

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Aus der Klinik und Poliklinik
für Kinderkardiologie
des Universitären Herzzentrums Hamburg

Klinikleiter: Privatdozent Doktor Rainer Kozlik-Feldmann

Periinterventionelle Evaluation des chs TnTs bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jonas Harder

aus Hamburg

Hamburg 2015

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.01.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. J. Sachweh

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Weil

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis	v
1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Zielsetzung der Studie	2
1.3 Grundlagen	2
1.3.1 Troponine als kardiale Nekrose- und Ischämie marker	2
1.3.2 Konventionelle Messung von c TnT und klinische Anwendung	4
1.3.3 Limitationen konventionell gemessenen Troponins	5
1.3.4 High sensitive gemessenes Troponin T und dessen Anwendungsbereiche	6
1.3.5 Konventionell gemessenes c TnT in der Kinderkardiologie.....	9
1.3.6 Zum Forschungsstand der kardialen high sensitive Troponine in der Kinderkardiologie	11
2. Methodik und Vorgehen.....	13
2.1 Patienten	13
2.2 Datenerhebung.....	14
2.3 Zeitpunkte der Blutabnahmen	15
2.4 Biochemische Messung	15
2.5 Messbereiche	18
2.6 Statistische Methoden.....	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Studienpopulation.....	19
3.2 Diagnosen nach Studiengruppen	20
3.3 Biochemische Daten nach Studiengruppen	21
3.4 Altersabhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte	23
3.5 Verläufe der chs TnT und der NT-pro BNP Mittelwerte in Studiengruppe eins.....	27
3.6 Vergleich prä- und postinterventioneller chs TnT Werte bei Studiengruppe zwei und drei (Kovarianzanalyse).....	29
3.7 Prognoseparameter und Zusatzparameter nach Studiengruppen.....	30
3.8 Korrelationen biochemischer Parameter in Studiengruppe eins.....	31
3.9 Korrelationen biochemischer Parameter in Studiengruppe zwei und drei	33

3.10 Korrelationen der chs TnT und NT-pro BNP Werte mit klinischen Parametern in den Studiengruppen zwei und drei	33
3.11 Korrelationen der chs TnT und Laktat Werte mit den klinischen Parametern in Studiengruppe eins	35
3.12 Korrelationen der chs TnT Werte aller drei Studiengruppen mit den klinischen Parametern.....	36
4. Diskussion	37
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis.....	46
7. Anhang	50
8. Danksagung	58
9. Lebenslauf	59
10. Eidesstattliche Versicherung	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Studienpopulation.....	20
Tabelle 2: Diagnosen der Studienteilnehmer	21
Tabelle 3: Biochemische Daten in der Studiengruppe eins.....	21
Tabelle 4: Biochemische Daten in der Studiengruppe zwei	22
Tabelle 5: Biochemische Daten in der Studiengruppe drei.....	23
Tabelle 6: Vergleich der logarithmierten chs Troponin T Differenz Mittelwerte in pg/ml	30
Tabelle 7: Prognose- und Zusatzparameter nach den Studiengruppen	31
Tabelle 8: Korrelationen biochemischer Parameter in der Studiengruppe eins	32
Tabelle 9: Korrelationen zwischen postinterventionellen biochemischen Parametern in der Studiengruppen zwei und drei	33
Tabelle 10: Korrelation der postinterventionellen chs TnT und NT-pro BNP Werte, sowie deren Differenzwerte mit den klinischen Parametern in den Studiengruppe zwei und drei.....	35
Tabelle 11: Korrelationen zwischen den postinterventionellen chs TnT und Laktat Werten mit den klinischen Parametern in Studiengruppe eins.....	36
Tabelle 12: Korrelationen zwischen den postinterventionellen chs TnT Werten mit den klinischen Parametern der gesamten Studienpopulation.....	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des kardialen dünnen Muskelfilamentes mit den Troponinen T, C und I.....	3
Abbildung 2: Zeitverläufe kardialer Serummarker	5
Abbildung 3: Differentialdiagnosen nach der absoluten Höhe des chs TnT Wertes.....	8
Abbildung 4: Konventionell gemessene kardiale Troponin T Werte in ng/ml bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler und einer Kontrollgruppe	10
Abbildung 5: Studienpopulation	14
Abbildung 6: Das Sandwich Prinzip	17
Abbildung 7: Die ECL-Reaktion auf der Elektrodenoberfläche	17
Abbildung 8: Verteilung der präinterventionellen chs TnT Werte in pg/ml nach dem Logarithmieren (n=67)	24
Abbildung 9: Altersverteilung in Tagen nach dem Logarithmieren (n=67)	24
Abbildung 10: Abhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte in pg/ml vom Alter in Tagen	25
Abbildung 11: Abhängigkeit der logarithmierten präinterventionellen chs TnT Werte in pg/ml von dem logarithmierten Alter im Tagen.....	26
Abbildung 12: Präinterventionelle chs TnT Mittelwerte in pg/ml in Abhängigkeit von der Altersgruppe	27
Abbildung 13: chs TnT Mittelwert in pg/ml zu den fünf Messzeitpunkten.....	28
Abbildung 14: NT-pro BNP Mittelwert in pg/ml zu den fünf Messzeitpunkten	29
Abbildung 15: Zusammenhang der postinterventionellen chs TnT (pg/ml) und GOT (U/l) Werte in der Studiengruppe eins	32

1. Einleitung

1.1 Einführung

In Deutschland kommen circa ein Prozent aller Lebendgeburten mit einem Herzfehler auf die Welt. 60 Prozent dieser angeborenen Herzfehler sind leichte Herzfehler, wie Vorhofseptumdefekte (alle Formen) oder kleine Ventrikelseptumdefekte. Weitere 27 Prozent stellen moderate Defekte dar, wie Aortenisthmusstenosen oder partielle Lungenvenenfehlmündungen. Bei zwölf Prozent handelt es sich um schwere angeborene Herzfehler, wie zum Beispiel die Transposition der großen Arterien. Bei über 50 Prozent dieser Kinder sind schon im ersten Lebensmonat diagnostische Maßnahmen und unter Umständen auch kardiochirurgische Eingriffe oder interventionelle Herzkatheterisierungen notwendig (Lindinger et al., 2010).

Das kardiale high sensitive Troponin T (chs TnT) wird bisher vor allem in der Erwachsenenkardiologie eingesetzt. Dort ist es neben der klinischen Untersuchung und dem 12-Kanal EKG ein wesentlicher Bestandteil der Diagnose des akuten Koronarsyndroms (ACS). Circa 15 Millionen Menschen stellen sich jährlich in den USA und der EU mit akutem Brustschmerz in der Notaufnahme vor (Reichlin et al., 2009). Die Erhebung von chs TnT hilft eine schnelle Diagnose zu stellen, wodurch die Morbidität und Mortalität der Patienten gesenkt sowie Behandlungskosten eingespart werden können (Twerenbold et al., 2012).

Das chs TnT ist in der Kinderkardiologie, verglichen mit der Erwachsenenkardiologie, noch nicht in gleichem Maße etabliert. Aufgrund seiner Vorzüge für die Behandlung und Diagnostik soll das chs TnT in der Kinderkardiologie mit Bezug auf angeborene Herzfehler jetzt weiter evaluiert werden. Die vorliegende Arbeit leistet in dieser Hinsicht einen Beitrag zum derzeitigen Forschungsinteresse.

1.2 Zielsetzung der Studie

Grundlage der Ausarbeitung ist eine prospektive klinische Studie. Es sind Kinder mit angeborenem Herzfehler untersucht worden. Davon hat ein Teil einen diagnostischen oder interventionellen Herzkatheter erhalten. Bei den restlichen Patienten ist eine offene kardiochirurgische Operation durchgeführt worden.

Jedem Studienteilnehmer ist in diesem Zusammenhang periinterventionell maximal fünf Mal Blut entnommen worden. Die präinterventionelle Blutentnahme dient dem Zweck, das initiale Level der chs TnT Konzentrationen zu messen und gegebenenfalls eine Altersabhängigkeit festzustellen.

