{VO}_2$ ) during cardiopulmonary exercise during non-steady-state-cycloergometric exercise was significantly better in heart transplant recipients with an immediate (reinnervated) heart rate response ( $24,0 \pm 21,4/27,6$  ml/kg/min versus  $20,0 \pm 18,9/ 24,4$  ml/kg/min,  $p=0.027$ ) The occurrence of the immediate type 2 heart rate response was associated with a longer follow-up time post transplantation ( $p= 0.014$ ) and a younger age at transplantation ( $p=0.043$ ).

**Conclusion:** In pediatric heart transplant recipients, an immediate heart rate response to exercise (indirectly suggesting reinnervation of the transplanted organ) is associated with a significantly better oxygen uptake.

# 1 EINLEITUNG

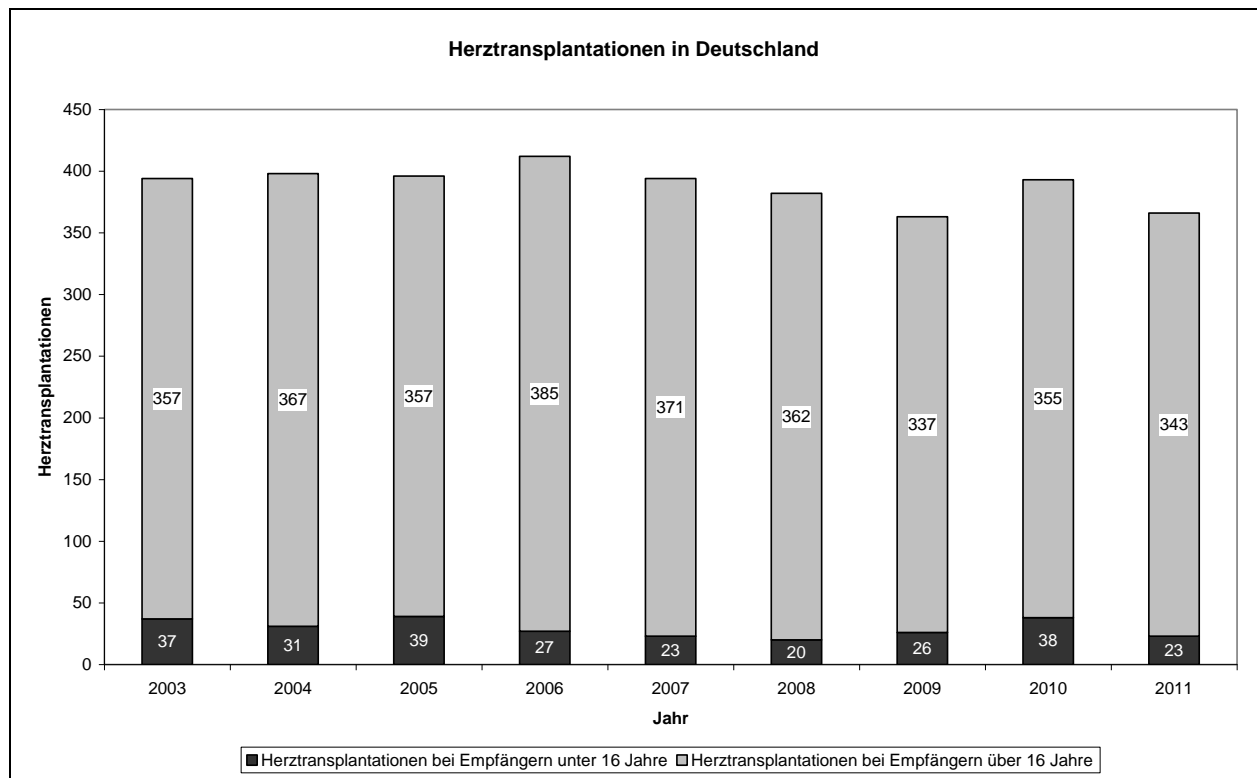
## 1.1 Herztransplantation

Eine Herztransplantation im Kindesalter ist medizinisch immer noch ein seltenes Ereignis und von der Faszination der Pioniertaten in der Geschichte der Herztransplantation umgeben.

Herzkrankungen sind im Erwachsenenalter relativ häufig. Kinder stellen einen immer geringeren Anteil an der alternden Bevölkerung und Herzkrankungen sind bei ihnen relativ selten. Daher ist das Kindertransplantationsprogramm entsprechend klein [1].

Von den 97 911 Herztransplantationen, die zwischen 1982 und 2009 weltweit durchgeführt wurden, waren nur 9566 (10 %) Empfänger unter 18 Jahre [2].

ABBILDUNG 1



Für die Jahre 2003- 2011 werden hier die gesamten Herztransplantationen in Deutschland dargestellt und der Anteil der Herztransplantationen von Empfängern unter 16 Jahre gezeigt. Die Zahlen im weißen Kästchen geben die Herztransplantationen bei Empfängern über 16 Jahre an, die Zahlen im schwarzen Kästchen im unteren Teil der Säule zeigen die Herztransplantationen bei Empfängern unter 16 Jahre.

Im Jahr 2011 wurden in Deutschland 366 Herztransplantationen durchgeführt. Bei Kindern wurden bundesweit 23 Herztransplantationen gezählt.

Die Gesamtzahl der Herztransplantation in Deutschland ist in den letzten Jahren ungefähr gleich geblieben, der Anteil der im Kindesalter Herztransplantierten (unter 16 Jahre) schwankte zwischen 5,2 % (im Jahr 2008 20 Herztransplantation bei Patienten unter 16 Jahren bei insgesamt 382 Herztransplantationen) und 9,8 % (im Jahr 2005 39 Herztransplantationen bei Patienten unter 16 Jahre bei insgesamt 396 Herztransplantationen) [3].

### **1.1.1 Indikationen zur Herztransplantation**

Neben selteneren Erkrankungen wie der restriktiven Kardiomyopathie, der Endokardfibroelastose, dem papierdünnen Ventrikel bei Morbus Uhl (angeborene Erweiterung der rechten Herzkammer infolge einer Unterentwicklung der Herzmuskelzellen) und multiplen obstruktiven kardialen Neoplasien führen im Kindesalter im wesentlichen folgende Herzerkrankungen zur Transplantation:

#### *1.1.1.1 Myokarditis*

Eine Vielzahl von Viren, aber auch Rickettsien, Bakterien, Pilze und Protozoen können eine akute Myokarditis verursachen. Klinisch sind die wichtigsten Erreger aus den Gruppen der Enteroviren und ECHO- Viren, bei Kindern meist Coxsackieviren.

Diese Herzmuskelentzündung führt zu Dilatation und Funktionseinschränkung der Ventrikel. Durch den höheren systemischen Druck und der damit verbundenen höheren Belastung ist der linke Ventrikel meist stärker betroffen. In der Histologie sind disseminierte oder multifokale Entzündungsherde zu erkennen, die das Myokard durchsetzen. Es kommt zur Nekrose von Kardiomyozyten mit Myozytolyse. Die Immunantwort des Organismus kann in einen Autoimmunprozess münden, der ebenfalls entscheidenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen kann.

Die Symptome einer Myokarditis können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein und reichen vom subklinischen Bild (passagere, leichte EKG- Veränderungen) bis zur hochgradigen Herzinsuffizienz mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien. Besonders gefürchtet ist der fulminante Krankheitsverlauf. Innerhalb weniger Tage können die Patienten eine schwere Dyspnoe mit peripherer Zyanose, Lungenödem und Hepatomegalie bis hin zum kardiogenen Schock entwickeln.

Ist das Krankheitsbild mit konservativer Therapie nicht mehr beherrschbar, kann eine Implantation eines kreislaufunterstützenden Systems („assist device“) erfolgen. Dieses mechanische Pumpsystem kann bis zur Erholung der Herzfunktion belassen werden, oder, falls



die Myokarditis nicht ausheilt, als Überbrückung („bridging“) bis zur Herztransplantation eingesetzt werden.

Zwei Drittel der Kinder mit symptomatischer akuter Myokarditis zeigen eine vollständige Erholung der geschwächten ventrikulären Funktion, 10-20 % entwickeln eine dilatative Kardiomyopathie und ca. 10 % versterben oder benötigen eine Herztransplantation [4].

### *1.1.1.2 Kardiomyopathie*

#### **Dilatative Kardiomyopathie**

Beide Ventrikel sind massiv vergrößert und die Ventrikelfunktion ist schwer eingeschränkt. Es konnten über 75 Ursachen beschrieben werden, dennoch ist die Ätiologie oft ungeklärt.

Die Manifestation des Krankheitsbildes stellt meist eine akute Dekompensation der chronischen Erkrankung dar und äußert sich dann mit den Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz. Die Prognose ist ausgesprochen ernst und liegt in den meisten Studien bei einer mittleren 1-Jahresüberlebensrate von 75 % und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % [5].

Differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen eine Dekompensation aufgrund einer linksventrikulären Druckbelastung (z. B. einer schweren Aortenstenose) oder einer Myokardischämie. Auch chronische Rhythmusstörungen können zu einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie führen.

Zu vermuten ist, dass einer dilatativen Kardiomyopathie unklarer Genese häufig eine chronische oder akute Myokarditis zugrunde liegt.

Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Indikation zur Herztransplantation. In unserem Kollektiv waren 74 % der Kinder und Jugendlichen betroffen.

### *1.1.1.3 Angeborene Herzfehler*

Die Häufigkeit der zur Herztransplantation führenden Herzfehler wie hypoplastisches Linksherzsyndrom, Kardiomyopathie und komplexe Herzmissbildungen ist bei Erwachsenen vergleichsweise niedrig (4 %); bei Kindern und Jugendlichen macht es jedoch ungefähr ein Drittel der Indikationen zur Herztransplantation aus, wobei bei Säuglingen sogar 75 % aufgrund eines angeborenen Herzfehlers transplantiert werden [6].

Aufgrund der reduzierten Spenderanzahl, den heute möglichen Palliativoperationen bei nahezu allen angeborenen Herzfehlern und den mittel- bzw. langfristigen Problemen der Herztransplantation im Kindesalter, spielt die Transplantation als primäre Alternative zur Palliativoperation eines angeborenen Herzfehlers eine sehr geringe Rolle [7].

### 1.1.2 Beginn der pädiatrischen Herztransplantation

Als die ersten Korrekturoperationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt wurden, wurde als optimales Alter für den chirurgischen Eingriff bei den meisten Patienten sechs bis acht Jahre angesehen [8]. Viele Kinder mit schweren angeborenen Herzfehlern verstarben zu dieser Zeit jedoch schon im ersten Lebensjahr. Deshalb wagten die Chirurgen mit der Weiterentwicklung der Operationstechniken auch jüngere Kinder zu operieren. Es wurden immer komplexere Operationen durchgeführt. Kurz nach der ersten Herztransplantation in Südafrika durch den Herzchirurgen Christiaan Barnard 1967 hofften die Ärzte und Forscher auf eine Therapieoption für herzkranken Kinder mit schlechter Prognose. Drei Tage nach Barnard operierte Kantrowitz in New York einen Neugeborenen mit Trikuspidalatresie (Typ 1A mit Pulmonalatresie) [9]. Der Säugling verstarb wenige Stunden nach der Transplantation. Cooley et al transplantierten 1968 einem zwei Monate alten Säugling mit einem atrioventrikulären Septumdefekt Herz und Lungen. 14 Stunden nach der Operation verstarb der Säugling an pulmonaler Insuffizienz.

In dieser Zeit waren die Überlebensraten nach Herztransplantation sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern enttäuschend. Heute schreibt man dies dem Fehlen einer immunsuppressiven Therapie und inadäquaten Methoden zur Erkennung von Abstoßungsreaktionen zu.

Viele Zentren gaben aufgrund der ersten Misserfolge ihre Transplantationsprogramme vorerst auf. In Stanford setzten Shumway und Kollegen ihre Studien fort und sammelten mehr Informationen über Immunsuppression und Abstoßungsdiagnostik [10].

Zwei besondere Fortschritte trugen dazu bei, dass sich nach einer ungefähr zehnjährigen Pause auch andere Zentren wieder für die Transplantation von Herzen interessierten. Einerseits die endomyokardiale Biopsie über einen perkutanen transvenösen Katheter andererseits die Entdeckung der immunsuppressiven Eigenschaften von Cyclosporin von Borel 1980 waren Meilensteine im Kampf gegen die Transplantatabstoßung.

1984 wurde „Baby Faye“ berühmt. Leonard Bailey transplantierte dem frühgeborenen Säugling mit hypoplastischem Linksherzsyndrom ein Affenherz. Jedoch verstarb Faye 20 Tage nach der Herztransplantation nach anfänglich gutem Ergebnis an mikrozirkulären Thromben als Ausdruck unbeherrschbarer Abstoßungsreaktionen.

Doch lenkte dieser Fall auch die Aufmerksamkeit auf ein bis heute existierendes Problem: Besonders für die ganz kleinen Kinder ist die Spenderanzahl sehr limitiert.

Am 20 März 1985 führte Roland Hetzer in Hannover erstmals in der Bundesrepublik Deutschland eine Herztransplantation bei einem Kind durch [1, 11]. Der neunjährige Junge mit dilatativer Kardiomyopathie bei familiärer Myopathie erhielt das Herz eines siebzehnjährigen Spenders. 2003, zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen, lebte er schon 18 Jahre mit diesem Herzen.

### **1.1.3 Abstoßung und Immunsuppression**

#### *1.1.3.1 Tripel-Immunsuppression*

Die Immunsuppression nach Transplantation besteht aus einer Induktionsphase, die von der Erhaltungsphase gefolgt wird. Die Wahl der Immunsuppressiva, die Dosierung und die Kombinationen variieren zwischen den einzelnen Transplantationszentren. Da die Gefahr einer akuten Abstoßungsreaktion in der frühen postoperativen Periode am höchsten ist, wird in dieser Zeit die intensivere Therapie der Induktionsphase verabreicht. Die zur Immunsuppression am häufigsten eingesetzten Medikamente greifen an verschiedenen Stellen der Aktivierungskette der Immunantwort ein. Die Tripelimmunsuppression besteht meist aus Cyclosporin, Steroiden und Mycophenolatmofetil oder Azathioprin. Die Verwendung von Medikamentenkombinationen erlaubt die einzelnen Medikamentendosen und damit ihre Toxizität gering zu halten. Cyclosporin ermöglicht zusätzlich die Erhaltungstherapie ohne Steroide und damit ohne die multiplen Nebenwirkungen einer langdauernden Kortisontherapie. Im Vergleich traten nicht mehr Abstoßungsreaktionen auf. Jedoch bei Patienten mit multiplen Abstoßungsreaktionen ist ein Steroidentzug oft nicht erfolgreich [12].

#### *1.1.3.2 Nebenwirkungen von Cyclosporin und Steroiden auf den Muskel*

Für unser Patientenkollektiv und die Beurteilung der Leistungsfähigkeit können Muskelschäden durch Medikamente eine Rolle spielen.

Cyclosporin ist ein Immunsuppressivum, welches nach Organtransplantation häufig eingesetzt wird. Es gehört zur Gruppe der Calcineurininhibitoren und hemmt die Aktivierung der T-Zellen. Gemeinsam mit anderen immunsuppressiven Medikamenten, aber auch in Monotherapie sind Fälle von Cyclosporin-induzierter Myopathie bekannt [13]. Klinisch treten Myalgien, Muskelschwäche und erhöhte Creatinkinase-Konzentrationen im Plasma auf. Die Nebenwirkungen des Medikaments können unterschiedliche Schäden im Muskel hervorrufen. In Versuchen mit Ratten konnten Sanchez et al eine Schädigung der Mitochondrien im oxidativen Muskel nachweisen [14]. Die Kapillarisation der Muskeln ist unter Cyclosporintherapie zudem

herabgesetzt [15]. Myozytenschädigungen im Herzmuskel und Veränderungen des Calciumstoffwechsels des Herzmuskels konnten ebenfalls im Tiermodell nachgewiesen werden [16, 17].

Steroide werden besonders zu Beginn der immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation eingesetzt. Über drei Tage werden sie hochdosiert verabreicht und danach langsam reduziert. Bei Abstoßungsreaktionen werden auch Hochdosistherapien durchgeführt. Multiple Nebenwirkungen von Steroiden sind bekannt, herausgehoben sollen hier die Nebenwirkungen, die die Leistungsfähigkeit betreffen können, insbesondere die Steroidmyopathie, die zu Muskelschwäche und Muskelatrophie führt [18].

#### **1.1.4 Langzeitkomplikationen nach Herztransplantation mit Auswirkung auf die Belastbarkeit**

##### *1.1.4.1 Chronische Abstoßung und Transplantatvaskulopathie*

Die Transplantatvaskulopathie ist das Ergebnis einer koordinierten Immunantwort des Empfängers auf den initialen allogenen Stimulus durch das Gefäßendothel des Transplantats. Das initiale Ereignis am Beginn der Erkrankung ist die Endothelverletzung [19]. Konsekutiv kommt es zu einer Vasokonstriktion, einer Thrombozytenaktivierung, einer Gefäßwandentzündung mit Beteiligung von Zytokinmustern und korrespondierenden Zelltypen und schließlich zur Proliferation glatter Muskelzellen. Glatte Muskelzellen des Spenders wandern von der Media in die Intima. Eine Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1) konnte bei Patienten nach Herztransplantation nachgewiesen werden [20]. Infolge der chronischen Entzündung kommt es zur Vermehrung von extrazellulärer Matrix. Der Zeitpunkt des Auftretens einer Lumeneinengung hängt wesentlich von der Remodeling-Kapazität des Koronargefäßes ab [21]. Neben den immunologischen Faktoren spielen noch klinische Faktoren des Spenders (Alter, Geschlecht, präexistente koronare Herzkrankheit, Ischämiezeit) und des Empfängers (Alter, Geschlecht, Übergewicht, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Insulinresistenz, Cytomegalievirus-Infektion) eine potentielle Rolle [22, 23]. Vorangegangene schwere Abstoßungsreaktionen erhöhen das Risiko [24].

Angiographisch lässt sich bei 50 % der erwachsenen Herztransplantationspatienten 5 Jahre nach Transplantation eine Transplantatvaskulopathie nachweisen.

Die Transplantatvaskulopathie kann schon innerhalb einiger Wochen nach Herztransplantation einsetzen und bis zur totalen Obliteration des Koronararterienlumens mit Transplantatversagen durch Ischämie führen.

Aufgrund einer nur gelegentlich auftretenden, partiellen Reinnervation des Spenderorganes empfindet der Patient keine pectanginösen Beschwerden. Nur bei sehr ausgeprägten Perfusionsstörungen bemerkt der Patient infolge der belastungsinduzierten linksventrikulären Kontraktionsstörung Luftnot bei Belastung oder eine allgemeine körperliche Beeinträchtigung seiner Leistungsfähigkeit. So sind oft die ersten Symptome ventrikuläre Arrhythmien, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod.

