

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universitäres Herzzentrum

Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Weil

**PLASMAKONZENTRATIONEN DES
B-TYP-NATRIURETISCHEN-PEPTIDS BEI HERZGESUNDEN
KINDERN UND JUGENDLICHEN SOWIE DEREN KLINISCHE
BEDEUTUNG BEI KINDERN MIT ANGEBORENEEN HERZFEHLERN
UND CHRONISCHER RECHTSVENTRIKULÄRER ÜBERLASTUNG**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg vorgelegt von

JAN FALKENBERG
aus Berlin

Hamburg, 2007

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universitäres Herzzentrum

Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Weil

**PLASMAKONZENTRATIONEN DES
B-TYP-NATRIURETISCHEN-PEPTIDS BEI HERZGESUNDEN
KINDERN UND JUGENDLICHEN SOWIE DEREN KLINISCHE
BEDEUTUNG BEI KINDERN MIT ANGEBORENEN HERZFEHLERN
UND CHRONISCHER RECHTSVENTRIKULÄRER ÜBERLASTUNG**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg vorgelegt von

JAN FALKENBERG
aus Berlin

Hamburg, 2007

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Herr Prof. Dr. med. Jochen Weil

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Herr PD Dr. med. Yskert von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Herr PD Dr. med. Rainer Ganschow

Meinem Vater

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	8
2.1. Chronische Herzinsuffizienz bei Kindern	8
2.2. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	11
2.3. Die natriuretischen Peptide	13
2.3.1. Biochemische Struktur	14
2.3.2. Molekularbiologie und -biochemie	17
2.3.3. Physiologie	18
2.3.4. Bedeutung als Biomarker	19
2.3.5. Die Bedeutung von Referenzwerten	21
2.4. Rechtsherzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern	22
2.4.1. Angeborene Herzfehler mit rechtsventrikulärer Überlastung	24
2.5. Ziele der vorliegenden Untersuchung	26
3. Material und Methoden	27
3.1. Patienten	27
3.1.1. N-BNP-Referenzwerte bei einem herzgesunden pädiatrischen Kollektiv	27
3.1.2. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit Überlastung des rechten Ventrikels	30
3.2. Methoden	32
3.2.1. Messung der N-BNP-Plasmakonzentration	32
3.2.2. Messung der BNP-Plasmakonzentration	35
3.2.3. Invasive hämodynamische Evaluation	37
3.3. Statistische Methoden	38
4. Ergebnisse	39
4.1. N-BNP-Plasmakonzentration im herzgesunden Kontrollkollektiv	39
4.1.1. Charakteristik der Studienteilnehmer/Stichprobenbeschreibung	39
4.1.2. Einfluss des Alters auf die Plasmakonzentration von N-BNP	40
4.1.3. Einfluss des Geschlechts auf die Plasmakonzentration von N-BNP	42
4.1.4. Alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen für N-BNP	44

4.2. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit angeborenem Herzfehler	46
4.2.1. Charakteristik der Studienteilnehmer/ Stichprobenbeschreibung	46
4.2.2. BNP-Plasmakonzentration und systolisch-rechtsventrikulärer Druck	48
4.2.3. BNP-Plasmakonzentration und enddiastolisch-rechtsventrikulärer Druck	49
4.2.4. BNP-Plasmakonzentration und RVP/LVP-Ratio	50
5. Diskussion	52
5.1. N-BNP-Plasmakonzentration bei herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen	52
5.1.1. Einfluss des Alters auf die N-BNP-Plasmakonzentration	53
5.1.2. Einfluss des Geschlechts auf die N-BNP-Plasmakonzentration	58
5.2. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern	60
5.2.1. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit rechtsventrikulärer Überlastung	61
6. Klinische Bedeutung der Ergebnisse/ Ausblick	63
7. Literaturverzeichnis	64
8. Anhang	74
Abkürzungsverzeichnis	74
Danksagung	76
Lebenslauf	77
Eidesstattliche Erklärung	78

1. ZUSAMMENFASSUNG

Angeborene Herzerkrankungen sind die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter. Trotz der eindrucksvollen Verbesserungen in der konservativen und operativen Therapie hat sich die Prognose für Kinder, die infolge ihres Vitiums eine chronische Herzinsuffizienz entwickeln, nur geringfügig verändert. Im natürlichen Krankheitsverlauf dieser Patientengruppe stellt diese Komplikation nach wie vor die häufigste Todesursache dar.

Das Wissen über die Pathogenese der chronischen Herzinsuffizienz wurde in jüngerer Zeit durch die Erforschung neurohumoraler Mechanismen wesentlich ergänzt. In diesem Zusammenhang gewannen insbesondere das B-Typ-Natriuretische-Peptid (BNP) und das aminoternale Spaltprodukt N-BNP als klinische Biomarker der myokardialen Funktion an Bedeutung. Diese Tatsache spiegelt sich etwa in der Aufnahme der BNP-Quantifizierung in die Leitlinien zur Diagnostik der Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten wider.

Die Daten, die bisher in der kinder-kardiologischen Literatur vorliegen, bestätigen den engen Zusammenhang zwischen der Aktivierung natriuretischer Peptide und der myokardialen Funktion für diese Patientengruppe. Trotzdem existieren aber insgesamt nur wenige und zum Teil widersprüchliche Informationen zu pädiatrischen Normal- und Referenzwerten. Um das vielversprechende und untersucherunabhängige Diagnostikum BNP bzw. N-BNP für die Pädiatrie zugänglich zu machen, wurden daher in der vorliegenden Arbeit mithilfe des größten bisher untersuchten pädiatrischen Kollektivs Referenzwerte für herzgesunde Kinder aller Altersklassen erarbeitet. Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Erwachsenen-Referenzwerten im Kindesalter nicht sinnvoll ist, da es signifikante altersabhängige Unterschiede gibt. Die darüber hinaus durchgeführte Untersuchung zur klinischen Anwendung von BNP bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und Volumen- bzw. Druckbelastung des rechten Ventrikels sowie die Publikation entsprechender Daten erweitern die diagnostischen Möglichkeiten in der klinischen Praxis. Dem behandelnden Kinderkardiologen wird dadurch eine einfache, schnelle, minimal-invasive und objektive Einschätzung der myokardialen Funktion möglich. So leistet BNP in Kombination mit anderen Untersuchungsverfahren einen wertvollen Dienst zur Optimierung der Diagnostik und Therapie und kann zur Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose herzkranker Kinder beitragen.

2. EINLEITUNG

2.1. Chronische Herzinsuffizienz bei Kindern

Der Terminus „Herzinsuffizienz“ beschreibt einen pathophysiologischen Zustand, bei dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, das Gewebe ausreichend mit Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel sicherzustellen. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie unter anderem Dyspnoe, verminderte Belastbarkeit, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt [1]. Pathophysiologisch beruht diese Situation auf einer reduzierten Auswurfleistung des rechten und/oder linken Ventrikels durch systolische oder diastolische Dysfunktion. Abhängig von den betroffenen Herzabschnitten spricht man von einer Links-, Rechts- oder Globalinsuffizienz, die bei Ruhe oder bei Belastung auftritt und akut einsetzt bzw. chronisch verläuft [2].

Im Erwachsenenalter steht die erworbene myokardiale Dysfunktion, verursacht durch koronare Herzerkrankungen, Myokardinfarkte, Infektionen, Arrhythmien und Lungenembolien als Auslöser für eine chronische Insuffizienz im Vordergrund [3]. Hingegen unterscheidet sich die pathogenetische und pathophysiologische Situation im Kindesalter grundsätzlich von der des Erwachsenenalters.

In der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe entwickelt sich eine chronische Herzinsuffizienz vorwiegend auf der Basis eines angeborenen Herzfehlers. Dabei steht in den meisten Fällen nicht eine kontraktile Dysfunktion im Vordergrund der Erkrankung. Typischerweise bedingt die veränderte Herzanatomie einerseits die Entstehung eines Links-Rechts-Shunts mit konsekutiver Volumen- und/oder Druckbelastung vor allem des rechten Ventrikels sowie andererseits die Überflutung des pulmonalen Kreislaufes. Zu den typischen Erkrankungen gehören Shuntvitien, Obstruktionen des ventrikulären Ausflusstraktes und Klappeninsuffizienzen.

Bisher gibt es kaum epidemiologische Daten zur Inzidenz und Prävalenz angeborener Herzfehler in Deutschland. Die verfügbaren Zahlen beruhen auf wenigen Arbeiten und groben Schätzungen [4]. Zurzeit wird die postpartale Inzidenz angeborener Herzfehler nach einer amerikanischen Studie aus dem Jahre 2002 mit etwa

7,5 auf 1000 Lebendgeborenen geschätzt [5]. In einer deutschen epidemiologischen Studie von 1997 konnte in Bayern eine Geburtsprävalenz von 7,1 pro 1000 Lebendgeburten für die Geburtsjahrgänge 1984 bis 1991 nachgewiesen werden [6]. Hochrechnungen gehen davon aus, dass zurzeit insgesamt 200.000 bis 300.000 Kinder und Erwachsene mit einem angeborenen Herzfehler in Deutschland leben [4]. Die Verteilung der einzelnen Herzvitien innerhalb dieser Gruppe ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Noch vor wenigen Jahren war die Sterblichkeit bei Kindern mit kongenitalen Herzerkrankungen sehr hoch. Aufgrund der beeindruckenden Fortschritte in der Kinderkardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie erreichen heute über 85 Prozent der betroffenen Kinder das Erwachsenenalter [7]. Allerdings ist ein Großteil der Betroffenen lebenslang chronisch krank. Bei vielen Patienten bestehen nach zum Teil mehrfacher operativer und konventioneller Intervention unterschiedliche anatomische und funktionelle Rest- und Folgezustände, die im weiteren Verlauf zu einem Wiederauftreten von Symptomen myokardialer Überbelastung führen. Neben der Ausbildung von Herzrhythmusstörungen gehört vor allem die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz zur häufigsten und schwierigsten Komplikation.

Trotz der beachtlichen Verbesserungen in der kinder-kardiologischen Versorgung weisen die Patienten, die im natürlichen oder postoperativen Verlauf an einer chronischen Herzinsuffizienz erkranken, eine nach wie vor erschreckend hohe Mortalität auf [8]. Die meisten zeigen dabei schon im ersten Lebensjahr klinische Symptome, die für die Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz kennzeichnend sind [9]. Die Mortalität ist in dieser Altersgruppe besonders hoch [8].

Das klinische Management der chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter ist schwierig. Das Patientenkollektiv ist uneinheitlich und geprägt durch eine starke Heterogenität der anatomischen und hämodynamischen Verhältnisse. Es mangelt an Standardisierungen der zum Teil sehr erfahrungsabhängigen Untersuchungsmethoden. Die medikamentöse Therapie basiert überwiegend auf Erfahrungen aus der Erwachsenen-kardiologie. Außer für den Betablocker Carvedilol liegen kaum Daten zur Evaluierung der Verträglichkeit, der Wirksamkeit und des langfristigen Nutzens von Pharmaka wie ACE-Hemmern, Diuretika, Kalziumantagonisten und Herzglykosiden für diese besondere Patientengruppe vor. Darüber hinaus existierte bisher kein optimales

Verfahren zur frühen und einfachen Evaluierung abnehmender Herzleistung sowie zum therapie-begleitenden Monitoring.

Da die Mehrzahl der Kinder unter einer eingeschränkten Lebensqualität leidet und das Risiko für schwerwiegende kardiale Komplikationen bei diesen Patienten sehr hoch ist, ist eine Optimierung der Diagnostik, der Therapie und des Follow-up wünschenswert und dringend erforderlich.

Der aus der Erwachsenenkardiologie bekannte Biomarker B-Typ-Natriuretisches-Peptid scheint in diesem Zusammenhang ein vielversprechendes diagnostisches Werkzeug zu sein. Wichtige Aspekte in Hinblick auf einen möglichen klinischen Nutzen für die pädiatrische Kardiologie sollen in dieser Arbeit untersucht werden soll.

Vitium	Abkürzung	Häufigkeit
Ventrikelseptumdefekt (Kammerseptumdefekt)	VSD	31 %
Atriumseptumdefekt (Vorhofseptumdefekt)	ASD	7 %
Persistierender Ductus Arteriosus	PDA	7 %
Pulmonalstenose	PS	7 %
Aortenisthmusstenose	ISTA	5-8 %
Aortenklappenstenose	AS	3-6 %
Fallot´sche-Tetralogie	TOF	5.5 %
Atrioventrikulärer Septumdefekt	AVSD	4,8 %
Transposition der großen Gefäße	TGA	4,5 %
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	HLHS	3,8 %
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	PA+VSD	2,5-3, 4 %
Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt	PA	2,4 %
Trikuspidalatresie	TrA	1-2 %
Double Inlet Left Ventricle	DIV	1,5 %
Double Outlet Right Ventricle	DORV	1,2 %
Angeboren-korrigierte Transposition der großen Gefäße	CCT	1 %
Truncus Arteriosus Communis	TAC	0,5- 1 %
Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie	HOCM	0,4 %
Supravalvuläre Aortenstenose (William-Beuren-Syndrom)		0,4 %

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung angeborener Herzfehler in Deutschland [10]

2.2. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Zahlreiche Forschungsarbeiten lieferten in jüngster Zeit neue und wichtige Ergebnisse und konnten das Verständnis für die Pathogenese, den Krankheitsverlauf und die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz wesentlich verbessern. Vor allem konnte das Wissen über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, des sympathischen Nervensystems, des Immunsystems sowie über die Bedeutung genexpressiver Veränderungen deutlich erweitert werden. Es hat sich gezeigt, dass diese Prozesse unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung vorkommen und dass das Ausmaß ihrer Aktivierung eine wichtige prognostische Bedeutung besitzt.

Das sympathische Nervensystem wird bei herzinsuffizienten Patienten sehr früh aktiviert. Cholinerge Fasern am Herzen und an den Gefäßen sowie zirkulierende Katecholamine führen zu einer systemischen und auch renalen Vasokonstriktion, wirken positiv inotrop und chronotrop, steigern die Natriumabsorption in der Niere und aktivieren das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Diese Mechanismen führen allerdings nicht zu der beabsichtigten hämodynamischen Kompensation, sondern bedingen vielmehr einen Circulus vitiosus aus peripherer Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention, Arrhythmien, Katecholaminrefraktärität und dem Phänomen des „remodeling“ am Herzmuskel. Das Resultat ist die Verstärkung der Funktionsstörung und die Zunahme der klinischen Symptomatik der Patienten (Abbildung 1). Die Aktivierung weiterer Faktoren verstärkt diesen Teufelskreis direkt oder indirekt. Aldosteron hat beispielsweise neben seiner physiologischen mineralokortikoiden Aktivität auch einen unmittelbar negativen Effekt auf das kardiovaskuläre System. So verursacht es pathoanatomische Veränderungen wie etwa myokardiale Fibrose und Nekrose und bewirkt endotheliale Dysfunktion [11]. Auch die vermehrte, barorezeptorvermittelte Freisetzung von Vasopressin trägt zur Flüssigkeitsretention und zur Erhöhung des peripheren Widerstandes bei. Neben den beschriebenen Wirkungen wurden experimentell auch direkt kardiotoxische Effekte dieser Hormonsysteme nachgewiesen.

Die endogenen vasokonstriktorischen und flüssigkeitsretenierenden Systeme werden unter physiologischen Bedingungen durch antagonistische Systeme und komplexe

Interaktionen in einem empfindlichen Gleichgewicht gehalten. Dabei spielen die natriuretischen Peptide eine zentrale Rolle.

Diese Familie von Peptidhormonen, im Speziellen das Atrial-Natriuretische-Peptid (ANP) und B-Typ-Natriuretische-Peptid (BNP), ist in den letzten Jahren intensiv beforscht worden. Neueste Erkenntnisse auf dem Gebiet der neurohumoralen Aktivierung bilden heute die Basis der modernen medikamentösen Therapie. Im Vordergrund stehen dabei die Blockade dieser Aktivierung und die Vermeidung von Folgereaktionen wie Herzfrequenzanstieg, Nachlast- bzw. Vorlasterhöhung. Die ausschließliche Verbesserung einzelner hämodynamischer Parameter ist dagegen in den Hintergrund gerückt.

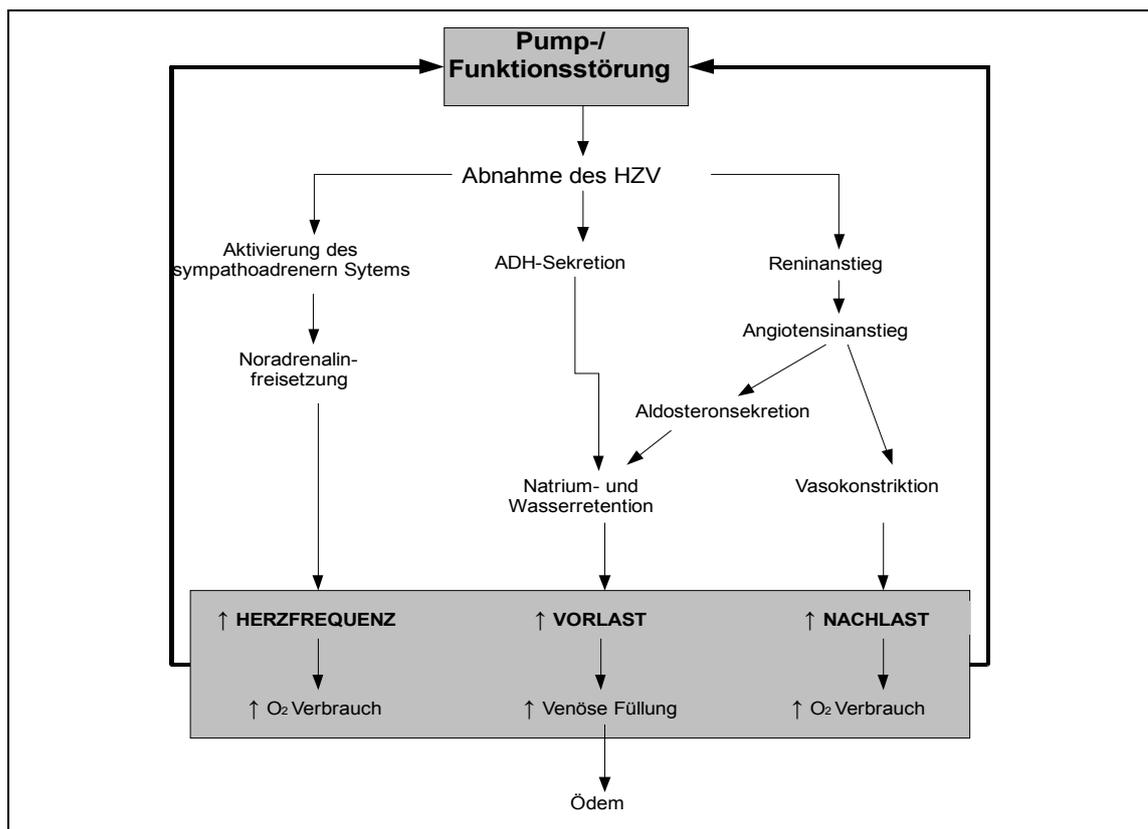


Abbildung 1: Der Teufelskreis der Herzinsuffizienz. Schematische Darstellung der Folgen einer gestörten Pumpfunktion. Kompensationsmechanismen verstärken die erhöhte Vor- und Nachlast und resultieren in einer Verschlechterung der Energiebilanz des Myokards (HZV= Herzzeitvolumen).