Lipshultz et al. stellen einen linearen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Herzoperation und einem konventionell gemessenen kardialen Troponin T Anstieg fest (siehe 1.6) (Lipshultz et al., 1997). Darauf aufbauend ist in der vorliegenden Studie der Schweregrad der myokardialen Schädigung anhand des periinterventionellen chs TnT Verlaufes gemessen worden. Zudem sind die Zusammenhänge der postinterventionellen chs TnT Werte mit anderen Laborparametern überprüft worden, um die prognostische Wertigkeit der kardialen chs TnT Werte evaluieren zu können. Von besonderem Interesse ist hierbei die Korrelation der chs TnT und NT-pro BNP Werte. Diese beiden Parameter gelten in der Erwachsenkardiologie als geeignet zur Risikostratifikation für das Auftreten einer Herzinsuffizienz, eines Herzinfarktes und des Todes (Kusumoto et al., 2012; Melki et al., 2012). Weiterhin ist untersucht worden, ob es bei den postinterventionellen chs TnT Werten Zusammenhänge mit den Parametern Kontrastmittelgabe beziehungsweise Bypasszeit und Abklemmzeit gibt. Zusätzlich interessiert, ob das chs TnT eine prognostische Vorhersagekraft für die Parameter Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer und Krankenhausaufenthaltsdauer hat. Auf diese Aspekte wird im Rahmen der vorliegenden Ausarbeitung detailliert eingegangen. Im Folgenden ist der derzeitige Forschungsstand aufgezeigt.

1.3 Grundlagen

1.3.1 Troponine als kardiale Nekrose- und Ischämie marker

Troponin ist ein heterotrimerer Proteinkomplex, welcher im Skelett –und Herzmuskelgewebe vorkommt. Troponin, Tropomyosin und die doppelsträngigen

alpha-helicalen Aktinpolymere bilden das dünne Muskelfilament. Durch das Ineinandergleiten des dünnen und des dicken Muskelfilamentes (Myosin) kommt es zur Kontraktion der Muskulatur.

Troponin ist ein Regulatorkomplex, welcher jeweils eine Myosinbindungsstelle an einem Aktin-Monomer unter Calcium Einfluss freigibt und so die Muskelkontraktion ermöglicht. Es besteht aus drei Untereinheiten: (1) Troponin T, welches am Tropomyosin bindet; (2) Troponin C, welches das Calcium bindet, und (3) Troponin I („Inhibitory“), welches an die Myosinbindungsstelle am Aktin bindet.

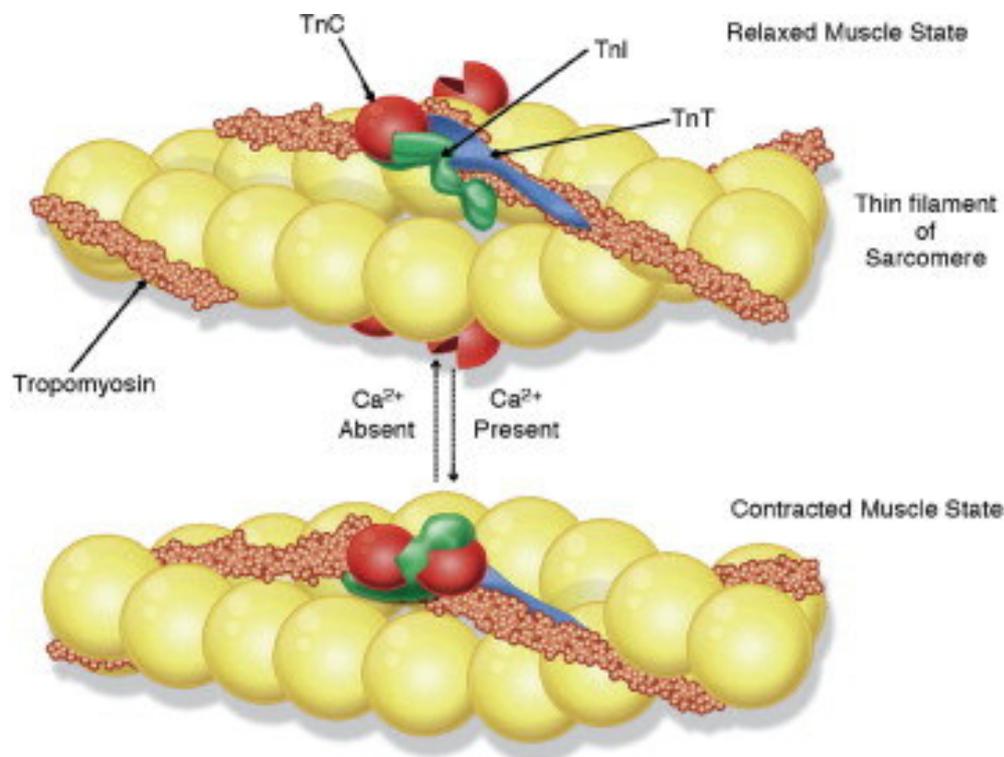


Abbildung 1: Schematische Darstellung des kardialen dünnen Muskelfilamentes mit den Troponinen T, C und I (Shave et al., 2010)

Die kardialen Troponine I und T sind Isoforme zu den Troponinen der Skelettmuskulatur, das heißt sie sind herzspezifisch. Sie gelten als hochspezifische Biomarker für die Nekrosen von Kardiomyozyten und für kardiale Ischämien (Hickman et al., 2010). Troponine I und T unterscheiden sich bezüglich ihrer Größe, Sensitivität, Halbwertszeit, Verstoffwechslung und ihrer Messbereiche.

Das kardiale Troponin I ist 22 kD schwer. Es unterliegt in vivo verschiedenen Veränderungen, wie Komplexbildung (90 Prozent cTnI-cTnT-Komplexe), Proteolyse, Phosphorylierungen und Oxidoreduktionen (Guder, Nolte, Das Laborbuch, 2009). Es ist frühestens drei bis vier Stunden nach Eintreten einer akuten Myokardnekrose im peripheren Blut nachweisbar und hat für einen akuten Myokardinfarkt eine Sensitivität von 44 Prozent (Guder, Nolte, Das Laborbuch, 2009; Anderson et al., 2007). Nach vier bis sieben Tagen kehrt das kardiale Troponin I wieder in den Referenzbereich von kleiner als 0,1 ug/L zurück (Morrow et al., 2007).

Das kardiale Troponin T (c TnT) ist 37 kD schwer und liegt, neben dem im dünnen Muskelfilament gebundenen Troponin, zu sechs bis acht Prozent ungebunden zytoplasmatisch vor (Fahie-Wilson et al., 2006). Der c TnT Wert wird mittels Immunassay bestimmt. Bei einem Troponinwert von größer als 0,1 ug/L geht man von einer Nekrose der Kardiomyozyten aus. Die Sensitivität nach einem akuten Myokardinfarkt liegt nach drei bis vier Stunden bei 60 Prozent (Guder, Nolte, Das Laborbuch, 2009).

Die vorliegende Studie legt einen Fokus auf die Untersuchung von Troponin T. Im Folgenden ist dessen Relevanz mit Bezug auf die Studie dargestellt.

1.3.2 Konventionelle Messung von c TnT und klinische Anwendung

Das c TnT ist aus der Erwachsenenkardiologie im Wesentlichen zur Diagnose des Akuten Koronarsyndroms (ACS) bekannt. Das ACS umfasst die akuten Stadien der Koronaren Herzkrankheit (KHK). Die KHK beschreibt alle Veränderungen der Herzkranzgefäße, die mit einer Einengung dieser einhergehen und somit zur Minderperfusion des Herzgewebes führen. Das ACS steht im Wesentlichen für drei Krankheitsbilder, deren Symptomatik und Klinik sich ähneln und ineinander übergehen können. Bei diesen handelt es sich um die Instabile Angina Pectoris, den ST-Hebungsinfarkt und den nicht ST-Strecken-Hebungsinfarkt. Zur Diagnose des ACS dienen in der Erwachsenenkardiologie neben dem c TnT im Wesentlichen die klinische Untersuchung und das 12-Kanal Elektrokardiogramm. Das c TnT ist anderen kardialen Ischämieparametern, wie zum Beispiel der CK-MB, aufgrund seiner höheren Gewebsspezifität

und der damit verbundenen höheren Spezifität und Sensitivität überlegen (Katus et al., 1991). Ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor bei der Diagnosestellung ist der Messzeitpunkt nach Schmerzbeginn.

Unterschiedliche Serummarker (Myoglobin, CK-MB, cTnT, cTnI) haben zeitlich unterschiedliche Serenmaxima und sind deswegen zu unterschiedlichen Zeitpunkten diagnostisch relevant (s. Abbildung 2).