Der Goldstandard für die Diagnostik ist immer noch eine jährliche Koronarangiographie. Frühe arteriosklerotische Läsionen werden jedoch häufig übersehen. Einige Zentren verwenden intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen.

Die einzige Therapieoption ist die Retransplantation aufgrund des diffusen und distalen Befalls der Koronararterien. Aus diesem Grund wird besonderer Wert auf die Prävention gelegt und die Risikofaktoren werden weiter erforscht.

Serielle Belastungsuntersuchungen wurden bei herztransplantierten Kindern durchgeführt und ihre Rolle in der Detektion von Transplantatvaskulopathien soll weiter untersucht werden [25].

#### *1.1.4.2 Rhythmusstörungen*

Bei erwachsenen Herztransplantierten sind atriale Rhythmusstörungen in 50 % der Fälle zu beobachten [26]. Im Kindesalter treten Rhythmusstörungen insgesamt weniger häufig auf. Ob bestimmte Rhythmusstörungen ein Hinweis auf Abstoßungsreaktionen oder auch Transplantatvaskulopathie sind, war Gegenstand mehrerer Studien. Scott et al und Golshasyan et al fanden als häufigste Rhythmusstörungen bei herztransplantierten Kindern Vorhofflattern, das mit Abstoßungsreaktionen assoziiert war [27, 28]. Ob eine neu aufgetretene Transplantatvaskulopathie oder Abstoßung durch Herzrhythmusstörungen entdeckt werden kann, untersuchten mehrere Arbeitsgruppen. Mögliche Zusammenhänge bei Vorhofflattern oder Wenckebach-Periodik konnten in einzelnen Studien aufgedeckt werden [29-31]. Auch bei herztransplantierten Kindern traten in bis zu 38 % der Fälle klinisch relevante Herzrhythmusstörungen auf. Die Ursache dieser Rhythmusstörungen war jedoch nicht immer eine Abstoßung oder Transplantatvaskulopathie [29-31].

Herzrhythmusstörungen können demnach ein Hinweis einer Transplantatvaskulopathie sein. Daneben können sie durch die gestörte und unkoordinierte Muskeldepolarisation selbst zu einer

suboptimalen Auswurfleistung des Herzens führen und so die Leistungsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen.

Während einer Belastungsuntersuchung wird bei relevanten Rhythmusstörungen die Belastung beendet.

#### *1.1.4.3 Wachstumsverzögerung*

In der Studie von Cohen et al waren besonders diejenigen Kinder von einer verminderten Skelettreife und damit verzögertem Längenwachstum nach Transplantation betroffen, die jünger als sieben Jahre waren und als Grunderkrankung eine Kardiomyopathie aufwiesen. Schon vor Transplantation wiesen 40 % der Kinder ein über 12 Monate verringertes Knochenalter und verkürztes Längenwachstum auf. Nach Transplantation hatten 29 % der Kinder eine Knochenalterverzögerung von über 36 Monaten gegenüber ihrem chronologischen Alter [32]. Auch aus diesem Grund ist unter Umständen eine körperliche Leistungsfähigkeit unter der Altersnorm zu erwarten.

Für die vorliegende Arbeit ist in diesem Zusammenhang auch wichtig, dass Belastungsuntersuchungen auf dem Fahrradergometer erst ab einer Körperlänge von 120 cm durchgeführt werden können. In der Normalbevölkerung sind Kinder dann circa sechs Jahre alt. Herztransplantierte Kinder können aber auch mit sechs Lebensjahren noch deutlich unter dieser Zielgröße liegen.

## **1.2 Belastungsuntersuchungen**

Mit einer Belastungsuntersuchung wie der Spiroergometrie können Reaktionen des Körpers auf dynamische Arbeit gemessen werden. Die physikalisch definierte Leistung wird mit der Zunahme der Sauerstoffaufnahme, der Atem- und Herzfrequenz und der veränderten Stoffwechselreaktion (z.B. der Laktatbildung) in Beziehung gesetzt und mit den Ruhewerten verglichen. Diese nicht- invasive dynamische Methode lässt Aussagen über das pulmonale, kardiovaskuläre, hämatopoietische, neuropsychologische und muskuloskelettale System zu. Wechselwirkungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemarbeit und der Muskelarbeit werden abgebildet und so können limitierende Faktoren bei reduzierter Leistung differentialdiagnostisch einem bestimmten Organsystem zugeordnet werden.

Der allgemeine Gesundheitszustand eines Patienten wird im Vergleich zu einer Untersuchung in Ruhe alltagsnäher abgebildet, weil die Leistungsfähigkeit beschrieben werden kann [33].

### **1.2.1 Belastungsphysiologie**

Die Spitzenleistung eines Individuum hängt von der Sauerstoffbereitstellung und der Sauerstoffaufnahme ab: Die Sauerstoffbereitstellung wird von der maximalen Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems begrenzt. Die maximale Aufnahmefähigkeit der Skelettmuskeln (bzw. der Mitochondrien in der Muskelzelle) limitiert die Sauerstoffaufnahme aus dem Blut.

Bestimmt wird die obere Grenze der Leistungsfähigkeit folglich hauptsächlich durch den pulmonalen Gasaustausch, das kardiovaskuläre Transportsystem einschließlich der peripheren Gefäßverteilung und des Skelettmuskelstoffwechsels im Arbeitsmuskel. Geringer beteiligt ist der Zellstoffwechsel der übrigen Skelettmuskulatur, des Herzmuskels, der glatten Muskulatur, der Nervenzellen und Zellen der übrigen Organe, die während der Belastung weiterhin Sauerstoff benötigen.

### **1.2.2 Berechnung der Sauerstoffaufnahme mit der Fick'schen Gleichung**

Die Sauerstoffaufnahme des Körpers kann mit der Fick'schen Gleichung berechnet werden. Die Auswurfleistung des Herzens (Schlagvolumen mal Herzfrequenz) wird mit der Differenz der Sauerstoffkonzentration von arteriellem zu venösem Blut multipliziert.

$$VO_2 = (SV \times Hf) \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Der Sauerstoffgehalt wird determiniert aus Hämoglobinkonzentration (Hb) x Sauerstoffsättigung x 1,34 (Hüfner Zahl). Die Hüfner Zahl zeigt an, wie viel Milliliter Sauerstoff 1 Gramm Hämoglobin binden kann [34, 35]

Bei Kindern und Erwachsenen wird  $VO_2$  peak als die höchste erreichbare Sauerstoffaufnahme für eine spezifische Belastung bezeichnet [36]. Schon 1923 entwickelten A.V. Hill und Mitarbeiter die Theorie eines  $VO_2$ -Plateaus [37]. Diese Theorie besagt, dass die Sauerstoffaufnahme bei Ausbelastung einen endlichen Wert erreicht. An diesem Punkt könne trotz gesteigerter Belastungsintensität keine höhere Sauerstoffaufnahme erreicht werden. In einer Graphik stellt sich dies als asymptotische Kurve dar und so kann der Untersucher die maximale kardiopulmonale Kapazität eindeutig definieren. Bei Erwachsenen trifft dies häufiger zu, bei Kindern konnte bei 21 %-60 % der Fälle kein Plateau bestimmt werden. Bei wiederholter supramaximaler Belastung bis 150 % der initialen Belastungsgrenze war keine Steigerung der Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur Voruntersuchung zu erzielen, die Kinder waren demnach ausbelastet. Graphisch war eine Spitze und kein Plateau sichtbar [38]. Deshalb wird die Bezeichnung  $VO_2$  peak dem  $VO_2$  max bei Kindern in manchen Publikationen vorgezogen [39].

Da  $VO_2 \text{ max}$  trotz des nicht vorhandenen Plateaus aber auch häufig verwendet wird, wird diese Unterscheidung nicht grundsätzlich gefordert,  $VO_2 \text{ peak}$  beschreibt den Wert in einer graphischen Darstellung nur genauer.

Somit lautet die Formel für die maximale Sauerstoffaufnahme nach der Fick'schen Gleichung

$$VO_2 \text{ peak} = SV \text{ max} \times Hf \text{ max} \times (CaO_2 - CvO_2) \text{ max}$$

Dynamische Veränderungen in einem dieser Parameter beeinflussen jeweils die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung.  $VO_2 \text{ max}$  bzw. peak ist der bevorzugte Messwert für kardiorespiratorische Fitness und gleichzeitig der wichtigste Parameter im funktionellen Belastungstest.

### **1.2.3 Steigerung der Belastbarkeit durch Training**

Bei einer gesunden Person können durch Training folgende Veränderungen in der Spiroergometrie beobachtet werden.

#### *1.2.3.1 Maximale Sauerstoffaufnahme*

Training befähigt die Versuchsperson dazu höhere Belastungsstufen zu erreichen und eine höhere maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2 \text{ max}$ ) zu erzielen.

Verglichen mit Erwachsenen können Kinder bis zur Adoleszenz durch sportliche Aktivität und Ausdauertraining einen weniger hohen Anstieg in der Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) erreichen als die erwachsenen Sportler. Hochleistungssportler im Kindes- und Jugendalter erreichen bei überdurchschnittlich intensivem Ausdauertraining Sauerstoffaufnahme-Spitzenwerte, die um 30 % höher liegen als bei der untrainierten Normalpopulation [40].

Nach erfolgreichem Training liegt die Herzfrequenz in Ruhe und während steigender Belastung niedriger als beim Untrainierten. Die maximal erreichbare Herzfrequenz bleibt jedoch gleich. Bei Erwachsenen kann sie durch die Formel

$$220/\text{min} - \text{Alter}$$

abgeschätzt werden. Bei Kindern kann man diese Formel nicht anwenden, da die maximale Herzfrequenz bis zum Alter von 16 Jahren nicht signifikant abnimmt [41]. Bei gesunden Kindern wurde daher auch die maximal erreichbare Herzfrequenz bei erschöpfender Belastung als Marker für die Ausbelastung herangezogen, sie ist abhängig von Belastungsart und Belastungsprotokoll. Bei Laufbandergometern werden typischerweise etwas höhere Herzfrequenzen erreicht (um 200/min) als bei Gehtests oder Fahrradergometern (195/min). Dabei können große



interindividuelle Unterschiede bestehen. Bei Kindern mit kardialen Vorerkrankungen ist die maximale Herzfrequenz als Zeichen für eine Ausbelastung allerdings nur bedingt geeignet, da diese Patienten nicht selten eine chronotrope Inkompetenz aufweisen [41].

### *1.2.3.2 Schlagvolumen*

Der Trainingseffekt erhöht das Ruhe-Schlagvolumen und das Schlagvolumen in den einzelnen Belastungsstufen. Die Anpassung des Schlagvolumens an steigende Belastung lässt sich in einer Kurve darstellen. Dabei wird schon bei Beginn der Belastung eine deutliche Steigerung beobachtet, im Verlauf zeigen sich nur noch geringe Veränderungen bis ein Plateau erreicht wird (etwa bei 40-50 % von  $\text{VO}_2$  peak) [42]. Durch das kleinere Herz und kleinere Blutvolumen als bei Erwachsenen wird bei Kindern das Schlagvolumen weniger gesteigert. Um die niedrigeren Volumina zu kompensieren, werden bei Kindern steilere und höhere Herzfrequenzanstiege beobachtet. Die Steigerung des Schlagvolumens beim Trainierten hängt vom erhöhten Füllungsdruck ab. Dieser wird durch ein größeres intrathorakales Blutvolumen erreicht. Das Ausmaß der reflektorischen Konstriktion der Gefäße im Splanchnikusgebiet, die Muskelpumpe und Veränderungen des Pleuradrucks während der forcierten Atmung tragen entscheidend zu einem erhöhten venösen Rückstrom zum Herzen bei. Beim Trainierten sind die Schlagvolumina höher als beim Untrainierten, deshalb kann er auch bei niedrigen Herzfrequenzen eine hohe Sauerstoffaufnahme erzielen. Die Steigerung des Sauerstofftransports hängt jedoch nur zu einem kleinen Teil von der Anpassung des Schlagvolumens ab (Faktor ca. 1,5) [35].

### *1.2.3.3 Sauerstoffgehalt*

Das Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ) ist das Produkt aus Herzminutenvolumen und Sauerstoffgehalt im Blut ( $\text{CaO}_2$ ) und kann an den jeweiligen Verbrauch angepasst werden (zum Beispiel bei Belastung oder Fieber). Dabei spielt das Herzminutenvolumen die größere Rolle. Mit dem Training nimmt aber auch die Differenz des arteriovenösen Sauerstoffgehalts unter maximaler Belastung zu, das heißt die Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut wird größer und somit kommt stärker entsättigtes Blut zum Herzen zurück.

## **1.2.4 Ergometer und Belastungsprotokolle für Herzpatienten**

Während es in der Sportmedizin sportartspezifische Ergometer wie zum Beispiel Ruder-, Handkurbel- und Kanuergometer gibt, haben sich für Patienten mit Herzerkrankungen Fahrrad- und Laufbandergometer etabliert [43].

#### *1.2.4.1 Fahrradergometer*

Auf dem Fahrradergometer wurde eine optimale Gesamtdauer der Belastung zwischen 8 und 17 bzw. 8 und 12 Minuten angegeben [44, 45]. Die Arbeitsbelastung wird meist in Watt quantifiziert. Die Belastung beginnt bei herzkranken Patienten meist zwischen 20-25 Watt und wird minütlich oder alle zwei Minuten um 15-25 Watt erhöht, bis die Ausbelastung erreicht ist. Rampenprotokolle, die computergesteuert einen kontinuierlichen Anstieg der Wattzahlen (z.B. 10 Watt/min) für elektronisch bremsbare Fahrradergometer erreichen, werden ebenfalls verwendet. Die Ergebnisse der Rampen- und Stufenprotokolle haben sich in Bezug auf die maximale Sauerstoffaufnahme und maximal erreichte Herzfrequenz als vergleichbar erwiesen [46].

#### *1.2.4.2 Laufbandergometer*

In der Laufbanduntersuchung wird eine höhere Sauerstoffaufnahme (ca. 5-16 % höher) als auf dem Fahrradergometer erzielt, da mehr Muskelmasse beansprucht wird und mehr Arbeit gegen die Schwerkraft geleistet werden muss [33, 46]. In Studien mit Kindern betrug der Unterschied 7,4-19 % [47]. Wenn jedoch bei der Laufbanduntersuchung mit den Händen die Griffstange umfasst wird, reduziert sich der Stoffwechselumsatz. Vorteile der Laufbanduntersuchung sind, dass kleinere Kinder dies bereits bewältigen können, das Fahrradergometer ist erst ab einer Körpergröße von 120 Zentimetern sinnvoll. Für adipöse Patienten ist eine Laufbanduntersuchung aufgrund der Proportionen ebenfalls unkomplizierter durchführbar. Auf dem Fahrradergometer ist dagegen die Sturzgefahr deutlich geringer, Lärmartefakte sind weniger vorhanden, die Stufenbelastung ist kontrollierter möglich und die Überprüfung von EKG-Kabeln und das Justieren der Atemmaske lässt sich einfacher gestalten.

Weil die Dauer der Untersuchung für eine verlässliche Messung der Sauerstoffaufnahme ebenfalls entscheidend ist, muss die Steigerung der Belastungsuntersuchung in sinnvolle Stufen erfolgen. Schmid et al erachteten eine Untersuchungszeit von 8-12 Minuten auf dem Fahrradergometer oder auf dem Laufbandergometer als sinnvoll [45].

### **1.2.5 Sauerstoffaufnahme und maximale Sauerstoffaufnahme**

Die Sauerstoffaufnahme  $VO_2$  wird durch den zellulären Sauerstoffbedarf bestimmt. Sobald jedoch die maximale Transportrate für Sauerstoff ausgeschöpft ist, werden ein oder mehrere Determinanten der Sauerstoffaufnahme (Schlagvolumen, Herzfrequenz und Sauerstoffextraktion

des Gewebes) ihre physiologische Limitation erreichen. Hier wird  $\text{VO}_2$  peak (graphisch eine Spitze) oder  $\text{VO}_2$  max (graphisch ein Plateau) definiert. Die absolute Höhe der maximalen Sauerstoffaufnahme wird in erster Linie durch Alter, Geschlecht, Größe und Muskelmasse bestimmt. Training, Motivation und genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle.

Bei Gesunden kann die maximale Sauerstoffaufnahme den Ruhewert um das 15fache übersteigen (von 3,5 ml/kg/min in Ruhe bis zu 50 ml/kg/min). Athleten können den Ruhewert mehr als 20 Mal übertreffen (bis zu 80 ml/kg/min).

Bei der Messwertangabe in ml/kg/min ist zu bedenken, dass auch Körperfett mit in die Berechnung einbezogen wird, welches metabolisch größtenteils nicht beteiligt ist. Das heißt eine untersuchte schlanke Person wird eine höhere Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ) erreichen als ein adipöser Proband, wenn beide eine identische Kapazität der Sauerstoffaufnahme zeigen. Deswegen wird bei Mädchen zwischen 8 Jahren und 13 Jahren eine leichte Abnahme der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$  max) beobachtet [48]. Insgesamt nimmt bei Jungen und Mädchen aber die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$  max) während des Wachstums zu.

### **1.2.6 Gasaustausch und respiratorischer Quotient**

Das Verhältnis von Kohlendioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme im Gewebe ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ) wird als respiratorischer Quotient (RQ) bezeichnet. Ein respiratorischer Quotient von 1 beschreibt eine Energiezufuhr hauptsächlich durch Kohlenhydrate, ein  $\text{RQ} < 1$  zeigt eine Mischung aus Kohlenhydrat- und Fett- ( $\text{RQ}$  um 0,7) oder Proteinverbrennung ( $\text{RQ}$  um 0,8) an.

Da der RQ sich auf den Grundumsatz und Verhältnisse im Gewebe, die sich schwer messen lassen, bezieht, kann man die RER (respiratory exchange ratio) zu Hilfe nehmen. RER wird durch die Messungen von Ein- und Ausatemluft bestimmt. In Ruhe hängt die RER vom Substrat der Energiegewinnung ab. Wenn zum Beispiel eine Hyperventilation vorliegt, wird mehr  $\text{CO}_2$  abgeatmet als im Gewebe anfällt, bei Hypoventilation ist das Gegenteil der Fall. Dann sind RER und RQ nicht gleich. Trotzdem kann man die RER als Annäherung an den RQ im Gewebe verwenden und er wird als einer der Parameter zur Beurteilung der Ausbelastung eines Patienten herangezogen.

Zu Beginn der Belastung verlaufen die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe annähernd linear, während der Körper vor allem aerob Energie bereitstellt. Sobald der Körper auf anaerobe Energiegewinnung umstellt, zeigt sich neben dem Anstieg der Laktatkonzentration und dem Abfall der Bikarbonatpuffer sowie des pH-Wertes im arteriellen Blut ein steilerer Anstieg der

Ventilation. Es muss das zusätzlich anfallende Kohlendioxid abgeatmet werden und mehr Sauerstoff bereitgestellt werden.

Die RER nimmt während der Belastung zu (überschießende Kohlendioxidproduktion), dabei werden entweder Wasserstoffionen durch Bikarbonat gepuffert oder der Proband hyperventiliert (meist zum Ende der Belastung). Der RER ist am Ende der Belastung  $> 1$ .