2.3. Die natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide sind eine Gruppe von Peptidhormonen mit hoher natriuretischer, diuretischer und gefäßrelaxierender Wirkung. Bereits in den 1960er Jahren wurden mittels elektronenmikroskopischer Verfahren sekretorische Granula im Myokard von Säugetieren nachgewiesen (Abbildung 2). Ihre Bedeutung blieb zunächst unklar [12]. Als Erste beobachteten deBold et al. Anfang der 1980er Jahre, dass die Infusion von Vorhofextrakten bei Ratten eine starke Natriuresis verursacht [13]. Mit der Entdeckung der endokrinen Aktivität im Vorhofmyokard und mit der erfolgreichen strukturellen Analyse des Atrial-Natriuretischen-Peptids (ANP) durch Flynn et al. [14, 15] wurden die entscheidenden Grundlagen zur weiteren Erforschung dieser Peptide gelegt.

Heute kennt man neben dem ANP weitere natriuretische Peptide wie B-Typ-Natriuretisches-Peptid (BNP), C-Typ- und D-Typ-Natriuretisches-Peptid (CNP, DNP) sowie Urodilatin.

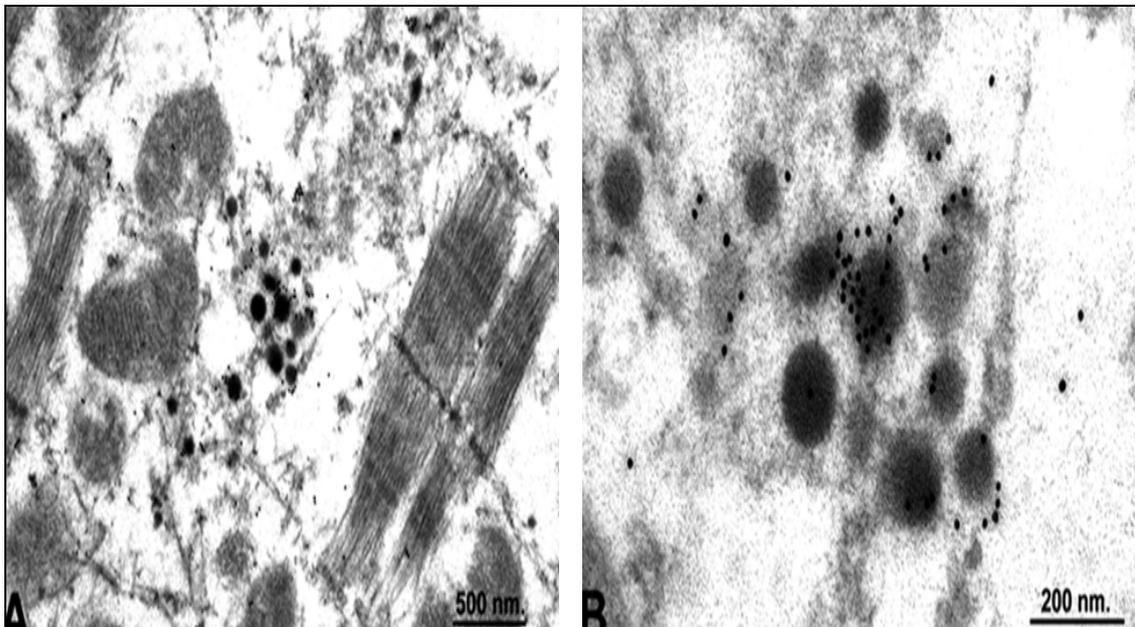


Abbildung 2: Die elektronenmikroskopische Darstellung einer immunhistozytochemischen Reaktion (immunogold-staining) zeigt sekretorische Granula mit BNP in der freien Wand des linken Vorhofes eines gesunden Hundeherzens [16].

2.3.1. Biochemische Struktur

Das Produkt der Genexpression von ANP und BNP sind hochmolekulare Prä-Pro-Peptide. Durch Proteolyse entstehen proANP und proBNP, welche in Form von Granula in den Kardiomyozyten gespeichert werden. CNP wird hingegen als proCNP synthetisiert.

Die Peptidvorstufen, also Präprohormone, werden von unterschiedlichen Genen codiert. Gewebespezifität und Regulationsmechanismen sind für jedes Peptid typisch [17]. Die im Blut zirkulierenden, biologisch aktiven Peptide ANP-99-126, BNP-94-126 und CNP-103-126 besitzen eine einheitliche, aus 17 Aminosäuren bestehende Ringstruktur. Sie unterscheiden sich jedoch in der Art und Anzahl der Aminosäuren sowie hinsichtlich ihres C- und N-terminalen Endes (Abbildung 3).

Das aus 151 Aminosäuren bestehende Prä-Pro-ANP wird durch Proteolyse zu proANP gespalten, welches aus 126 Aminosäuren (proANP-1-126) zusammengesetzt ist und in Form von atrio-myokardialer Granula gespeichert wird. Bei erhöhter Volumen- und/oder Druckbelastung mit konsekutiver Vorhofdehnung erfolgt eine proteolytische Spaltung durch Proteasen und die Sekretion von proANP-1-98 (N-terminales ANP) und der biologisch aktiven Form ANP-99-126.

BNP wurde 1988 zunächst aus Schweinehirn isoliert und deshalb Brain-Natriuretic-Peptide genannt. Im gleichen Jahr aber wiesen Minamino et al. nach, dass das Myokard der eigentliche Ursprung von BNP ist [18]. Dort wird BNP als Prä-Pro-Peptid mit 132 Aminosäuren synthetisiert und durch Endoproteasen in die Speicherform proBNP-1-108 überführt. Dieses Pro-Peptid befindet sich in der myokardialen Granula und wird bei der Freisetzung, die durch eine erhöhte myokardiale Wandspannung bei Volumen- und/oder Druckbelastung getriggert wird, proteolytisch in das biologisch aktive Carboxy-Ende BNP-77-108 und in das inaktive aminoterminal N-BNP-1-76 gespalten (Abbildung 4). In der internationalen Terminologie wird das inaktive Spaltprodukt mit N-BNP oder NT-proBNP abgekürzt.

CNP wurde 1990 ebenfalls zunächst aus Schweinehirn isoliert. Es wird im Gegensatz zu ANP und BNP im Nervensystem und in Endothelzellen gebildet [19]. Aus dem aus 103

Aminosäuren bestehenden CNP werden zwei CNP-Fragmente produziert. CNP-53 sowie die biologisch aktive Form CNP-22.

DNP wurde 1997 zunächst aus dem Gift der grünen Mambaschnecke (*Dendroaspis angusticeps*) und wenig später auch aus menschlichem Myokard und Plasma isoliert. Unter experimentellen Bedingungen zeigt es ähnliche vasorelaxierende, lusitropische, natriuretische und diuretische Qualitäten wie ANP und BNP [20]. Urodilatin wird hingegen in der Niere synthetisiert und vermittelt dort lokale Wirkungen [21].

CNP, DNP und Urodilatin haben als klinische Biomarker der Herzinsuffizienz bisher keine Bedeutung. Daher werden in dieser Arbeit ANP und BNP sowie deren Spaltprodukte aufgrund ihrer strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit unter dem Begriff natriuretische Peptide zusammengefasst und besprochen.

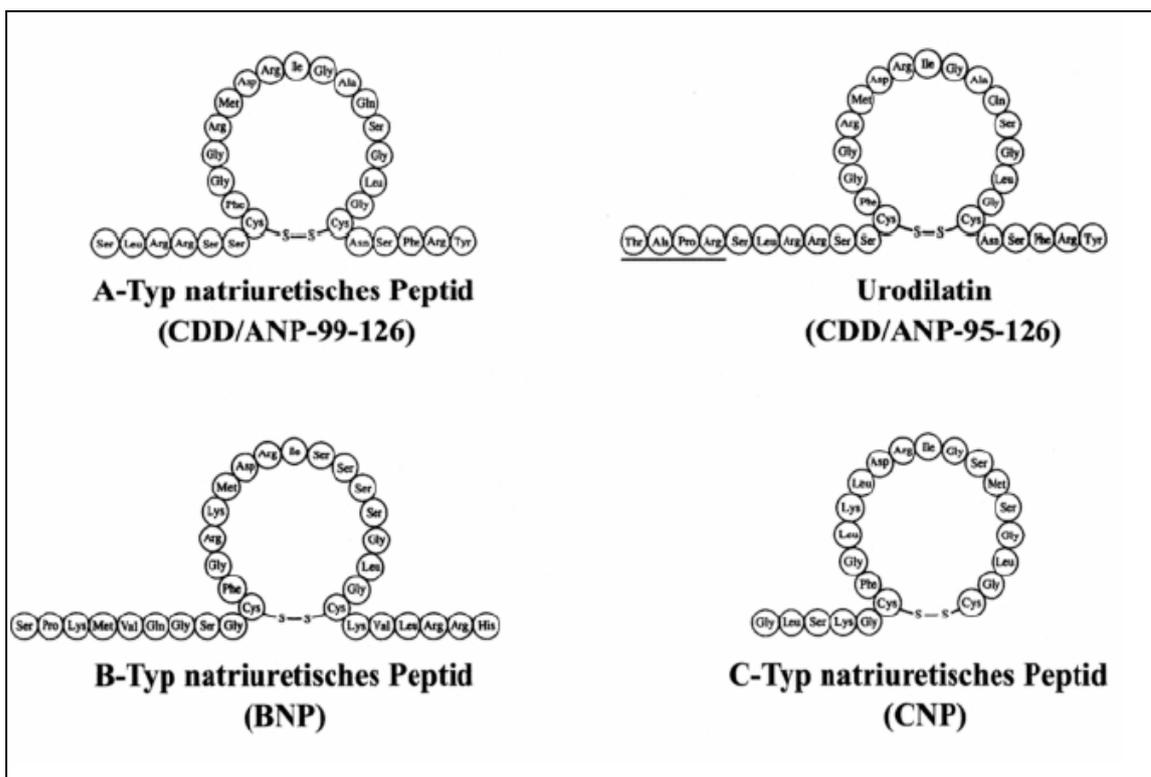


Abbildung 3: Aminosäurestruktur der natriuretischen Peptide zeigt die strukturelle Übereinstimmung der Ringstruktur mit 17 Aminosäuren und Disulfidbrücke sowie Abweichungen am N- und C-terminalen Ende [22].

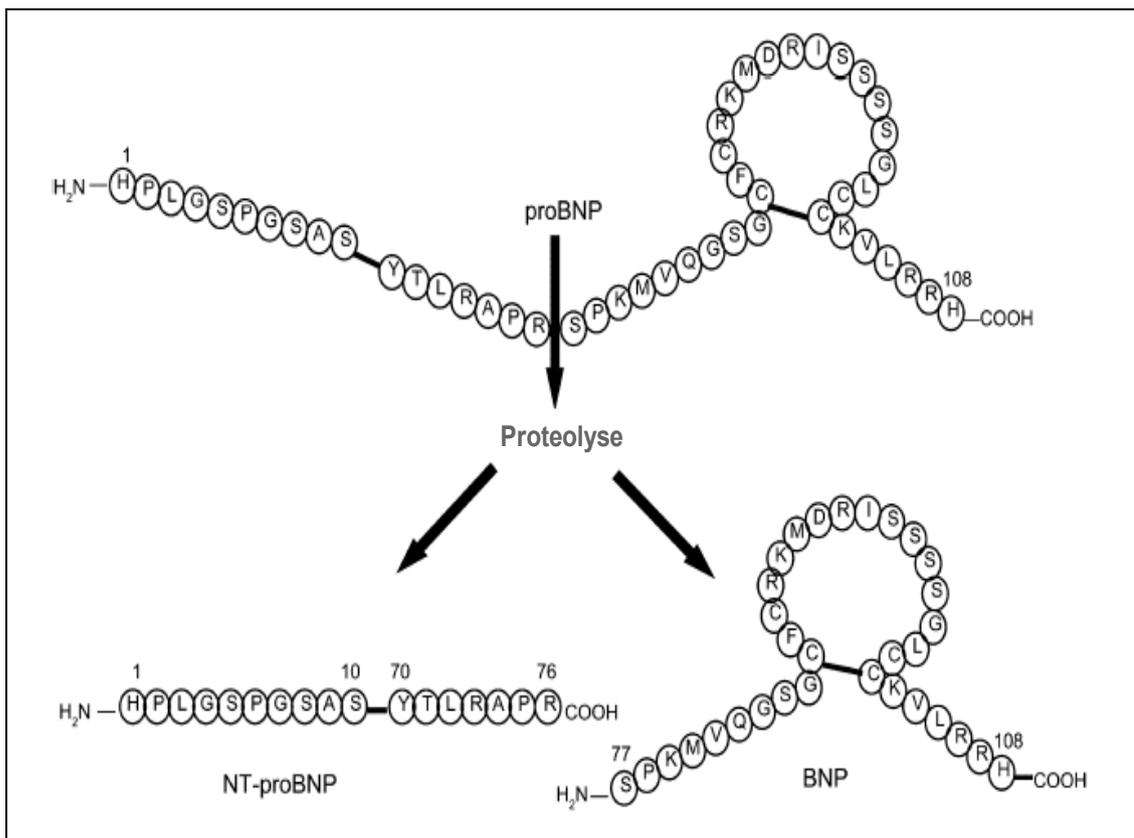


Abbildung 4: Schematische Darstellung von humanem proBNP und seinen Spaltprodukten. Bei der proteolytischen Bildung des biologisch aktiven Peptids BNP aus proBNP entsteht das inaktive Spaltprodukt N-BNP (NT-proBNP) [23].

2.3.2. Molekularbiologie und -biochemie

Es gibt insgesamt drei natriuretische Peptid-Rezeptoren (NPR-A, NPR-B, NPR-C). Sie befinden sich unter anderem in folgenden Organen: Niere, Gefäßsystem, Herz, Lunge, Nebennieren, Gehirn, Fettgewebe, Auge, Gastrointestinaltrakt, Knochen, schwangerer Uterus und Plazenta [24].

Die NPR-A- und NPR-B- Rezeptoren sind wandständige Guanylcyclasen und vermitteln die Umwandlung von Guanosin-5'-Triphosphat (GTP) in zyklisches Guanosin-Monophosphat (c-GMP). ANP hat eine höhere Affinität zum NPR-A-Rezeptor, gefolgt von BNP. Der NPR-B-Rezeptor bindet bevorzugt CNP, seine Affinität zu BNP und ANP ist schwach.

Somit sind NPR-A und NPR-B in erster Linie Rezeptoren für ANP und CNP, während für BNP bisher kein hoch-affiner Rezeptor identifiziert werden konnte. Der häufigste Rezeptortyp ist NPR-C, der als Clearance-Rezeptor angesehen wird und in erster Linie die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide reguliert.

Die Typ A- und Typ B- Rezeptoren bestehen aus der extrazellulären Bindungsdomäne sowie der intrazellulären Proteinkinase und den Guanylatzyklasedomänen. Das natriuretische Peptid bindet an der extrazellulären Domäne des NPR-A bzw. NPR-B, wodurch mittels Adenosin-Triphosphat die Proteinkinase moduliert wird und eine Aktivierung der intrazellulären Guanylatzyklase folgt. Die Vermittlung der physiologischen Effekte erfolgt teils direkt über amiloridsensitive Natrium-Kanäle, teils indirekt durch die resultierende cGMP-Bildung über Phosphodiesterasen. Der C-Typ Rezeptor besitzt ebenfalls eine extrazelluläre Bindungsdomäne mit einem nur kurzen intrazellulären Aminosäureanteil. Diesem konnte bisher keine Funktion zugeordnet werden [22]. Die Elimination der natriuretischen Peptide erfolgt hauptsächlich durch Endopeptidasen und rezeptorvermittelter Endozytose [25]. Die inaktiven Spaltprodukte N-ANP und N-BNP werden hauptsächlich renal eliminiert [23].

2.3.3. Physiologie

Während unter physiologischen Bedingungen der rechte und linke Vorhof Hauptsekretionsort für ANP und BNP ist, kommt es beim chronisch herzinsuffizienten Patienten zu einer vermehrten Sekretion aus dem Ventrikelmyokard. Die Freisetzung natriuretischer Peptide aus den myokardialen Granula erfolgt dabei aufgrund einer erhöhten Wandspannung, welche durch ein erhöhtes Volumen bzw. durch einen gesteigerten Druck im Ventrikel verursacht wird.

Die systemische Hauptwirkung der natriuretischen Peptide ANP und BNP besteht in der Antagonisierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Sie besitzen hemmende Effekte auf typische Angiotensin-II-Wirkungen und schwächen das Ausmaß der Gefäßkonstriktion, der gesteigerten Aldosteronsekretion und der vermehrten tubulären Natriumreabsorption. Ferner hemmen sie das als „myokardiales remodeling“ bezeichnete Zellwachstum [13]. Weitere Effekte sind in Abbildung 5 dargestellt.

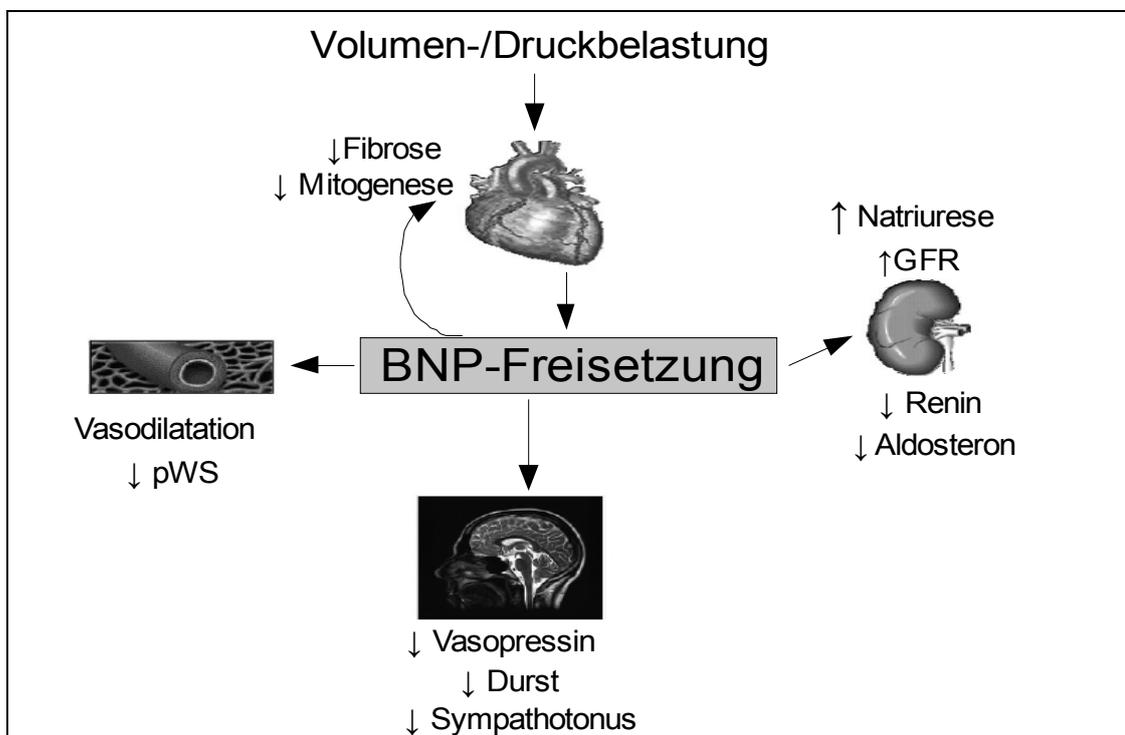


Abbildung 5: Volumen- und/oder Druckbelastung bewirkt die Freisetzung von BNP mit zahlreichen Wirkungen am kardiovaskulären System sowie an weiteren Organsystemen (GFR= glomeruläre Filtrationsrate; pWS= peripherer Widerstand)

2.3.4. Bedeutung als Biomarker

Als Biomarker werden laborchemische Parameter bezeichnet, die einen pathogenen Prozess anzeigen und quantifizieren können. Bei erworbenen Herzerkrankungen konnten zahlreiche Arbeiten diese Funktion für ANP und BNP sowie für deren Spaltprodukte belegen. Aus der Literatur ist bekannt, dass das Ausmaß der Aktivierung des natriuretischen Systems bei herzinsuffizienten Patienten eine wichtige prognostische Bedeutung besitzt [26]. Zwar ist auch ANP bei herzinsuffizienten Patienten signifikant erhöht, aber sowohl als diagnostischer als auch als prognostischer Parameter dem BNP bzw. N-BNP unterlegen [27, 28]. Die linksventrikuläre Funktion kann nach heutigem Wissensstand durch die Bestimmung von BNP und N-BNP mit höherer Sensitivität und Spezifität quantifiziert werden, als mithilfe der ANP-Messung. Darüber hinaus liefert BNP bzw. N-BNP genauere Informationen über die Prognose, die Rehospitalisierungsrate und die Mortalität [29-35]. Das gilt sowohl für asymptomatische Patienten, als auch für Patienten fortgeschrittener NYHA-Klassen [36]. In diesem Zusammenhang scheint N-BNP als Biomarker der chronischen Herzinsuffizienz am besten geeignet zu sein [37, 38] und bietet gegenüber dem BNP weitere Vorteile. So ist die Halbwertszeit von N-BNP mit 120 Minuten ungefähr sechsfach höher als die Halbwertszeit von BNP [25]. Die Stabilität von N-BNP ist bei Raumtemperatur mit bis zu sieben Tagen im Vergleich zu BNP (24 Stunden) deutlich länger [39]. Ferner steigt die N-BNP-Plasmakonzentration, verglichen mit dem Normalwert, bei herzkranken Patienten zum Teil bis um den Faktor 10 und somit deutlich stärker an als die BNP-Konzentration [40]. Darüber hinaus scheint die interindividuelle Variabilität von N-BNP geringer zu sein [41].