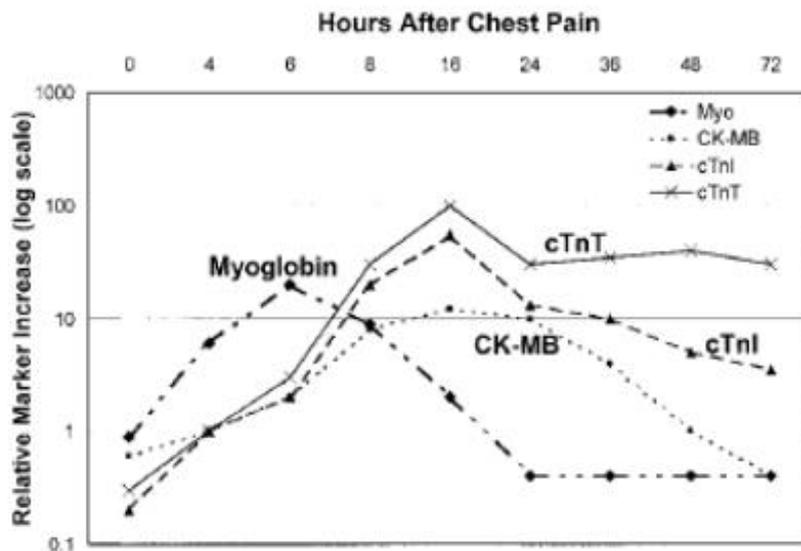


Abbildung 2: Zeitverläufe kardialer Serummarker (Morrow et al., 2007)

Das c TnT steigt drei bis vier Stunden nach Schmerzbeginn messbar an und erreicht nach 16 Stunden sein Maximum. Für eine sichere Diagnose ist daher eine wiederholte Messung des c TnT Wertes entscheidend. Die Kinetik und die absolute Menge der Freisetzung von c TnT sind von der Schwere des Herzmuskeldefektes abhängig. Das c TnT ist bis zu 14 Tage nach einer Nekrose der Kardiomyozyten im Blut erhöht. Somit lassen sich auch stattgehabte Myokardinfarkte mit dem c TnT nachweisen (Morrow et al., 2007).

1.3.3 Limitationen konventionell gemessenen Troponins

Jährlich stellen sich ca. 15 Millionen Patienten mit akuten Brustschmerzen in der Notaufnahme in den USA und der EU vor (Reichlin et al., 2009).

Bei diesen soll Leitlinien gerecht ein ACS ausgeschlossen werden. Die Diagnose eines ACS mit Hilfe von konventionell gemessenen Troponin T Werten hat Limitationen. Hauptproblem ist der verzögerte Anstieg des Serum-Levels, wodurch sich erst nach drei bis vier Stunden TnT verlässlich nachweisen lässt. Um eine Fehldiagnose zu vermeiden, wird daher die Messung zweimal im zeitlichen Abstand von 6 Stunden durchgeführt. Zum Ausschluss eines ACS mittels konventionell gemessenem Troponin T muss der Patient demnach mindestens sechs bis zwölf Stunden überwacht werden. Die Elektrokardiographie hilft in diesem Kontext nicht entscheidend weiter, da sich ein ACS auch ohne ST-Strecken Veränderungen präsentieren kann (NSTEMI), beziehungsweise auch andere Ursachen neben dem ACS für ST-Strecken Veränderungen verantwortlich sein können. Es könnte sich beispielsweise um eine akute Perikarditis, eine linksventrikuläre Hypertrophie, einen Linksschenkelblock oder um Anzeichen einer frühen Repolarisation handeln (Reichlin et al., 2009). Diese unter Umständen verzögerte Diagnostik führt zu überfüllten Notaufnahmen und hohen Kosten (Hollander, 2009; Twerenbold et al., 2012). Außerdem kann durch die verzögerte Diagnose eines ACS die Morbidität und Mortalität der Patienten erhöht werden (Bassand et al., 2007).

Um eine Voraussetzung für eine adäquate Risikostratifizierung und prognostische Beurteilung zu schaffen, sowie eine frühe Diagnosestellung mit konsekutiv früherer Therapieeinleitung zu ermöglichen, ist die hs TnT Messmethode etabliert worden. Die Vorzüge eines solchen Vorgehens sind im Folgenden dargestellt.

1.3.4 High sensitive gemessenes Troponin T und dessen Anwendungsgebiete

Eine neue Messmethode (siehe Material und Methoden) ermöglicht es, bis zu zehnfach niedrigere Troponin T Konzentrationen zu messen. Somit lässt sich das hs TnT auch bei der Mehrheit der gesunden Personen feststellen. Dadurch ist es möglich, eine messbare hs TnT Serumkonzentration (= der 99. Perzentile) bei gesunden Personen zu definieren (Twerenbold et al., 2012).

Das hs TnT ist nach einem akuten Myokardinfarkt schon nach weniger als zwei Stunden nachweisbar. Die 99. Perzentile liegt bei Erwachsenen bei 0,014

ug/L und die Nachweisgrenze liegt bei 0,002 ug/L. Die Nachweisgrenze vom hs TnT hat eine Sensitivität von 100 Prozent (95% Konfidenz Intervall 97-100) und eine Spezifität von 14 Prozent (95% K.I. 12-18), die 99. Perzentile eine Sensitivität von 95 Prozent (95% K.I. 90-98) und eine Spezifität von 80 Prozent (95% K.I. 77-83), für die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts (Body et al., 2011; Reichlin et al., 2009). Dies zeigt, dass mit Hilfe des hs TnT Wertes eine schnellere und einfachere Diagnose des ACS gestellt werden kann und somit die Morbidität und die Mortalität der Patienten gesenkt werden können.

Einen Ansatz zur Erklärung der niedrigen Spezifität der hs TnT Werte - das heißt, eine Begründung dafür, warum bei der Mehrzahl von „Brustschmerz Patienten“ eine kardiale Troponin T Konzentration im Blut nachgewiesen werden kann, obwohl ein Großteil derer kein ACS haben und somit keine Myokard Nekrose vorliegt - liefern Hickman et al. (Hickman et al., 2010; Twerenbold et al, 2012). Sie berufen sich auf ein Prinzip, welches von Hepatozyten bekannt ist (Gores et al., 1990). So belegen Hickman et al., dass Kardiomyozyten Membranblasen mit zytoplasmatischem Inhalt unter Ischämie bilden (Troponin liegt zu fünf bis acht Prozent zytoplasmatisch vor). Je länger diese Ischämie anhält, desto größer werden die Blasen. Letztendlich platzen die Blasen und führen so zu einer Zellnekrose. Liegt aber nur eine vorübergehende Ischämie vor und die Zelle wird wieder reperfundiert, so werden die Blasen entweder mittels Endozytose in den Zelle aufgenommen oder sie werden abgestoßen. Somit kann zytoplasmatischer Inhalt bei Ischämie ohne Zellnekrose freigesetzt werden (Hickman et al., 2010).

Eine kardiale Troponin Freisetzung, die durch beispielsweise extreme Anstrengung/Sport (kurzfristige kardiale Ischämie) entsteht, hat eine wesentlich kürzere Messbarkeit (zwei Stunden), als eine Troponin Freisetzungen, die durch einen Myokardinfarkt verursacht wird. Dies erklärt sich dadurch, dass nekrotische Kardiomyozyten zelluläre Proteine über einen längeren Zeitraum freigeben. Membranblasen hingegen, die einmal bei kurzfristigen Ischämie freigesetzt werden, geben nur einmalig zu einem bestimmten Zeitpunkt kardiale Troponi-

ne in den Blutstrom ab (Hickman et al., 2010; Shave et al., 2010; Tulloh et al., 2006).

Twerenbold et al. beschreiben, dass das chs TnT, im Gegensatz zum herkömmlich gemessenen Troponin, besser als quantitativer Marker eingesetzt werden kann (Twerenbold et al., 2012). Das würde bedeuten, dass sich Differentialdiagnosen bereits anhand der absoluten Höhe des chs TnT Wertes einengen lassen könnten (Abbildung 3).