Gleichzeitig steigen die Atemäquivalente für Sauerstoff ( $VE/VO_2$ ) und Kohlendioxid ( $VE/VCO_2$ ) an. Das Atemäquivalent gibt an, wie viel Luft eingeatmet werden muss, um einen Liter Sauerstoff im Körper aufzunehmen oder einen Liter Kohlendioxid abzuatmen und ist damit ein Index für die Effizienz der Atemarbeit. Bei Hyperventilation oder zunehmendem Totraum steigt das Atemäquivalent an.

Zu Beginn der Expiration wird zunächst das Luftvolumen des Totraums, der nicht am Gasaustausch teilnimmt, ausgeatmet. Somit steigt der Kohlendioxid-Partialdruck langsam an. Erst am Ende der Expiration wird ein Plateau erreicht. Hier entspricht der Kohlendioxid-Partialdruck ( $P_{et}CO_2$ ) der Expirationsluft dem alveolären Kohlendioxid-Partialdruck ( $P_{ACO_2}$ ), und angenähert auch dem arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck ( $P_{aCO_2}$ ). Der endexpiratorische Kohlendioxid-Partialdruck ( $P_{et}CO_2$ ) vermittelt somit ein Maß für den arteriellen Kohlendioxid-Partialdruck ( $P_{aCO_2}$ ). Bei erhöhter Ventilation im Verlauf der Belastungsuntersuchung oberhalb der anaeroben Schwelle wird ein Anstieg des endexpiratorischen Sauerstoff-Partialdrucks ( $P_{et}O_2$ ) und Abfall des endexpiratorischen Kohlendioxid-Partialdrucks ( $P_{et}CO_2$ ) beobachtet.

### **1.2.7 Anaerobe Schwelle**

Die anaerobe Schwelle ist ein weiterer Parameter, der zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit herangezogen wird. Sie gibt die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) zum Zeitpunkt der Akkumulation des Laktats im Blut an. Die Laktatproduktion übersteigt zu diesem Zeitpunkt den Laktatabbau. Bis zur anaeroben Schwelle ist der Laktatmetabolismus im Gleichgewicht, ab der Schwelle fallen bei Erwachsenen messbare erhöhte Laktatwerte an. Der anaerobe Stoffwechsel ergänzt den aeroben Stoffwechsel, da die Sauerstoffbereitstellung den ansteigenden Bedarf des Muskelgewebes nicht mehr decken kann. Ein gesunder Mensch kann noch einige Minuten oberhalb der anaeroben Schwelle belastet werden.

Diagnostisch kann das Erreichen der anaeroben Schwelle zusammen mit anderen Parametern die Ursache einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit eingrenzen. Erschöpfung des Patienten vor Eintreten der anaeroben Schwelle weist insgesamt eher auf eine nicht-kardiale Ursache hin. Hier kann zum Beispiel eine Myopathie oder eine deutliche Dekonditionierung vorliegen. Ausnahmen

bilden Patienten mit Mitralstenose und Kinder, die häufig die anaerobe Schwelle nicht erreichen. Auch bei starker Belastung werden bei einigen Kindern aerobe Ventilationskurven aufgezeichnet [49]. Bei Kindern ist der Laktatanfall deutlich geringer, bei manchen lässt sich die anaerobe Schwelle nicht bestimmen. Diskutiert wird, ob die Verstoffwechslung von Laktat schneller als bei Erwachsenen abläuft oder ob Kinder weniger in der Lage zur Laktatbildung sind [50].

Weil bisher nur invasive Untersuchungsmethoden vorliegen und diese an Kindern aus ethischen Gründen eher selten durchgeführt werden, sind die Unterschiede im Stoffwechsel zwischen Erwachsenen und Kindern nicht abschließend erforscht [51].

### **1.2.8 Kriterien der Ausbelastung**

Um verlässlich die maximale Sauerstoffaufnahme messen zu können, muss die untersuchte Person ausbelastet werden. Bei mangelnder Motivation der untersuchten Person ist eventuell keine anaerobe Schwelle erkennbar, bei diesen Patienten kann weder die maximale Sauerstoffaufnahme noch die maximale Leistungsfähigkeit gemessen werden. In diesen Fällen muss der Untersucher dies erkennen und die Untersuchung als nicht verwertbar einstufen. Wie bereits beschrieben ist nicht unbedingt ein Plateau der Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ) nachzuweisen. Das heißt eine asymptotische Kurve ist nicht erkennbar, an der bei weiterer Leistungssteigerung keine weitere Erhöhung der Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ) zu verzeichnen ist. Deshalb entschieden sich einige Untersucher, die Regeln für ein Plateau weniger stringent zu fassen. Shephard schlug bereits 1971 vor, dass bei einer Erhöhung der Belastung um 5-10 % ein Anstieg der Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ) von nicht mehr als 2 ml/kg/min wie ein Plateau gewertet werden sollte [52]. Dies wurde in vielen Studien bei pädiatrischen Versuchspersonen von Untersuchern verwendet. Auch bei Erwachsenen kann diese Regel hilfreich sein, da auch bei einigen Probanden noch leichte Anstiege in der Sauerstoffaufnahme nach Ausbelastung zu beobachten waren. Ein streng definiertes Plateau liegt demnach auch bei Erwachsenen nicht immer vor [53]. Wurden Probanden, bei denen graphisch eine Spitze in der Sauerstoffaufnahme sichtbar war und kein Plateau, erneut getestet, wurde als supramaximale Belastung am Ende der Belastung eine 5% höhere Steigung auf dem Laufband eingestellt. Trotz höherer Belastung in Watt wurden reproduzierbare Spitzenwerte der Sauerstoffaufnahme erreicht [53].

Der Untersucher muss zum Erkennen der Ausbelastung eine Kombination von objektiven und subjektiven Kriterien heranziehen. Die häufig verwendeten Kriterien sind peak RER >1 und gleichzeitig eine Herzfrequenz von >180/min beziehungsweise um 200/min zusammen mit subjektiven Zeichen von Erschöpfung wie Rötung des Gesichts, Schwitzen, Hyperpnoe und unstemem Gangbild (Laufband) oder unregelmäßigem Treten der Pedale (Fahrrad).

### **1.2.9 Belastungsphysiologie bei erwachsenen Herztransplantierten**

Zur Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach Herztransplantation hat sich die Spiroergometrie als eine geeignete Methode erwiesen [54-58]. Verglichen mit einem Normalkollektiv sind erwachsene Patienten nach Herztransplantation deutlich in ihrer physischen Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Ihre maximale Leistung betrug 38 % bis 60 % der Norm.

Bei Gesunden und Patienten mit Herzversagen hatte die Länge der Belastungsuntersuchung Einfluss auf die maximale Sauerstoffaufnahme [44]. Zu kurze oder zu lange Untersuchungszeiten führten zu einer verminderten maximalen Sauerstoffaufnahme. Gullestad et al untersuchten den Einfluß verschiedener Belastungsprotokolle bei Herztransplantierten während einer Spiroergometrie und fanden heraus, dass die maximale Belastung in Watt beim 1-Minuten-Protokoll (hier wird die Belastung jede Minute gesteigert) signifikant höher war als beim 3-Minuten-Protokoll [58]. Dies ist durch die insgesamt längere Dauer bis zum Erreichen der gleichen Belastungsstufe (drei Minuten gegenüber einer Minute) zu erklären, die allgemeine Erschöpfung oder muskuläre Erschöpfung trat somit bei einer niedrigeren Belastungsstufe ein. Die hypothetische Annahme, dass aufgrund der zirkulierenden Katecholamine eine längere Verweildauer in einer Belastungsstufe vorteilhaft sei, bestätigte sich nicht. Die maximale Sauerstoffaufnahme, die erreichte Herzfrequenz und der Blutdruck zeigten sich im Vergleich beider Belastungsprotokolle unbeeinflusst.

Die Herzfrequenzsteigerung während der Belastungsuntersuchung ist bei erwachsenen Herztransplantierten früh nach der Transplantation wegen der fehlenden direkten Katecholaminausschüttung durch autonome Nervenfasern am Herzen verzögert.

#### *1.2.9.1 Zeichen für eine Reinnervation des transplantierten Herzens*

Die Normalperson reagiert auf ein Belastungsprotokoll mit einem schnellen Herzfrequenzanstieg, welcher durch das Absenken des Parasympathikotonus und anschließend der gesteigerten Aktivierung des Sympathikus erreicht wird [59]. Die Aktivierung des autonomen Nervensystems kann durch eine Vielzahl von Stimuli beeinflusst werden. Diese kommen von verschiedenen Hirnregionen, von den Arbeitsmuskeln (Muskel-Herz-Reflex) vom Vorhof (Bainbridge-Reflex), von den Barorezeptoren im Aortenbogen und in den Sinus carotides.

Für all diese Reflexe sind intakte efferente Nervenbahnen Voraussetzung. Von den Paravertebralganglien des Sympathikus verlaufen die postganglionären Nervenfasern

periarteriell zum Herzen. Die parasympathischen präganglionären Nervenfasern verlaufen im Nervus vagus rechts und links entlang der Karotiden und der Jugularvenen, die Umschaltung auf das postganglionäre parasympathische Neuron erfolgt herznah oder sogar innerhalb des Herzens. Das gesunde Herz wird von antagonistischen sympathischen und parasympathischen Nervenfasern des autonomen Nervensystems direkt innerviert. Bei der Organentnahme müssen die Fasern durchschnitten werden und das Herz wird denerviert transplantiert. Ohne die autonome Regulation feuert der Sinusknoten bei Erwachsenen mit seiner intrinsischen gesteigerten Herzfrequenz von 90-100/min [60]. Katecholaminausschüttung erfolgt hauptsächlich aus der Nebenniere. Bei Belastung, bei Hypovolämie, Hypoxie oder Anämie tritt der chronotrope Effekt verzögert durch die im Blut zirkulierenden Katecholamine ein.

Bei manchen Herztransplantierten wurden neben der direkten Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere auch Hinweise auf eine partielle Reinnervation gefunden. Bengel et al untersuchten 29 erwachsene Patienten auf dem Fahrradergometer, nachdem sie in der Positronenemissionstomographie mit  $^{11}\text{C}$ - Hydroxyephedrin (welches von den Nervenfasern aufgenommen wird) reinnervierte Regionen bei 16 Patienten gefunden hatten. Insgesamt war das Herzfrequenz-Niveau in allen herztransplantierten Patienten höher als in der Kontrollgruppe und die maximale Leistung niedriger. Die reinnervierte Gruppe verglichen mit der denervierten Gruppe zeigte eine längere Belastungsdauer und eine höhere maximale Herzfrequenz. Insgesamt konnte ein funktioneller Vorteil bei einer sympathischen Reinnervation des Herzens festgestellt werden [54].

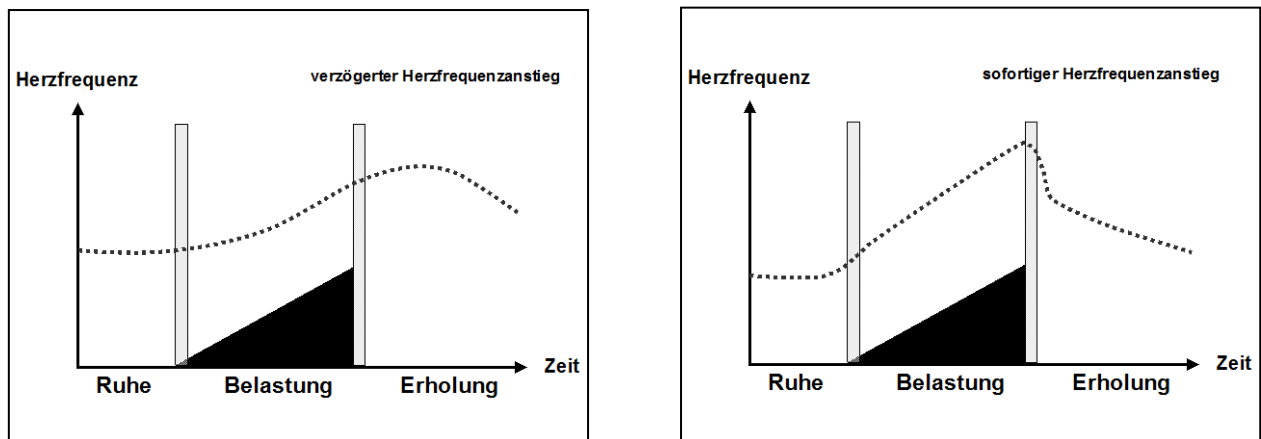
Die erhöhte maximale Herzfrequenz bei Patienten mit Reinnervation gegenüber Patienten ohne Hinweise auf Reinnervation wurde mehrfach beobachtet.

Bei den Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum Berlin konnten anhand der Herzfrequenzkurve, die während der Untersuchung aufgezeichnet wurde, bereits zwei Typen von Reaktionen auf Belastung bei Herztransplantierten beschrieben werden.

Patienten, deren Herzfrequenz erst deutlich nach Beginn der Belastung stieg und nach Ende der Belastung zeitlich verzögert leicht weiter stieg und erst im deutlichen Abstand vom Beginn der Erholungsphase (nach Absinken der Katecholaminkonzentration im Serum) wieder abfiel, wurden dem Herzfrequenzreaktionstyp 1 zugeordnet.

Patienten nach Herztransplantation, deren Herzfrequenz zeitgleich mit Beginn der Belastung anstieg und gleichzeitig mit dem Belastungsende auch wieder abfiel, wurden zum Herzfrequenzreaktionstyp 2 gezählt.

ABBILDUNG 2



Schematisch werden die drei Phasen einer Belastungsuntersuchung dargestellt: Ruhephase, Belastungsphase, Erholungsphase. Die Steigerung der Belastung wird mit einem ansteigenden Dreieck symbolisiert. Der Verlauf der Herzfrequenzkurve wird in einer gestrichelten Linie abgebildet. Besonders betrachtet wurden die Zeitintervalle in den ersten 30 Sekunden nach Beginn der Belastung und den 30 Sekunden nach Ende der Belastungsphase bzw. die ersten 30 Sekunden der Erholungsphase (diese sind durch zwei Balken symbolisiert).

Nach Herztransplantation wirken mehrere Faktoren auf die Leistungsfähigkeit und die Reaktionen des Körpers auf Belastung ein. Durch die kardiale Erkrankung, die zur Herztransplantation führte, sind herzkrankte Kinder oft nicht im gleichen Maße sportlich trainiert wie gleichaltrige Gesunde, sie sind deconditioniert. Das Alter bei Herztransplantation, die Denervation oder Reinnervation des transplantierten Herzens, die chronotrope Inkompetenz, Nebenerkrankungen und Medikamenteneinwirkungen auf die Skelettmuskulatur verändern ebenfalls die Leistungsfähigkeit eines Kindes oder Erwachsenen nach Herztransplantation. Eine standardisierte Methode wie die Belastungsuntersuchung kann die funktionelle physische Leistungsfähigkeit nicht-invasiv testen und ist damit eine geeignete Untersuchungsmethode.



### **1.3 Fragestellung**

Seit 1986 haben bis zum Zeitpunkt der Untersuchung im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) 154 Kinder thorakale Transplantate erhalten, davon 119 alleinige Herztransplantationen. Nach Transplantation verbleibt das Spenderherz zunächst in denervierter, autonomer Funktion; es fielen jedoch in den letzten Jahren sporadisch bei Routinenachuntersuchungen (Spiroergometrie) in unserer Institution zwei unterschiedliche Typen bei der Herzfrequenzreaktion auf steigende Belastung auf und könnten damit ein Hinweis auf kardiale Reinnervation sein. In unserer Studie sollen mittels belastungsphysiologischer Untersuchungen das Auftreten einer posttransplantären kardialen Reinnervation aufgezeigt, mittels geeigneter Untersuchungen näher betrachtet, und die Bedeutung für die körperliche Belastbarkeit herausgearbeitet werden.

#### **Haupt-Fragestellung**

Hat ein auf eine kardiale Reinnervation hinweisendes Herzfrequenzverhalten einen positiven Einfluss auf die Belastungsphysiologie und Belastungsmaxima von Kindern nach Herztransplantation?

#### **Neben-Fragestellungen**

- a) Mittels einer Querschnittsuntersuchung 2003/4 soll allgemein die Leistungsphysiologie sowie die Inzidenz verschiedener Herzfrequenz- Reaktionstypen angegeben werden.
  
- b) Unabhängig vom Zeitpunkt der Transplantation sollen die verschiedenen Herzfrequenz-Reaktionstypen hinsichtlich unterschiedlicher Parameter verglichen werden, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken, wie beispielsweise Vorerkrankung, Medikation, Lebensalter bei Transplantation etc.

## **2 METHODEN**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Zum Zeitpunkt der Untersuchung (Juli 2003–März 2004) wurden 77 Patienten von 119 herztransplantierten Kindern am Deutschen Herzzentrum nachbetreut, da bereits 42 verstorben waren. Von diesen 77 Patienten mussten 41 für diese Studie wegen Nicht-Erreichbarkeit, zu geringer Größe, Nebenerkrankungen, die eine Fahrraduntersuchung nicht zuließen, schlechtem Allgemeinzustand oder auch akuter Abstoßung ausgeschlossen werden. Ein zehnjähriges Mädchen konnte bei insgesamt gutem Allgemeinzustand schon bei der ersten Belastungsstufe von 20 Watt die Umdrehungszahl von 60/min nicht erreichen. Damit war diese Untersuchung nicht verwertbar. Einer der Patienten verweigerte das Aufsetzen einer Atemmaske, so dass wir keine respiratorischen Gase bestimmen konnten.

Somit konnten 34 Patienten mit einer Zeitdauer von 0,4 bis 16,3 Jahren nach Herztransplantation hinsichtlich ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit verglichen werden. Bei einem Patienten konnten ausschließlich kardiale Parameter bestimmt werden.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 35 Patienten, 19 Jungen bzw. jungen Männern und 16 Mädchen bzw. jungen Frauen zusammen. Das Alter betrug im Median 17,8 Jahre. Als Grundkrankheit wiesen 26 der 35 Personen eine dilatative Kardiomyopathie (2 davon eine familiäre Kardiomyopathie), 2 eine restriktive Kardiomyopathie, 3 eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, 2 palliativ nicht zu korrigierende Herzfehler, 1 eine Endomyokardfibroelastose und 1 einen Morbus Uhl auf. Die Transplantation erfolgte im Alter von im Median 11,4 Jahren, die Zeit nach Transplantation betrug im Median 8,2 Jahre.

11 Patienten wiesen eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention auf, ein Patient war zur Nierentransplantation gemeldet, eine Patientin war im September 2002 nierentransplantiert worden. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 23 der untersuchten Patienten behandelt, 12 Patienten erhielten Betablocker.