Heute sind die natriuretischen Peptide als laborchemische Parameter der Herzinsuffizienz im Bereich der adulten Kardiologie sehr gut untersucht. Durch die Aufnahme in die offiziellen Leitlinien zur Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz leisteten nationale und internationale erwachsenkardiologische Fachgesellschaften inzwischen einen wichtigen Beitrag zur Etablierung der BNP-Quantifizierung in der kardiologischen Routinediagnostik [42, 43]. Ferner konnte inzwischen nachgewiesen werden, dass eine therapiebegleitende Bestimmung der BNP-Konzentration, verglichen

mit einer rein klinisch kontrollierte Herzinsuffizienztherapie, zu besseren Resultaten hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse führt [44, 45].

Auch im Bereich der kinderkardiologischen Forschung und Praxis ist die Bedeutung des Biomarkers BNP und seines aminoterminalen Spaltproduktes N-BNP in den letzten Jahren gewachsen. Da sich allerdings die Ergebnisse aus der Erwachsenenkardiologie nicht ohne Weiteres auf kinderkardiologische Patienten übertragen lassen sind viele Aspekte nach wie vor nicht geklärt.

2.3.5. Die Bedeutung von Referenzwerten

Es ist bekannt, dass die BNP- und N-BNP-Plasmakonzentration in der herzgesunden erwachsenen Bevölkerungsgruppe mit zunehmendem Alter ansteigt und ein signifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den Geschlechtern besteht. Dabei haben Frauen zum Teil deutlich höhere Werte als Männer [46, 47]. Unterschiedliche Mechanismen werden für die altersabhängigen Veränderungen verantwortlich gemacht, wie etwa eine veränderte Nierenfunktion, eine erhöhte myokardiale Masse und eine veränderte Genexpression. Weitgehend ungeklärt ist jedoch, welche Faktoren im Einzelnen zu höheren Werten bei Frauen führen.

Die Angaben in der Literatur zur Verteilung von BNP bzw. N-BNP in der herzgesunden pädiatrischen Bevölkerung waren bisher nicht zufriedenstellend. Das liegt zum einen an relativ kleinen Studienpopulationen in den bisher durchgeführten Untersuchungen, zum anderen aber an der Tatsache, dass unterschiedliche Testverfahren benutzt wurden. Daher ist die Datenlage über die Normalverteilung der natriuretischen Peptide in dieser Bevölkerungsgruppe zum Teil sehr widersprüchlich und ein Vergleich der Studien untereinander kaum möglich.

Aufgrund zahlreicher physiologischer Besonderheiten des Kindesalters gelten für Laborparameter und Biomarker andere Normwerte als für erwachsene Patienten. Durch spezielle Referenzbereiche, die diese Besonderheiten berücksichtigen, könne Fehlinterpretationen verhindert werden.

Vor einer Etablierung der BNP- bzw. N-BNP-Quantifizierung in der klinisch-pädiatrischen Praxis und vor der Evaluierung des klinischen Nutzens bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern bedarf es daher der Festlegung von zuverlässigen alters- und geschlechtsspezifischen Normbereichen.

2.4. Rechtsherzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Anders als bei erworbenen Herzerkrankungen, bei denen eine myokardiale Dysfunktion zur chronischen Herzinsuffizienz führt, steht bei vielen angeborenen Herzfehlern die Überlastung des rechten Ventrikels durch Druck und/oder Volumen im Mittelpunkt.

Präoperativ existiert bei einer Mehrzahl dieser Vitien aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ein Links-Rechts-Shunt auf Vorhof- oder Ventrikelebene. Im postoperativen Verlauf ergeben sich Narbenbildungen im Bereich der ventrikulären Inzision, Restdefekte sowie Verschleißerscheinungen bei Klappenersatz oder Gefäßprothesen als häufige Ursache rechtsventrikulärer Überlastung [48-50]. Dagegen ist nur eine kleine Zahl der Kinder mit kongenitalen Herzvitien von einer akuten oder chronischen Linksherzinsuffizienz betroffen [51]. Diese kommt vor allem bei Kardiomyopathien sowie bei Aorten- und Aortenisthmusstenosen vor.

Klinisch zeigt sich eine rechtsventrikuläre Überlastung durch sichtbare Venenstauung, Ödeme, Hepatomegalie und Aszites. Allerdings kommt es nicht selten vor, dass sich die typischen Symptome erst im späten Krankheitsverlauf zeigen. Daher wird die fortschreitende kardiale Belastung oft erst spät erkannt und therapiert. Die betroffenen Kinder sind somit nicht nur in einer Minderung ihrer Lebensqualität, sondern auch *quo ad vitam* bedroht.

Die Erweiterung der Kenntnisse über physiologische und pathophysiologische Prozesse des rechten Ventrikels gehört in vielen kinder-kardiologischen Zentren zu den wichtigsten wissenschaftlichen Schwerpunkten der letzten Jahre. So wird vor allem auf dem Gebiet nicht-invasiver apparativer Diagnostik, wie der Magnetresonanztomographie und der Echokardiographie, intensiv geforscht. Seitdem aber auch einige Studien aus der Erwachsenen-kardiologie zeigen konnten, dass die BNP-Plasmakonzentrationen bei erworbenen Herzerkrankungen mit Rechtsherzbeteiligung, wie zum Beispiel bei pulmonaler Hypertension oder akuter pulmonaler Embolie, erhöht sind [52, 53] wird die Bedeutung der neurohumoralen Aktivierung am rechten Ventrikel bei angeborenen Erkrankungen intensiv untersucht. Dabei belegen erste Studie den Zusammenhang zwischen BNP-Aktivierung und klinischen Befunden auch für Erwachsene und Kinder mit angeborenen Herzfehlern [54-58]. So konnte die enge

Beziehung zwischen Auswurfraction und N-BNP-Konzentration mithilfe nicht-invasiver Verfahren für Kinder mit rechtsventrikulärer Belastung nachgewiesen werden [59, 60]. Mir et al. gelang zudem der Nachweis, dass bei Kindern mit angeborenem Herzfehler die Höhe der jeweils gemessenen N-BNP-Konzentration der klinisch-pädiatrischen Herzinsuffizienz-Klassifikation nach Ross entspricht [61].

Obwohl die Herzkatheteruntersuchung besonders in der Kinderkardiologie immer noch zum Goldstandard der klinischen Diagnostik zählt, lagen bisher keine Analysen zur Korrelation der BNP-Konzentration mit invasiv ermittelten Parametern rechtsventrikulärer Überlastung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler vor.

2.4.1. Angeborene Herzfehler mit rechtsventrikulärer Überlastung

Zu den Vitien, die bei biventrikulären Herzen typischerweise zu einer rechtsventrikulären Überlastung führen, gehören unter anderem die Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalatresie bzw. Pulmonalstenose, Vorhofseptumdefekte und Pulmonalvenenfehleimündungen.

Die Fallot'sche Tetralogie besteht aus einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Pulmonalatresie, Pulmonalstenose), rechtsventrikulärer Hypertrophie, einem großen Ventrikelseptum-Defekt sowie der reitenden Aorta. Sie ist weltweit die häufigste Ursache zyanotischer Herzfehler. In den USA werden jährlich etwa 2700 Kinder mit dieser Erkrankung geboren, in Deutschland sind etwa 5 % aller Kinder mit angeborenem Herzfehler betroffen (Tabelle 1). Nach kardiochirurgischer Korrektur treten postoperativ häufig Reststenosierungen der rechtsventrikulären Ausflussbahn auf. Dies bedeutet eine erhöhte Druckbelastung für den rechten Ventrikel, sodass es abhängig von der kardialen Compliance zur Dilatation und Insuffizienz kommen kann [50]. Darüber ist auch die Insuffizienz der Pulmonalklappe ein häufiges postoperatives Problem, welches die Überlastung verstärken kann.

Vorhofseptumdefekte stehen mit 8 % bis 10 % an zweiter Stelle in der Häufigkeit angeborener Herzfehler. Der Ostium-Sekundum-Defekt (ASD II) stellt mit 80 % die häufigste Variante des Vorhofseptumdefektes dar. Seine Größe kann variieren. Im geringsten Falle handelt es sich um ein persistierendes Foramen ovale wie es bei 30 % aller Menschen, meist ohne Krankheitswert, vorkommt. Es kann aber auch das gesamte Vorhofseptum fehlen. Da der Füllungsdruck im linken Vorhof höher ist als im rechten Vorhof, kann es zur Ausbildung eines Links-Rechts-Shunts mit Zunahme der Lungendurchblutung kommen. Die daraus resultierende Volumenüberlastung der rechten Kammer und des Lungengefäßbettes wird von den Patienten normalerweise lange ohne wesentliche Symptome toleriert. Daher sind viele Kinder über Jahre beschwerdefrei.

Bei der Pulmonalvenenfehleimündung (APVD) gelangt Blut aus den Lungenvenen in den rechten Vorhof. Häufig existiert zusätzlich ein Atriumseptum- bzw. Sinus-venosus-Defekt. Die Hämodynamik der Lungenvenenfehleimündung entspricht der des

Vorhofseptumdefektes. Mit der Ausbildung eines Links-Rechts-Shunts kommt es zur Volumenbelastung und Dilatation der rechten Herzhöhlen. Viele Patienten mit Lungenvenenfehleimündungen bleiben ebenfalls lange asymptomatisch und somit unentdeckt [2].

2.5. Ziele der vorliegenden Untersuchung

Um die Anwendung des B-Typ-Natriuretischen-Peptids in der Diagnostik und Therapie herzinsuffizienter Kinder zu ermöglichen, wurde im ersten Teil der Studie die Normalverteilung des aminoterminalen Peptides N-BNP bei einem herzgesunden pädiatrischen Kollektiv untersucht. Durch den Einsatz einer modernen Analyseverfahren sollte die zum Teil widersprüchliche Datenlage geklärt werden, um valide Referenzwerte für die jeweiligen Altersgruppen erstellen zu können.

Im zweiten Teil der Studie wurde die Beziehung zwischen den invasiv gemessenen Parametern rechtsventrikulärer Funktion und der jeweiligen BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und rechtsventrikulärer Belastung ermittelt. Dieser Forschungsansatz wurde auf dem Gebiet der pädiatrischen Kardiologie erstmalig angewandt.

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Studie geklärt werden:

a) N-BNP-Plasmakonzentrationen bei herzgesunden Kindern und Jugendlichen:

- Wie hoch ist die physiologische N-BNP-Konzentration bei herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen?
- Gibt es signifikante altersspezifische und geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der physiologischen N-BNP Konzentration?

b) BNP-Plasmakonzentrationen bei Kindern mit angeborenem Herzfehler:

- Kommt es bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und rechtsventrikulärer Überlastung ebenfalls zu einer Zunahme der BNP-Freisetzung und somit zu erhöhten Plasmakonzentrationen?
- Gibt es eine signifikante Beziehung zwischen den invasiv gemessenen Parametern rechtsventrikulärer Überlastung und der zeitgleich gemessenen BNP-Plasmakonzentration?
- Besteht die Möglichkeit einer klinischen Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion durch die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentration?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patienten

3.1.1. N-BNP-Referenzwerte bei einem herzgesunden pädiatrischen Kollektiv

In einer Querschnittsstudie zur physiologischen Plasmakonzentration von N-BNP wurden herzgesunde Kleinkinder, Kinder, Jugendliche sowie junge Erwachsene untersucht. Insgesamt wurden dabei die Plasmakonzentrationen von 413 Testpersonen (173 männliche, 240 weibliche Probanden) analysiert. Die Stichprobe setzte sich aus Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (n=305) sowie aus jungen Erwachsenen im Alter von 18 bis 29 Jahren (n = 108) zusammen.

Kinder unter 18 Jahren waren Patienten mit ambulantem oder stationärem Aufenthalt in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie Patienten von niedergelassenen Pädiatern. Sie befanden sich aufgrund von unkomplizierten Erkrankungen in ärztlicher Behandlung (leichte Infektionen der Atemwege, Entwicklungsstörungen, neurologische Erkrankungen). Junge Erwachsene hingegen waren gesunde und freiwillige Probanden.

Eine Venenpunktion zu reinen Studienzwecken ist bei Kleinkindern und Kindern aus ethischen Gründen nicht zu vertreten. Daher handelte es sich bei den analysierten Blutproben um zusätzliche Entnahmen im Rahmen von Routineblutuntersuchungen. Diese erfolgten nur mit ausdrücklichem Einverständnis der Eltern und wurden durch die behandelnden Ärzte nach jeweiligem Ermessen durchgeführt. Diese Vorgehensweise ist von der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer am 04. April 2000 genehmigt worden (Nachtrag zum Ethikantrag Nr.1292). Bei volljährigen Probanden erfolgte die Aufnahme in die Studie durch deren mündliches Einverständnis vor der Blutentnahme.

Testpersonen die aktuell oder in der Vergangenheit an folgenden Erkrankungen litten wurden für diese Studie ausgeschlossen: Herz-Kreislauf-Störungen, Erkrankungen der Niere oder der Leber, Störungen des Wasser- und/oder des Elektrolythaushaltes, schwere endokrinologische und schwere allgemeinpädiatrische Erkrankungen.

Die Probanden wurden in fünfzehn Altersgruppen unterteilt (Alterseinteilung I: 0-4; 5-6; 7-8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18 und > 18 Jahre), um Veränderungen der Plasmakonzentration von N-BNP genau beobachten zu können. Darüber hinaus erfolgte eine weitere Gruppierung gemäß der Richtlinien der „International Conference on Harmonisation“ in vier Altersgruppen (Alterseinteilung II: Neugeborene und Säuglinge: 1. Postpartaler Tag bis 24 Monate; Klein- und Schulkinder: 2 bis 11 Jahre; Jugendliche: 11 bis 18 Jahre; junge Erwachsene und Erwachsene: älter als 18 Jahre) [62].

Die Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs ist in Abbildung 6 und in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

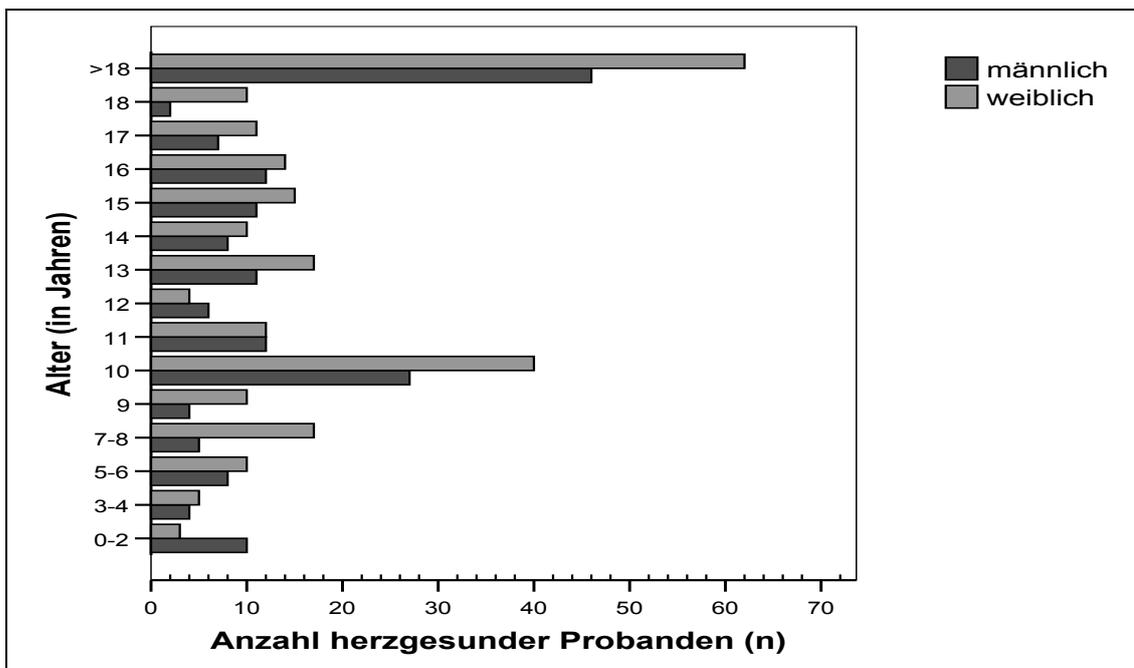


Abbildung 6: Verteilung der herzgesunden Probanden nach Altersgruppen und Geschlecht.

Alterseinteilung (I)				Alterseinteilung (II) nach ICH			
Alter (in Jahren)	N	Männliche Tp.	Weibliche Tp.	Alter (in Jahren)	N	Männliche Tp.	Weibliche Tp.
0-2	13	10	3	0-2	13	10	3
3-4	9	4	5	3-11	154	60	94
5-6	18	8	10				
7-8	22	5	17				
9	14	4	10				
10	67	27	40				
11	24	12	12				
12	10	6	4	12-17	126	55	71
13	28	11	17				
14	18	8	10				
15	26	11	15				
16	26	12	14				
17	18	7	11				
18	12	2	10	≤18	120	48	72
>18	108	46	62				
Total	413	173	240	Total	413	173	240

Tabelle 2: Altersverteilung der 413 Testpersonen (Tp.) nach Alterseinteilung I sowie gemäß der Richtlinien der ICH (Alterseinteilung II). Für die Alterseinteilung I wurden bis zum 8. Lebensjahr jeweils zwei Lebensjahre zu einer Gruppe zusammengefasst.

3.1.2. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit Überlastung des rechten Ventrikels

Insgesamt wurde für diesen Teil der Arbeit die BNP-Plasmakonzentration bei 31 Kindern mit angeborenem Herzfehler und rechtsventrikulärer Volumen- oder Drucküberlastung im Alter von 0,5 bis 11 Jahren (mittleres Alter 4,94 Jahre \pm 4,27) bestimmt. Dabei handelte es sich um Kinder, die im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgenommen worden waren. Die Auswahl der Probanden erfolgte anhand bereits bekannter klinischer Daten aus früheren Untersuchungen und setzte sich wie folgt zusammen: Kinder nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie (n= 19) sowie Kinder vor einer interventionellen bzw. operativen Korrektur eines Vorhofseptumdefektes (n= 7) bzw. einer Pulmonalvenenfehleimündung (n= 5) (Tabelle 3).