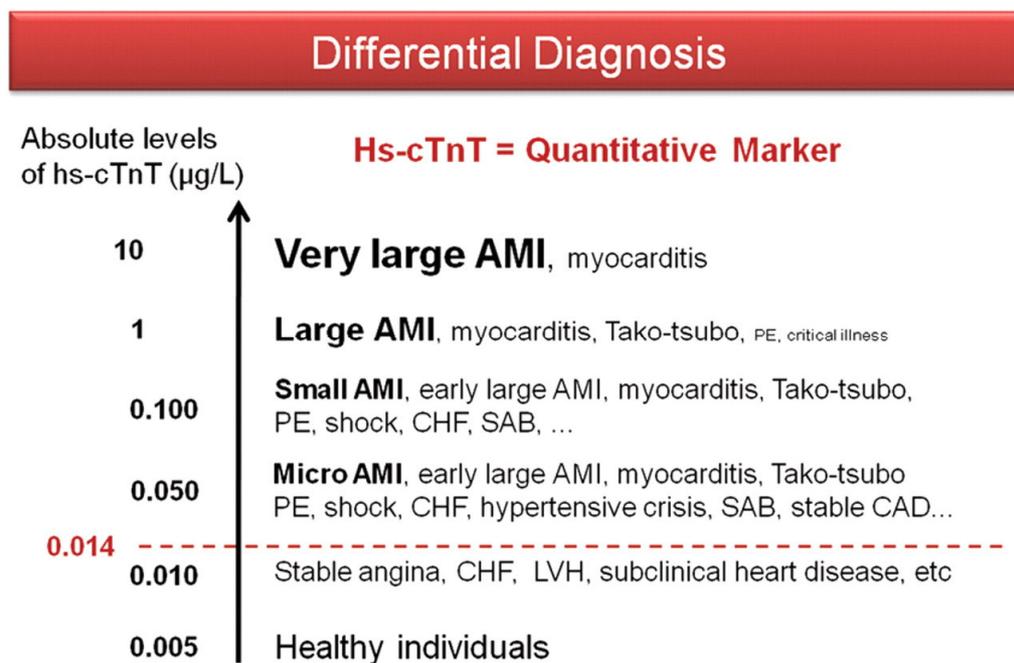


Abbildung 3: Differentialdiagnosen nach der absoluten Höhe des chs TnT Wertes (Twerenbold et al., 2012)

Mehrere Publikationen befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen dem chs TnT und anderen Labor- sowie harten Endpunktparametern. Oftmals wird ein Augenmerk auf den prognostischen Wert der chs TnT gelegt. So beschreiben Hernández et al., dass Patienten, die einen NSTEMI mit einem chs TnT Wert größer als 0,013 ng/ml haben, ein signifikant schlechteres 12 Monats Outcome haben, als NSTEMI Patienten, deren initialer chs TNT Wert kleiner als 0,013 ng/ml gewesen ist (Hernández et al., 2012).

Das chs TnT wird auch als unabhängiger prognostischer Parameter für die Vier-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris beschrieben. Ndrepepa et al. postulieren, dass in diesem Patientenkli-

entel, bei nicht messbaren, konventionellen kardialen Troponin T Werten, erhöhte chs TnT Werte signifikant mit einer verringerten Überlebensrate verbunden sind (Ndrepepa et al., 2010).

Zudem wird ein erhöhter chs TnT Messwert in mehreren Studien mit einem erhöhten NT-pro BNP, erhöhtem CRP, höherem Alter, männlichem Geschlecht, erhöhtem Body-Mass-Index, höheren New York Heart Association Klassifizierungen und erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate sowie dem Vorliegen eines Hypertonus und Diabetes in Verbindung gebracht (Kusumoto et al., 2012; Melki et al., 2012; Ndrepepa et al., 2010). In diesem Zusammenhang wird dem chs TnT eine große Bedeutung in der Risikostratifizierung von Brustschmerz und Herzinsuffizienz Patienten beigemessen.

Die Diagnosestellung des ACS mit Hilfe von chs TnT Messwerten hat mit Verweis auf die hier dargelegten Eigenschaften viele Vorteile gegenüber der Diagnosestellung mittels dem konventionell gemessenen kardialen Troponin T. Deswegen hat es Einzug in die Leitlinien gerechte Therapie vom ACS in der Erwachsenenkardiologie erhalten (ESC Guidelines, 2012). In der Kinderkardiologie hingegen hat das chs TnT noch keinen solchen Stellenwert.

1.3.5 Konventionell gemessenes c TnT in der Kinderkardiologie

Angeborene Herzfehler sind eine wesentliche Ursache von Morbidität und Mortalität bei Neugeborenen. Das konventionell gemessene Troponin T kann nach Lipshultz et al. in der Pädiatrie als Marker für das Maß der kardialen Schädigungen nach Herzoperationen oder Chemotherapie und als prognostischer Parameter eingesetzt werden (Lipshultz et al., 1997). In ihrer Studie sind die Blutwerte von 19 Patienten gemessen worden, bei denen eine kardiovaskuläre Operation durchgeführt worden ist. Diese sind mit den Blutwerten von 17 Patienten mit nicht kardiovaskulären Operationen verglichen worden. Dabei hat es einen positiv linearen Zusammenhang (Pearson correlation=0,92, $p<0,0001$) zwischen den postoperativen c TnT Werten und dem Schweregrad der Herzoperation gegeben. Zusätzliche weisen die Patienten, bei denen der Thorax nach beendeter Operation weiterhin eröffnet ist, höhere postoperative c TnT Werte auf, als die Patienten, bei denen der Thorax bei der Operation wie-

der verschlossen worden ist ($p=0,0083$). Hinzukommend sind präoperativ hohe cTnT Werte ($n=3$) ein signifikantes Anzeichen für eine postoperative Mortalität ($p=0,007$) (Lipshultz et al., 1997).

Tarkowska et al. belegen, dass Neugeborene mit angeborenem Herzfehler einen wesentlich höheren konventionell gemessenen kardialen Troponin T Spiegel als gesunde Neugeborene haben (Tarkowska & Furmaga-Jablonska, 2012) (Abbildung 4). Jedoch besteht kein signifikanter Zusammenhang zu klinischen Herzinsuffizienz-Anzeichen (nach der Ross'es *heart failure in infants classification* oder Reithmann's *pediatric heart failure score*) oder echokardiographischen Parametern für die linksventrikuläre Funktion. Ein signifikanter Unterschied in der Höhe der cTnT Konzentration wird jedoch bei hämodynamisch relevanten gegenüber hämodynamisch nicht relevanten Herzfehlern beschrieben. Dies könnte gegebenenfalls einen Rückschluss von der Höhe des konventionell gemessenen kardialen Troponin T Wertes auf den Grad der Schädigung des Herzens zulassen (Tarkowska & Furmaga-Jabłońska, 2012).

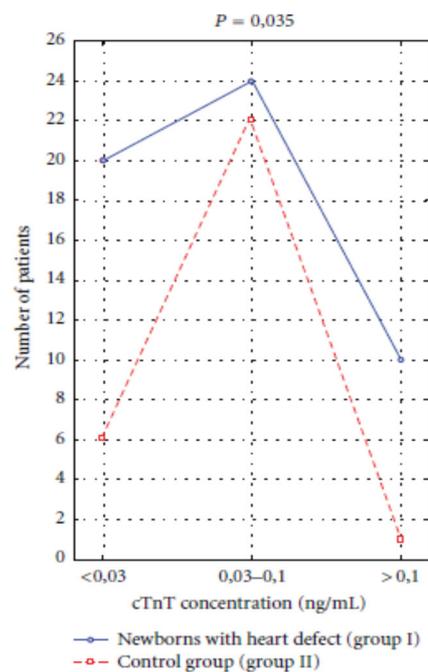


Abbildung 4: Konventionell gemessene kardiale Troponin T Werte in ng/ml bei Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler und einer Kontrollgruppe (Tarkowska & Furmaga-Jabłońska, 2012)

In der Pädiatrie gibt es zu den kardialen high sensitive Troponinen (T und I) bis heute nur wenige Veröffentlichungen und Daten. Deswegen wird im Folgenden der aktuelle Stand der Forschung zum kardialen high sensitive Troponin T und zusätzlich der des Troponin Is in der Pädiatrie betrachtet.

1.3.6 Zum Forschungsstand der kardialen high sensitive Troponine in der Kinderkardiologie

Das hs TnT ist in der Pädiatrie bislang als Stützpfeiler in der Diagnostik noch nicht in dem Maße etabliert, wie es in der Erwachsenenkardiologie im Zusammenhang mit ACS der Fall ist. Vielmehr sind in der Pädiatrie hs TnT Erhöhungen im Blut bei diversen Krankheitsbildern wie Sepsis, septischem Schock, systemisch inflammatorischem Response-Syndrom, arterieller Hypotonie oder Hypovolumie, akuter oder chronischer Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Tachyarrhythmien bekannt (Kogaki, 2011). Ein erhöhter hs TnT Wert kann in diesem Sinne eine Ischämie des Myokards mit unterschiedlichsten Genesen anzeigen.