TABELLE 1

ALTERSVERTEILUNG BEI HERZTRANSPLANTATION UND BEI BELASTUNGSUNTERSUCHUNG SOWIE DIE VERTEILUNG DES ZEITABSTANDS ZUR HERZTRANSPLANTATION DES UNTERSUCHTEN PATIENTENKOLLEKTIVS

	<i>Median</i>	<i>Minimalwert</i>	<i>Maximalwert</i>	<i>1. Quartile</i>	<i>3. Quartile</i>
Alter bei HTX in Jahren	11,4	0,3 (= 113 Tage)	16,4	8,2	12,8
Zeit nach HTX in Jahren	8,2	0,4 (= 134 Tage)	16,3	4,0	11,2
Alter bei CPX in Jahren	17,8	11	27	14,9	19,5

**HTX: Herztransplantation, CPX: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung**

TABELLE 2

EINZELAUFFÜHRUNG DER IM KINDESALTER HERZTRANSPLANTierten PATIENTEN, ALTER BEI HERZTRANSPLANTATION UND BELASTUNGSUNTERSUCHUNG, MABE UND IMMUNSUPPRESSIVE MEDIKATION

<i>Patient</i>	<i>Alter bei HTX in Jahren</i>	<i>Alter bei CPX in Jahren</i>	<i>Gewicht in kg</i>	<i>Größe in cm</i>	<i>Immun- suppressiva</i>
<b>1</b>	11,4	18,2	68	170	C,M
<b>2</b>	14,3	15,8	60	178	C,M,P
<b>3</b>	9,0	19,5	63	180	C,A
<b>4</b>	12,2	14,8	48	172	C,M,P
<b>5</b>	16,4	24,6	40	155	C,P
<b>6</b>	12,8	17,5	71	179	C,A
<b>7</b>	14,3	14,7	32	132	C,A
<b>8</b>	11,8	12,4	47	164	C,A,P
<b>9</b>	14,4	15,7	46	154	C,M
<b>10</b>	10,9	15,1	55	164	C,A

<i>Patient</i>	<i>Alter bei TX in Jahren</i>	<i>Alter bei CPX in Jahren</i>	<i>Gewicht in kg</i>	<i>Größe in cm</i>	<i>Immunsuppressiva</i>
<b>11</b>	8,8	21,9	60	168	C,M,P
<b>12</b>	13,8	14,9	60	176	C,A,P
<b>13</b>	13,4	19,0	59	151	C,M
<b>14</b>	16,0	24,9	44	170	T,M,P,(R)
<b>15</b>	5,9	17,9	97	174	C,M
<b>16</b>	1,0	12,2	34	146	C,M,P
<b>17</b>	1,1	13,3	32	151	C,A
<b>18</b>	10,6	18,5	60	168	C,M,P
<b>19</b>	12,3	14,3	55	166	T,M,P
<b>20</b>	5,9	17,8	61	175	C,A
<b>21</b>	15,7	19,5	62	173	C,M,P
<b>22</b>	12,8	19,5	88	190	C,A
<b>23</b>	11,2	23,8	52	170	C,A
<b>24</b>	16,0	27,2	55	164	C,A
<b>25</b>	9,4	17,1	57	179	T,A
<b>26</b>	5,4	15,5	46	159	C,A
<b>27</b>	7,7	15,0	55	167	C,A
<b>28</b>	4,6	20,0	52	172	C,A
<b>29</b>	1,3	12,5	41	155	T,M,P
<b>30</b>	0,3	11,1	26	129	C,P
<b>31</b>	13,9	22,1	63	188	C,P
<b>32</b>	15,2	27,6	68	174	C,A,P
<b>33</b>	12,2	14,3	60	175	C,M,P
<b>34</b>	10,0	19,9	51	147	C,A,P

**HTX :Herztransplantation, CPX :kardiopulmonale Belastungsuntersuchung,  
C :Cyclosporin, A :Azathioprin, P :Prednison, R :Rapamycin, T:Tacrolimus,  
M :Mycophenolatmofetil**

### **2.1.1 Einteilung des Patientenkollektivs in Herzfrequenzreaktionstypen**

Die im Kindesalter herztransplantierten Patienten wurden anhand ihrer Herzfrequenzreaktionskurve in zwei Gruppen eingeteilt.

Früh nach Herztransplantation ist die Herzfrequenzreaktion des denervierten Herzens verzögert und hauptsächlich durch das Niveau der im Blut zirkulierenden Katecholamine bestimmt. Veränderungen im Plasma-Noradrenalin zeigen sich erst 30-210 Sekunden nach dem Beginn der Belastung [61].

Deswegen wurden die ersten 30 Sekunden als Beobachtungszeitraum für den Anstieg der Herzfrequenz, welcher demnach höchstwahrscheinlich nicht durch den Anstieg der Katecholamine im Blut erklärbar ist, gewählt.

Die Gesamtkurve wurde gleichzeitig mit der Herzfrequenzänderung während der ersten 30 Sekunden der Belastung sowie während der ersten 30 Sekunden der Erholungsphase beurteilt. War die Herzfrequenzsteigerung in den ersten 30 Sekunden größer als fünf Schläge/min und die Herzfrequenzabnahme zu Beginn der Erholung größer als fünf Schläge/min konnte die Untersuchung dem Typ 2, also eindeutig dem Typ mit sofortigem Herzfrequenzreaktionstyp zugeordnet werden. Dem Typ 1 wurden die Patienten hinzugezählt, deren Herzfrequenzänderung weniger als fünf Schläge/min während der ersten 30 Sekunden der Belastung anstieg und zu Beginn der Erholung während der 30 Sekunden nach Ende der Belastung entweder eine weiter steigende Herzfrequenz anzeigten oder deren Herzfrequenz weniger als fünf Schläge/min absank. Gab es kleine Abweichungen oder bei Betrachtung beider Intervalle Herzfrequenzänderungen, die nicht eindeutig einem Typ zugeordnet werden konnten, dann wurde die Gesamtkurve beurteilt (dies war bei fünf Patienten erforderlich).

Beim Herzfrequenzreaktionstyp 1 steigt die Herzfrequenzkurve zeitlich deutlich nach Beginn der Belastung an, nach Ende der Belastung kann noch ein weiterer Anstieg verzeichnet werden. Die erneute Absenkung der Herzfrequenz auf die Werte des Ruhepulses tritt ebenfalls deutlich zeitversetzt ein. Die Herzfrequenzkurve des Herzfrequenztyps 2 zeigt einen ungefähr parallelen Anstieg der Herzfrequenz zur Belastungssteigerung an und nach Ende der Belastung lässt sich ein sofortiges Abfallen der Herzfrequenz zeigen. Der Ruhepuls wird nach relativ kurzer Zeit wieder erreicht (Abbildung siehe Einleitung).

ABBILDUNG 3  
HERZTRANSPLANTIERTER PATIENT WÄHREND DER SPIROERGOMETRIE



## 2.2 Spiroergometrie

Die Untersuchungen fanden im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz für Herztransplantierte oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes statt. Bei behandlungsbedürftiger klinischer Verschlechterung wie bei akuter Abstoßungsreaktion, bevorstehender Retransplantation oder Infektionserkrankungen, die das Allgemeinbefinden deutlich reduzierten, wurde die Spiroergometrie nicht durchgeführt.

Alle Patienten und ihre Eltern wurden über die Studie informiert und gaben ihr Einverständnis.

Die Spiroergometrie wurde in sitzender Position auf dem Fahrradergometer Oxycon Champion der Firma Jäger nach dem Prinzip der indirekten Kalorimetrie durchgeführt. Integriert waren ein Sauerstoff-Analysator, der auf dem paramagnetischen Prinzip beruht, ein Kohlendioxid-Analysator, der mittels Infrarotabsorption misst, ein Volumensensor (TripleV-Sensor) und ein Pulsoxymeter. Während Ruhe-, Belastungs- und nachfolgender Erholungsphase erfolgte die kontinuierliche Aufzeichnung des EKG über die Brustwandableitungen (Megacart, Siemens, Deutschland) und die Überwachung der Herzfrequenz. Der Blutdruck (Methode nach Riva-Rocci) und die Frequenz wurden jede Minute und damit nach jeder Belastungsstufe gemessen.

### 2.2.1 Jones- Protokoll für das Fahrradergometer

Die Belastung begann bei 20 Watt, dann folgte eine minütliche Steigerung um 16 Watt bis zum Abbruch bei maximaler Ausbelastung des Patienten. Es schloss sich eine Erholungsphase von einigen Minuten an, bis die hämodynamischen und respiratorischen Parameter wieder im Ruhebereich lagen [62].

### 2.2.2 Sollwerte

Sollwerte der maximalen Leistung wurden den Normwerten für Kinder entnommen, die Wessel et al beschrieben haben: 3,4 W/kg Körpergewicht [63].

### 2.2.3 Messwerte

Gemessen wurden Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck, Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen, Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidproduktion während das EKG aufgezeichnet wurde.

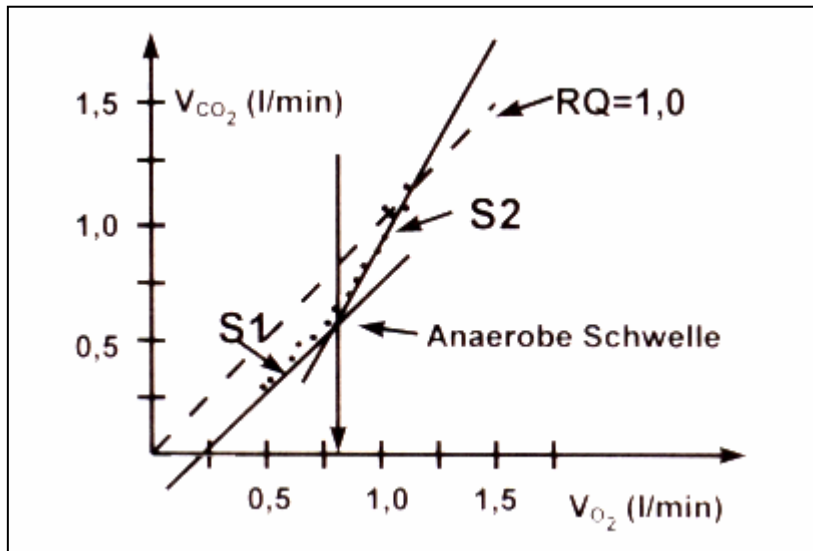
Zu den abgeleiteten Parametern gehören die anaerobe Schwelle, der Totraumanteil am Atemzugvolumen, die alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz, das Atemäquivalent für Sauerstoff ( $O_2$ ) und Kohlendioxid ( $CO_2$ ) sowie Slope und Sauerstoffpuls.

Die ventilatorische anaerobe Schwelle wurde durch verschiedene Messungen bestimmt:

- wenn sich die Geraden schnitten, die sich durch die Punkte legen lassen, die  $VCO_2$  als Funktion von  $VO_2$  zeigen. Dabei ergab sich ein Slope, der während des aeroben Stoffwechsels leicht unter 1 ( $S_1$ ) und nach der Änderung in den anaeroben Metabolismus leicht über 1 ( $S_2$ ) liegt. Der steilere  $S_2$  reflektiert das zusätzliche  $CO_2$ , welches durch die Pufferung von Laktat mit  $HCO_3^-$  (Hydrogencarbonat) entsteht. Diese Berechnung wird V-Slope-Methode genannt [64].
- wenn sich die Steigung des respiratorischen Quotient RQ änderte und ein steilerer Anstieg zu beobachten war,
- wenn die Kurve des Atemäquivalents für Sauerstoff  $EQ O_2$ , aufgetragen gegen die Zeit, zu steigen begann und die des Atemäquivalents für Kohlendioxid  $EQ CO_2$  konstant blieb oder abfiel.

- wenn die gegen die Zeit aufgetragene Kurve des endexpiratorischen Sauerstoff-Partialdrucks  $P_{et} O_2$  zunahm ohne Abfall des endexpiratorischen Kohlendioxid-Partialdrucks  $P_{et} CO_2$ .

ABBILDUNG 4



#### Berechnung der Anaeroben Schwelle mittels V-Slope Methode [65]

- (gestrichelte Linie) Verlauf, wenn  $RQ = 1,0$ , aerobe Energiegewinnung
- ..... (gemessene Punkte)  $V_{CO_2}$  als Funktion von  $V_{O_2}$
- S1: Steigung 1 (frühe Belastung),
- S2: Steigung 2 (spätere Belastung),
- Kreuzungspunkt S1/S2: Anaerobe Schwelle (AT)

### 2.2.4 Berechnung der Spirometrie-Werte

Volumen sowie Kohlendioxid ( $CO_2$ )- und Sauerstoff ( $O_2$ )-Konzentrationen werden im Intervall von fünf Millisekunden gemessen. Für die Konzentration werden acht Messwerte gemittelt und für das Volumen werden acht Messwerte addiert. Die Konzentrationen werden dann im Abstand von vierzig Millisekunden mit dem entsprechenden Volumen multipliziert und verzögerungs- und phasenkorrigiert.

### 2.3 Statistische Analyse

Da die Probanden nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben angewendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde bei dichotomen, nicht ordinalen Fragestellungen herangezogen (um den Einfluss von einzelnen



Medikamenten, von Nebenerkrankungen und des Geschlechts zu bestimmen). Für die Medikation mit Betablockern wurde eine Kreuztabelle erstellt.

Die multivariate Analyse für das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation und die Zeit nach Transplantation erfolgte mit der logistischen Regression. Ein 95%iges Konfidenzintervall wurde für die Odds Ratio berechnet.

Als signifikant wurden Ergebnisse bezeichnet, wenn  $p < 0.05$  war.

Die statistische Analyse wurde mit dem SPSS-Programm für Windows Version 11.0 durchgeführt (Hersteller: SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

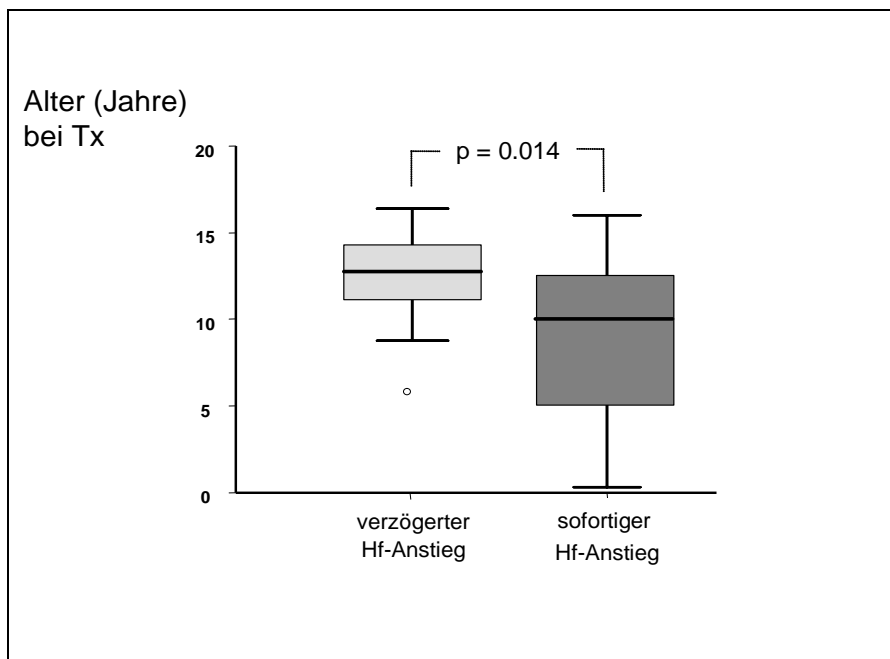
### 3 ERGEBNISSE

Nach der Einteilung in die vorher beschriebenen Herzfrequenzreaktionstypen konnten 19 Patienten (= 56 %) von 34 Patienten mit sofortigem Herzfrequenzanstieg bei Belastungsbeginn dem Herzfrequenzreaktionstyp 2 zugeordnet werden, 15 Patienten fielen der Herzfrequenzreaktionstyp 1-Gruppe mit verzögerter Herzfrequenzreaktion zu.

Vergleicht man das Alter der Patienten bei Transplantation hinsichtlich der Herzfrequenzreaktion, so tritt der verzögerte Herzfrequenzreaktionstyp bei den Patienten auf, die 5,9 Jahre bis 16,4 Jahre alt waren. Die Entwicklung des Herzfrequenztyps mit sofortigem Anstieg der Herzfrequenz bei Belastung ist bei Kindern zu beobachten, die bei Transplantation 0,3 Jahre bis 16 Jahre alt waren. Daraus ergibt sich, dass alle Patienten, die vor dem Alter von 5,9 Jahren transplantiert wurden, den sofortigen Herzfrequenzanstieg auf Belastung aufwiesen.

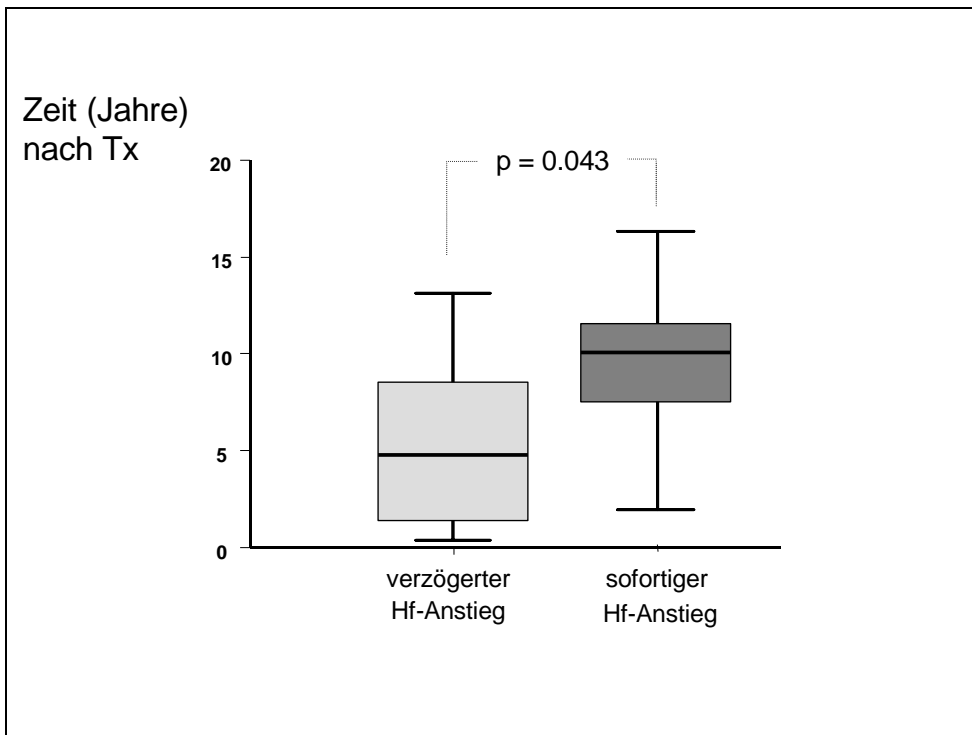
Bei der Gruppe des Herzfrequenzreaktionstyps 1 (= verzögert) zeigt sich ein Zeitraum nach Transplantation von 0,4 Jahren bis 13,1 Jahren, bei der Gruppe des Herzfrequenzreaktionstyps 2 (= schnell) erstreckt sich der Zeitraum von 2,0 Jahren bis 16,3 Jahren.