Alle in die Studie eingeschlossenen Kinder hatten eine gute biventrikuläre Funktion mit Ejektionsfraktionen über 60 %. Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen: Aortenstenosen, Aortenisthmusstenosen, Eisenmengersyndrom, hepatische und renale Erkrankungen, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Die ermittelten BNP-Plasmakonzentrationen (Arteria femoralis, präinvasiv, liegend) wurden mit invasiv-gemessenen hämodynamischen Parametern (LVP, edRVP, peak RVP, peak LVP) verglichen und korreliert.

Die Probanden wurden entsprechend der pathophysiologischen Grundlagen und Mechanismen ihrer Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt (Tabelle 3). Patienten der Gruppe A (Zustand nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie) waren hauptsächlich gekennzeichnet durch Druckbelastung des rechten Ventrikels. Patienten der Gruppe B (Vorhofseptumdefekt, Pulmonalvenenfehleimündung) litten an Herzfehlern mit vornehmlicher Volumenbelastung der rechten Herzhöhlen.

Gruppe A			Gruppe B		
(Patient Nr.)	Alter (in Jahren)	Diagnose	(Patient Nr.)	Alter (in Jahren)	Diagnose
1	1	TOF/PS	2	2	ASD
3	1	TOF/PS	4	2	ASD
5	6	TOF/PA	10	2	APVD
6	3	TOF/PS	21	0	ASD
7	11	TOF/PA	23	1	APVD
8	1	TOF/PS	24	10	ASD
9	5	TOF/PA	26	4	ASD
11	5	TOF/PA	27	2	APVD
12	1	TOF/PA	28	12	APVD
13	4	TOF/PS	29	1	ASD
14	12	TOF/PS	30	11	APVD
15	6	TOF/PS	31	9	ASD
16	17	TOF/PA			
17	9	TOF/PS			
18	1	TOF/PS			
19	2	TOF/PS			
20	3	TOF/PS			
22	4	TOF/PA			
25	6	TOF/PA			

Tabelle 3: Diagnose und Alter der 31 Kinder mit angeborenem Herzfehler (TOF/PS= Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalstenose, TOF/PA Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonal-atresie, ASD= Vorhofseptumdefekt, APVD= Pulmonalvenenfehleitmündung).

3.2. Methoden

3.2.1. Messung der N-BNP-Plasmakonzentration

Die N-BNP-Plasmakonzentration wurde mit einem Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Firma Roche bestimmt (Elecsys® Systems, Roche, Schweiz). Die Blutproben wurden direkt nach der Blutentnahme in gekühlte Aprotinin- und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)- Röhren verbracht, auf Eis transportiert und sofort bei 2500 Umdrehungen/min und 3°C zentrifugiert. Das Blutplasma wurde anschließend mithilfe einer Pipette isoliert, aliquotiert und bei -80 °C sofort gelagert. Die Proben wurden innerhalb von vier Wochen einmalig zur Messung aufgetaut. Für jede Messung wurde mindestens 0,2 ml Plasma benötigt.

Beim ECLIA handelt es sich um einen voll automatisierten, nicht-kompetitiven Immunoassay zur Bestimmung der N-BNP-Konzentration in humanem Plasma oder Serum. Dabei wird eine immunologische Sandwich-Reaktion mit einer elektrochemischen Reaktion kombiniert (Abbildung 7). Die Methode basiert auf dem Prinzip, dass bestimmte Metalle, wie etwa Ruthenium, in der Lage sind, Licht zu emittieren. Ist diese Emission die Folge einer chemischen Reaktion, spricht man von Chemilumineszenz. Wurde diese wiederum durch eine elektrische Stimulation initiiert, so spricht man von Elektro-Chemilumineszenz.

Das ECLIA-Messverfahren beinhaltet Reaktionen mit zwei polyklonalen Schafsantikörpern, die gegen verschiedene Epitope des N-BNP (Aminosäuren 1-76) gerichtet sind. Der biotinylierte Antikörper detektiert die Aminosäuren 1 bis 21, ein mit Ruthenium markierter Antikörper detektiert die Aminosäuren 39 bis 50. Zusammenfassend stellt sich der Prozess wie folgt dar: Während der ersten Inkubation bildet ein Antigen aus der Plasmaprobe zusammen mit dem biotinylierten polyklonalen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten Antikörper einen Sandwich-Komplex. Für die zweite Inkubation wird dieser Komplex durch Zugabe von Mikropartikeln, die mit Streptavidin beschichtet sind, über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden (nicht-spezifische Bindung). Das Reaktionsgemisch wird zusammen mit einer tripopylamin-haltigen Pufferlösung in eine Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden.

Danach werden die ungebundenen Substanzen durch Spülung entfernt. Der Magnet, der die Mikropartikel an der Oberfläche fixiert, wird entfernt und elektrische Spannung angelegt. Als Folge kommt es zu zwei simultanen Oxidationsprozessen, die zur Oxidation des Rutheniumkomplexes und des Tripropylamins führen.

Diese Verbindung führt zu einer Reaktion, bei der das Ruthenium in einen Zustand des so genannten „excited state“ gelangt. Spontaner Zerfall bedingt die Emission eines Licht-Photons mit einer Wellenlänge von 620 nm. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Fotomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine Zwei-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Laut Hersteller beträgt der Messbereich dieses Verfahrens 0,6 bis 4130 fmol/ml (5 bis 35000 pg/ml). Die Intraassay-Präzision beträgt für das verwendete Elecsys® E-170 Modul 0,9 % (474 ng/ml) bzw. 3,0 % (3786 ng/ml), die Interassay-Präzision beträgt 3,6% (4002 ng/ml) bzw. 5,8 % (494 ng/ml). Der Normbereich bei Erwachsenen (18-69. Lebensjahr) wird in Abhängigkeit vom Alter für dieses Verfahren mit 7,7-32 fmol/ml (65 bis 278 pg/ml) bei Männern und 15,4-35,7 fmol/ml (130 bis 303 pg/ml) bei Frauen angegeben.

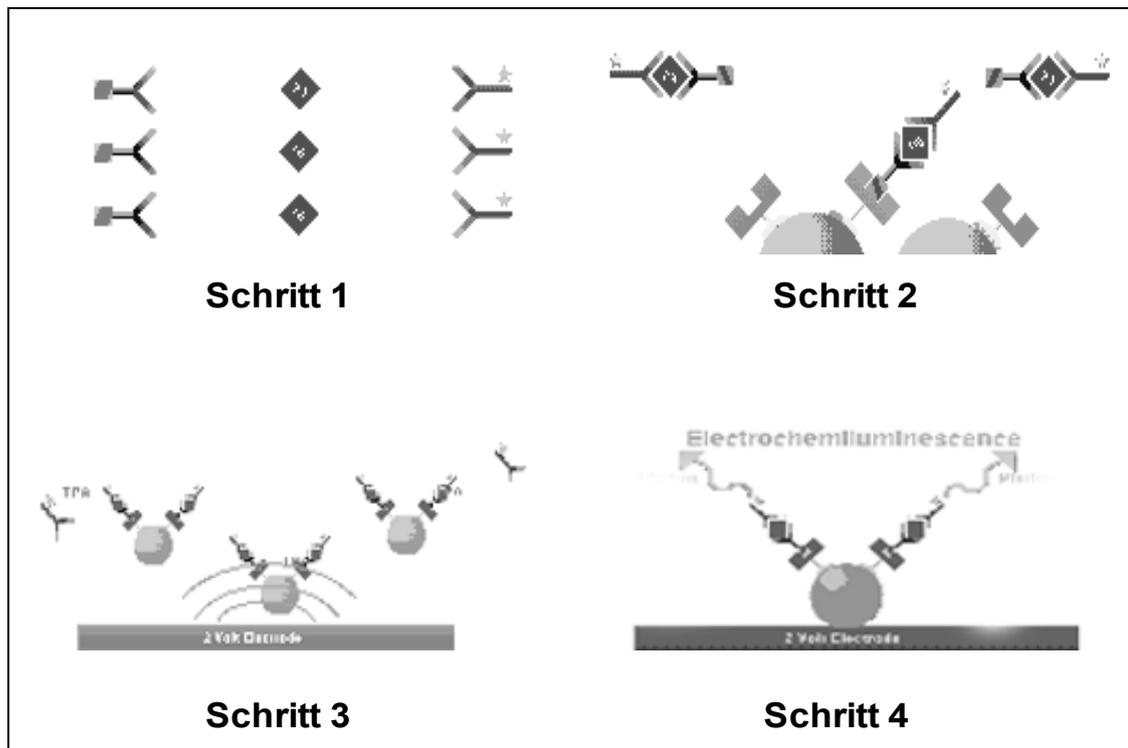


Abbildung 7: Funktionsprinzip des verwendeten Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassays. Schritt 1: Bildung eines Komplexes aus N-BNP und Antikörpern. Schritt 2: Bindung an Festphase. Schritt 3: Fixierung der Mikropartikel an der Elektrodenoberfläche. Schritt 4: Anlage elektrischer Spannung induziert Chemilumineszenz [63].

3.2.2. Messung der BNP-Plasmakonzentration

Die Messung der BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit angeborenem Herzfehler erfolgte mit einem Fluoreszenz-Immunoessay. Die Blutproben wurden dafür ausschließlich im Rahmen der Herzkathetheruntersuchung abgenommen und direkt nach der Entnahme in gekühlte Aprotinin- und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen verbracht, auf Eis transportiert und bei 4°C gelagert. Für die Messung, die innerhalb von 8 Stunden erfolgte, wurden 0,2 ml Vollblut oder Plasma verwendet.

Die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentration wurde mit dem Triage System® (Biosite Diagnostics, CA, USA) durchgeführt. Das Funktionsprinzip des Messverfahrens stellt sich wie folgt dar: Nach dem Auftragen von 0,2 ml Vollblut oder Plasma auf den Messschlitten erfolgt zunächst eine Trennung der Erythrozyten vom Plasma durch ein Filter im Testsystem. Mit Hilfe von Kapillarkraft wandert das gefilterte Plasma durch eine Mikrokapillare in eine Reaktionskammer, wo die Bindung mit BNP-spezifischen fluoreszierenden Antikörpern erfolgt. Nach einer Inkubationszeit wandert das Substrat weiter und erreicht eine Zone mit wandständigen Antikörpern. Das Ausmaß der Fluoreszenz ist proportional zu der hier gebundenen Substrat-Antikörpermenge (Abbildung 8). Die Intensität wird anschließend mit einer internen Kalibrationskurve verglichen und quantifiziert. Der mögliche Messbereich liegt laut Hersteller zwischen 5 und 1300 pg/ml. Der Variationskoeffizient beträgt zwischen 4 % bis 12,4 %.

Der Hersteller gibt den physiologischen Bereich bei Erwachsenen in Abhängigkeit vom Alter mit 23,8 bis 77,9 pg/ml für Männer und 47,4 bis 179,5 pg/ml für Frauen (< 45. bis >75. Lebensjahr) an [64].

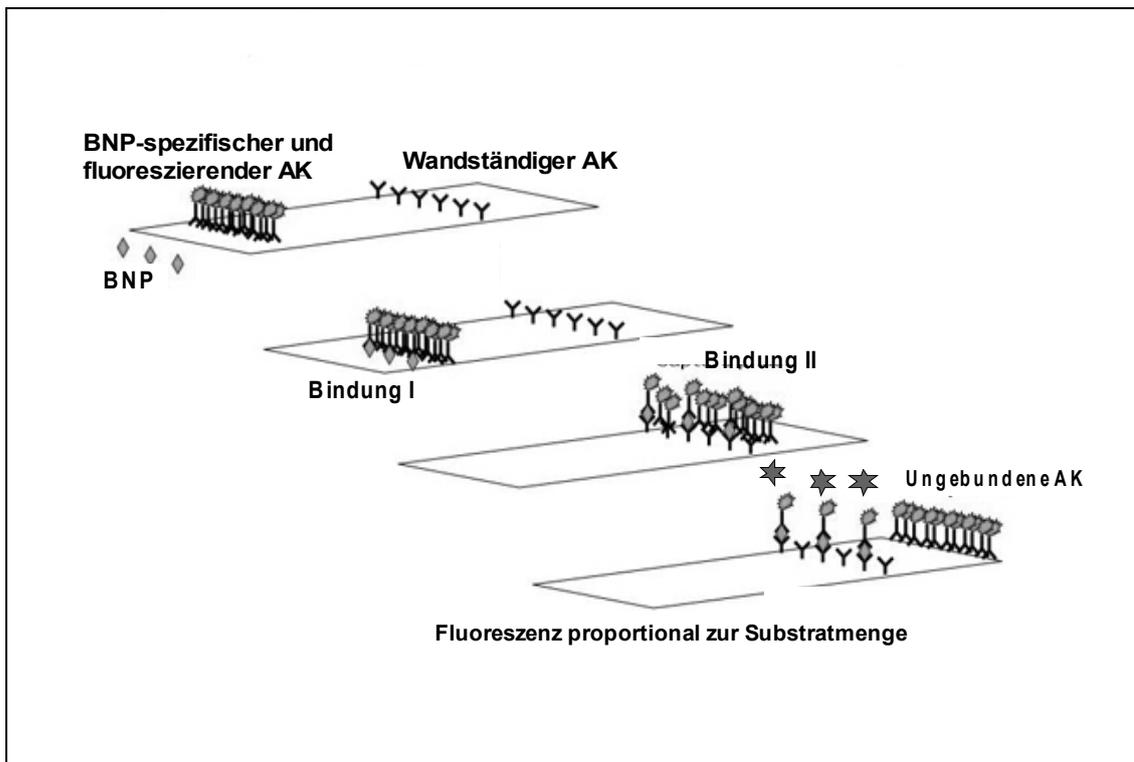


Abbildung 8: Funktionsprinzip des verwendeten Immunoassays zur Messung von BNP (AK= Antikörper) [64].

3.2.3. Invasive hämodynamische Evaluation

Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern wurden die invasiven hämodynamischen Messungen mittels Herzkatheterisierung (Coroskop HI-R, Siemens, Deutschland) durchgeführt. Als Parameter der rechtsventrikulären Funktion wurden der rechtsventrikulär-systolische Spitzendruck (RVP) und der rechtsventrikulär-enddiastolische Druck (edRVP) bestimmt. Darüber hinaus erfolgte auch die Bestimmung des linksventrikulären Spitzendrucks (peak LVP), um erhöhte linksventrikuläre Belastung ausschließen zu können.

Zusätzlich wurde der systolische Spitzendruck des rechten Ventrikels durch den zeitnah gemessenen systolischen Spitzendruck des linken Ventrikels dividiert. Der errechnete Quotient beschreibt das Verhältnis des rechtsventrikulären Drucks zum Systemdruck (peak right to left ventricular ratio; RVP/LVP). Er erreicht den Wert „1“, wenn der rechtsventrikuläre Druck dem linksventrikulären Druck entspricht. In der klinischen Praxis wird dieses Verhältnis in der Regel mit „bis 0,5“ sowie „0,5 bis 0,75“ und „über 0,75“ angegeben. Der errechnete RVP/LVP Quotient wurde, wie auch der rechtsventrikulär-enddiastolische und -systolische Spitzendruck, mit der BNP-Plasmakonzentration korreliert.

3.3. Statistische Methoden

Als beschreibende Maßzahlen für stetige Merkmale wurden Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum benutzt. Für nominale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Die Abhängigkeit der N-BNP-Konzentration von Lebensalter und Geschlecht wurde sowohl am gruppierten als auch am ungruppierten Kollektiv grafisch und rechnerisch untersucht.

Da die N-BNP-Plasmakonzentration keiner Normalverteilung unterliegt, erfolgte die rechnerische Analyse der ungruppierten N-BNP-Werte mithilfe des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten. Aus dem gleichen Grund wurde für den Vergleich zwischen zwei Gruppen der Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests (U-Test) für zwei unverbundene Stichproben eingesetzt. Dieser nicht-parametrische Test überprüft die Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen. Abschließend wurden die errechneten Perzentilen nach Alter und Geschlecht tabellarisch und grafisch dargestellt.

Bei 31 Kindern mit angeborenen Herzfehlern und rechtsventrikulärer Überlastung wurden Unterschiede der Plasmakonzentration von BNP zwischen den Gruppen A und B ebenfalls mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test analysiert. Die Korrelation der Peptidkonzentration zu invasiv-gemessenen hämodynamischen Parametern erfolgt paarweise mittels Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programmsammlung SPSS® für Windows (SPSS 14.0 2005 Inc., Chicago, IL, USA) sowie Microsoft Excel für Windows (Version für Microsoft Office XP 2002, Microsoft Corporation Redmond, WA, USA).

4. ERGEBNISSE

4.1. N-BNP-Plasmakonzentration im herzgesunden Kontrollkollektiv

4.1.1. Charakteristik der Studienteilnehmer/Stichprobenbeschreibung

Die N-BNP-Plasmakonzentration variierte zwischen 0 und 37,75 fmol/ml ($6,6 \pm 5,47$) für alle Probanden ($n=413$) sowie zwischen 0,58 und 37,75 fmol/ml ($6,1 \pm 5,77$) bei den männlichen Probanden ($n=173$) und zwischen 0 und 31,13 fmol/ml ($6,95 \pm 5,21$) bei den weiblichen Probanden ($n=240$).

Testpersonen bis zum 18. Lebensjahr ($n=305$) hatten eine N-BNP Plasmakonzentration von 0 bis 37,75 fmol/ml ($7,29 \pm 5,83$) mit im Mittel 7,36 fmol/ml ($SD \pm 5,5$) bei weiblichen und 7,2 fmol/ml ($SD \pm 6,2$) bei männlichen Probanden.

Bei Testpersonen, die älter als 18 Jahre waren ($n=108$), wurden N-BNP-Werte von 0,58 bis 20,12 fmol/ml ($4,63 \pm 3,67$) gemessen, mit mittleren Peptidkonzentrationen von 5,8 fmol/ml ($SD \pm 4,0$) bei Frauen und 3,1 fmol/ml ($SD \pm 2,5$) bei Männern. Tabelle 4 zeigt die errechneten Mittelwerte für die jeweiligen Altersgruppen.

Alterseinteilung I			Alterseinteilung II		
Alter in Jahren	N	Mittelwert N-BNP (fmol/ml)	Alter in Jahren	N	Mittelwert N-BNP (fmol/ml)
0-2*	13	18,8	0-2*	13	18,8
3-4*	9	7,9	3-11*	154	7,4
5-6*	18	10,7			
7-8*	22	7,9			
9*	14	6,8			
10*	67	6,3			
11*	24	7,4			
12*	10	6,2	12-17*	126	6,3
13*	28	7,0			
14	18	5,1			
15	26	6,5			
16	26	6,5			
17	18	5,9			
18	12	4,3			
>18	108	4,6	>18	120	4,6
Gesamt	413	6,6	Gesamt	413	6,6

Tabelle 4: Mittlere N-BNP-Plasmakonzentration (fmol/ml) in allen Altersgruppen. Signifikant höhere Werte (* $p < 0,05$) im Vergleich mit Erwachsenen.

4.1.2. Einfluss des Alters auf die Plasmakonzentration von N-BNP

Anhand der Messwerte wurde zunächst am ungruppierten Kollektiv untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der gemessenen N-BNP-Plasmakonzentration besteht.