Als Grundlage für eine Aufnahme der kardialen high sensitiven Troponine in pädiatrische Leitlinien und in pädiatrische Routinediagnostik ist es entscheidend zu wissen, ob die kardialen high sensitiven Troponine auch bei herzgesunden Kindern nachgewiesen werden können und ob eine Altersabhängigkeit vorliegt. Bei der australischen, prospektiven, kohorten-basierten LOOK-Studie ist gesunden Kindern im Alter von acht (n=208), zehn (n=286) und zwölf (n=233) Jahren Blut abgenommen worden und deren hs TnT Level bestimmt worden. An den drei abgenommenen Messzeitpunkten sind bei jeweils 14,8 Prozent, 20,3 Prozent und 14,0 Prozent der Kinder hs TnT positive Messungen festgestellt worden. Die Wahrscheinlichkeit eines hs TnT positiven Befunds ist mit der Häufigkeit der Blutabnahme gestiegen. Die 99. Perzentile lag im Vergleich zu den Erwachsenen (0,014 ug/l oder 14,0 ng/l) bei den Achtjährigen bei 8,9 ng/l; bei den Zehnjährigen bei 12,0 ng/l und bei den Zwölfjährigen bei 9,0 ng/l. Wenn die Messwerte, bei denen andere Laborwerte außerhalb der Norm lagen, nicht mit berücksichtigt worden sind, haben die 99. Perzentile bei den Achtjährigen bei 8,8 ng/l, bei den Zehnjährigen bei 10,9 ng/l und bei

den Zwölfjährigen bei 6,3 ng/l gelegen. Dies verweist auf die Schwierigkeit, einen Grenzwert festzulegen. In dieser Studie sind die chs TnT Erhöhungen häufig zeitlich und räumlich begrenzt aufgetreten, woraufhin postuliert worden ist, dass die Erhöhungen durch eine infektiöse Komponente verursacht worden sein könnten (Potter et al., 2012b).

Mehrere Studien beschreiben, dass die konventionell gemessenen kardialen Troponin T Werte bei frühgeborenen Säuglingen höher sind als bei zum errechneten Geburtstermin geborenen Säuglingen. Außerdem zeigen Säuglinge gegenüber Erwachsenen ein erhöhtes konventionell gemessenes Troponin T Niveau (El-khuffash & Molloy, 2008). Für das chs TnT liegen noch keine vergleichbaren Daten vor. Sugimoto et al. haben gesunde Kinder im Alter von zwei Monaten bis sechs Jahren auf deren kardiale high sensitive Troponin I (chs TnI) Werte (n=350) untersucht. Dabei ist keine Abhängigkeit von den chs TnI Werten zum Alter feststellbar gewesen. Die 99. Perzentile liegt bei 0,014 ng/ml (Sugimoto et al., 2011). Nach Koerbin et al. liegt die chs TnI Verteilung im Blut bei Zwölfjährigen in Form der Gaußschen Normalverteilung vor. Diese kann aber beispielsweise bereits durch leichte, vorübergehende Infektionskrankungen verändert werden (Koerbin et al., 2013).

Sugimoto et al. zeigen auf, dass die chs TnI Level bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern (Vorhofseptumsdefekt n=30; Ventrikelseptumsdefekt n=32) signifikant, beziehungsweise hochsignifikant höher sind als bei gesunden Kindern (n=350) ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) (Sugimoto et al., 2011). Außerdem sei das chs TnI ein nützlicher Marker zur Evaluierung von Myokardschädigung bei Kindern mit pulmonaler Hypertension, die durch einen Ventrikelseptumdefekt verursacht ist (Sugimoto et al., 2011).

Pervanidou et al. untersuchen, ob das chs TnT bei Kindern mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht ist. Die chs TnT Werte sind in einer Gruppe von Kindern mit Metabolischem Syndrom (klassifiziert nach den IDF Kriterien; n=8; Alter=10,4, SD 2,4) signifikant gegenüber einer Gruppe von Kindern mit Übergewicht (klassifiziert nach den IOTF Kriterien; n=49; Alter=11,1, SD 1,9) und gesunden Kindern (n=25; Alter=13,2, SD 1,4) erhöht gewesen. Dies legt nahe, dass nicht das Übergewicht an sich, sondern die me-

tabolischen Veränderungen, die dieses mit sich bringt, den chs TnT Wert anheben und somit Ausdruck einer Herzschädigung sein könnten (Pervanidou et al., 2012).

2. Methodik und Vorgehen

2.1 Patienten

Insgesamt sind 81 Patienten mit angeborenen Herzfehlern in die Studie aufgenommen worden. An 37 Patienten ist ein kardiochirurgischer Eingriff mit Herzlungenmaschine (HLM) durchgeführt worden, 44 Patienten haben eine Herzkatheteruntersuchung erhalten, von diesen sind 22 interventionell und 22 rein diagnostisch gewesen.

Die Patienten, die einen kardiochirurgischen Eingriff mit HLM erhalten haben, werden im Folgenden als „Studiengruppe eins“ bezeichnet. Patienten, bei denen eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden ist, werden „Studiengruppe zwei“ genannt, und Patienten, die eine interventionelle Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, werden als „Studiengruppe drei“ bezeichnet.

Alle Patienten die sich vom September 2011 bis Juli 2012 zu einer Herzkatheter- intervention oder zu einem kardiochirurgischem Eingriff in der Kinderkardiologie im Universitären Herzzentrum Eppendorf vorgestellt haben, sind über die Studie aufgeklärt worden. Wenn ein Einverständnis vorgelegen hat, sind die Patienten in die Studie aufgenommen worden. Folgende Umstände haben zum Ausschluss aus der Studie geführt. Alle Patienten:

- bei denen während der Prozedur eine Kardioversion oder eine mechanische Reanimation von Nöten geworden ist,
- die innerhalb von 48 Stunden eine weitere kardiochirurgische Maßnahme erhalten haben,
- die in den zehn präoperativen/interventionellen Tagen einen anderen kardiochirurgischen Eingriff/Katheterintervention erhalten haben,
- bei denen die Patienteneinwilligung zurückgezogen worden ist,
- bei denen eine Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) innerhalb der Studie nötig geworden ist.

Des Weiteren sind alle Patienten, bei denen nur einer von fünf Messwerten vorgelegen hat, nicht in die statistische Berechnung mit aufgenommen worden.

Studienpopulation

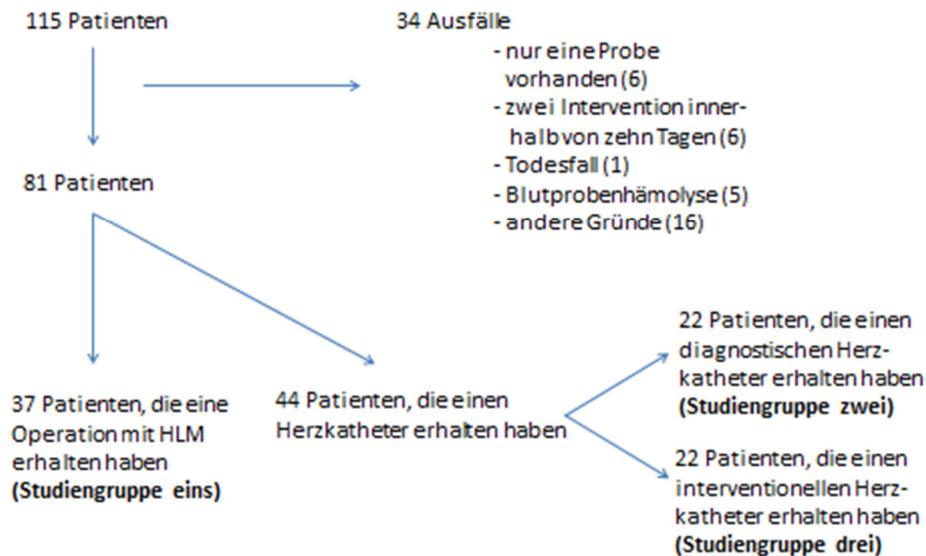


Abbildung 5: Studienpopulation

Die minderjährigen Patienten und ihre Eltern sind mittels eines Aufklärungsbogens (siehe Anhang) sowie im Arzt-Patienten-Gespräch über die Studie aufgeklärt worden. Eine Teilnahme ist freiwillig gewesen. Den Patienten stand es jederzeit offen, die Studie abubrechen.

Die Studie ist von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und genehmigt worden. Die Datenschutzbestimmungen laut §§ 35 SGB 1, 67 SGB X sind eingehalten worden.

2.2 Datenerhebung

Die Patientendaten sind mittels der Patientenkurven und mittels der digital geführten Patientenakte (EDV Programm: Soarian) erhoben worden. Als Stammdaten sind Name, Vorname, Geburtsdatum, Körpergewicht und Körpergröße erhoben worden. Als biochemische Parameter sind chs TnT, NT-pro BNP, GOT, GPT und Kreatinin venös abgenommen worden. Das Laktat ist arteriell oder kapillär bestimmt worden. Weitere erhobene Parameter sind Bypasszeit,

Abklemmzeit der Aorta, Intubationszeit, Intensivbehandlungszeit (in Stunden); die Krankenaufenthaltsdauer (in Tagen) und die Kontrastmittelgabe (in Milliliter).