ABBILDUNG 5



Im Boxplot ist das Alter der Patienten in der jeweiligen Einteilung nach Herzfrequenzreaktionstyp dargestellt. Bei Patienten, die im Säuglings- oder Kleinkindalter transplantiert wurden, zeigt sich eine ausschließliche Zuordnung zum Herzfrequenzreaktionstyp mit sofortigem Herzfrequenz (Hf)- Anstieg. Median und Quartile sind im Kasten dargestellt. Die Gesamtspanne der Altersverteilung wird mit den Endlinien des Boxplots („whiskers“) angegeben. Die Signifikanz stellt sich mit  $p = 0,014$  dar. (Tx: Herztransplantation, Hf: Herzfrequenz)

ABBILDUNG 6



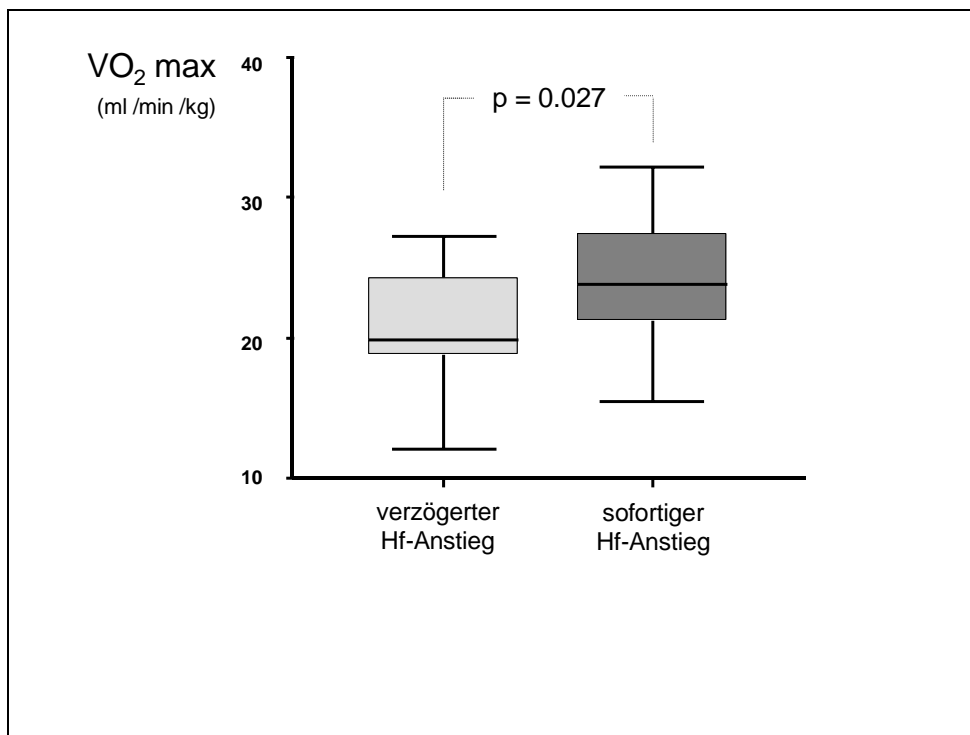
Im Boxplot ist die Zeit, die seit der Herztransplantation der Patienten vergangen ist, in der jeweiligen Einteilung nach Herzfrequenzreaktionstyp dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,043$ . Je länger die Zeitspanne nach Herztransplantation ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten dem Herzfrequenztyp mit sofortigem Herzfrequenz- (Hf-) Anstieg zuzuordnen sind. Median und Quartilen sind im Kasten („box“) dargestellt. Die Gesamtspanne der Zeit nach Herztransplantation wird mit den Endlinien des Boxplots („whiskers“= Schnurhaare) angegeben.

Tx: Herztransplantation, Hf: Herzfrequenz

TABELLE 3: IN DER LOGISTISCHEN REGRESSION BESTEHT NUR EINE GERINGE KORRELATION ZWISCHEN DEM ALTER BEI TRANSPLANTATION UND DER ZEIT NACH TRANSPLANTATION. DIE ODDS-RATIO GIBT HIER DIE ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM ALTER BZW. DER ZEIT NACH TRANSPLANTATION UND DEM HERZFREQUENZREAKTIONSTYP 2 AN. PRO LEBENSJAHR STEIGT DIE WAHRSCHEINLICHKEIT DEM HERZFREQUENZREAKTIONSTYP 2 ZUGEORDNET ZU WERDEN UM 1,23 AN, PRO VERGANGENEM JAHR NACH HERZTRANSPLANTATION STEIGT DIE WAHRSCHEINLICHKEIT DEM HERZFREQUENZREAKTIONSTYP ZUGEORDNET ZU WERDEN UM 1,26 AN.

	Odds ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter bei Transplantation	1,23	(1,01 - 1,49)	0,031
Zeit nach Transplantation	1,26	(1,01 - 1,49)	0,017

ABBILDUNG 7



Im Boxplot ist die maximale Sauerstoffaufnahme in der Belastungsuntersuchung in der jeweiligen Einteilung nach Herzfrequenzreaktionstyp dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,027$ . Patienten, die dem Herzfrequenztyp mit sofortigem Herzfrequenz- (Hf-) Anstieg zuzuordnen sind, wiesen eine höhere Sauerstoffaufnahme auf. Median und Quartilen sind im Kasten (box) dargestellt. Die Gesamtspanne der Sauerstoffaufnahme Werte in ml/min/kg wird mit den Endlinien des Boxplots („whiskers“) angegeben. VO<sub>2</sub> max: maximale Sauerstoffaufnahme, Hf: Herzfrequenz

Die maximale Sauerstoffaufnahme unterschied sich signifikant in beiden Gruppen ( $p = 0,027$ ). In der Gruppe der 15 Patienten mit verzögertem Herzfrequenzanstieg wurden 20,0 ml/kg/min (Quartile: 18,9/24,4) gegenüber 24,0 ml/kg/min (Quartile 21,4/ 27,6) bei den 19 Patienten mit sofortigem Herzfrequenzanstieg gemessen.

Die Patientengruppe mit der schnellen Herzfrequenzantwort erreichte eine höhere Herzfrequenz bei maximaler Belastung als die Gruppe mit der verzögerten Herzfrequenzantwort: 142/min (Quartile: 128/min / 147/min) versus 121/min (Quartile 102/min / 131/min), ( $p= 0.01$ ). Der durch die Einteilung in die verschiedenen Gruppen nach dem Anstieg der Herzfrequenz in den ersten 30 Sekunden bereits vorhersehbare Unterschied im Gesamtherzfrequenzanstieg (Herzfrequenzreserve) stellte sich folgendermaßen dar: In der Gruppe mit der verzögerten Herzfrequenzreaktion stieg die Herzfrequenz um 27/min (Quartile: 20/34/min) und in der Gruppe mit der sofortigen Herzfrequenzreaktion um 48/min (Quartile: 37/56/min), bezeichnet wird dies als Herzfrequenzreserve.

Die Ventilation zur Abatmung von Kohlendioxid (VE/VCO<sub>2</sub>) an der anaeroben Schwelle, die jedoch nur bei 26 Patienten sicher bestimmt werden konnte, betrug im Median 25 ml/kg/min bei der Herzfrequenzreaktionstyp 1-Gruppe und 27 ml/kg/min bei der Herzfrequenzreaktionstyp 2-Gruppe (p=0.020).

Keine statistische Signifikanz im Vergleich der Herzfrequenzreaktionstypen wurde bei folgenden Parametern gefunden: Körpergewicht, Größe und Body Mass Index, Geschlecht, Medikation (unter anderem Betablocker) oder Nebenerkrankungen. Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede konnten für Sauerstoffaufnahme in Ruhe, VE/VCO<sub>2</sub> in Ruhe, PetCO<sub>2</sub>, Slope, Ventilation (VE), Herzfrequenz in Ruhe, transkutane Sauerstoffsättigung und Atemfrequenz gefunden werden.

Weil während der Medikation mit Betablockern Veränderungen der Herzfrequenz zu erwarten sind, testeten wir diesen Einfluss gesondert. Bei den herztransplantierten Patienten konnten wir bei der maximal erreichbaren Herzfrequenz einen knapp signifikanten Wert für die Einnahme von Betablockern feststellen. Es ergaben sich niedrigere Werte in Schlägen/min bei den Patienten, die Betablocker einnahmen. Wir konnten keinen Einfluss auf die Einteilung in die Herzfrequenzreaktionstypen feststellen. Ebenso wurde die Herzfrequenz in Ruhe sowie die Herzfrequenzreserve nicht signifikant durch eine Betablockereinnahme verändert.

Tabelle 4:

SIGNIFIKANZ DER EINNAHME VON BETABLOCKERN AUF DIE HERZFREQUENZ UND DIE EINTEILUNG IN HERZFREQUENZREAKTIONSTYPEN

	<i>Herzfrequenz in Ruhe</i>	<i>Herzfrequenz bei Wmax</i>	<i>Herzfrequenz- reserve</i>	<i>Herzfrequenz- reaktionstyp</i>
Betablocker ja/nein	p = 0,403 (ns)	<b>p = 0,048</b>	p = 0,217 (ns)	p = 0,467 (ns)

TABELLE 5:

KREUZTABELLE ZUR DARSTELLUNG DER VERTEILUNG DER PATIENTEN IN DEN HERZFREQUENZREAKTIONSGRUPPEN JE NACH EINNAHME VON BETABLOCKERN

		<i>Herzfrequenzreaktionstyp</i>		<i>Total</i>	
		<i>1</i> <i>(verzögerter Hf- Anstieg)</i>	<i>2</i> <i>(sofortiger Hf- Anstieg)</i>		
<b>Betablocker</b>	<b>nein</b>	Anzahl der Patienten ohne Betablocker	11	11	22
		% der Patienten ohne Betablocker	50 %	50 %	100 %
		% der Patienten innerhalb des HF-Typs	73,3 %	57,9 %	64,7 %
<b>Betablocker</b>	<b>Ja</b>	Anzahl der Patienten mit Betablocker	4	8	12
		% der Patienten mit Betablocker	33,3 %	66,7 %	100 %
		% der Patienten innerhalb des HF-Typs	26,7 %	42,1 %	35,3 %
<b>Gesamt</b>		Anzahl der Patienten	15	19	34
		% der Patienten	44,1 %	55,9 %	100 %
		% der Patienten innerhalb des HF-Typs	100 %	100 %	100 %

TABELLE 6

VERGLEICH DER SPIROERGOMETRIE-DATEN VON PATIENTEN MIT VERZÖGERTEM HERZFREQUENZANSTIEG UND SOFORTIGEM HERZFREQUENZANSTIEG UND IHRE SIGNIFIKANZ.

SOWOHL DIE HERZFREQUENZRESERVE ALS AUCH DIE HERZFREQUENZ BEI MAXIMALER BELASTUNG SIND SIGNIFIKANT HÖHER BEI DEM HERZFREQUENZTYP MIT SOFORTIGEM HERZFREQUENZANSTIEG ALS BEI DEM HERZFREQUENZREAKTIONSTYP MIT VERZÖGERTEM HERZFREQUENZANSTIEG

	<i>verzögerter Herzfrequenz- anstieg (n =15)</i>	<i>sofortiger Herzfrequenzanstieg (n=19)</i>	
	<b>median (1./3. Quartile)</b>	<b>median (1./3. Quartile)</b>	<b>p</b>
<u><i>Maximalparameter</i></u>			
maximale Leistung [W/kg]	1,67 (1,5/1,9)	1,83 (1,6/2,1)	ns
Leistung [% der Norm]	49 (45/55)	54 (47/61)	ns
VO <sub>2</sub> peak/max [ml/kg/min]	20,0 (18,9/24,4)	24,0 (21,4/27,6)	0,027
<u><i>Herzfrequenz und Blutdruck</i></u>			
Hf in Ruhe [Schläge/min]	84 (80/97)	95 (85/100)	ns
Hf bei Wmax [Schläge/min]	121 (102/131)	142 (128/147)	0,001
Hf-Reserve [Schläge/min]	27 (20/34)	48 (37/56)	0.01
RR rest Systole [mmHg]	105 (95/121)	120 (107/130)	0.043
RR rest Diastole [mmHg]	70 (67/80)	80 (70/90)	ns
RR max Systole [mmHg]	131 (117/147)	145 (140/175)	0.064
RR max Diastole [mmHg]	70 (62/83)	78 (69/86)	ns
tcO <sub>2</sub> Sättigung in Ruhe [%]	98 (97,5/98,5)	98 (97/98)	ns
tcO <sub>2</sub> Sättigung max [%]	98 (97/98)	97 (97/98)	ns
<u><i>Atmung und Gasaustausch</i></u>			
RQ in Ruhe	0,92 (0,87/0,96)	0,94 (0,90/1,01)	ns
RQ max	1,20 (1,16/1,26)	1,27 (1,22/1,34)	ns
Slope (VE/ 1 l VCO <sub>2</sub> )	28 (27/30)	29 (26/31)	ns
V'E max [ml/kg/min]	44 (37/60)	52 (40/62)	ns
VO <sub>2</sub> in Ruhe [ml]	250 (123/288)	270 (235/315)	ns
RF in Ruhe [Atemzüge/min]	19 (14,5/21,0)	19 (16,5/23,5)	ns
RF max [Atemzüge/min]	38 (33/44)	36 (29/43)	ns
RF-Anstieg [Atemzüge/min]	19 (14/30)	18 (12/22)	ns

W: Watt, kg: Kilogramm, ml: Milliliter, min: Minute, peak: höchster gemessener Wert, max: maximal gemessener Wert, Hf: Herzfrequenz, RR rest: Blutdruck in Ruhe, RR max: Blutdruck bei maximaler Belastung, tcO<sub>2</sub> transkutan gemessene Sauerstoffsättigung, RQ: respiratorischer Quotient, VE: Ventilation, RF Atemfrequenz, Hf-Reserve: Herzfrequenzänderung von Ruhe zu maximaler Belastung, RF-Anstieg: Atemfrequenzänderung von Ruhe zu maximaler Belastung

TABELLE 7

SIGNIFIKANZ DER PATIENTENMAßE UND DES ALTERS SOWIE DER ZEIT NACH HERZTRANSPLANTATION.

ES ZEIGT SICH EIN SIGNIFIKANTER UNTERSCHIED IM VERGLEICH DER HERZFREQUENZREAKTIONSTYPEN; JÜNGERES ALTER BEI HERZTRANSPLANTATION UND GRÖßERER ZEITABSTAND ZUR HERZTRANSPLANTATION BEGÜNSTIGEN DEN HERZFREQUENZREAKTIONSTYP MIT SOFORTIGEM HERZFREQUENZANSTIEG.

	<i>verzögerter Herzfrequenz- anstieg (n= 15)</i>	<i>sofortiger Herzfrequenzanstieg (n=19)</i>	
	Median	Median	p
Gewicht (kg)	59	55	ns
Größe (cm)	170	169	ns
Alter bei CPX (Jahre)	17,5	18,0	ns
Alter bei HTx (Jahre)	12,8	10,3	0.043
Zeit seit HTx	4,8	10,1	0.014

kg: Kilogramm, cm: Zentimeter, CPX: kardiopulmonale Belastungsuntersuchung, HTx: Herztransplantation



## 4 DISKUSSION

In dieser Studie wurde mit Hilfe der Spiroergometrie das Herzfrequenzverhalten von Patienten untersucht, die im Kindesalter transplantiert wurden. Dabei stand in besonderem Interesse, ob eine Reinnervation durch Fasern des autonomen Nervensystems erfolgt und welche Faktoren einen positiven Einfluss darauf haben. Daneben wurde untersucht, ob diese Reinnervation mit einer besseren körperlichen Belastbarkeit korreliert.

Die Hypothese der Reinnervation des transplantierten Herzens beruht auf der Annahme, dass bei der Transplantation ein denerviertes Organ in den Empfänger eingebracht wird, in dem seinerseits durchtrennte freie Nervenenden vorliegen. Die Reinnervation erfolgt vom proximalen Ende aus, also entlang der Gefäße des Empfängers und beginnt im basalen Anteil des Myokards [66]. Von Studien an peripheren Nerven kann man ableiten, dass im denervierten Zielgewebe Neurotrophine ausgeschüttet werden, die dieses Nervenwachstum beeinflussen [67].

In der Standardtechnik von Lower und Shumway, auf der die Herztransplantationstechnik im Deutschen Herzzentrum Berlin beruht, wird das Empfängerherz auf Höhe des atrioventrikulären Übergangs abgetrennt. Normalerweise enden parasympathische Fasern im Vorhof, die sympathischen Fasern führen zur Hälfte weiter bis in den Ventrikel. Wenn aufgrund dieser Technik nur im geringen Ausmaß parasympathische Fasern durchtrennt wurden, findet sich vorwiegend eine sympathische Reinnervation [68].

Hingegen bei der bikavalen Technik, die in manchen Zentren vermehrt durchgeführt wird, werden sowohl die sympathischen als auch die parasympathischen Fasern vollständig durchgeschnitten. Hier kann die Nervenregeneration ansetzen und die Wahrscheinlichkeit, dass auch neue parasympathische Fasern entstehen, ist wesentlich höher als bei der Technik nach Lower und Shumway. Da die bikavale Technik in unserer Untersuchungspopulation nicht durchgeführt wurde, gingen wir von einer vorwiegend sympathischen Reinnervation aus.

Klinisch ist der Einfluss der parasympathischen Fasern eher am Ruhepuls und in der Erholungsphase abzulesen [69]. Dass keine signifikante parasympathische Innervation in unserer Studienpopulation vorhanden war, wird durch den erhöhten Ruhepuls unserer Untersuchungspersonen gegenüber Gesunden (trotz einiger Patienten mit Betablockertherapie) und dem fehlenden signifikanten Unterschied in beiden Herzfrequenzreaktionsgruppen unterstützt (1.-3. Quartile: 80/97 Schläge/min, Median 84 Schläge/min und 1.-3. Quartile: 85/100 Schläge/min, Median 95 Schläge/min).

## **4.1 Reinnervation und Herzfrequenzanstieg bei Belastungsbeginn**

Eine mögliche Reinnervation des transplantierten Herzens wurde in Einzelfällen bei folgenden klinischen Beobachtungen angenommen: Brustschmerz bei Ischämie, vasovagale Synkope, respiratorische Sinusarrhythmie und übereinstimmendes Schlagen von Empfänger- und Spendervorhof [70-74].

Bei Belastungsuntersuchungen fielen in unserer Klinik Unterschiede in der Herzfrequenzverlaufskurve bei Patienten nach Herztransplantation auf.

Bei 19 von 34 Patienten (56 %) unserer Studienpopulation wurde ein sofortiger Herzfrequenzanstieg bei Belastungsbeginn beobachtet. Diesen Verlauf der Herzfrequenz während der Belastung schrieben wir einer partiellen Reinnervation zu.