In Abbildung 9 sind die Messwerte in Abhängigkeit vom jeweiligen Lebensalter dargestellt. Mithilfe einer linearen Trendline lässt sich insgesamt eine abfallende Tendenz der N-BNP-Plasmakonzentration mit zunehmendem Alter erkennen. Rechnerisch wird dies bestätigt. Es zeigt sich eine hoch signifikante negative Korrelation zwischen Lebensalter und N-BNP-Plasmakonzentration ($r = -0,316$, $p < 0,001$, $n = 413$).

Alterseinteilung I zeigt für die Altersgruppen 0 bis 13 signifikant höhere Werte ($p < 0,05$) im Vergleich zu den über 18-Jährigen (Abbildung 10). Für die Alterseinteilung II nach ICH zeigen sich für alle Altersgruppen signifikant höhere Werte bis zum 17. Lebensjahr im Vergleich zu den über 18-Jährigen Testpersonen. Darüber hinaus wies die rechnerische Analyse der jüngsten Altersgruppe (0-2 Jahre) signifikant höhere Werte beim Vergleich mit dem Gesamtkollektiv ($p < 0,001$) und im Vergleich mit der Altersgruppe 3-4 Jahre ($p < 0,05$) auf.

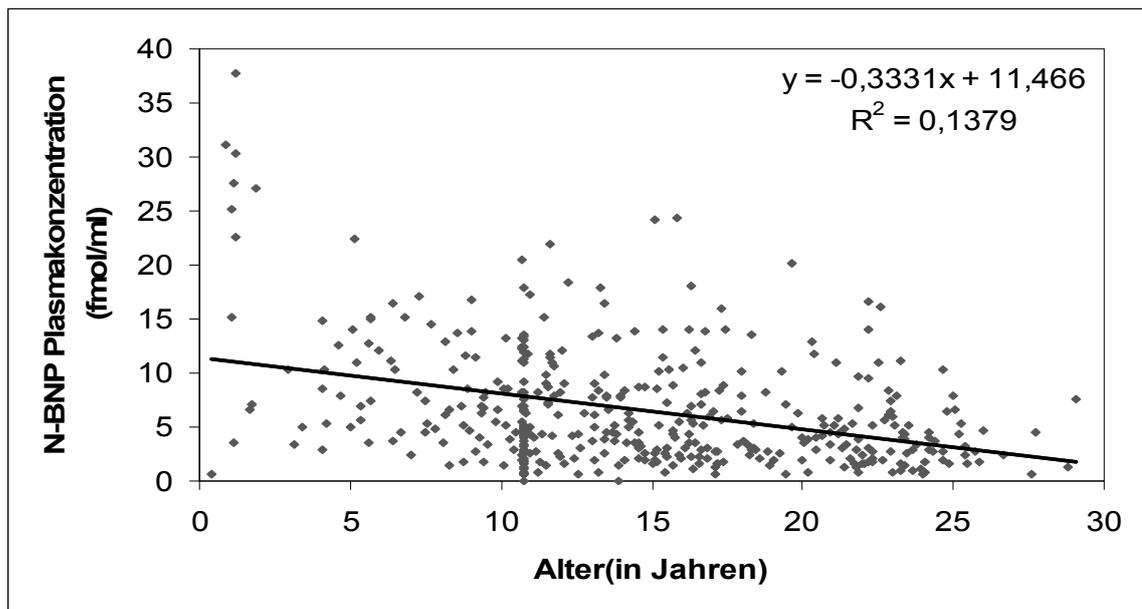


Abbildung 9: Sinkende N-BNP-Plasmakonzentrationen während der Kindheit, der Adoleszenz und des jungen Erwachsenenalters. Signifikante Altersabhängigkeit mit höheren N-BNP-Plasmakonzentrationen bei jüngeren Testpersonen ($p < 0,001$)

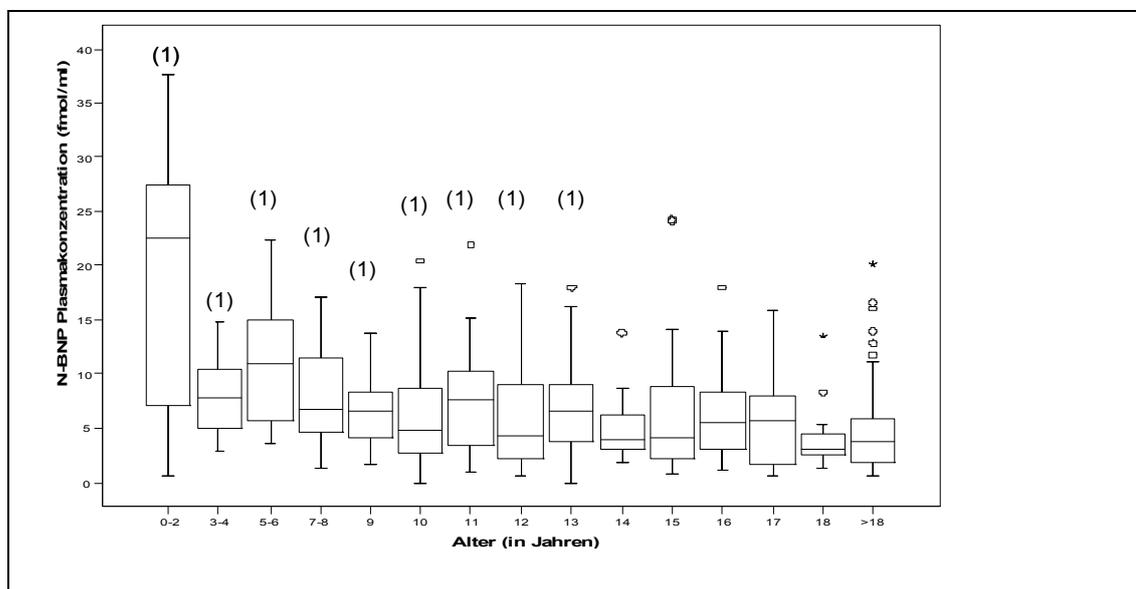


Abbildung 10: Verlauf der mittleren N-BNP-Plasmakonzentration für 413 Testpersonen vom 0 bis 29. Lebensjahr. Die Boxplotgrafiken stellen u. a. die Mediane dar. Mit ihrer Ober- und Unterkante begrenzen die Boxen jeweils 25 % und 75 % Perzentile jeder Gruppe. Darüber hinaus sind Minima und Maxima, Extremwerte (x) und Outliers (o) gekennzeichnet. (1) Signifikant höhere N-BNP-Plasmakonzentrationen der jeweiligen Altersgruppen ($p < 0,05$) im Vergleich mit den über 18-Jährigen Testpersonen.

4.1.3. Einfluss des Geschlechts auf die Plasmakonzentration von N-BNP

Rechnerisch zeigte der U-Test signifikante Unterschiede der N-BNP-Plasmakonzentration zwischen männlichen und weiblichen Probanden für die Altersgruppen der 10-Jährigen sowie bei Testpersonen über 18 Jahren mit höheren Werten bei weiblichen Personen ($p < 0,05$). Alle anderen Altersgruppen zeigten keine Signifikanz für das Merkmal Geschlecht. Tabelle 5 und Abbildung 10 zeigen die Mittelwerte mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht.

Darüber hinaus zeigt sich insgesamt ein Trend zu höheren Mittelwerten bei weiblichen Testpersonen. Eine statistisch signifikante Erhöhung lässt sich allerdings in beiden Fällen nicht nachweisen.

Alterseinteilung (I)					Alterseinteilung (II)				
	Männliche Tp.		Weiblich Tp.			Männliche Tp.		Weiblich Tp.	
Alter (Jahre)	N-BNP (fmol/ml)	SD	N-BNP (fmol/ml)	SD	Alter (Jahre)	N-BNP (fmol/ml)	SD	N-BNP (fmol/ml)	SD
0-2	17,6	12,8	22,9	11	0-2	17,6	12,8	22,8	11
3-4	8,9	5,7	7	2,8	3-11	6,6	4,6	7,9	5
5-6	9,7	4,5	11,5	5,9					
7-8	9,3	5,9	7,5	4,4					
9	7,38	4,5	6,5	2,9					
10	4,6	4,6	7,5*	5					
11	7,1	3,9	7,8	5,9					
12	4,3	4,3	9	6,6	12-17	6	4,2	6,5	5,2
13	5,8	3,7	7,7	5					
14	5,38	3,9	4,9	2,5					
15	5,12	3,4	7,5	7,8					
16	8,32	5	4,9	3,2					
17	6	4,7	5,8	4,7					
18	3,2	0,6	4,5	3,7	≤18	3,1	2,4	5,6*	4
>18	3,1	2,5	5,8*	4					
Gesamt	6,1	5,8	7	5,2					

Tabelle 5: Mittlere N-BNP-Plasmakonzentration (fmol/ml) und Standardabweichungen (SD) aller Testpersonen (Tp.) für beide Gruppierungsmethoden und in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. *Signifikant erhöhte Werte bei weiblichen Testpersonen in den Altersgruppen 10 Jahre und über 18 Jahre ($p < 0,05$).

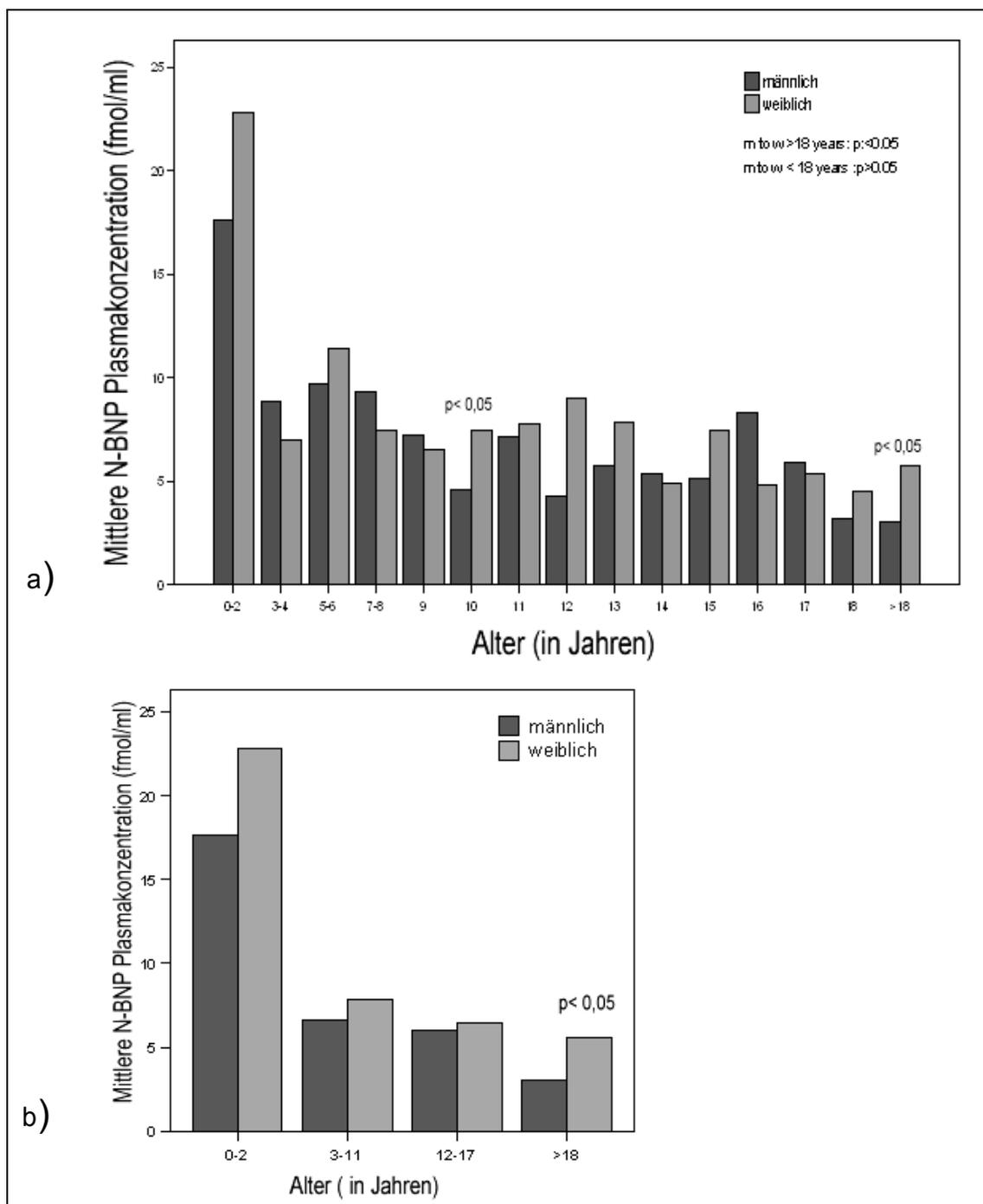


Abbildung 10: Mittlere N-BNP-Plasmakonzentration (fmol/ml) in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter. (a) Alterseinteilung I: Signifikant höhere Werte für weibliche Testpersonen im Alter von 10 Jahren und über 18 Jahren ($p < 0,05$). (b) Alterseinteilung II nach der International Conference on Harmonisation: Tendenziell höhere Werte bei weiblichen Testpersonen aller Altersgruppen und signifikant höhere Werte bei weibliche Probanden in der Altersgruppe über 18 Jahre ($p < 0,05$).

4.1.4. Alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen für N-BNP

Die 97,5te Perzentile sinkt von 37,74 fmol/ml in der jüngsten Altersgruppe (0- 2 Jahre) auf 13,55 fmol/ml bei über 18-Jährigen Testpersonen. Die 75te Perzentile sinkt in diesen Gruppen von 28,9 fmol/ml auf 5,84 fmol/ml (Tabelle 6).

Abbildung 10 zeigt unter anderem die bei beiden Alterseinteilungen mit zunehmendem Alter abfallende 97,5te Perzentile. Abbildung 11-a (Alterseinteilung I) zeigt den Verlauf der 97,5ten Perzentile mit zwei Spitzen während der Adoleszenz. Nach steigendem Verlauf zwischen dem 9. und 11. Lebensjahr sinkt die Kurve erst mit dem 12. Lebensjahr wieder ab. Darüber hinaus ist ein zweiter Anstieg der 97,5ten Perzentile ab dem 14. Lebensjahr erkennbar, die erst mit dem Erreichen des 15. Lebensjahres wieder abfällt. Dagegen ist in Abbildung 11-b, die den Perzentilenverlauf für die ICH-Einteilung (Alterseinteilung II) darstellt, ein weitgehend konstanter Abfall aller Perzentilen bis zum Erwachsenenalter zu verzeichnen.

Alter (in Jahren)	N	75te Perzentile N-BNP (fmol/ml)	97,5te Perzentile N-BNP (fmol/ml)
1-2	13	28,9	37,75
3-4	9	11,49	14,79
5-6	18	15,08	22,38
7-8	22	11,94	17,07
9	14	8,47	13,84
10	67	9,15	18,66
11	24	10,47	21,99
12	10	9,84	18,36
13	28	8,85	17,95
14	18	6,81	13,85
15	26	9,26	24,30
16	26	8,83	18,01
17	18	8,51	15,91
18	12	4,87	13,55
> 18 Jahre	108	5.84	16.23
<i>Weiblich</i>	62	7.42	18.11
<i>Männlich</i>	46	2.33	12.93

Tabelle 6: 75te und 97,5te Perzentile für N-BNP für die Altersgruppen 0 bis 18 und > 18 Lebensjahre.

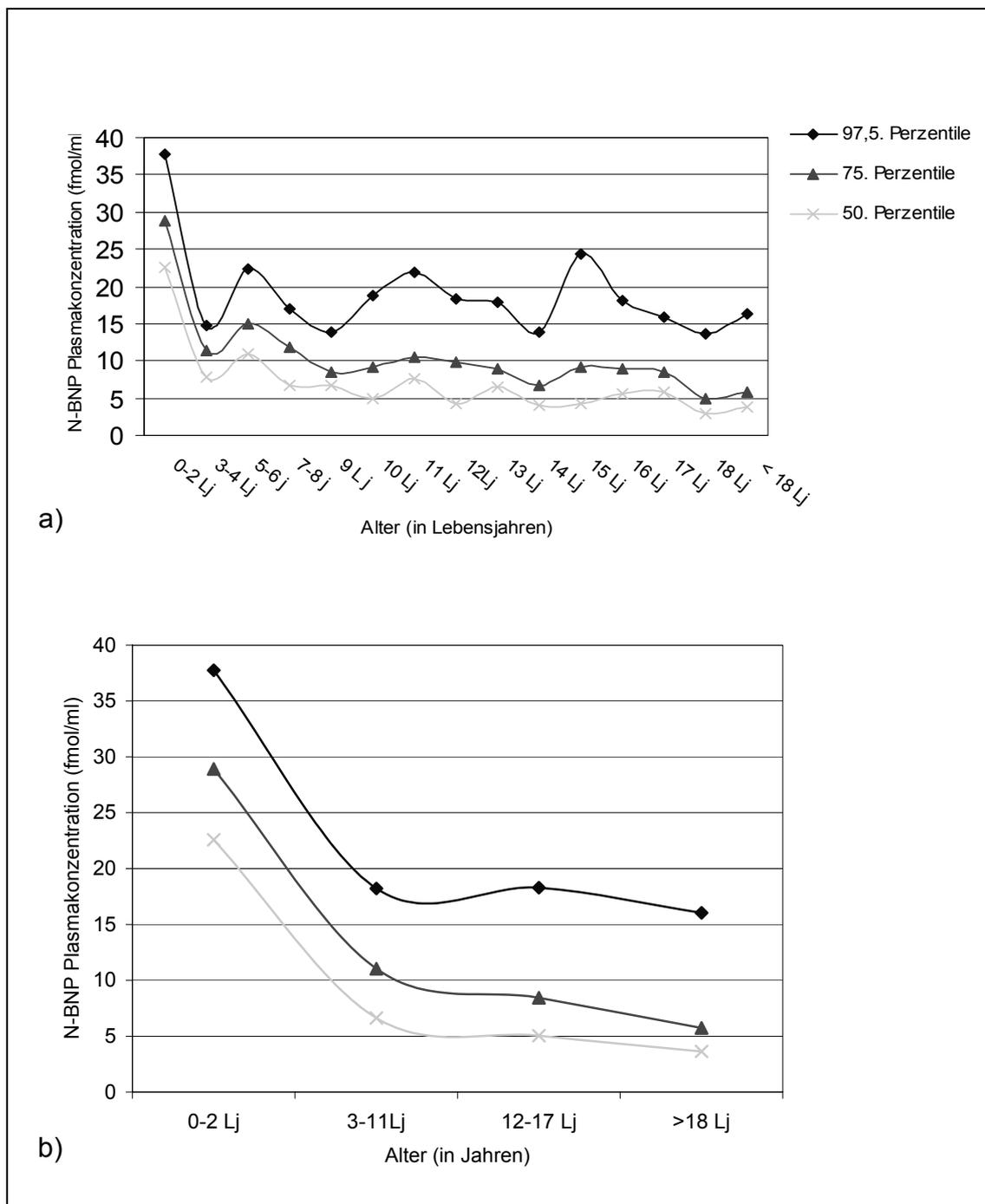


Abbildung 11: Altersabhängiger Perzentilenverlauf für N-BNP-Plasmakonzentrationen. (a) Alterseinteilung I, (b) Alterseinteilung II (ICH). Zur besseren grafischen Darstellung wurden die Kurvenverläufe abgerundet (Microsoft Excel 2002).

4.2. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

4.2.1. Charakteristik der Studienteilnehmer/ Stichprobenbeschreibung

Die 31 untersuchten Kinder hatten BNP-Plasmakonzentrationen von 5 bis 316 pg/ml ($88,7 \pm 89,9$) und enddiastolisch rechtsventrikuläre Drücke von 2 bis 10 mmHg ($5,7 \pm 2,3$). Zusätzlich wurde der Quotient aus RVP und LVP errechnet (RVP/LVP-Ratio). Die RV/LVP-Ratio variierte zwischen 0,24 und 1,03 ($0,5 \pm 0,2$). Die Tabelle 7 zeigt Diagnosen, Messwerte der Herzkatheteruntersuchung sowie entsprechenden BNP-Plasmakonzentrationen dieses Kollektivs.