2.3 Zeitpunkte der Blutabnahmen

Pro Patient sind bis zu fünf Blutentnahmen geplant gewesen. Diese sind kategorisiert als:

- Präoperativ/Präinterventionell (alternativ nach Instrumentierung und vor Beginn der Maßnahme (Tag 0))
- Direkt nach Beendigung der OP/Intervention (Tag 0)
- Erster postoperativer/interventioneller Tag
- Zweiter postoperativer/interventioneller Tag
- Dritter postoperativer/interventioneller Tag

Bei Patienten mit einem Herzkatheter oder einer kardiochirurgischen Operation, die vor dem dritten postoperativen Tag entlassen oder verlegt worden sind, sind alle weiteren Blutentnahmen entfallen. Außerdem sind alle Blutentnahmen nur im Rahmen der routinemäßigen oder klinisch notwendigen Blutentnahmen erfolgt.

2.4 Biochemische Messung

Den Patienten sind zwei Milliliter Blut abgenommen worden. Die Aufbewahrung ist in einem Serumröhrchen ohne Antikoagulat erfolgt. Die Blutprobe ist unmittelbar nach der Gewinnung zehn Minuten lang bei 4000 Umdrehung/Minute zentrifugiert (Eppendorf Zentrifuge 5424) worden. Der entstandene Serumüberschuss (alle flüssigen Bestandteile des Blutes, abzüglich der schon verbrauchten Gerinnungsfaktoren) ist anschließend abpipettiert und bis zu den seriellen Messung bei -28° Celsius gelagert worden.

Nach dem Auftauen und vor der biochemischen Messung sind die Proben nochmals vier Minuten bei 10000 Umdrehung/Minute zentrifugiert worden (Eppendorf Zentrifuge 5424). Danach ist die quantitative kardiale high sensitive Troponin T Messung mit dem Roche Diagnostics Elecsys 2010 Immuassay

System durchgeführt worden. Grundlage dafür ist das Electrochemilumineszenz Verfahren (ECL). Die Serumprobe ist im Elisa Sandwichprinzip mit einem biotinylierten monoklonalen c TnT-spezifischen Antikörper (Maus) und einem Ruthenium-Komplex markiertem monoklonalen c TnT-spezifischen Antikörper (Maus) inkubiert worden.

Im zweiten Schritt sind Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben worden. Durch die Biotin-Streptavidin Wechselwirkung wird der Komplex an die Festphase gebunden.

Im Anschluss daran sind die ungebundenen Bestandteile entfernt worden und die Reaktionskomplexe durch die magnetische Wirkung der Mikropartikel an eine Elektrode gebunden worden. Durch das Anlegen von Spannung und der Zugabe von Tripropylamin wird die Chemielumineszenzemission induziert (siehe Abbildung 6). Dabei reduziert jeweils ein Tripropylamin Radikal einen Rutheniumtrisbipyridinkomplex von $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ zu $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$. Dieser angeregte Zustand ist instabil und fällt in den Grundzustand unter Abgabe eines Photons zurück, welches dann mittels Photomultiplier bei 620 nm Wellenlänge gemessen werden kann (siehe Abbildung 7).

Mit den hier beschriebenen Verfahren ist auch die NT-pro BNP Konzentration ermittelt worden. Hierbei sind Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, biotinylierter monoklonaler anti-NT-pro BNP Antikörper (Maus) und der mit Ruthenium-Komplex markierte monoklonale anti-NT-pro BNP Antikörper (Schaf) verwendet worden.

Das Roche Diagnostics Elecsys 2010 Immuassay System ist vor den Messungen ordnungsgemäß kalibriert worden (Troponin T hs CalSet, pro BNP II CalSet). Kontroll-Messungen sind mit Kontrollseren durchgeführt (PreciControl Cardiac II) worden.

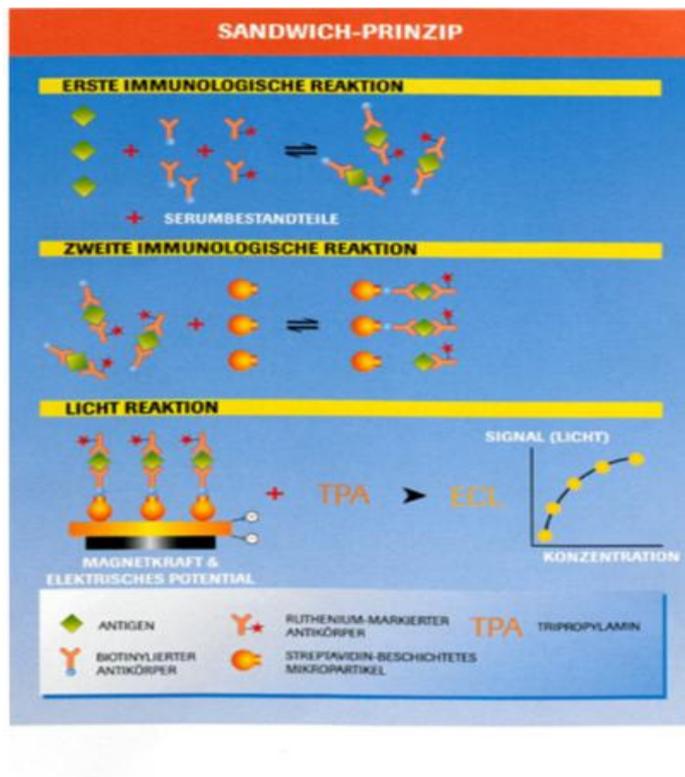


Abbildung 6: Das Sandwich Prinzip (Elecsys Operator´s Manuel, 2010)

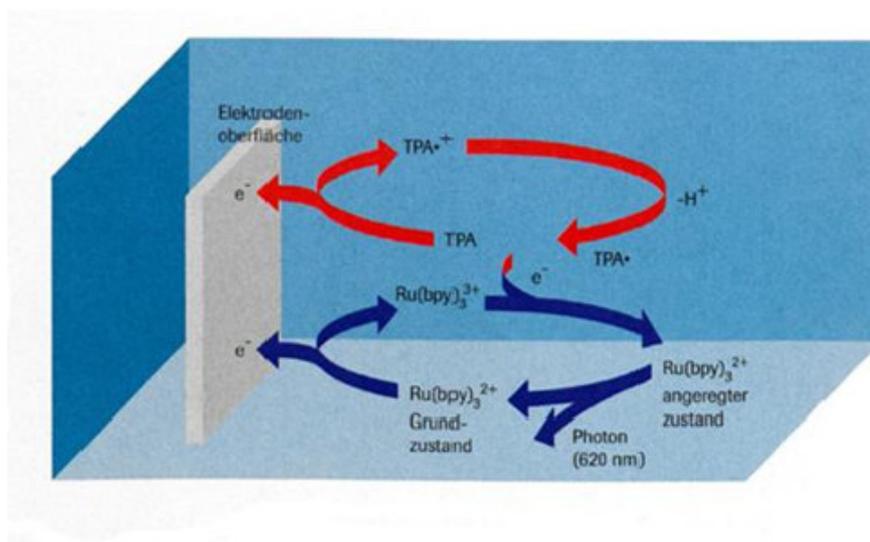


Abbildung 7: Die ECL-Reaktion auf der Elektrodenoberfläche (Elecsys Operator´s Manuel, 2010)

2.5 Messbereiche

chs TnT:

3 – 10000 pg/ml

3 pg/ml ist die *Limit of Blank* (Erfassungsgrenze) und entspricht der kardialen high sensitive Troponin T Konzentration unter der analyt-freie Proben mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit richtig getestet werden. Sind die Messwerte höher als 10000 pg/ml, könnte die Messung mit verdünnter Probe nochmal durchgeführt werden, um so den Wert noch genauer zu bestimmen. In der hier vorgestellten Studie sind aber 10000 pg/ml als Maximalwert definiert.

NT-pro BNP

5 – 35000 pg/ml

5 pg/ml entsprechen der NT-pro BNP Konzentration, die noch gemessen werden kann und von Null unterscheidbar ist. Die NT-pro BNP Konzentration von über 35000 pg/ml könnte auch durch Verdünnungen und erneutes Messen der Probe genauer bestimmt werden. Sie ist jedoch in der hier vorgestellten Studie als Maximalwert definiert.

Alle weiteren biochemischen Parameter sind aus den Patientenakten entnommen und entsprechen in ihren Messbereichen der allgemeinen klinischen Norm (siehe Anhang).