Andere möglicherweise für den Herzfrequenzanstieg verantwortliche Theorien seien hier besprochen:

### **4.1.1 Katecholamin-Hypersensitivität des Transplantats**

Zwar ist auch eine zunehmende Hypersensitivität des transplantierten Herzens gegenüber zirkulierendem Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark bekannt, die zu einem intrinsischen chronotropen Mechanismus führen kann, aber sie verursacht nur ein höheres Herzfrequenzmaximum und nicht einen schnelleren Frequenzanstieg; denn es ist eine humoral vermittelte Wirkung [75-77].

Dabei ist in diesem Zusammenhang auch unwesentlich, ob diese erhöhte Katecholaminsensitivität auf einer veränderten  $\beta$ -Rezeptorenexpression oder auf einem Verlust der präsynaptischen Wiederaufnahmekapazität beruht [78-80].

### **4.1.2 Sinusknotenaktivierung durch atriale Dehnung (Bainbridge-Reflex)**

Eine Tachykardie kann durch den atrialen Bainbridge-Reflex ausgelöst sein. Dieser zeigt sich besonders bei milder zentraler Hypervolämie und optimiert die kardiovaskulären Reflexe [81]. Die Sinusknotenaktivierung wird durch mechanisches Dehnen der Vorhofwand ausgelöst, welches als eine Folge der gesteigerten Vorlast und auch des gesteigerten Pulmonalgefäßdruckes bei abnehmender ventrikulärer Compliance angenommen wird.

Dass durch diesen Reflex zwei Gruppen entstehen, die zeitversetzt voneinander auf den Belastungsbeginn reagieren, ist unwahrscheinlich. Die Dehnung der Vorhofwand muss in beiden Gruppen ungefähr gleich gewesen sein.

### **4.1.3 Überleitung vom Empfänger- zum Spendervorhof**

Nach der Standardtechnik von Lower und Shumway, die weiterhin mit Modifikationen im Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt wird, werden der Empfänger- und der Spendervorhof aneinandergenäht.

In einigen Fallberichten wird die Möglichkeit einer Überleitung zwischen den beiden Vorhöfen trotz der Narben beschrieben [82, 83]. Im Falle dieser Überleitung kommt es oft, insbesondere jedoch bei Erwachsenen, zu Vorhofrhythmusstörungen.

Auch hier kann es zur Änderung des Herzfrequenzverhaltens und somit zu einem schnelleren Herzfrequenzanstieg kommen. Bei der Betrachtung von Langzeitelektrokardiogrammen und der Auswertung der Herzfrequenzvariabilität konnten durch Sanatani et al bei 76 % der pädiatrischen Herztransplantierten sowohl die Herzfrequenz des Spendervorhofs als auch die Frequenz des Empfängervorhofs abgeleitet werden [84]. Hinweise auf eine direkte Überleitung über die atriale Naht fanden sich in dieser Studie und auch bei erwachsenen herztransplantierten Männern nicht [85]. Holt et al konnten nur bei einem von zwölf Patienten gleichzeitig einen höheren Anstieg der Empfängervorhofherzfrequenzrate bei maximaler Belastung im Vergleich mit der Spendervorhofherzfrequenzrate nachweisen [86]. Selten kann demnach ein Überleitungsphänomen auftreten. Als Erklärungsmodell für einen reproduzierbaren sofortigen Herzfrequenzanstieg bei mehreren Herztransplantierten reicht es nicht aus.

## **4.2 Methoden zum Nachweis der Reinnervation**

Neben der Belastungsuntersuchung ist die Herzfrequenzvariabilität ebenfalls eine nicht-invasive Methode, mit der funktionelle Reinnervation nachgewiesen und diskutiert wird. Beckers et al beobachteten ein Kollektiv erwachsener Herztransplantierte und teilten drei unterschiedliche Gruppen hinsichtlich des Spektrums der Herzfrequenzvariabilität ein [87]. Dabei fanden sie nur bei 7,4 % der Patienten Anzeichen einer Reinnervation des Sinusknotens und eine Änderung des Herzfrequenzverhaltens bei weiteren 35,2 % (und damit Veränderungen, die als partielle Reinnervation angesehen werden können).

Einen direkten Nachweis einer Sinusknotenreinnervation können wir mit unserer Studie nicht erbringen, da keine invasiven Methoden angewendet wurden. Da wir eher von einer progressiven schrittweisen Reinnervation ausgehen, kann erst ab einer klinisch sichtbaren Veränderung im Sinne einer veränderten Herzfrequenzreaktion von einer funktionellen Reinnervation gesprochen

werden. Aus ethischen Gründen wollten wir die Patienten mit einer nicht- invasiven Methode untersuchen, die auch als Routine-Verlaufsuntersuchung für Herztransplantierte anerkannt ist.

Bei Erwachsenen wurden neben den Belastungsuntersuchungen und der Herzfrequenzvariabilität mehrere invasive Methoden zum Nachweis einer Reinnervation durchgeführt; bei Kindern sind invasive Untersuchungen aus ethischen Gründen bisher nicht erfolgt.

Angewendet wurden Noradrenalinmessungen im Koronarsinus und Herzfrequenzaufzeichnung nach intrakoronarer Injektion von Tyramin (einem indirekten Sympathomimetikum, das Noradrenalin vermehrt freisetzt und schnell durch Monoaminoxidasen abgebaut wird), intravenöse Infusion von radiomarkiertem Noradrenalin mit Koronarsinuskatheterisierung, histologische Untersuchungen von Nervenenden in Endomyokard-Biopsien und szintigraphische Techniken wie Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single-photon emission computed tomography = SPECT) oder Positronen-Emissions-Tomography (PET) mit Radioisotopen [88-92].

Wilson et al untersuchten Sinusknotenreinnervation durch Tyramin-Injektionen in die sinusnotenversorgende Koronararterie. Die Herzfrequenzveränderungen unter 5/min und über 15/min wurden als Denervation oder Reinnervation definiert. Anschließend untersuchten sie die Herztransplantationspatienten auf dem Laufband [93].

In der Studie von Burke et al konnte die physiologische Bedeutung der sympathischen Reinnervation durch Messungen der koronaren Blutflussgeschwindigkeit nach Gabe von Tyramin- Injektionen für die linksventrikuläre Funktion und den vasomotorischen Tonus der Koronararterien gezeigt werden [94].

Studien mit Positron-Emmissionstomographie, in denen radioaktiv markierte Katecholaminanaloga verwendet wurden, konnten ab zwei Jahren nach Transplantation neuronales sympathisches Gewebe nachweisen [95-98].

In mehreren dieser genannten Studien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die sympathische Reinnervation nur partiell möglich ist und heterogen über das Myokard verteilt ist [99]. Oft ist der Sinusknoten nicht direkt reinnerviert.

Beschrieben wurde eine mögliche Reinnervation, die am Herzfrequenzverhalten während einer Belastungsuntersuchung abgelesen werden kann, in einigen anderen Studien [100-104].

Um die Kinetik des Herzfrequenzverhaltens einschätzen zu können, untersuchten Marconi et al ihre Probanden vorerst mit einer konstanten Belastung über 3 Minuten, nach einer kurzen Pause wurde eine weitere Untersuchung mit ansteigender Belastung durchgeführt. Die Patienten wurden unterteilt in Kinder, Jugendliche und Erwachsene nach Herztransplantation. Bei den Kindern mit normaler Herzfrequenzreaktion wurde verglichen mit Kontrollen ein normales Herzfrequenzmaximum ermittelt ( $177 \pm 16$  Schläge/min bei Kontrollen und  $180 \pm 10$  Schläge/min bei den transplantierten Kindern mit schnellem Herzfrequenzanstieg), bei den Jugendlichen und Erwachsenen nicht. Ob nur bei den jüngeren Kindern der Sinusknoten direkt reinnerviert sei, hypothetisierten die Autoren.

Bei Transplantierten mit sofortigem Herzfrequenzanstieg lag der Median der Herzfrequenz bei maximaler Belastung in unserer Studie bei 142 Schlägen/min (Spannweite: 96–182 Schläge/min). Dass die Höchstwerte der Herzfrequenz nicht auf dem Niveau Herzgesunder zu finden waren, kann an mehreren Faktoren liegen. Vergleichbar sind die Zahlen mit den Messungen von Marconi zum Beispiel bei Jugendlichen und Erwachsenen. Folgt man Marconi et al, so gehen sie nicht von einer direkten Innervation des Sinusknotens aus, sondern einer schrittweisen Innervation im Vorhof, die zur deutlich schnelleren Herzfrequenzreaktion führt. Die Studiengruppe postulierte eine Sinusknotenreinnervation bei einer Untergruppe, die normale Herzfrequenzmaxima erreichte. Eine höhere Faserdichte direkt am Sinusknoten wäre dann mit einem höheren Herzfrequenzmaximum assoziiert. Bei nur geringer Faserdichte im direkten Umfeld des Sinusknotens wäre der Herzfrequenzanstieg ebenfalls geringer. Für eine Abstufung je nach Innervation spricht die zeitlich schnelle Antwort nach Belastungsbeginn. Eine Zeitversetzung wäre nach Herztransplantation durch die Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere ins Blut zu erwarten, die wie bereits beschrieben frühestens nach 30 Sekunden anzunehmen wäre.

Zusätzlich nahmen einige unserer Patienten Betablocker ein (in der Gruppe mit dem sofortigen Herzfrequenzanstieg nahmen acht Patienten Betablocker ein, in der Gruppe mit dem verzögerten Herzfrequenzanstieg waren dies vier Patienten). Wir konnten zeigen, dass die Einteilung in die Herzfrequenzreaktionstypen von der Betablocker-Medikation nicht abhängig war. Das bedeutet, dass der Herzfrequenzanstieg in den ersten 30 Sekunden nach Belastungsbeginn durch die Betablocker nicht verändert war. Jedoch war die Beeinflussung des Herzfrequenzmaximums bei diesen zwölf Patienten nachweisbar ( $p = 0,048$ ), auch wenn die Signifikanz nur knapp erreicht wurde. Der Ruhepuls sowie die Herzfrequenzreserve wurden durch die Betablocker nicht

signifikant verändert, obwohl die Herzfrequenzreserve auch durch das Herzfrequenzmaximum mitbestimmt wird. Das lässt sich durch die nur gering ausgeprägte Signifikanz der Herzfrequenzmaxima durch die Betablocker erklären.

In einer Studie von Carvalho wurden die Einflüsse von Betablockern bei Gesunden und bei Herzinsuffizienz untersucht [105]. Dabei zeigten sich ähnliche Zusammenhänge bei den herzinsuffizienten Probanden, bei den Herzgesunden waren die Herzfrequenzmaxima auch unter Betablocker im Normbereich. Insgesamt war die Herzfrequenzreserve bei beiden Gruppen ebenfalls nicht beeinflusst.

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch bei erwachsenen Herztransplantierten gefunden [96, 106-108].

Hieraus kann abgeleitet werden, dass Herztransplantierte sich auch unter Therapie mit Betablockern gut an Belastungen anpassen können.

Fünf Patienten in unserer Studie waren nicht nur anhand des sofortigen Herzfrequenzanstiegs nach Belastungsbeginn, sondern erst nach Betrachtung des gesamten Herzfrequenzverlaufs einem Herzfrequenzreaktionstyp zuzuordnen. Wir gehen davon aus, dass alle Patienten mit Herzfrequenzreaktionstyp 2, der auf eine Reinnervation hinweist, sich in verschiedenen partiellen Stadien der Reinnervation befinden. Größerer Abstand zum Sinusknoten und unregelmäßige, nur partielle Verteilung der Fasern, könnten für eine geringer ausgeprägte Anpassungsreaktion der Herzfrequenz an die Belastung verantwortlich sein.

### **4.3 Sauerstoffaufnahme und Reinnervation**

In unserer Studie waren die Sauerstoffaufnahmewerte in Ruhe und bei submaximaler Belastung, auch an der anaeroben Schwelle, nicht durch funktionelle Reinnervation beeinflusst. Die besser an Belastung adaptierte Herzfrequenzreaktion zeigte erst bei maximaler Belastung, dass dies auch die Sauerstoffaufnahme begünstigt. Bei den denerviert Herztransplantierten wurden 20,0 ml/kg/min (1.Quartile: 18,9/ 3.Quartile 24,4) Sauerstoffaufnahme erreicht und bei den reinnervierten Patienten konnten 24,0 ml/kg/min (1.Quartile 21,4/ 3.Quartile 27,6) Sauerstoffaufnahme verzeichnet werden.

Das transplantierte denervierte Herz erzielt die Anpassung an eine submaximale dynamische Belastung über eine erhöhte Vorlast und den Frank-Starling-Mechanismus [109]. Bei

submaximaler Arbeit ist die Leistung des denervierten transplantierten Herzens nicht begrenzend für das körperliche Leistungsvermögen herztransplantierte Patienten. Wie kann man dies erklären?

Die Sauerstoffaufnahme während der Spiroergometrieuntersuchung ist überwiegend vom Herzminutenvolumen abhängig. Das Herzminutenvolumen steigt mit Zunahme der Herzfrequenz. Man könnte vermuten, dass die Steigerung der Herzfrequenz in unserer Studie einen höheren Einfluss auf die Unterschiede in der Sauerstoffaufnahme hatte als das Schlagvolumen. Da dass erst bei maximaler Belastung auffällt, ist bei dynamischer Belastung initial die Steigerung des Schlagvolumens wahrscheinlich im Vordergrund; bei Belastung oberhalb der anaeroben Schwelle wird die Herzfrequenzadaptation und damit die weitere Pulssteigerung wichtiger.

In weiteren Studien zeigte sich, dass auch bei Herztransplantierten kompensatorisch durch den Frank-Starling-Mechanismus und eine erhöhte Vorlast ein adaptiert höheres Schlagvolumen erzielt wird [69, 78, 110]. Die Steigerung des Schlagvolumens unterschied sich nicht bei reinnervierten und denervierten Herztransplantierten. Das Schlagvolumen ist nicht von autonomen Nerven abhängig und so spielt die Reinnervation keine Rolle. Dass die Sauerstoffaufnahme bei inotroper Stimulation mit Dobutamin bei Herztransplantierten nicht ansteigt, unterstützt diese Beobachtungen [111].

Die verbesserte Sauerstoffaufnahme der reinnervierten Herztransplantierten gegenüber den denervierten Herztransplantierten wird demnach maßgeblich durch die Herzfrequenz bestimmt. Die höhere Herzfrequenzreserve (der Anstieg der Herzfrequenz von Ruhe zu maximaler Belastung) fördert die höhere Sauerstoffausschöpfung.

Nicht in allen Studien zeigten reinnervierte Herztransplantate eine bessere Belastungsfähigkeit [93, 95]. Jedoch bei einer anderen Zusammensetzung der Patientenpopulation (veränderte Altersstruktur, unterschiedliche Patientenzahlen, veränderter Zeitabstand von der Transplantation) wurden funktionelle Vorteile bei Reinnervation gezeigt [54, 112]. Bei pädiatrischen Patienten wurde von Marconi et al eine Patientengruppe mit einer fast normalen Herzfrequenzantwort auf Belastung beschrieben, deren Sauerstoffaufnahme ( $28,0 \pm 4,2$  ml/kg/min) zwar im Vergleich mit Kontrollen geringer ausfiel, doch signifikant höher war als bei Patienten mit verzögerter Herzfrequenzantwort [102].

Für eine bessere Sauerstoffaufnahme ist es vorteilhaft, wenn das Herztransplantat reinnerviert ist. Jedoch ist die Reinnervation nicht der einzige Faktor, der die Sauerstoffaufnahme bestimmt. Da

bei Herztransplantierten sehr selten mit Herzgesunden vergleichbare Werte gemessen werden, müssen noch weitere Parameter ausschlaggebend sein.

Gründe für eine erniedrigte Sauerstoffaufnahme sind Herzminutenvolumenlimitierung wie bei pulmonaler Hypertonie und Herzinsuffizienz, reduzierter arterieller Sauerstoffgehalt wie bei Anämie oder Hämoglobinopathie, pathologische periphere Blutflussverteilung wie bei Arteriosklerose, gestörte periphere Sauerstoffutilisation wie bei muskulärer Dekonditionierung, Mitochondropathie oder Myopathien und Ventilationslimitierung wie bei Lungenerkrankungen.

Bei den Patienten, bei denen die Herztransplantation besonders früh im Leben erfolgte, wurden in folgenden Studien fast normale Sauerstoffaufnahme- Werte beschrieben. Die maximale Sauerstoffaufnahme bei Patienten, die im Säuglings- und Kleinkindalter herztransplantiert wurden, betrug in der Studie von Abarbanell et al  $32,3 \pm 5,6$  ml/kg/min (unterer Normalbereich), bei Dipchand et al wurden bei Empfängern unter einem Lebensjahr Werte von  $31,4 \pm 5,4$  ml/kg/min und bei Empfängern im Alter von ein bis zehn Lebensjahren von  $33,2 \pm 6,7$  ml/kg/min und Pastore et al fanden bei ihren Probanden, die zwischen 5 und 15 Jahren das Transplantat erhielten, Sauerstoffaufnahmewerte von  $33 \pm 2,1$  ml/min/kg [25, 113, 114]. Diese hohen Werte blieben in wiederholten Messungen konstant. Der Zeitabstand von der Transplantation war demnach nicht ausschlaggebend für die hohen Messwerte. Die maximale Sauerstoffaufnahme befand sich im unteren Normalbereich, innerhalb einer Standardabweichung unterhalb der für die Kontrollgruppe erhobenen Werte [113]. Insgesamt erreichte die im Säuglingsalter transplantierte Patientengruppe höhere Herzfrequenz- und Sauerstoffaufnahmewerte als die Patienten, die im älteren Kindes- und Jugendalter transplantiert worden waren. In weiteren Studien bei Jugendlichen wurden Werte zwischen  $20 \pm 6$  ml/min/kg und  $28 \pm 7$  ml/min/kg für die maximale Sauerstoffaufnahme ermittelt [100-103, 114]. In diesem Bereich bewegen sich auch unsere Daten.

Wenn Säuglinge oder Kleinkinder transplantiert werden, besteht keine oder eine vernachlässigbare prätransplantäre Dekonditionierung, wenn man die Muskelgruppen betrachtet, die insbesondere für die Ergometrie beansprucht werden. Das sind vor allem die Beinmuskeln. Bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Herzinsuffizienz, die über lange Zeit körperlich kaum noch leistungsfähig sind, findet man Muskelatrophien und eine deutliche abnehmende Kondition gegenüber Gleichaltrigen, die durchschnittlich sportlich aktiv sind. Zusätzlich haben jüngere Kinder meist einen höheren Bewegungsdrang, mit höherem Alter nehmen sitzende Tätigkeiten deutlich zu. Da Sport und Bewegungstraining positive



Auswirkungen sowohl auf die Herzfrequenzreaktion als auch auf die Sauerstoffaufnahme haben, könnte auch dies als eine Erklärung der deutlichen Unterschiede zu älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen dienen. Erwachsene nach Herztransplantation, die ein Trainingsprogramm absolvierten, erreichten höhere Sauerstoffaufnahmewerte; in der Studie von Richard et al wurden bei ausdauertrainierten Herztransplantierten fast die prädiktiven Werte der Herzfrequenzmaxima und der Sauerstoffaufnahmemaxima Gesunder erreicht [115-117]. Dass Training die Kontrolle des autonomen Nervensystems beeinflusst, wurde von Bernardi et al beobachtet [118].