Kinder der Gruppe A (n= 19) mit vorwiegender Druckbelastung des rechten Ventrikels hatten im Mittel eine BNP-Konzentration von 82,16 pg/ml (SD± 94,6). Kinder der Gruppe B (n= 12) mit vorwiegender Volumenbelastung des rechten Ventrikels hatten im Mittel eine Konzentration von 99,2 pg/ml (SD± 85,1). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gemessenen BNP-Plasmakonzentrationen oder bezüglich der hämodynamischen Parameter in den unterschiedlichen Herzfehlergruppen.

Patient Nr.	Alter	Diagnose	RVP (mmHg)	ed RVP (mmHg)	Peak LVP (mmHg)	Peak RVP/LVP Ratio	BNP (pg/ml)
Gruppe A							
1	1	TOF/PS	55	8	70	0,76	112
3	1	TOF/PS	37	3	98	0,37	16
5	6	TOF/PA	37	5	114	0,32	18
6	3	TOF/PS	56	4	82	0,33	21
7	11	TOF/PA	60	9	120	0,5	107
8	1	TOF/PS	82	4	84	0,98	175
9	5	TOF/PA	76	7	83	0,92	263
11	5	TOF/PA	65	6	79	0,82	80
12	1	TOF/PA	33	2	92	0,35	21

Tabelle 7.1: Klinische und hämodynamische Charakteristika der untersuchten Patienten (Abkürzungen: RVP= Rechtsventrikulärer Spitzendruck; LVP= linksventrikulärer Spitzendruck, RVP/LVP= Quotient aus rechts- und linksventrikulärem Spitzendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; BNP= B-Tpy-Natriuretisches-Peptid; TOF/PA= Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalatriesie; TOF/PS= Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalstenose; ASD=Vorhofseptumdefekt; APVD= Pulmonalvenenfehleimündung). Fortsetzung der Auflistung in Tabelle 7.2

Patient Nr.	Alter	Diagnose	RVP (mmHg)	ed RVP (mmHg)	Peak LVP (mmHg)	Peak RVP/LVP Ratio	BNP(pg/ml)
13	4	TOF/PS	19	6	79	0,24	20
14	12	TOF/PS	55	10	115	0,47	18
15	6	TOF/PS	30	6	75	0,4	5
16	17	TOF/PA	80	8	94	0,86	316
17	9	TOF/PS	44	5	105	0,41	5
18	1	TOF/PS	37	5	67	0,55	77
19	2	TOF/PS	77	8	81	0,95	208
20	3	TOF/PS	32	6	84	0,38	5
22	4	TOF/PA	52	6	83	0,62	89
25	6	TOF/PA	38	2	108	0,35	5
n= 19	5		50,8	5,8	90,1	0,6	82,2
Gruppe B							
2	2	ASD	52	8	62	0,87	242
4	2	ASD	67	8	90	0,75	118
10	2	APVD	104	9	101	1,03	266
21	0	ASD	49	5	79	0,62	48
23	1	APVD	33	7	52	0,63	91
24	10	ASD	42	4	104	0,4	55
26	4	ASD	43	8	72	0,6	109
27	2	APVD	68	6	92	0,75	155
28	12	APVD	39	2	90	0,44	58
29	1	ASD	27	2	80	0,33	5
30	11	APVD	24	7	97	0,24	38
31	9	ASD	22	2	85	0,26	5
n= 12	4		47,5	5,7	83,6	0,6	99,2
A und B							
n= 31	4,77		49,5	5,7	87,6	0,5	88,7

Tabelle 7.2: Fortsetzung der Tabelle 7.1. Klinische und hämodynamische Charakteristika der untersuchten Patienten (Abkürzungen: RVP= Rechtsventrikulärer Spitzendruck; LVP= linksventrikulärer Spitzendruck, RVP/LVP= Quotient aus rechts- und linksventrikulärem Spitzendruck; mmHg= Millimeter Quecksilbersäule; BNP= B-Tpy-Natriuretisches-Peptid; TOF/PA= Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalatresie; TOF/PS= Fallot'sche Tetralogie mit Pulmonalstenose; ASD=Vorhofseptumdefekt; APVD= Pulmonalvenenfehleimündung).

4.2.2. BNP-Plasmakonzentration und systolisch-rechtsventrikulärer Druck

Die BNP-Plasmakonzentration wurde mit dem systolisch-rechtsventrikulären Spitzendruck (peak RVP) korreliert. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (0,76) ist dabei auf dem Niveau 0,01 hoch signifikant (n= 31) (Abbildung 12).

Auch bei getrennter Betrachtung der Diagnosegruppen A und B lässt sich jeweils eine hoch-signifikante Korrelation beider Parameter nachweisen (Gruppe A: $r= 0,77$; $p<0,001$; $n= 19$; Gruppe B: $r= 0,869$; $p< 0,001$; $n= 12$).

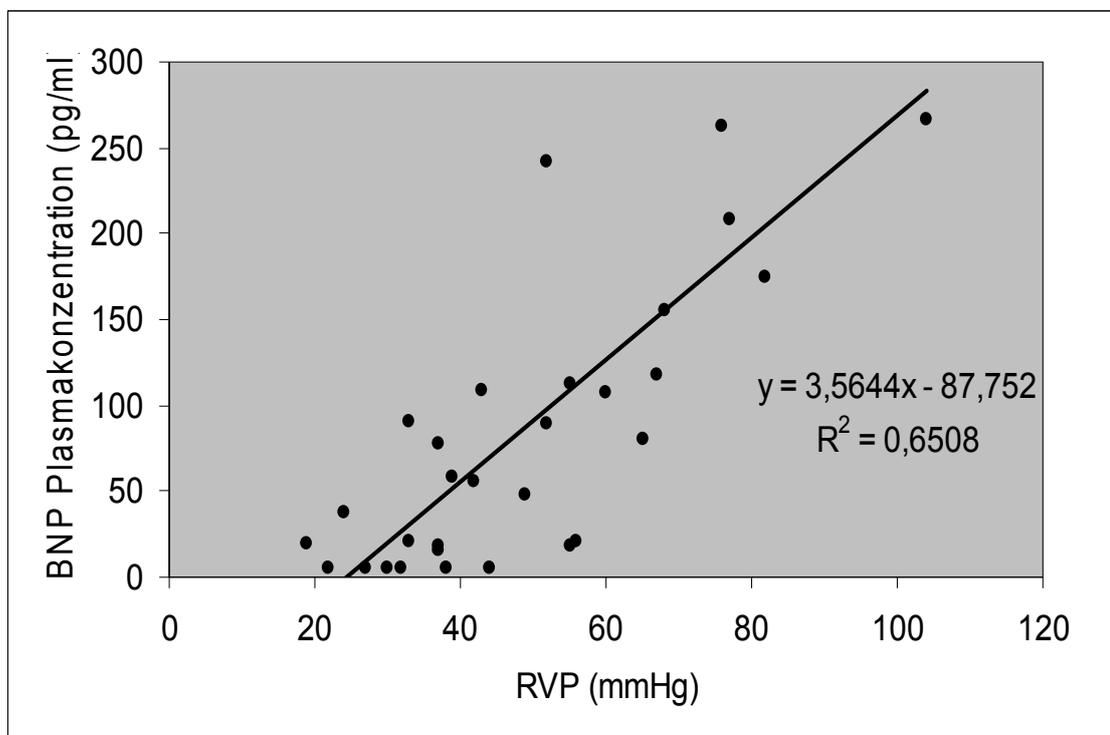


Abbildung 12: Korrelation der BNP-Plasmakonzentration mit dem systolisch-rechtsventrikulären Druck (RVP). Signifikante Korrelation zwischen BNP-Plasmakonzentration und RVP für alle Patienten. Hohe BNP-Plasmakonzentrationen bei Kindern mit hohem RVP.

4.2.3. BNP-Plasmakonzentration und enddiastolisch-rechtsventrikulärer Druck

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (0,59) ist für die BNP-Plasmakonzentration und den enddiastolisch-rechtsventrikulärem Druck auf dem Niveau 0,01 hoch signifikant, fällt aber insgesamt schwächer aus als für den systolisch-rechtsventrikulären Druck.

Untersucht man die Gruppe A und B unabhängig voneinander, so zeigt sich bei Gruppe A eine Korrelation von $r = 0,446$ ($n = 19$; $p = 0,056$) und bei Gruppe B eine Korrelation von $r = 0,783$ ($n = 12$; $p < 0,001$).

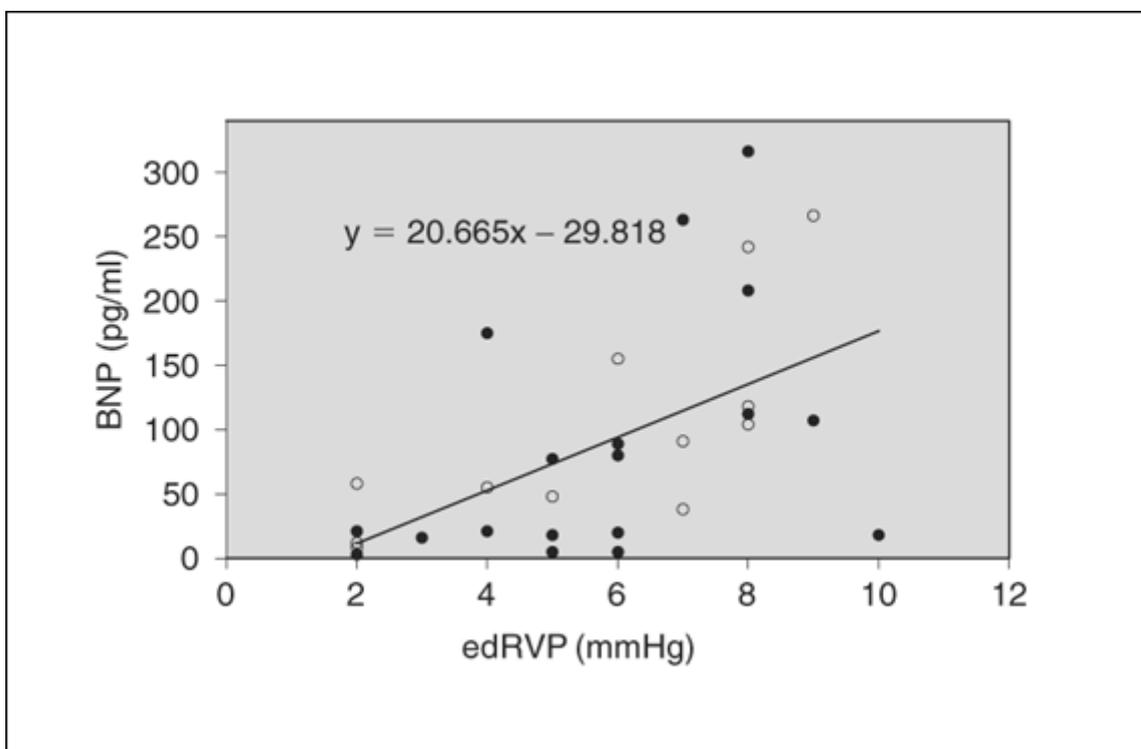


Abbildung 13: Korrelation von BNP zum enddiastolischen Druck im rechten Ventrikel. Punkte beschreiben Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (Gruppe A), die Kreise beschreiben Patienten mit Atriumseptumdefekt bzw. Pulmonalvenenfehleinmündung (Gruppe B). Höhere BNP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit hohen enddiastolisch-rechtsventrikulären Drücken (edRVP).

4.2.4. BNP-Plasmakonzentration und RVP/LVP-Ratio

Rechnerisch zeigt sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen BNP-Konzentration und der RVP/LVP-Ratio bei allen Patienten ($r= 0,8512$; $p<0,001$, $n= 31$) (Abbildung 14). Bei der Analyse der Diagnosegruppen ergibt sich rechnerisch jeweils eine hoch signifikante Korrelation zwischen den gemessenen BNP-Plasmakonzentrationen und der RVP/LVP-Ratio (Gruppe A: $r= 0,9148$; $p<0,001$, $n= 19$; Gruppe B: $r= 0,9148$; $p< 0,001$, $n= 12$).

Patienten mit BNP-Spiegel von weniger als 50 pg/ml haben eine RVP/LVP-Ratio von kleiner 0,5. Bei den Patienten mit der Nummer 8, 9, 19 und 10 erreichen die gemessenen BNP-Werte Konzentrationen von über 175 pg/ml. Die RVP/LVP-Ratio liegt bei diesen Patienten bei 1.

In der klinischen Anwendung lässt sich eine Einteilung in drei Gruppen vornehmen: Patienten mit einer RVP/LVP-Ratio von kleiner als 0,5 sowie Patienten mit einer RVP/LVP-Ratio von 0,5 bis 0,75 und Patienten mit einer RVP/LVP-Ratio von über 0,75. Kinder mit einer RV/LVP-Ratio unter 0,5 hatten eine maximale BNP-Konzentration von 55 pg/ml ($n=15$). Eine RVP/LVP-Ratio von 0,5-0,75 war von einer BNP-Plasmakonzentration zwischen 48 und 115 pg/ml begleitet. Die Kinder, deren RVP/LVP-Ratio über 0,75 lag, hatten eine BNP-Plasmakonzentration von 80-316 pg/ml. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 15 dargestellt.

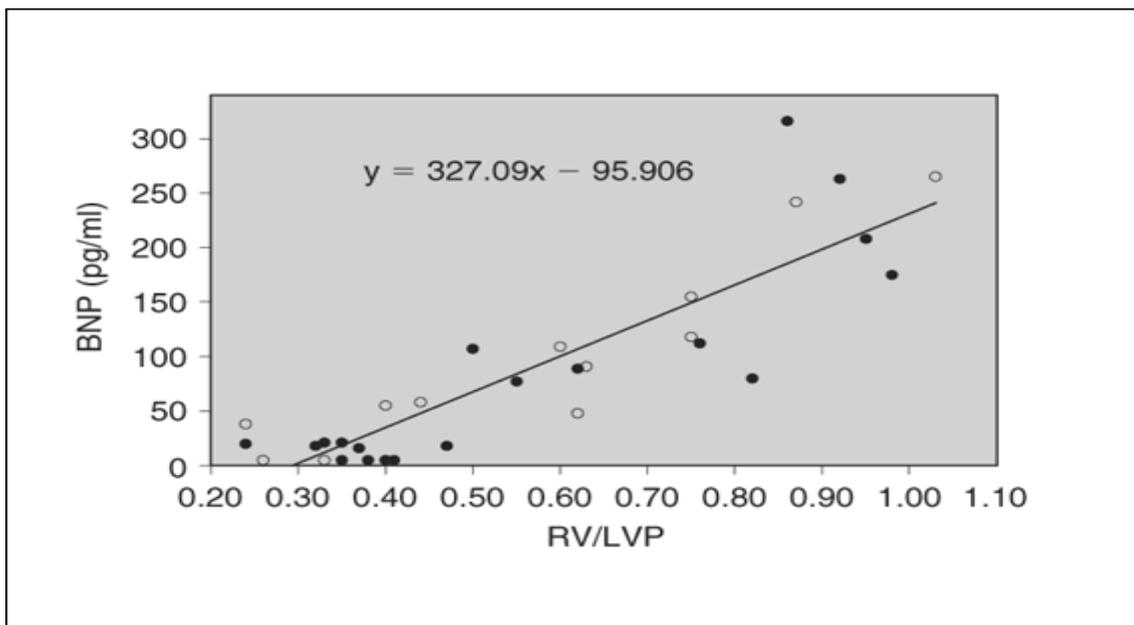


Abbildung 14: Korrelation zwischen BNP-Konzentration und RVP/LVP-Ratio. Ausgefüllte Punkte beschreiben Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (Gruppe A). Kreise zeigen Patienten mit Atriumseptumdefekt bzw. Pulmonalvenenfehleimündung (Gruppe B). Hochsignifikante Korrelation zwischen BNP-Plasmakonzentration und der RVP/LVP-Ratio bei allen Patienten.

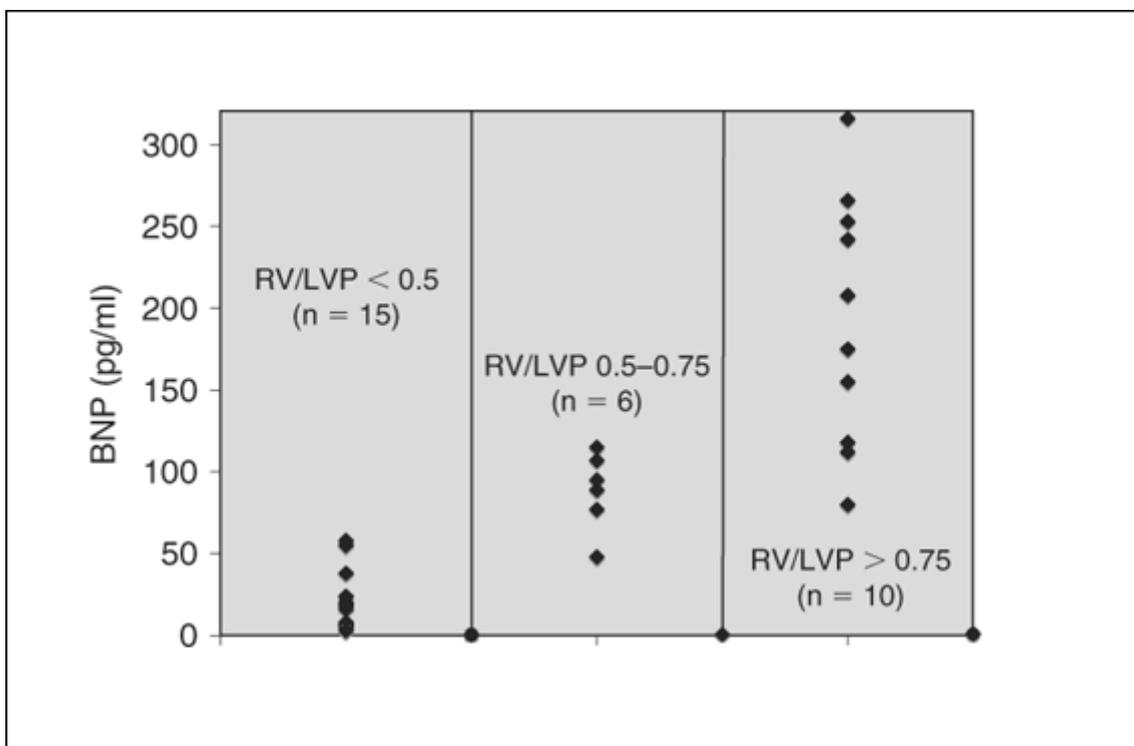


Abbildung 15: Klinische Einteilung aller Patienten in Abhängigkeit von der RV/LVP-Ratio und der BNP-Plasmakonzentration.

5. DISKUSSION

5.1. N-BNP-Plasmakonzentration bei herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Resümee der gewonnenen Erkenntnisse

Die korrekte Evaluierung der kardialen Funktion mithilfe einer N-BNP-Messung setzt Referenzwerte voraus, die alters- und geschlechtsspezifische Faktoren berücksichtigen. In der gesamten Fachliteratur aus dem Gebiet der Kinderkardiologie lagen bis zum Abschluss dieser Arbeit ausschließlich Studien mit kleinen Stichprobengrößen vor.