2.6 Statistische Methoden

Die deskriptiven statistischen Berechnungen sind mit Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 20 durchgeführt worden. Die p-Wert und 95% Konfidenzintervall Berechnungen sind mittels Kovarianzanalyse erfolgt. Diese blendet die als irrelevant betrachteten unabhängigen Faktoren auf die abhängige Variable aus und berechnet nur die jeweils im Fokus stehende unabhängige Variable. Somit wird die Power der Analyse erhöht. Die Stichproben sind logarithmiert worden, um sie der Normalverteilung nach Gauß näher zu bringen und somit die Ergebnisse valider zu machen. Des Weiteren sind der Spearman und der Pearson Korrelationskoeffizient verwendet worden. Der Spearman Korrelationskoeffizient ist dem Pearson Korrelationskoeffizienten bei dieser Studie überlegen, da er von einem monotonen Zusammenhang ausgeht, das heißt, dass

die Daten auf dem Ordinalniveau vorliegen (auf einer Rangreihe ohne definierten Abstand untereinander). Der Pearson Korrelationskoeffizient geht hingegen von einem linearen Zusammenhang aus, welcher vergleichsweise nicht so stabil gegenüber „Ausreißerwerten“ ist, was im Zusammenhang mit der hier thematisierten Studie problematisch ist, da es viele Ausreißerwerte innerhalb der Studienpopulation gegeben hat.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Von insgesamt 81 Studienteilnehmer/innen (45 männlich; 36 weiblich) sind die Datensätze in die Auswertung eingeflossen. Das Durchschnittsalter hat bei 2,72 Jahren gelegen (SD 2,21), die Durchschnittsgröße bei 81,41 cm (SD 12,80) und das Durchschnittsgewicht bei 12,57 kg (SD 4,38). In Studiengruppe eins, sind insgesamt 37 Patienten/innen eingeschlossen worden. Davon sind 21 männlich und 16 weiblich. Studiengruppe eins ist mit einem Durchschnittsalter von 1,34 Jahren (SD 2,21) am Jüngsten. Die Durchschnittsgröße hat bei 70,74 cm (SD 23,95) und das Durchschnittsgewicht bei 9,09 kg (SD 10,50) gelegen.

In der Studiengruppe zwei sind insgesamt 22 Patienten/innen eingeschlossen worden, wovon 12 männlich und 10 weiblich gewesen sind. Das Durchschnittsalter hat bei 2,21 Jahren (SD 3,24), die Durchschnittsgröße bei 77,89 cm (SD 28,11) und das Durchschnittsgewicht bei 11,13 kg (SD 10,83) gelegen.

In der Studiengruppe drei sind insgesamt 22 Patienten/innen eingeschlossen worden, davon sind zwölf männlich und zehn weiblich gewesen. Diese Studiengruppe ist mit 4,62 Jahren (SD 5,39) die älteste Subgruppe und hat eine Durchschnittsgröße von 95,60 cm (SD 37,48) und ein Durchschnittsgewicht von 17,49 kg (SD 14,76) gehabt.

Tabelle 1: Die Studienpopulation

Studiengruppe	Anzahl (n)	Geschlecht (m/w)	Durchschnitts-Alter in Jahren (SD)	Durchschnitts-Größe in cm (SD)	Durchschnitts-Gewicht in kg (SD)
eins	37	21/16	1,34 (2,21)	70,74 (23,95)	9,09 (10,50)
zwei	22	12/10	2,21 (3,24)	77,89 (28,11)	11,13 (10,83)
drei	22	12/10	4,62 (5,39)	95,60 (37,48)	17,49 (14,76)
Total	81	45/36	2,72 (1,70)	81,41 (12,80)	12,57 (4,38)

n = Gesamtzahl; SD = Standardabweichung

3.2 Diagnosen nach Studiengruppen

Die Diagnosen der Studienteilnehmer/innen sind in drei Gruppen eingeteilt worden:

1. extrakardiale Defekte
2. simple intrakardiale Defekte
3. komplexe intrakardiale Defekte

Zwölf extrakardiale Defekte haben vorgelegen, von denen acht in der Studiengruppe eins und vier in der Studiengruppe drei vorgekommen sind. Zu den extrakardialen Defekten zählen die Aortenisthmusstenose (CoA), der persistierende Ductus arteriosus (PDA) und der hypoplastische Aortenbogen.

Insgesamt sind 14 simple intrakardiale Defekte feststellbar gewesen. Dazu zählen der Vorhofseptumdefekt (ASD) und der Ventrikelseptumdefekt (VSD). In der Studiengruppe eins sind diese acht Mal aufgetreten, in der Studiengruppe zwei sind diese zwei Mal aufgetreten und vier weitere sind in der Studiengruppe drei festgestellt worden.

Insgesamt haben 55 komplexe intrakardiale Defekte vorgelegen. Dazu zählen die Transposition der großen Arterien (TGA), der Double Outlet Right Ventricle (DORV), die Fallot-Tetralogie, Single-Ventricle Morphologien und dilatative Kardiomyopathien, die aufgrund ihrer Schwere den komplexen Defekten zugeordnet worden sind. 21 komplexe intrakardiale Defekte sind in der Studiengruppe eins vorgekommen. 20 komplexe intrakardiale Defekte haben in der Studiengruppe zwei vorgelegen und 14 komplexe intrakardiale Defekte in der Studiengruppe drei.

Tabelle 2: Diagnosen der Studienteilnehmer

Studiengruppe	Extrakardialer Defekt	Simpler intrakardialer Defekt	Komplexer intrakardialer Defekt
eins	8	8	21
zwei	0	2	20
drei	4	4	14
Total	12	14	55

3.3 Biochemische Daten nach Studiengruppen

Die Tabellen 3, 4 und 5 zeigen die Mittelwerte, die Standardabweichung und die jeweilige Gesamtzahl der gemessenen Blutproben für jeden einzelnen Blutparameter auf. Sortiert sind die Werte nach den einzelnen Studiengruppen.

Tabelle 3: Biochemische Daten in der Studiengruppe eins

Werte		prä OP	post OP	1. post OP Tag	2. post OP Tag	3. post OP Tag
chs TnT (pg/ml)	<i>M</i>	451,21	3324,02	1646,59	1466,64	1826,55
	<i>SD</i>	1950,7	3141,25	1721,12	1837,73	2313,48
	<i>n</i>	26	33	32	24	15
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>M</i>	7238,4	6564,76	14256,62	13250,96	16604,25
	<i>SD</i>	12999,37	11035,66	11836,33	12436,1	12535,64
	<i>n</i>	25	32	33	24	16
Laktat (mmol/l)	<i>M</i>	0,98	2,76	1,47	1,11	1,09
	<i>SD</i>	0,12	2,53	1,14	0,72	0,88
	<i>n</i>	6	33	35	28	20
GOT (U/l)	<i>M</i>	37,94	93,48	103,16	99,81	209,42
	<i>SD</i>	16,88	49,19	79,61	131,49	535,25
	<i>n</i>	36	33	37	32	26
GPT (U/l)	<i>M</i>	30,56	22,91	20,19	23,28	92,88
	<i>SD</i>	29,66	11,2	11,17	15,43	309,54
	<i>n</i>	36	34	36	32	26
Kreatinin (mg/dl)	<i>M</i>	0,39	0,47	0,51	0,53	0,54
	<i>SD</i>	0,16	0,2	0,26	0,3	0,29
	<i>n</i>	36	34	37	37	31

M = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; *n* = Gesamtzahl

Tabelle 4: Biochemische Daten in der Studiengruppe zwei

Werte		prä interven- tionell	post interven- tionell	1. post Tag	2. post Tag	3. post Tag
chs TnT (pg/ml)	<i>M</i>	53,26	490,05	774,89	835	0
	<i>SD</i>	64,03	897,43	872,85	0	0
	<i>n</i>	21	21	5	1	0
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>M</i>	6460,08	7004,76	9008,4	35000	0
	<i>SD</i>	11043,59	11090,25	6894,02	0	0
	<i>n</i>	20	21	5	1	0
Laktat (mmol/l)	<i>M</i>	1,07	1,32	1,16	0,97	0,7
	<i>SD</i>	0,21	0,73	0,55	0,06	0,26
	<i>n</i>	3	5	5	3	3
GOT (U/l)	<i>M</i>	34,39	32,5	34	37	44,5
	<i>SD</i>	10,43	11,7	2,83	11,31	10,61
	<i>n</i>	18	4	2	2	2
GPT (U/l)	<i>M</i>	22	12,25	16	20	24
	<i>SD</i>	9,47	5,91	0	1,41	1,41
	<i>n</i>	18	4	2	2	2
Kreatinin (mg/dl)	<i>M</i>	0,38	0,43	0,4	0,35	0,5
	<i>SD</i>	0,13	0,17	0,14	0,21	0
	<i>n</i>	18	4	3	2	2

M = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; *n* = Gesamtzahl;