Den Zusammenhang von jüngerem Alter bei Transplantation und höherer Sauerstoffaufnahme und damit höherer Leistungsfähigkeit konnten wir zeigen, da alle Patienten, die im frühen Kindesalter transplantiert worden waren, dem Herzfrequenzreaktionstyp 2 angehörten.

#### **4.4 Alter bei Transplantation und Zeitabstand von der Herztransplantation**

Chow et al konnten mit Immunfluoreszenz und histochemischen Färbungen am gesamten Herzen zeigen, daß die Dichte der autonomen Innervation in gesunden Herzen altersabhängig ist [119]. Die sympathische Nervenfaserdichte nimmt vom Kleinkindalter bis zum Schulalter zu. Dann folgt ein gradueller Übergang zur sympathischen und parasymphatischen Kodominanz (vorwiegend im Vorhof) bis zum Erwachsenenalter. Möglicherweise erklärt sich hieraus die höhere sympathische Reinnervationsrate bei Kindern, da dies einem physiologischen Prozess am gesunden Herzen gleichkommt.

In unserer Patientenpopulation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem jüngeren Alter bei Transplantation ( $p=0,014$ ) und dem größeren Zeitabstand von der Transplantation ( $p=0,043$ ) und der Einteilung in den Herzfrequenzreaktionstyp 2 mit sofortigem Herzfrequenzanstieg.

Der kürzeste Abstand von der Transplantation bis zum Erreichen des Herzfrequenzreaktionstyp 2 war in unserer Querschnittstudie 2 Jahre. Bei allen Untersuchten, die vor dem Alter von 5,9 Jahren transplantiert worden waren, ließ sich der Herzfrequenzreaktionstyp 2 nachweisen. Dies steht offensichtlich auch im direkten Zusammenhang mit dem Zeitabstand der Transplantation, da eine Untersuchung erst im Schulalter möglich war und somit der Zeitabstand größer wurde, je jünger die Transplantation vorgenommen worden war.

Dass jüngeres Alter bei der Herztransplantation und der größer werdende Zeitabstand zur Herztransplantation mit höherer maximaler Herzfrequenz bei Belastung assoziiert sind, wurde in Longitudinalstudien bestätigt [25, 104].

Bereits 12 Monate nach Transplantation waren in der Studie von Nytrøen et al bei 71 % der untersuchten Herztransplantierten eine Veränderung ihrer Herzfrequenzreaktion auf Belastung (wie bei uns als Herzfrequenzreaktionstyp 2 beschrieben) festgestellt worden [120].

Im Verlauf der Jahre nach Transplantation konnten von Singh et al eine sukzessive Steigerung der maximalen Herzfrequenz sowie eine schnellere Rückkehr zum Ruhepuls in der Erholungsphase der Belastungsuntersuchungen beobachtet werden. Ein graduelles Absinken des Ruhepulses konnte im Verlauf zusätzlich beschrieben werden, eine progressive Reinnervation erschien für einen größer werdenden Anteil der Herztransplantierten als Erklärung am ehesten wahrscheinlich. In dieser Studie war die mittlere Veränderung der maximalen Herzfrequenz pro Jahr ein Anstieg von 2,0 Schlägen/min ( $p=0,001$ ).

In der Studie von Abarbanell et al fand sich bei im Neonatal- und Säuglingsalter (4-97 Lebensstage) Herztransplantierten in deutlich höherem Maß chronotrope Kompetenz und damit Herzfrequenzmaxima, die für die geforderte Belastung nah an Werte von Gesunden heranreichten, als in Studien mit älteren Herztransplantierten. Funktionelle Reinnervation wurde bei diesen Herztransplantierten demnach deutlich häufiger als bei anderen Studien mit älterer Patientenpopulation beschrieben [113].

## **4.5 Reduzierte Leistungsfähigkeit**

In unserer Probandenpopulation ließ sich ein signifikanter Vorteil in der Leistungsfähigkeit für die Gruppe der Patienten in der funktionell reinnervierten Herzfrequenzreaktionsgruppe erkennen. Trotzdem waren die erreichten Sauerstoffwerte einschließlich dieser Gruppe deutlich unter den Normalwerten für Gleichaltrige (im Median für alle Probanden 56 % der prädiktiven Sauerstoffaufnahmewerte für das jeweilige Alter).

Bei allen untersuchten Herztransplantierten war auch die Belastungsfähigkeit im Vergleich zu Kontrollen (im Median 50 % der erwarteten Leistung in Watt) eingeschränkt.

Diese Werte sind vereinbar mit in anderen Studien ermittelten Werten zwischen 50 % und 70 % der prädiktiven Werte für maximale Sauerstoffaufnahme und erreichte Leistung in Watt [25, 56, 101, 102, 113, 115, 121, 122].

Um die insgesamt reduzierte Leistungsfähigkeit bei Herztransplantierten zu erklären, müssen mehrere Faktoren angenommen werden. Darunter fallen das bereits besprochene Alter bei Transplantation, die Dekonditionierung durch die Herzinsuffizienz vor Transplantation, die Größenzunahme des Allografts nach Transplantation, der Grad der Reinnervation, die chronotrope Inkompetenz, Nebenerkrankungen, direkte Nebenwirkungen der Immunsuppressiva auf den Skelettmuskel, Dysregulation des peripheren Blutflusses und inadäquate kardiale Auswurfleistung [13-15, 54, 56, 101, 102, 113, 121, 123-128].

In den bisher durchgeführten Studien zur Belastungsfähigkeit nach Herztransplantation wurde durchgehend reduzierte Leistungsfähigkeit attestiert. Untersucht wurden oben genannte einschränkende Faktoren. Je nach Fokus der Studie konnten die jeweiligen Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Der Vorteil durch die Reinnervation, den wir in der Leistungsfähigkeit für die Patienten mit einer verbesserten Herzfrequenzreaktion auf Belastung fanden, stellt nur eine Komponente in der Steigerung der Leistungsfähigkeit dar. Wir fanden vergleichbare Werte in anderen Studien für die allgemeine Leistungsreduktion gegenüber Gesunden, so dass wir hier einige wiederkehrende Faktoren näher ausführen möchten.

Johnson et al zeigten die Persistenz der vor Transplantation bestehenden verkürzten Belastungsdauer, einer geringeren Ratio der Phosphokreatine gegenüber den Phosphokreatinen plus den anorganischen Phosphaten, einer verminderten Resynthese der Phosphokreatine und einer verminderten ATP (Adenosintriphosphat)- Synthese in den Mitochondrien. Spät nach Transplantation - trotz der Verbesserung der Phosphokreatin-Ratio und einer erhöhten Rate der ATP-Synthese - blieben Belastungsdauer und Muskelstoffwechsel gegenüber den Kontrollen reduziert. Erklärt wurde dies durch einen andauernden Skelettmuskelschaden, muskuläre Dekonditionierung und die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva [129].

Muskelveränderungen durch verminderte körperliche Aktivität bewirken eine Umverteilung der Muskelfasern. Typ II (weiße, schnelle) Muskelfasern treten gegenüber den Typ I (roten, langsamen) Muskelfasern vermehrt vor und nach Transplantation auf [130]. Die Querschnittsfläche der Fasern und oxidative und glykolytische Enzymaktivität nehmen nach Transplantation wieder signifikant zu, wobei die Kapillarisation der einzelnen Fasern sich nicht ändert. Dazu kommt die immunsuppressive Medikation, die nachweislich die Muskelstruktur angreift. Hierbei spielt vor allem die reduzierte Oxidationskapazität der Typ I und Typ II Muskelfasern sowie das verringerte Gefäßwachstum eine Rolle [125]. Cyclosporin verursacht eine Reduktion der Muskeloxygenierung und damit eine verminderte anaerobe Schwelle und

erhöhte Laktatspiegel im Blut [15]. Ebenso wird bei Steroidtherapie ein sekundärer Muskelabbau mit konsekutiver Steroidmyopathie beschrieben.

Assoziiert mit der Skelettmuskelfunktion ist die periphere Vasoreaktivität. Bei Herzinsuffizienz ist die Vasoreaktivität herabgesetzt [131]. Nach Herztransplantation wird im Vergleich zum Status vor der Transplantation eine Verbesserung der Vasoregulation erreicht, jedoch konnte eine anhaltende abgeschwächte Vasoreaktivität unabhängig von der kardialen Auswurfleistung gezeigt werden [127, 132].

In einigen Arbeiten wurde eine diastolische Dysfunktion des transplantierten Herzmuskels beschrieben, die mit chronischer Abstoßung im Zusammenhang stehen kann [92, 128, 133, 134]. In der bereits oben erwähnten Studie von Davis et al zeigte sich über die Jahre eine Abnahme der Sauerstoffaufnahme als Messwert der Leistungsfähigkeit, welche besonders einer diastolischen Dysfunktion zugeschrieben wurde, die ebenfalls vor allem mit der beginnenden Transplantatvaskulopathie in Verbindung gebracht wurde [121].

Bei Kindern wurden in Stressechokardiographien systolische Wandbewegungsanomalitäten festgestellt. Als Ursache wurden subklinische Transplantatvaskulopathie oder ischämische Schädigung des Herzens vor Transplantation angenommen [113].

Wir gehen davon aus, dass auch in unserer Patientengruppe die Leistungsfähigkeit durch multiple Faktoren eingeschränkt war. Jedoch die Unterschiede in der Sauerstoffaufnahme, die wir bei unserer Einteilung in Herzfrequenzreaktionstypen fanden, schreiben wir der partiellen Reinnervation zu.

## **4.6 Limitationen**

Der umfassenden Bewertung in einem pädiatrischen Patientenkollektiv sind Grenzen gesetzt. Kinder unter sechs Jahren überschreiten meist die Größe von 120 Zentimetern noch nicht und können nicht auf dem Ergometer sitzen. Auch ältere Kinder, die im Wachstum noch zurückblieben, mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Damit konnten wir keine Untersuchungen für Kinder unter 120 Zentimetern durchführen, womit sich unser Altersdurchschnitt mehr im Teenageralter befand, welcher nicht dem Altersdurchschnitt der herztransplantierten Kinder entspricht. Wir konnten so hinsichtlich des Alters bei

Transplantation eine vorteilhafte Prädisposition für die Reinnervation bei jüngeren Kindern annehmen, jedoch insgesamt zu dem Verlauf für diese jungen Kinder keine genauen Aussagen treffen. Es wäre interessant zu prüfen, ob jüngere Kinder den Zeitpunkt bis zur Änderung des Herztyps wesentlich früher erreichen als Erwachsene. Dazu müssen andere Methoden angewendet werden.

Insgesamt wurden in den letzten Jahren keine systematischen Spiroergometrie-Untersuchungen durchgeführt, so dass nur bei einigen wenigen Kindern ein Verlauf erstellbar war, welcher jedoch nicht repräsentativ ist und deshalb nicht in diese Studie aufgenommen wurde.

#### **4.7 Schlußfolgerung**

Bei Patienten, die im Kindesalter herztransplantiert wurden, ist bei einem signifikanten Anteil eine Veränderung der Herzfrequenzreaktion auf Belastung zu beobachten. Nach Abwägung mehrerer Erklärungsmöglichkeiten scheint eine mögliche Reinnervation die höchste Plausibilität zu ergeben. Zeigte sich eine sofortige Herzfrequenzreaktion auf Belastung, war dies auch mit einer höheren maximalen Sauerstoffaufnahme im Vergleich zum denervierten Transplantat assoziiert. Durch Adaptation der Herzfrequenz an die Belastung wird eine höhere Leistungsfähigkeit erzielt, wenn auch nicht die Leistungsfähigkeit von Gesunden. Jüngerer Alter bei Transplantation und längerer Zeitabstand zur Transplantation begünstigen das Erreichen einer Herzfrequenzreaktion, die mit verbesserter Leistungsfähigkeit einhergeht. Reinnervation scheint besonders vorteilhaft zu sein, wenn der Frank-Starling-Mechanismus nur noch einen partiellen Anteil an der höher geforderten Auswurfleistung des Herzens hat und hierbei ein zusätzlicher Einsatz des autonomen Nervensystems notwendig wird (meist bei Belastung). Der Vorteil der Spiroergometrie zum indirekten Nachweis der Reinnervation im Kindes- und Jugendalter ist seine Non-Invasivität. Der Test ist daher auch im Klinikalltag einsetzbar.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Schmid C, Schmitto JD, Scheld HH. Herztransplantation in Deutschland, ein geschichtlicher Überblick. Darmstadt: Steinkopf 2003.
- [2] Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Heart Transplantation Report--2011. J Heart Lung Transplant. 2011 Oct;30(10):1095-103.
- [3] Eurotransplant. Heart transplant in ET centers, recipients under 16. 2301 CH Leiden, the Netherlands: Eurotransplant 2012.
- [4] Jaeggi ET, Suter S. Klinik, Diagnose und Behandlung entzündlicher Herzkrankheiten im Kindesalter. Ther Umsch. 2001;58(2):87-93.
- [5] Schmaltz AA. Dilatative Kardiomyopathie im Kindesalter. Z Kardiol. 2001;90(4):263-8.
- [6] Scheld H, Deng MC, Hammel D. Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. Darmstadt: Steinkopff 1997.
- [7] Fricker FJ, Addonizio L, Bernstein D, Boucek M, Boucek R, Canter C, et al. Heart transplantation in children: indications. Report of the Ad Hoc Subcommittee of the Pediatric Committee of the American Society of Transplantation (AST). Pediatr Transplant. 1999;3(4):333-42.
- [8] Cooley DA. Session I: Pediatric heart transplantation in historical perspective. J Heart Lung Transplant. 1991;10(5 Pt 2):787-90.
- [9] Bailey LL. Origins of neonatal heart transplantation: an historical perspective. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. 2011;14(1):98-100.
- [10] Reichart B. Herz- und Herz-Lungen-Transplantation, orthotope und heterotope Techniken. Percha: R.S. Schulz 1987.

- [11] Schüler S, Warnecke H, Fleck E, Hetzer R. Herztransplantation im Kindesalter. *Z Kardiol.* 1989;78(4):220-7.
- [12] Land W. *Ciclosporin in der Transplantationsmedizin.* Stuttgart: Thieme 2001.
- [13] Breil M, Chariot P. Muscle disorders associated with cyclosporine treatment. *Muscle & nerve.* 1999 Dec;22(12):1631-6.
- [14] Sanchez H, Bigard X, Veksler V, Mettauer B, Lampert E, Lonsdorfer J, et al. Immunosuppressive treatment affects cardiac and skeletal muscle mitochondria by the toxic effect of vehicle. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2000 Feb;32(2):323-31.
- [15] Biring MS, Fournier M, Ross DJ, Lewis MI. Cellular adaptations of skeletal muscles to cyclosporine. *J Appl Physiol.* 1998 Jun;84(6):1967-75.
- [16] Banijamali HS, ter Keurs MH, ter Keurs HE, Benediktsson H, Paul LC. Effect of misoprostol on myocardial contractility in rats treated with cyclosporin A. *Journal of cardiovascular pharmacology.* 1998 Jul;32(1):139-45.
- [17] Owunwanne A, Shihab-Eldeen A, Sadek S, Junaid T, Yacoub T, Abdel-Dayem HM. Is cyclosporine toxic to the heart? *J Heart Lung Transplant.* 1993 Mar-Apr;12(2):199-204.
- [18] Braith RW, Welsch MA, Mills RM, Jr., Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients. *Medicine and science in sports and exercise.* 1998 Apr;30(4):483-9.
- [19] Ardehali A, Laks H, Drinkwater DC, Ziv E, Drake TA. Vascular cell adhesion molecule-1 is induced on vascular endothelia and medial smooth muscle cells in experimental cardiac allograft vasculopathy. *Circulation.* 1995;92(3):450-6.
- [20] Labarrere CA, Pitts D, Nelson DR, Faulk WP. Coronary artery disease in cardiac allografts: association with arteriolar endothelial HLA-DR and ICAM-1 antigens. *Transplant Proc.* 1995;27(3):1939-40.

- [21] Gibbons GH. The pathogenesis of graft vascular disease: implications of vascular remodeling. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S149-58.
- [22] Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(3 Pt 2):S124-32.
- [23] Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman EL, Hill IR, Stinson EB. Early development of accelerated graft coronary artery disease: risk factors and course. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):673-9.
- [24] Mulla NF, Johnston JK, Vander Dussen L, Beeson WL, Chinnock RE, Bailey LL, et al. Late rejection is a predictor of transplant coronary artery disease in children. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):243-50.
- [25] Dipchand AI, Manlhiot C, Russell JL, Gurofsky R, Kantor PF, McCrindle BW. Exercise capacity improves with time in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Jun;28(6):585-90.
- [26] Collins KK, Thiagarajan RR, Chin C, Dubin AM, Van Hare GF, Robbins RC, et al. Atrial tachyarrhythmias and permanent pacing after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22(10):1126-33.
- [27] Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1992;70(11):1061-3.
- [28] Golshayan D, Seydoux C, Berguer DG, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, et al. Incidence and prognostic value of electrocardiographic abnormalities after heart transplantation. *Clin Cardiol.* 1998;21(9):680-4.
- [29] Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(7):1673-80.



- [30] Kertesz NJ, Towbin JA, Clunie S, Fenrich AL, Friedman RA, Kearney DL, et al. Long-term follow-up of arrhythmias in pediatric orthotopic heart transplant recipients: incidence and correlation with rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(8):889-93.
- [31] Cannon BC, Denfield SW, Friedman RA, Fenrich AL, Dreyer WJ, Towbin JA, et al. Late pacemaker requirement after pediatric orthotopic heart transplantation may predict the presence of transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(1):67-71.
- [32] Cohen A, Addonizio LJ, Softness B, Lamour JM, McMahon DJ, Adesso V, et al. Growth and skeletal maturation after pediatric cardiac transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004;8(2):126-35.
- [33] Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007 Oct;93(10):1285-92.
- [34] Köhler D. CaO<sub>2</sub>- Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung, klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005 18.Juli 2005;Jg. 102(Heft 28-29):A 2026-A 30.
- [35] Klinke R, Silbernagl S. *Lehrbuch der Physiologie*. 4. korrigierte Auflage ed. Stuttgart: Thieme 2003.
- [36] Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Medicine and science in sports and exercise*. 1995 Sep;27(9):1292-301.
- [37] Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *The quarterly journal of medicine*. 1923(16):756-62.
- [38] Naughton GA, Carlson JS, Buttifant DC, Selig SE, Meldrum K, McKenna MJ, et al. Accumulated oxygen deficit measurements during and after high-intensity exercise in trained male and female adolescents. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;76(6):525-31.
- [39] Rowland TW. Does peak VO<sub>2</sub> reflect VO<sub>2</sub>max in children?: evidence from supramaximal testing. *Medicine and science in sports and exercise*. 1993 Jun;25(6):689-93.