Die zum Teil widersprüchlichen Aussagen über den Einfluss der Faktoren Alter und Geschlecht erschwerten bisher die Festlegung von validen Referenzwerten für Kinder und Jugendliche. Angesichts dieser Ausgangssituation bestand die Notwendigkeit anhand einer umfangreichen Stichprobe einen entsprechenden Konfidenzbereich festzulegen.

Die wichtigsten Befunde dieser Arbeit sind zunächst im Überblick aufgeführt und werden anschließend im Detail diskutiert:

- Mithilfe der Analyse der BNP-Plasmakonzentration von 413 herzgesunden Testpersonen im Alter von 0 bis 29 Jahren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und N-BNP-Plasmakonzentration nachgewiesen werden.
- Signifikant geschlechtsspezifische Unterschiede der N-BNP-Plasmakonzentrationen konnten in den Altersgruppen „10-Jahre“ und „älter 18-Jahre“ dokumentiert werden.

5.1.1. Einfluss des Alters auf die N-BNP-Plasmakonzentration

In der Vergangenheit konnten bei herzgesunden erwachsenen Testpersonen deutliche Altersunterschiede für die Plasmakonzentration von N-BNP und BNP festgestellt werden [46, 47, 65]. Die Ergebnisse ermöglichten die Aufstellung von Referenzwerten für adulte Alterskohorten.

Die in dieser Studie durchgeführten Analysen von N-BNP-Proben junger erwachsener Testpersonen konnten Ergebnisse erzielen, die mit den Resultaten aktueller Forschungsarbeiten korrespondieren. Mithilfe von N-BNP-Messwerten von 108 adulten Probanden konnte nachgewiesen werden, dass bei über 18-Jährigen signifikante Unterschiede für die N-BNP-Plasmakonzentrationen bei Männern und Frauen bestehen. Dabei haben Frauen insgesamt höhere Mittelwerte als Männer (3,07 fmol/ml versus 5,8 fmol/ml).

Zur Bestimmung von pädiatrischen Referenzwerten wurden die Blutproben von 305 herzgesunden Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ausgewertet. Die Resultate zeigen eine statistisch hoch signifikante Altersabhängigkeit der N-BNP-Plasmakonzentration für Kinder unter 18 Jahren ($r = -0.316$; $p < 0,001$) mit erhöhten Werten in der jüngsten Altersgruppe (0-2 Jahre, im Mittel 18,8 fmol/ml) und danach insgesamt sinkenden N-BNP-Konzentrationen. Diese erreichen erst in der späten Adoleszenz das Niveau von Erwachsenenwerten (Altersgruppe >18 . Lebensjahr, im Mittel 4,6 fmol/ml).

Unsere Arbeitsgruppe hatte 2003 in einer ähnlichen Studie ein herzgesundes pädiatrisches Kollektiv hinsichtlich der N-BNP-Plasmakonzentration untersucht und dabei keine Korrelation zwischen dem Alter und der N-BNP-Konzentration feststellen können. Für die damalige Studie wurde ein von der Firma Biomedica hergestelltes Messverfahren eingesetzt. Es zeigten sich damals insgesamt deutlich höhere N-BNP-Werte und ein nur geringem Abfall der N-BNP-Konzentration im Laufe der Adoleszenz [61].

Für die vorliegende Studie fiel die Entscheidung bezüglich des einzusetzenden Messverfahrens auf ein neues N-BNP-Analysesystem der Firma Roche. Obwohl es sich sowohl bei diesem, als auch beim Biomedica-Messverfahren um ein Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay handelt, unterscheiden sich die beiden Verfahren durch die

Verwendung unterschiedlicher Antikörper mit jeweils spezifischem Verhalten. Während die beiden Antikörper des Roche-Assays große Fragmente von N-BNP detektieren, kann der einzelne Antikörper von Biomedica nur die aminoternale Region erkennen. Die Folge sind Kreuzreaktionen mit Fehlidentifikation aminoterminaler Regionen von BNP-Spaltprodukten. Die geringere Sensitivität des Biomedica-Assays für die selektive Detektion von N-BNP [66, 67] erklärt somit auch die höheren Werte, die in der damaligen Studie gemessen wurden.

Die hier beispielhaft demonstrierte Schwierigkeit bei der Evaluierung von Daten, die mit verschiedenen Assays erhoben wurden, konnten in einer Arbeit zur Interassay-Variabilität verdeutlicht werden.

In ihrem Methodenvergleich untersuchten Albers et al. die Assays von Roche und Biomedica hinsichtlich ihrer Variabilität. Bei identischem Datensatz zeigte sich keine Korrelation für die Merkmale Alter und N-BNP-Plasmakonzentration unter Verwendung des Biomedica-Verfahrens, wohl aber bei der Anwendung des Roche-ECLIA-Assays [68]. Insgesamt scheint daher das Roche-ECLIA-Verfahren mit seinen spezifischen Antikörpern besser geeignet zu sein, um genaue Messdaten zu erhalten und entsprechende Alters- und Geschlechtsdifferenzen erfassen zu können.

Da die Auswahl des Messverfahrens die Interpretation der Ergebnisse deutlich beeinflusst, kann festgehalten werden, dass die Resultate unterschiedlicher Analysensysteme nicht bedingungslos miteinander verglichen werden können. Diese Tatsache sollte vor allem im Bezug auf Referenz- und Cutt-off-Werte beachtet werden und spielt eine wichtige Bedeutung in Bezug auf Folgeuntersuchungen mit unterschiedlichen Analysensystemen.

Neben der Art des Messverfahrens spielt die Größe der Stichprobe eine entscheidende Rolle für die Erfassung der Altersabhängigkeit von N-BNP-Plasmakonzentrationen. Kleine Stichprobengrößen und inhomogene Zusammensetzungen der Altersgruppen bedingen, dass zeitliche Veränderungen nicht oder mit falscher Schlussfolgerung registriert werden. Dieses Problem wird auch in der vorliegenden Studie deutlich, da aufgrund der relativ geringeren Anzahl an Testpersonen im Alter von 0 bis 8 Jahren eine Zusammenlegung von jeweils 2 Lebensjahren zu einer Gruppe erfolgte. Dies hat zur

Folge, dass entsprechende Schwankungen der Plasmakonzentration und deren zeitlicher Verlauf nur ungenau beobachtet werden können. Betrachtet man etwa die hohen N-BNP-Werte der 0- bis 2-jährigen Testpersonen, so zeigen sich im Vergleich zu den älteren Kleinkindern und zu den Erwachsenen signifikante höhere Werte. Studien, die explizit die BNP-Plasmakonzentrationen in den ersten Lebenswochen untersuchten, konnten jedoch zeigen, dass die Absenkung der Plasmakonzentration nicht etwa zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr stattfindet, sondern dass es bereits in den ersten Tagen nach der Geburt zu einem rapiden Abfall der Plasmakonzentration natriuretischer Peptide kommt. Als physiologische Grundlage wird dafür die postpartale Umstellung des hämodynamischen Systems diskutiert [58, 69, 70].

Der Vergleich der vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit anderen Studien zu N-BNP-Normalwerten bei Kindern und Jugendlichen zeigt zum Teil wesentliche Abweichungen in den jeweils ermittelten Referenzbereichen auf. Die Bedeutung der Größe und Zusammensetzung einer Testpopulation wird dabei besonders deutlich.

Nir et al. ermittelten mit dem Roche-ECLIA-Assay Referenzbereiche für N-BNP bei 50 herzgesunden Kindern. Die N-BNP-Konzentration wies dabei keinen altersabhängigen Unterschied auf, woraufhin die 95te Perzentile (41 fmol/ml) als Obergrenze für alle Altersgruppen (0-15 Jahre) festgelegt wurde [58]. Wenn man danach den Einfluss des Alters nicht in Betracht zieht, so würde sich für die vorliegende Studie eine deutlich niedrigere 95te Perzentile von 19,3 fmol/ml (0-15 Jahre) ergeben. Allerdings waren die Mehrzahl der Studienpersonen bei Nir et al. Kinder im Alter von 0 bis 4 Jahren, die, wie die vorliegende Studie zeigen konnte, höhere N-BNP-Werte aufweisen als ältere Kinder. Wenn man die Gesamtobergrenze von Nir et al. mit der in dieser Studie für die Altersgruppe 0 bis 4. Lebensjahr errechneten 95ten Perzentile (37 fmol/ml) vergleicht, so lassen sich fast übereinstimmende Werte finden. Demnach reicht anscheinend die geringe Anzahl an Probanden im Alter von 7 bis 15 Jahren (n= 20) bei Nir et al. nicht aus um einen altersbedingten Rückgang der N-BNP-Plasmakonzentration zu registrieren. Diese Tatsache bedingt vermutlich die fehlerhafte Schlussfolgerung von Nir et al., wonach der Faktor Alter keinen Einfluss auf N-BNP-Plasmakonzentrationen hat.

Dagegen konnten die Arbeiten von Rauh et al. und Schwachtgen et al., die ebenfalls den Roche-Assay verwendeten, eine signifikante Altersabhängigkeit der N-BNP-Konzentration nachweisen [70, 71]. Rauh et al. legten die Obergrenze der physiologische N-BNP-Konzentration (97,5te Perzentile) für die jüngste Altersgruppe bei 35,3 fmol/ml (versus 37,75 fmol/ml in dieser Arbeit) fest. Die 97,5te Perzentile der ältesten Altersgruppe (16 Jahre) lag jedoch mit 5,66 fmol/ml deutlich niedriger als in dieser Studie (18.1 fmol/ml). Wegen der geringen Anzahl an Testpersonen in dieser Altersgruppe ist der Wert bei Rauh et al. aber vermutlich nicht repräsentativ.

Aus diesem Zusammenhang heraus lässt sich auch die Diskrepanz zwischen den Daten dieser Arbeit und den Forschungsergebnissen von Schwachtgen et al. erklären. Diese Arbeitsgruppe legte den Schwerpunkt ihres Probandenkollektivs auf Neugeborene und Kleinkinder bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres (n= 147). Die Altersgruppen vom 10. bis zum 18. Lebensjahr waren mit insgesamt 56 Testpersonen deutlich geringer vertreten.

Die Obergrenze für physiologische N-BNP-Konzentration wurde für diese Studie bei der 97,5te Perzentile der jeweiligen Altersgruppe festgelegt. Ein Wert, der diese Obergrenze überschreitet, untermauert den klinischen Verdacht auf eine kardiale Dysfunktion.

Die hohe Anzahl von Ausreißern in der Altersgruppe der 11- bis 18-Jährigen verstärkt die bereits erwähnte Vermutung, dass von einer hohen individuellen Variabilität in der Expression natriuretischer Peptide ausgegangen werden kann. Für die klinische Praxis ist es daher sinnvoll, im Alter von 11 bis 18 Jahren die 75te Perzentile als Obergrenze zu sehen und bei Überschreitung dieses Wertes andere diagnostische Verfahren, wie etwa echokardiographische Untersuchungen zur weiteren Abklärung einzusetzen. Durch dieses Vorgehen kann verhindert werden, dass Patienten mit milder bzw. asymptomatischer Herzinsuffizienz übersehen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl die Qualität des Messverfahrens, als auch die Größe der Stichprobe einen entscheidenden Einfluss auf die Resultate der zu diesem Thema verfassten Studien hat.

Insgesamt konnte die wichtige Bedeutung des Faktors Alter in der pädiatrischen Population unter 18 Jahren aufgezeigt werden. Die Verwendung von Erwachsenenreferenzwerten zur Beurteilung herzkranker Personen unter 18 Jahren ist nicht sinnvoll, da diese abhängig von der Altersgruppe den Cut-off-Wert für fortgeschrittene Klassifikationsstadien der Herzinsuffizienz erreichen würden. Somit bestünde die Gefahr falsch positive Ergebnisse zu erhalten.

5.1.2. Einfluss des Geschlechts auf die N-BNP-Plasmakonzentration

Bei den 10-Jährigen zeigte der Vergleich der Geschlechtergruppen deutlich höhere N-BNP-Mittelwerte bei weiblichen als bei männlichen Testpersonen (7,5 fmol/ml versus 4.6 fmol/ml; $p < 0,05$). Auch bei den über 18-jährigen Testpersonen zeigt sich der signifikante Einfluss des Faktors Geschlecht mit deutlich höheren N-BNP-Mittelwerten bei Frauen als bei Männern (5.8 fmol/ml versus 3.1 fmol/ml; $p < 0,05$).

Darüber hinaus weisen aber auch jugendliche Mädchen anderer Altersgruppen eine Tendenz zu höheren Werten im Vergleich zu ihren männlichen Altersgenossen auf. Besonders deutlich zeigte sich diese Tendenz bei der Berechnung und bei der grafischen Darstellung der Ergebnisse nach den Richtlinien der ICH (Alterseinteilung II). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Die Ursachen für erhöhte BNP-Messwerte bei erwachsenen Frauen werden in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Es muss davon ausgegangen werden, dass unterschiedliche physiologische Mechanismen Einfluss auf die Expression von BNP nehmen. Ursachen für geschlechtsspezifische BNP-Messwerte im Erwachsenenalter konnten jedoch bisher nicht abschließend geklärt werden und sind Bestand der aktuellen Grundlagenforschung [47, 72].

Eine Studie wies Erhöhungen der N-BNP-Plasmakonzentration durch eine postmenopausale Östrogentherapie nach und folgerte, dass weibliche Sexualhormone die höheren Werte bei Frauen bedingen. Der genaue Mechanismus blieb jedoch unbekannt [73]. Auch widersprechen andere Veröffentlichungen dieser Theorie. Diskutiert wird unter anderem der Einfluss des Geschlechts auf die metabolische Clearance natriuretischer Peptide durch Endopeptidase. Diese unterliegt teilweise einem androgenen Einfluss, sodass es bei Männern zu einer verstärkten Metabolisierung und somit niedrigeren Werten kommen könnte [23, 74]. Weitere Forschungsansätze beschäftigen sich darüber hinaus mit dem geschlechtsspezifischen Einfluss anderer Systeme wie etwa der Schilddrüsen- oder Nierenfunktion.

Die in der Erwachsenenkardiologie in Hinblick auf geschlechtsspezifische N-BNP-Konzentrationen bestehenden Unklarheiten betreffen auch die Studien zur Geschlechtsver-

teilung des Peptids im Kinder- und Jugendalter. Schwierigkeiten in der Interpretation der Messwerte während der Pubertät ergeben sich daher nicht nur in dieser Studie.

Die Arbeitsgruppe von Koch et al. beschrieb signifikant erhöhte BNP-Werte bei Mädchen ab dem 10. Lebensjahr [75]. Auch in der Arbeit von Schwachtgen et al. konnten tendenziell höhere N-BNP-Werte bei weiblichen Probanden ab dem 13. Lebensjahr nachgewiesen werden [70]. Der Nachweis einer statistischen Relevanz war aber auch dieser Forschungsgruppe nicht möglich.

Warum in dieser Studie nur in der Altersgruppe der 10-Jährigen signifikant erhöhte Werte für Mädchen nachzuweisen waren, bleibt unklar. Vermutlich ließe sich aber diese Unklarheit durch größere Stichproben in den Altersgruppen ab der Pubertät eindeutiger klären. Da jedoch eine deutliche Tendenz zu erkennen ist und auch einzelne Arbeiten ähnliche Ergebnisse zeigen, stellt sich die Frage nach den Mechanismen, die diese Beobachtung bedingen könnten.

Der Ausschluss von akuten renalen, kardialen, hepatischen oder hormonellen Veränderungen bei unseren Testpersonen, lässt den Schluss zu, dass während der Pubertät vor allem Veränderungen der Genexpression von BNP eine Rolle spielen. Da die Pubertät mit gravierenden Umstellungen der Hormonsysteme einhergeht, ist von einer Beeinflussung der natriuretischen Peptidkonzentration durch Sexualhormone auszugehen. Jedoch ist es sehr wahrscheinlich, dass insgesamt nicht nur ein Faktor zu den hier und in anderen Studien beobachteten Konzentrationsänderungen beiträgt.

Weitere Untersuchungen mit größeren Stichprobengrößen in entsprechenden Altersgruppen müssen unternommen werden, um diese Unklarheiten zu beseitigen. Dabei sollte die Frage im Mittelpunkt stehen, wie unterschiedliche Systeme, insbesondere das der Geschlechtshormone (luteinisierendes Hormon, follikel-stimulierendes Hormon, Östrogene, Gestagene, etc.) diese Alteration bedingen.

5.2. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Resümee der gewonnenen Erkenntnisse

Bei einem ausgewählten Kollektiv von 31 Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die im Rahmen von diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen erhöhte rechtsventrikuläre Volumenbelastung bzw. Druckerhöhung aufwiesen, konnten erhöhte Plasmakonzentrationen von BNP nachgewiesen werden. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den invasiv gemessenen hämodynamischen Parametern des rechten Ventrikels und der zeitgleich gemessenen BNP-Plasmakonzentration.

Die erhobenen Befunde sind zunächst zusammenfassend präsentiert und werden im folgenden Textabschnitt ausführlich diskutiert.

- Unabhängig von pathophysiologischen Mechanismen besteht sowohl bei Vitien mit Druckbelastung als auch bei Vitien mit Volumenbelastung eine hochsignifikante positive Korrelation der BNP-Plasmakonzentration zum invasiv-gemessenen, systolisch-rechtsventrikulärem Druck
- Vitien, die primär durch eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels gekennzeichnet sind (ASD, APVD), zeigen zusätzlich eine signifikant positive Korrelationen der BNP-Konzentration zu enddiastolisch-rechtsventrikulären Füllungsdrücken
- Der Quotient aus rechtsventrikulärem und linksventrikulärem Druck (RVP/LVP-Ratio) zeigt eine hoch signifikante Korrelation zu den gemessenen BNP-Plasmakonzentrationen.

5.2.1. BNP-Plasmakonzentration bei Kindern mit rechtsventrikulärer Überlastung

Die in dieser Studie analysierten Peptidkonzentrationen von Kindern mit rechtsventrikulärer Überlastung bei guter biventrikulärer Funktion zeigen unabhängig vom Typ der untersuchten Herzfehler eine hochsignifikante Abhängigkeit der BNP-Konzentrationen vom Ausmaß rechtsventrikulärer Druck- oder Volumenbelastung. Zudem besteht bei Vitien die durch eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels gekennzeichnet sind (Gruppe B) eine positive Korrelation von enddiastolisch-rechtsventrikulären Füllungsdrücken zu den gemessenen BNP-Plasmakonzentrationen. Dieses Ergebnis unterstützt somit die eingangs aufgestellte Hypothese, dass sowohl eine erhöhte Druckbelastung als auch eine vermehrte Volumenbelastung des rechten Ventrikels zu einer Aktivierung des natriuretischen Systems führt.

Das zunehmende Interesse der pädiatrischen Kardiologie am rechten Ventrikel und die fortgeschrittene Erforschung der natriuretischen Peptide hat die Datenlage in den letzten Jahren deutlich verbessert. Unterschiedliche klinische Untersuchungsverfahren werden dabei in ihrer Tauglichkeit und Genauigkeit für die Funktionsanalyse des rechten Ventrikels begutachtet. Auch die natriuretischen Peptide und ihre Korrelation zu den entsprechenden Verfahren gewinnen in diesem Zusammenhang an Wichtigkeit. So konnte bereits eine signifikante Korrelation zwischen der durch Magnetresonanztchnik bzw. durch Dopplerverfahren bestimmten Ejektionsfraktion und jeweiligen BNP-Plasmakonzentrationen bei erwachsenen Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion nachgewiesen werden [60, 76]. Arbeiten aus dem Bereich der angeborenen Herzfehler konnten ebenfalls einen deutlichen Zusammenhang zwischen nicht-invasiv ermittelten Parametern und entsprechenden BNP-Plasmakonzentrationen nachweisen [77] und diese mit klinischen Scoring-Systemen korrelieren [54, 61].