- [40] Rowland TW. The aerobic trainability of athletic and non-athletic children. Exercise and fitness-- benefits and risks: children & exercise XVIII ed. Odense, Denmark: Odense University Press 1997.
- [41] McManus A, Leung M. Maximising the clinical use of exercise gaseous exchange testing in children with repaired cyanotic congenital heart defects: the development of an appropriate test strategy. Sports medicine (Auckland, NZ. 2000 Apr;29(4):229-44.
- [42] Astrand P, Rodahl K, Astrand P. Textbook of work physiology, physiological bases of exercise. . New York: Mc Graw- Hill Book Company 1986.
- [43] Friedmann-Bette B. Die Spiroergometrie in der sportmedizinischen Leistungsdiagnostik. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2011;62(1):10-5.
- [44] Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. J Appl Physiol. 1983 Nov;55(5):1558-64.
- [45] Schmid JP, Gaillet R, Noveanu M, Mohacsi P, Saner H, Hullin R. Influence of the exercise protocol on peak VO<sub>2</sub> in patients after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2005 Nov;24(11):1751-6.
- [46] Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. J Am Coll Cardiol. 1991 May;17(6):1334-42.
- [47] Docherty D, Gaul CA. Relationship of body size, physique, and composition to physical performance in young boys and girls. International journal of sports medicine. 1991 Dec;12(6):525-32.
- [48] Rowland TW. Evolution of maximal oxygen uptake in children. Medicine and sport science. 2007;50:200-9.

- [49] Paterson DH, Cunningham DA, Bumstead LA. Recovery O<sub>2</sub> and blood lactic acid: longitudinal analysis in boys aged 11 to 15 years. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1986;55(1):93-9.
- [50] Armon Y, Cooper DM, Flores R, Zanconato S, Barstow TJ. Oxygen uptake dynamics during high-intensity exercise in children and adults. *J Appl Physiol*. 1991 Feb;70(2):841-8.
- [51] Armstrong N, Fawkner SG. Non-invasive methods in paediatric exercise physiology. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008 Apr;33(2):402-10.
- [52] Shepard RJ. The working capacity of school children. *Frontiers of Fitness ed*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas 1971.
- [53] Welsman JR, Armstrong N. The measurement and interpretation of aerobic fitness in children: current issues. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1996 May;89(5):281P-5P.
- [54] Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(10):731-8.
- [55] Cerretelli P, Grassi B, Colombini A, Caru B, Marconi C. Gas exchange and metabolic transients in heart transplant recipients. *Respiration physiology*. 1988 Dec;74(3):355-71.
- [56] Givertz MM, Hartley LH, Colucci WS. Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic responsiveness after cardiac transplantation. *Circulation*. 1997;96(1):232-7.
- [57] Gullestad L, Myers J, Edvardsen T, Kjekshus J, Geiran O, Simonsen S. Predictors of exercise capacity and the impact of angiographic coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am Heart J*. 2004;147(1):49-54.
- [58] Gullestad L, Myers J, Noddeland H, Bjornerheim R, Djoseland O, Hall C, et al. Influence of the exercise protocol on hemodynamic, gas exchange, and neurohumoral responses to exercise in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15(3):304-13.

- [59] Hopkins SR, Bogaard HJ, Niizeki K, Yamaya Y, Ziegler MG, Wagner PD. Beta-adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *The Journal of physiology*. 2003 Jul 15;550(Pt 2):605-16.
- [60] Stinson EB, Schroeder JS, Griep RB, Shumway NE, Dong E, Jr. Observations on the behavior of recipient atria after cardiac transplantation in man. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):615-22.
- [61] Perini R, Orizio C, Gamba A, Veicsteinas A. Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation (Abstract). *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;66(6):500-6.
- [62] McKelvie RS, Jones NL. Cardiopulmonary exercise testing. *Clinics in chest medicine*. 1989 Jun;10(2):277-91.
- [63] Wessel HU. Integrated cardiopulmonary approach to exercise testing in pediatrics. *Pediatrician*. 1986;13(1):26-33.
- [64] Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986 Jun;60(6):2020-7.
- [65] Sportwissenschaft If. Sportwissenschaftliche Forschungsmethoden. 2006 [cited 2011 12.12.2011]; Available from: <http://www.alt.uni-greifswald.de/~sport/Lehrmaterialien/Laborpraktikum/Praktikumsanleitung.pdf>
- [66] Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *The FEBS journal*. 2005 Jun;272(11):2628-38.
- [67] Dickason AK, Isaacson LG. Plasticity of aged perivascular axons following exogenous NGF: analysis of catecholamines. *Neurobiology of aging*. 2002 Jan-Feb;23(1):125-34.
- [68] Bernardi L, Valenti C, Wdowczyk-Szulc J, Frey AW, Rinaldi M, Spadacini G, et al. Influence of type of surgery on the occurrence of parasympathetic reinnervation after cardiac transplantation. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1368-74.

- [69] Jensen RL, Yanowitz FG, Crapo RO. Exercise hemodynamics and oxygen delivery measurements using rebreathing techniques in heart transplant patients. *Am J Cardiol.* 1991 Jul 1;68(1):129-33.
- [70] Bernardi L, Keller F, Sanders M, Reddy PS, Griffith B, Meno F, et al. Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart. *J Appl Physiol.* 1989 Oct;67(4):1447-55.
- [71] Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Apr;21(5):1132-7.
- [72] Rudas L, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Vasodepressor syncope in a cardiac transplant recipient: a case of vagal re-innervation? *The Canadian journal of cardiology.* 1992 May;8(4):403-5.
- [73] Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1991 Jun 20;324(25):1791-4.
- [74] Yusuf S, Mitchell A, Yacoub MH. Interrelation between donor and recipient heart rates during exercise after heterotopic cardiac transplantation. *British heart journal.* 1985 Aug;54(2):173-8.
- [75] Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC, Larrabee P, Herrick CM, Bristow MR. Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation.* 1989;79(2):344-9.
- [76] Yusuf S, Theodoropoulos S, Mathias CJ, Dhalla N, Wittes J, Mitchell A, et al. Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after beta-adrenergic blockade. *Circulation.* 1987;75(4):696-704.
- [77] Terjung R. Endocrine response to exercise. *Exercise and sport sciences reviews.* 1979;7:153-80.

- [78] Ferretti G, Marconi C, Achilli G, Caspani E, Fiocchi R, Mamprin F, et al. The heart rate response to exercise and circulating catecholamines in heart transplant recipients. *Pflugers Arch.* 2002;443(3):370-6. Epub 2001 Sep 28.
- [79] Leenen FH, Davies RA, Fournay A. Role of cardiac beta 2-receptors in cardiac responses to exercise in cardiac transplant patients. *Circulation.* 1995;91(3):685-90.
- [80] von Scheidt W, Bohm M, Schneider B, Reichart B, Erdmann E, Autenrieth G. Isolated presynaptic inotropic beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted denervated human heart in vivo. *Circulation.* 1992 Mar;85(3):1056-63.
- [81] Barbieri R, Triedman JK, Saul JP. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis. *American journal of physiology.* 2002 Nov;283(5):R1210-20.
- [82] Kutarski A, Zakliczynski M, Oleszczak K, Kusnierz J, Lech B, Wojarski J, et al. Atrial resynchronization in patients after heart transplantation. *Ann Transplant.* 2002;7(2):11-7.
- [83] Ribbing M, Monnig G, Wasmer K, Breithardt G, Eckardt L. Catheter ablation of atrial tachycardia due to recipient-to-donor transatrial conduction after orthotopic heart transplantation. *Europace.* 2004 May;6(3):215-9.
- [84] Sanatani S, Chiu C, Nykanen D, Coles J, West L, Hamilton R. Evolution of heart rate control after transplantation: conduction versus autonomic innervation. *Pediatric cardiology.* 2004 Mar-Apr;25(2):113-8.
- [85] Toledo E, Pinhas I, Aravot D, Almog Y, Akselrod S. Functional restitution of cardiac control in heart transplant patients. *American journal of physiology.* 2002 Mar;282(3):R900-8.
- [86] Holt ND, Brady S, Dark JH, McComb JM. Exercise response of the recipient atrial remnant after orthotopic cardiac transplantation: implications for recipient atrial triggered pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998 Nov;21(11 Pt 2):2331-7.

- [87] Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, Ector H, Vanhaecke J, Verheyden B, et al. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004 Nov 27;78(10):1523-31.
- [88] De Marco T, Dae M, Yuen-Green MS, Kumar S, Sudhir K, Keith F, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart: evidence for late reinnervation. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):927-31.
- [89] Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1208-15.
- [90] Gallego-Page JC, Segovia J, Alonso-Pulpon L, Alonso-Rodriguez M, Salas C, Ortiz-Berrocal J. Re-innervation after heart transplantation: a multidisciplinary study. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Jun;23(6):674-82.
- [91] Kaye DM, Esler M, Kingwell B, McPherson G, Esmore D, Jennings G. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):1110-8.
- [92] Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, Reichart B, Vogelmeier C. Lung function and cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation: influence of cardiac allograft vasculopathy. *Chest*. 1999 Aug;116(2):332-9.
- [93] Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation*. 2000;101(23):2727-33.
- [94] Burke MN, McGinn AL, Homans DC, Christensen BV, Kubo SH, Wilson RF. Evidence for functional sympathetic reinnervation of left ventricle and coronary arteries after orthotopic cardiac transplantation in humans. *Circulation*. 1995 Jan 1;91(1):72-8.
- [95] Bengel FM, Ueberfuhr P, Hesse T, Schiepel N, Ziegler SI, Scholz S, et al. Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*. 2002 Aug 13;106(7):831-5.

- [96] Bengel FM, Ueberfuhr P, Karja J, Schreiber K, Nekolla SG, Reichart B, et al. Sympathetic reinnervation, exercise performance and effects of beta-adrenergic blockade in cardiac transplant recipients. *European heart journal*. 2004 Oct;25(19):1726-33.
- [97] Odaka K, von Scheidt W, Ziegler SI, Ueberfuhr P, Nekolla SG, Reichart B, et al. Reappearance of cardiac presynaptic sympathetic nerve terminals in the transplanted heart: correlation between PET using (11)C-hydroxyephedrine and invasively measured norepinephrine release. *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1011-6.
- [98] Überfuhr P, Frey AW, Ziegler S, Reichart B, Schwaiger M. Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans: regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Apr;19(4):317-23.
- [99] Momose M, Tyndale-Hines L, Bengel FM, Schwaiger M. How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation? *Basic research in cardiology*. 2001 Nov;96(6):539-46.
- [100] Christos SC, Katch V, Crowley DC, Eakin BL, Lindauer AL, Beekman RH. Hemodynamic responses to upright exercise of adolescent cardiac transplant recipients. *The Journal of pediatrics*. 1992 Aug;121(2):312-6.
- [101] Hsu DT, Garofano RP, Douglas JM, Michler RE, Quaegebeur JM, Gersony WM, et al. Exercise performance after pediatric heart transplantation. *Circulation*. 1993 Nov;88(5 Pt 2):II238-42.
- [102] Marconi C, Marzorati M, Fiocchi R, Mamprin F, Ferrazzi P, Ferretti G, et al. Age-related heart rate response to exercise in heart transplant recipients. Functional significance The heart rate response to exercise and circulating catecholamines in heart transplant recipients. *Pflugers Arch*. 2002;443(5-6):698-706. Epub 2001 Dec 15.
- [103] Nixon PA, Fricker FJ, Noyes BE, Webber SA, Orenstein DM, Armitage JM. Exercise testing in pediatric heart, heart-lung, and lung transplant recipients. *Chest*. 1995 May;107(5):1328-35.



- [104] Singh TP, Gauvreau K, Rhodes J, Blume ED. Longitudinal changes in heart rate recovery after maximal exercise in pediatric heart transplant recipients: evidence of autonomic re-innervation? *J Heart Lung Transplant*. 2007 Dec;26(12):1306-12.
- [105] Carvalho VO, Bocchi EA, Guimaraes GV. The carvedilol's beta-blockade in heart failure and exercise training's sympathetic blockade in healthy athletes during the rest and peak effort. *Cardiovascular therapeutics*. 2010 Apr;28(2):87-92.
- [106] Buendia Fuentes F, Almenar Bonet L, Martinez-Dolz L, Sancho-Tello de Carranza MJ, Moro Lopez J, Aguero Ramon-Llin J, et al. Exercise tolerance after beta blockade in recent cardiac transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2250-2.
- [107] Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Cardiac and peripheral vascular responses to adrenoceptor stimulation and blockade after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Nov 1;14(5):1229-38.
- [108] Yusuf S, Theodoropoulos S, Dhalla N, Mathias CJ, Teo KK, Wittes J, et al. Influence of beta blockade on exercise capacity and heart rate response after human orthotopic and heterotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1989 Sep 15;64(10):636-41.
- [109] Meyer M, Rahmel A, Marconi C, Grassi B, Cerretelli P, Cabrol C. Adjustment of cardiac output to step exercise in heart transplant recipients. *Z Kardiol*. 1994;83 Suppl 3:103-9.
- [110] Cerretelli P, Marconi C, Meyer M, Ferretti G, Grassi B. Gas exchange kinetics in heart transplant recipients. *Chest*. 1992 May;101(5 Suppl):199S-205S.
- [111] Notarius CF, Levy RD, Tully A, Fitchett D, Magder S. Cardiac versus noncardiac limits to exercise after heart transplantation. *Am Heart J*. 1998 Feb;135(2 Pt 1):339-48.
- [112] Schwaiblmair M, von Scheidt W, Überfuhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, et al. Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Sep;18(9):838-45.
- [113] Abarbanell G, Mulla N, Chinnock R, Larsen R. Exercise assessment in infants after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Dec;23(12):1334-8.

- [114] Pastore E, Turchetta A, Attias L, Calzolari A, Giordano U, Squitieri C, et al. Cardiorespiratory functional assessment after pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001 Dec;5(6):425-9.
- [115] Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Europa medicophysica*. 2005 Mar;41(1):67-74.
- [116] Mettauer B, Levy F, Richard R, Roth O, Zoll J, Lampert E, et al. Exercising with a denervated heart after cardiac transplantation. *Ann Transplant*. 2005;10(4):35-42.
- [117] Richard R, Verdier JC, Duvallet A, Rosier SP, Leger P, Nignan A, et al. Chronotropic competence in endurance trained heart transplant recipients: heart rate is not a limiting factor for exercise capacity. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):192-7.
- [118] Bernardi L, Radaelli A, Passino C, Falcone C, Auguadro C, Martinelli L, et al. Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *International journal of cardiology*. 2007 Jun 12;118(3):356-62.
- [119] Chow LT, Chow SS, Anderson RH, Gosling JA. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility--an immunohistochemical and histochemical analysis. *The Anatomical record*. 2001 Oct 1;264(2):169-82.
- [120] Nytroen K, Myers J, Chan KN, Geiran OR, Gullestad L. Chronotropic responses to exercise in heart transplant recipients: 1-yr follow-up. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatriests*. 2011 Jul;90(7):579-88.
- [121] Davis JA, McBride MG, Chrisant MR, Patil SM, Hanna BD, Paridon SM. Longitudinal assessment of cardiovascular exercise performance after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jun;25(6):626-33.
- [122] Squires RW, Leung TC, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clinic proceedings*. 2002 Dec;77(12):1295-300.

- [123] Bernstein D, Kolla S, Miner M, Pitlick P, Griffin M, Starnes V, et al. Cardiac growth after pediatric heart transplantation. *Circulation*. 1992 Apr;85(4):1433-9.
- [124] Zales VR, Wright KL, Pahl E, Backer CL, Mavroudis C, Muster AJ, et al. Normal left ventricular muscle mass and mass/volume ratio after pediatric cardiac transplantation. *Circulation*. 1994 Nov;90(5 Pt 2):II61-5.
- [125] Lampert E, Mettauer B, Hoppeler H, Charloux A, Charpentier A, Lonsdorfer J. Structure of skeletal muscle in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Oct;28(4):980-4.
- [126] Lampert E, Mettauer B, Hoppeler H, Charloux A, Charpentier A, Lonsdorfer J. Skeletal muscle response to short endurance training in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):420-6.
- [127] Hognestad A, Holm T, Simonsen S, Kjekshus J, Andreassen AK. Serial measurements of peripheral vascular reactivity and exercise capacity in congestive heart failure and after heart transplantation. *Journal of cardiac failure*. 2005 Aug;11(6):447-54.
- [128] Kao AC, Van Trigt P, 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, et al. Allograft diastolic dysfunction and chronotropic incompetence limit cardiac output response to exercise two to six years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1995 Jan-Feb;14(1 Pt 1):11-22.
- [129] Johnson MR. Clinical follow-up of the heart transplant recipient. *Curr Opin Cardiol*. 1995;10(2):180-92.
- [130] Bussieres LM, Pflugfelder PW, Taylor AW, Noble EG, Kostuk WJ. Changes in skeletal muscle morphology and biochemistry after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1997 Mar 1;79(5):630-4.
- [131] Bank AJ, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *Journal of cardiac failure*. 2000 Mar;6(1):29-36.

[132] Sinoway LI, Minotti JR, Davis D, Pennock JL, Burg JE, Musch TI, et al. Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 1988 May 1;61(13):1076-9.

[133] Kao AC, Van Trigt P, 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1994 Jun;89(6):2605-15.

[134] Nanas SN, Terrovitis JV, Charitos C, Papazachou O, Margari Z, Tsagalou EP, et al. Ventilatory response to exercise and kinetics of oxygen recovery are similar in cardiac transplant recipients and patients with mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Oct;23(10):1154-9.

## ANHANG

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ines von Bismarck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Kardiopulmonale Belastungsfähigkeit nach Herztransplantation im Kindesalter* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## DANKSAGUNG

Ganz besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Ewert, für seine hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei der letzten Fassung und Korrektur dieser Arbeit.

Für das Überlassen des Themas und die Betreuung der klinischen Studie möchte ich PD Dr. med. Ingram Schulze-Neick und Prof. Dr. med. Peter Lange danken.

Bei der Durchführung der Spiroergometrie standen mir Rita Neumann und Gisela Tonn immer ansprechbar und kompetent zur Seite.

Ohne Philipp Krüger, der aus unlesbaren, abgestürzten oder verloren geglaubten Dateien wieder verwendbare Daten zaubern konnte, wäre ich nicht nur einmal verzweifelt.

Sonja Wibbeke hat mit ihrer Großzügigkeit, Freundlichkeit und ihrem Einfühlungsvermögen die Computertage im kleinen Forschungszimmer wesentlich bereichert.

Danken möchte ich auch Stefan B., der mir erlaubt hat, sein Foto zu verwenden.

Nicht zuletzt danke ich meiner Mutter und Peter, die immer an mich geglaubt und mich unterstützt haben.