Die Verbesserungen auf dem Gebiet der operativen und medizinischen Versorgung sowie der Follow-up-Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern haben in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung geführt. Allerdings ist eine zunehmende Zahl von Patienten von einer rechtsventrikulären Überlastung betroffen. Die Langzeitprognose dieser Kinder ist weitgehend unbekannt und hauptsächlich abhängig von Faktoren wie der ventrikulären

Funktion, dem Grad der Insuffizienz und von Herzrhythmusstörungen. Die klinische Bewertung der rechtsventrikulären Funktion ist vor allem bei asymptomatischen bzw. minimal-symptomatischen Patienten schwierig. Die echokardiographischen Untersuchungen sind zu einem großen Teil abhängig von der Erfahrung des jeweiligen Arztes [78, 79] und somit unzureichend als alleinige Methode zur Evaluierung der rechtsventrikulären Situation. Ein weiteres Problem ist die nach wie vor fehlende Standardisierung dieser Untersuchungsmethode. Auch die angiographische Bestimmung der Druckverhältnisse und Sauerstoffkonzentrationen ist keine optimale Methode. Neben der Abhängigkeit der Ergebnisse von der Erfahrung des untersuchenden Arztes handelt es sich um ein invasives Verfahren, welches mindestens eine Sedierung der Kinder erfordert und mit gewissen Risiken verbunden ist. Zusätzlich kann das Überlappen bestimmter Strukturen eine korrekte Messung erschweren [80]. Die bisher fehlende Möglichkeit einer einfachen und objektiven Beurteilung erschwert bzw. verzögert in vielen Fällen die Entscheidung für das weitere therapeutische Prozedere.

Trotz der relativ kleinen Anzahl an Testpersonen im untersuchten Kollektiv lässt sich anhand der hier präsentierten Ergebnisse zeigen, dass die BNP-Plasmakonzentration das Ausmaß der Erkrankung widerspiegelt und eine BNP-Quantifizierung ein sinnvoller Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der rechtsventrikulären Belastung sein kann. Im klinischen Alltag sollte eine BNP-Analyse allerdings nicht die alleinige Grundlage in Hinblick auf weitere therapeutische Entscheidungen sein. Die Vorteile der Quantifizierung, wie Untersucherunabhängigkeit, schnelle Verfügbarkeit und Kostengünstigkeit dienen vielmehr einer Stärkung der nicht-invasiven Diagnostik und Evaluierung. Besonders in Kombination mit echokardiographischen Daten, kann eine BNP-Messung einen wertvollen Beitrag zum Ausschluss einer prä- und postoperativen rechtsventrikulärer Überlastung leisten. Darüber hinaus kann das Monitoring von BNP während einer medikamentösen Einstellung genutzt werden, um als einfach zu gewinnender, schnell vorliegender und minimalinvasiver Parameter der Rechtsherzfunktion eine optimale Therapie zu gewährleisten.

6. KLINISCHE BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE/ AUSBLICK

In Hinsicht auf die Normalwerte von N-BNP-Plasmakonzentrationen bei Kindern konnte diese Arbeit zeigen, dass auch für die BNP-Plasmakonzentration gilt: Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Somit muss bei der Interpretation gemessener BNP-Plasmakonzentrationen auf die speziellen Eigenschaften dieser Gruppe Rücksicht genommen werden, wie es auch für andere Laborparameter gilt.

Die hier vorgestellten Ergebnisse tragen dazu bei, dass in Zukunft die gemessenen BNP-Werte eine klinische Differenzierung von „normal“ und „pathologisch“ erleichtern.

Die Bestimmung von BNP und N-BNP eignet sich aufgrund diverser individueller Einflüsse (Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, individuelle Expression etc.) nicht als Suchverfahren für die Herzinsuffizienz. Jedoch kann dieser Laborparameter in Kombination mit anderen nicht-invasiven Verfahren die Diagnostik kardialer Funktion bei pädiatrischen Patienten unterstützen und zügig sowie günstig objektive Informationen über den kardialen Belastungszustand liefern. Dies trifft auch für die Beurteilung der rechtsventrikulären Überlastung durch Druck oder Volumen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu.

In der Erwachsenenkardiologie lassen sich heute mithilfe der Bestimmung von BNP Informationen über Erkrankungsausmaß, Prognose, Rehospitalisierung und Mortalität gewinnen. Zahlreiche Forschungsgruppen weltweit verfolgen das Ziel diese wichtigen Informationen auch der pädiatrischen Kardiologie zugänglich zu machen.

Ein weiterer und sehr interessanter Aspekt, der in Zukunft die Bedeutung der natriuretischen Peptide in der kardiologischen Therapie prägen könnte, ist der Einsatz von rekombinanten ANP- (Carperitide) bzw. BNP-Präparaten (Neseritide) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. In wie weit diese auch in der pädiatrischen Kardiologie Verwendung finden werden bleibt abzuwarten. Erste Studien aus der Erwachsenenkardiologie lassen die Hoffnung auf neue therapeutische Optionen in naher Zukunft zu.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. WHO. *Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians.* 1995.
2. Apitz JH. *Pädiatrische Kardiologie. Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden.* Steinkopf Verlag, Darmstadt; 2002.
3. Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp NH. *Harrisons Innere Medizin.* ABW Wissenschaftsverlag GmbH., Berlin; 2005.
4. Kaemmerer H, Breithardt G. *Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung der interdisziplinären Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.* Clin Res Cardiol 2006; 95:76-84.
5. Hoffman J, Kaplan S. *The incidence of congenital heart disease.* Am Coll Cardiol 2002; 39:1890-1900.
6. Schoetzau A, van Santen F, Sauer U, Irl C. *Cardiovascular abnormalities in Bavaria 1984-1991.* Z Kardiol 1997; 86:496-504.
7. Perloff JK, Warnes CA. *Clinical Cardiology: New Frontiers. Challenges Posed by Adults With Repaired Congenital Heart Disease.* Circulation 2001; 103(2637-2643).
8. Sommers C, Nagel BH, Neudorf U, Schmaltz A. *Herzinsuffizienz im Kindesalter.* Herz 2005; 30(7):652-662.
9. Buchhorn R. *Pathophysiologie und Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.* Med Welt 2003; 4:79-83.

10. Kompetenznetzwerk AH. *Häufigkeit angeborener Herzfehler*. 2007. Online verfügbar unter: www.kompetenznet-ahf.de (abgerufen am 09.07.2007).
11. Stier CTJ, Chander PN, Rocha R. *Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury*. *Cardiol Rev* 2002; 10(2):97-107.
12. Jamieson JD, Palade GE. *Specific Granules in Atrial Muscle Cells*. *J Cell Biol* 1964; 23:151-72.
13. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats*. *Life Sci* 1981; 28(1):89-94.
14. Flynn TG. *The elucidation of the structure of atrial natriuretic factor; a new peptide hormone*. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65(10):2013-20.
15. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. *The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties*. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117(3):859-65.
16. Lisy O, Redfield MM, Schirger JA, Burnett JC, Jr. *Atrial BNP endocrine function during chronic unloading of the normal canine heart*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288:158-162.
17. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. *Natriuretic peptides*. *N Engl J Med* 1998; 339(5):321-8.
18. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H. *The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart*. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155(2):740-6.
19. Baxter GF. *The natriuretic peptides*. *Basic Res Cardiol* 2004; 99(2):71-5.

20. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, et al. *Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure.* Mayo Clin Proc 1999; 74(2):126-30.
21. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. *Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine.* Klin Wochenschr 1988; 66(17):752-9.
22. Michels P, Tarnow J. *Natriuretic peptides: physiological, pathophysiological and clinical aspects.* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36(7):406-16.
23. Hall C. *Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP.* Eur J Heart Fail 2004; 6(3):257-60.
24. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. *Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides.* J Hypertens 1992; 10(9):907-12.
25. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. *Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects.* Eur J Heart Fail 2004; 6(3):261-8.
26. Sagnella GA. *Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides.* Ann Clin Biochem 2001; 38(Pt 2):83-93.
27. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. *Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy.* Hypertension 1996; 28(6):988-994.
28. Chen HH, Burnett JC, Jr. *Clinical application of the natriuretic peptides in heart failure.* Eur Heart J Suppl 2006; 8(suppl_E):E18-25.

29. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. *A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study.* J Am Coll Cardiol 2001; 37(2):386-91.
30. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults.* Jama 2005; 293(13):1609-16.
31. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. *Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction.* Am J Med 2001; 111(4):274-9.
32. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, Janssens U, Hanrath P. *Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure.* Med Klin (Munich) 2003; 98(10):562-7.
33. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. *Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction.* Am Heart J 2001; 141(3):367-74.
34. Masson S, Latini R, Anand I, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. *Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data.* Clin Chem 2006; 52(8):1528-1538.
35. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. *Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction.* Circulation 1997; 96(2):509-16.

36. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. *How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review*. BMJ 2005; 330(7492):625-.
37. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. *Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease*. Clin Chim Acta 2004; 341(1-2):41-8.
38. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. *Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP*. Eur J Heart Fail 2004; 6(3):289-93.
39. Gobinet-Georges A, Valli N, Filliatre H, Dubernet MF, Dedeystere O, Bordenave L. *Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole heart and plasma*. Clin Chem Lab Med 2000; 38:519-523.
40. Hunt PJ, Richards A, Nicholls M, Yandle T, Doughty R, Espiner E. *Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment*. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47:287-296.
41. Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM. *High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure*. Clin Chem 2004; 50:2052-2058.
42. Bauriedel G, Skowasch D, Lüderitz B. *Die chronische Herzinsuffizienz*. Dtsch Arztebl 2005; 102(A):592-601.
43. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. *ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for*

- Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America*. Circulation 2001; 104(24):2996-3007.
44. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richard AM. *Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations*. Lancet 2000; 355:1126-1130.
45. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M. *The potential of brain natriuretic peptide levels as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure*. J Card Fail 2002; 8(149-154).
46. Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler WE. *Reference interval determination for N-terminal-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a study in blood donors*. Clin Chim Acta 2005; 360(1-2):187-93.
47. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender*. J Am Coll Cardiol 2002; 40(5):976-82.
48. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. *Congenital heart disease in adults. Second of two parts*. N Engl J Med 2000; 342(5):334-42.
49. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. *Congenital heart disease in adults. First of two parts*. N Engl J Med 2000; 342(4):256-63.
50. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. *Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot*. N Engl J Med 1993; 329(9):593-9.
51. Mir TS, Falkenberg J, Friedrich B, Gottschalk U, Le TP, Laer S, et al. *Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease*. Cardiol Young 2005; 15(4):396-401.

52. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 1998; 31(1):202-8.
53. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. *Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation 2000; 102(8):865-70.
54. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. *Neurohormonal Activation and the Chronic Heart Failure Syndrome in Adults With Congenital Heart Disease*. Circulation 2002; 106:92-99.
55. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. *B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease*. Pediatr Cardiol 2004; 25(4):336-40.
56. Hammer-Lercher A, Geiger R, Mair J, Url C, Tulzer G, Lechner E, et al. *Utility of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Differentiate Cardiac Diseases from Noncardiac Diseases in Young Pediatric Patients*. Clin Chem 2006; 52:1415-1419.
57. Koch A, Rauh M, Zink S, Singer H. *Decreasing ratio of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide according to age*. Acta Paediatr 2006; 95:805-809.
58. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases*. Acta Paediatr 2004; 93(5):603-7.
59. Tulevski II, Dodge-Khatami A, Groenink M, van der Wall EE, Romkes H, Mulder BJ. *Right ventricular function in congenital cardiac disease: noninvasive quantitative parameters for clinical follow-up*. Cardiol Young 2003; 13(5):397-403.

-
60. Tulevski II, Groenink M, van Der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J, et al. *Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction*. Heart 2001; 86(1):27-30.
61. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. *Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure*. Pediatrics 2002; 110(6):e76.
62. ICH. *Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group*. Stat Med 1999; 18(15):1905-42.
63. RocheDiagnostics. *The Elecsys® analyzers*. 2007. Online verfügbar unter: <http://us.labsystems.roche.com/products/ecl/ecltech.shtml> (abgerufen am 14.08.2007).
64. Biosite-Inc. *The Triage- BNP Test* 2007. Online verfügbar unter: <http://www.biosite.com/products/bnp.aspx> (abgerufen am 24.08.2007).
65. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. *Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate*. Eur J Heart Fail 2003; 5(5):599-606.
66. Goetze JP, Kastrup J, Pedersen F, Rehfeld JF. *Quantification of pro-B-type natriuretic peptide and its products in human plasma by use of an analysis independent of precursor processing*. Clin Chem 2002; 48(7):1035-42.
67. Mair J. *Role of cardiac natriuretic peptide testing in heart failure*. Clin Chem 2002; 48(7):977-8.

68. Albers S, Mir TS, Haddad M, Laer S. *N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability*. Clin Chem Lab Med 2006; 44(1):80-5.
69. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, et al. *Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth*. Pediatrics 2003; 112(4):896-9.
70. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. *Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children*. Z Kardiol 2005; 94(6):399-404.
71. Rauh M, Koch A. *Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children*. Clin Chem 2003; 49(9):1563-4.
72. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. *Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults*. Am J Cardiol 2002; 90(3):254-8.
73. Maffei S, Clerico A, Lervasi G, Nannipieri M, Del Ry S, Giannessi D, et al. *Circulating levels of cardiac natriuretic hormones measured in women during menstrual cycle*. J Endocrinol Invest 1999; 22(1):1-5.
74. Clark BA, Elahi D, Epstein FH. *The influence of gender, age, and the menstrual cycle on plasma atrial natriuretic peptide*. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(2):349-52.
75. Koch A, Singer H. *Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents*. Heart 2003; 89(8):875-8.
76. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. *Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with*

- left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25(5):263-9.
77. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder BJ. *Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels. . Am J Cardiol* 2006; 97 (7):1051-5.
78. Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, et al. *Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. Am Heart J* 2004; 147(1):60-5.
79. Neffke JG, Tulevski II, van der Wall EE, Wilde AA, van Veldhuisen DJ, Dodge-Khatami A, et al. *ECG determinants in adult patients with chronic right ventricular pressure overload caused by congenital heart disease: relation with plasma neurohormones and MRI parameters. Heart* 2002; 88(3):266-70.
80. Tulevski II, Mulder BJ, van Veldhuisen DJ. *Utility of a BNP as a marker for RV dysfunction in acute pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):2080.

8. ANHANG

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotension-Converting-Enzyme (Angiotensinkonvertase)
ANP	Atrial-Natriuretic-Peptide (Atriales Natriuretisches Peptid)
As	Aminosäure
APVD	Anomalous Pulmonary Venous Drainage (Pulmonalvenenfehleimündung)
ASD	Atrium-Septum-Defect (Vorhofseptumdefekt)
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
BNP	Brain-Natriuretic-Peptide (B-Typ natriuretisches Peptid)
cGMP	Cyclic Guanosin-Mono-Phosphat
CHF	Congestive Heart Failure (chronische Herzinsuffizienz)
edRVP	Enddiastolic Right-Ventricular-Pressure (enddiastolischer rechtsventrikulärer Druck)
EF	Ejection Fraction (Auswurffraktion)
fmol	Femtomol
GTP	Guanosin-Tri-Phosphat
HZV	Herzzeitvolumen
ICH	International Conference on Harmonisation= Internationale Harmonisierungsgesellschaft
LV	Left Ventricle (Linke Herzkammer)
LVP	Left Ventricular Pressure (linksventrikulärer Druck)
m	männlich
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksibersäule
n	Anzahl
N-BNP	auch NT-pro-BNP, N-Terminal-Brain-Natriuretic-Peptide (amino-terminales BNP)

ng	Nanogramm
NPR	Natriuretic Peptide Receptor (natriuretischer Peptidrezeptor)
p	Wahrscheinlichkeit
PA	Pulmonal Atresia (Pulmonalatresie)
Peak LVP	Peak Left Ventricular Pressure (linksventrikulärer Spitzendruck)
pg	Pikogramm
PS	Pulmonal Stenosis (Pulmonalstenose)
pWS	peripherer Gefäßwiderstand
r	Korrelationskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV	Right Ventricle (rechte Herzkammer)
RVP	Right Ventricular Pressure (rechtsventrikulärer Druck)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
ToF	Tetralogy of Fallot (Fallot'sche Tetralogie)
Tp	Testperson
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt (Kammerseptumdefekt)
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Jochen Weil für die Überlassung dieses spannenden Themas. Die konstruktive Zusammenarbeit hat mir die reibungslose Durchführung dieser Promotion ermöglicht.

Eine herausragende Rolle bei der Realisierung dieser Arbeit spielte Herr PD. Dr. med. Thomas Mir. Seiner exzellent fachlichen und freundschaftlichen Unterstützung verdanke ich die erfolgreiche Beendigung dieser Arbeit. Mithilfe seiner professionellen und kompetenten Anleitung konnte ich in dieser Zeit einen profunden Einblick in die pädiatrische Kardiologie und in die wissenschaftliche Methodik gewinnen.

Herrn Dr. med. Achim Wüsthof danke ich herzlich für seine Hilfsbereitschaft, seine Freundschaft und für das zuverlässige und akkurate Sammeln von Blutproben in seiner Sprechstunde an der Universitätskinderklinik Hamburg-Eppendorf.

Frau Prof. Dr. med. Stefanie Laer, Frau Dr. rer. nat. Stefanie Albers, Frau Flato und dem Institut für Pharmakologie der Uni Hamburg danke ich für die laborchemischen Analysen und die gute Zusammenarbeit.

Ein besonderes Dankeschön gilt auch Herrn Dr. rer. Gernot Supp für seine moralische Unterstützung und seinen wissenschaftlichen Rat.

Meiner Schwester Anna Falkenberg und Herrn Dr. jur. Hannes Giese danke ich für das akribische Lektorat dieser Arbeit.

Darüber hinaus geht ein großes Dankeschön an die Ärzte, Schwestern und MTAs der Kinderherzstation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Im Besonderen aber gilt mein zutiefst empfundener Dank meiner Familie, die mich in allen Hoch- und Tiefphasen meines bisherigen Lebens und meiner Ausbildung sowie dieser Arbeit bedingungslos unterstützt und gefördert hat.

LEBENS LAUF

Geburtsdatum, -ort	14. Januar 1978, Berlin
Nationalität	deutsch
1984-1997	Grundschule und Gymnasium an der Stenner, Iserlohn
1995-1996	Plano East Senior High School Plano, Texas, USA
06/1997	Allgemeine Hochschulreife
1997-1998	Zivildienst
1998-1999	Ausbildung zum Rettungsassistenten
1999-2001	Medizinstudium, Christian-Albrechts-Universität, Kiel
8/2001	Ärztliche Vorprüfung
8/2002	Erstes Staatsexamen
2001-2007	Medizinstudium, Universität Hamburg
04/2005	Zweites Staatsexamen
3/06-6/06	Tropenkursus am Bernhard-Nocht-Institut/ Hamburg
11/2006	Drittes Staatsexamen
12/2006	Approbation
	Famulaturen:
03/2001	Innere Medizin, Herr Prof. Lorenz, Lüdenscheid
03/2002	Kinderkardiologie, Herr Prof. Weil, Hamburg
07/2003	Jugendmedizin, Frau Prof. Coates Sao Paulo/Brasilien
03/2004	Kinderarztpraxis N. Falkenberg, Iserlohn
	Praktisches Jahr
04-07/2006	Innere Medizin: Asklepius Klinik Altona/ Hamburg
08-11/2006	Chirurgie: Hospital Egaz Moniz, Lissabon/ Portugal
12-03/2007	Anästhesiologie: Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
seit 07/07	Wissenschaftlicher Assistent am Deutschen Herzzentrum Berlin, Klinik für Kinderkardiologie

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Angabe (Auflage und Erscheinungsjahr), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ort, Datum

Unterschrift