Tabelle 5: Biochemische Daten in der Studiengruppe drei

Werte		prä interven- tionell	post interven- tionell	1. post Tag	2. post Tag	3. post Tag
chs TnT (pg/ml)	<i>M</i>	16,62	138,33	98,61	0	0
	<i>SD</i>	17,83	199,32	87,44	0	0
	<i>n</i>	22	20	5	0	0
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>M</i>	923,62	1862,76	2719,22	0	0
	<i>SD</i>	1362,73	3637,96	1883,75	0	0
	<i>n</i>	22	20	5	0	0
Laktat (mmol/l)	<i>M</i>	1,28	1,2	1,03	1,73	0,87
	<i>SD</i>	0,79	0,7	0,67	1,61	0,5
	<i>n</i>	5	12	12	4	3
GOT (U/l)	<i>M</i>	30,64	45,63	33,8	47	27
	<i>SD</i>	13,17	39,65	10,03	39,6	0
	<i>n</i>	22	8	5	2	1
GPT (U/l)	<i>M</i>	19,23	28,71	25,8	52	6
	<i>SD</i>	17,23	33,25	28,39	60,81	0
	<i>n</i>	22	7	5	2	1
Kreatinin (mg/dl)	<i>M</i>	0,47	0,59	0,61	0,87	0,33
	<i>SD</i>	0,35	0,49	0,55	0,6	0,06
	<i>n</i>	21	8	8	3	3

M = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; *n* = Gesamtzahl

3.4 Altersabhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte

Abbildungen 8 und 9 zeigen, dass nach dem Logarithmieren der präinterventionellen chs TnT Werte und dem Alter der Studienteilnehmer annähernd eine Normalverteilung vorliegt.

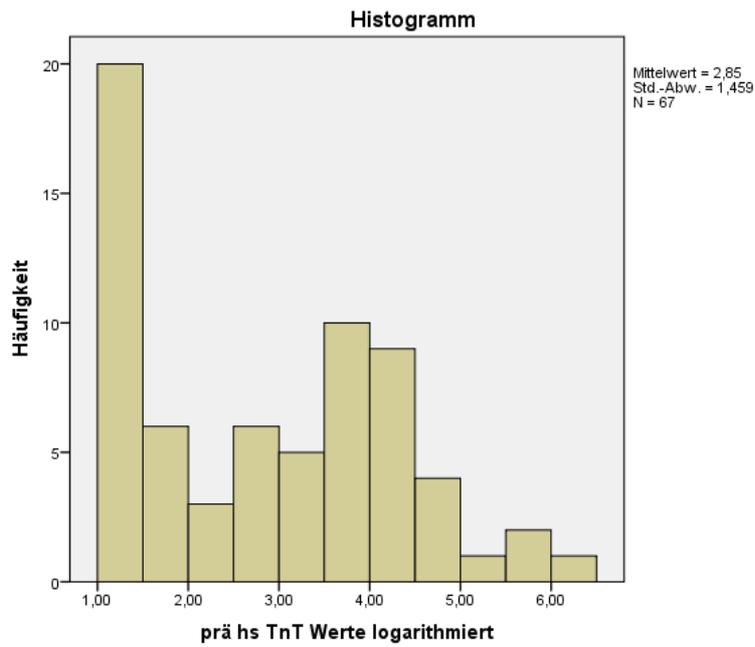


Abbildung 8: Verteilung der präinterventionellen hs TnT Werte in pg/ml nach dem Logarithmieren (n=67)

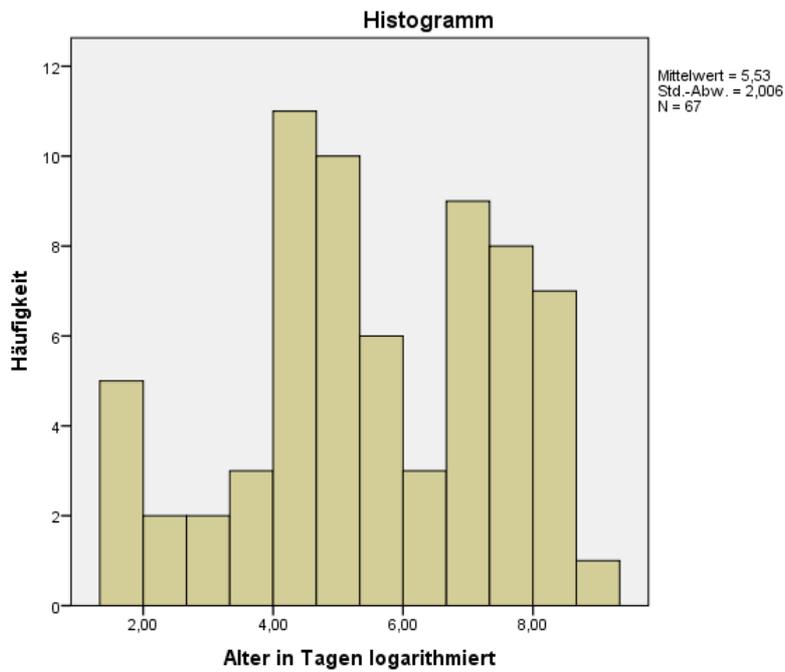


Abbildung 9: Altersverteilung in Tagen nach dem Logarithmieren (n=67)

Die Korrelation von 67 präinterventionellen chs TnT Werten mit dem Alter der Patienten hat eine hoch signifikante Altersabhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte gezeigt:

- logarithmierte Variablen (Alter, prä chs Troponin T): Spearman Korrelationskoeffizient = -0,74; p-Wert < 0,01
- nicht logarithmierte Variablen (Alter, prä chs Troponin T): Spearman Korrelationskoeffizient = -0,74; p-Wert < 0,01

Je jünger die Kinder mit einem angeborenen Herzfehler vor einem kardiochirurgischen Eingriff oder einer Herzkatheteruntersuchung sind, desto höher sind demnach die chs TnT Werte (Abbildungen 10 und 11).

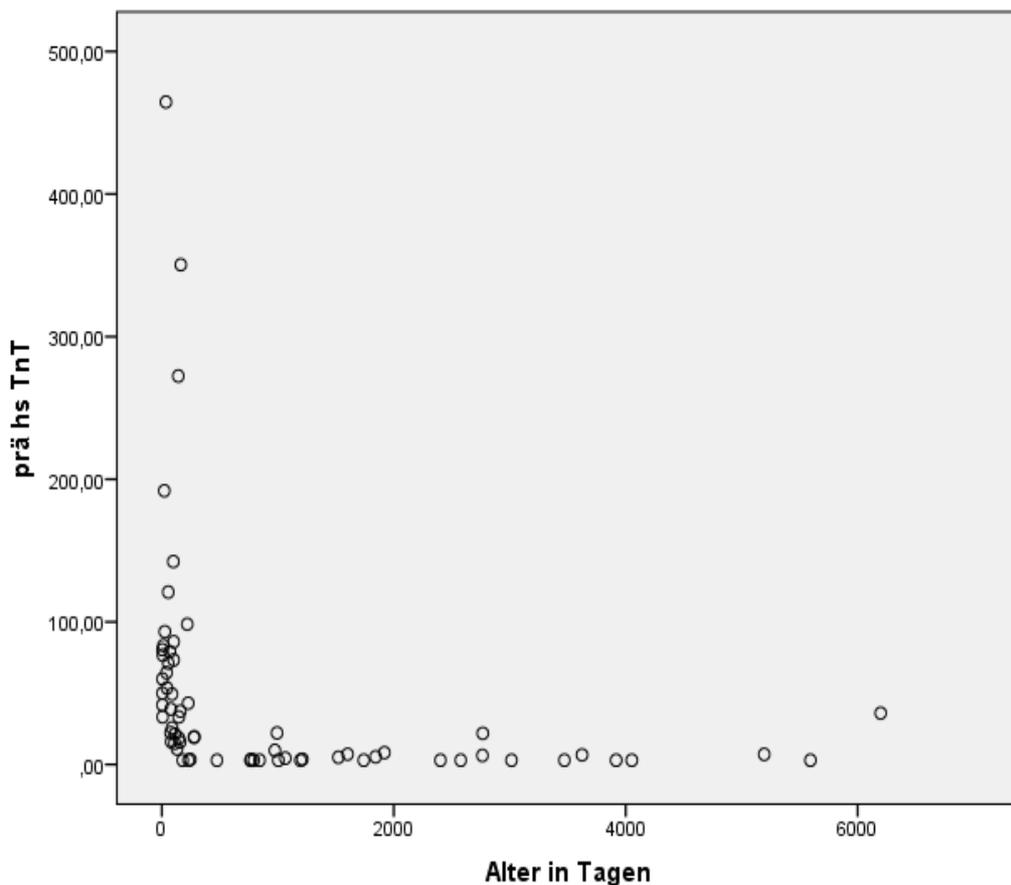


Abbildung 10: Abhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte in pg/ml vom Alter in Tagen

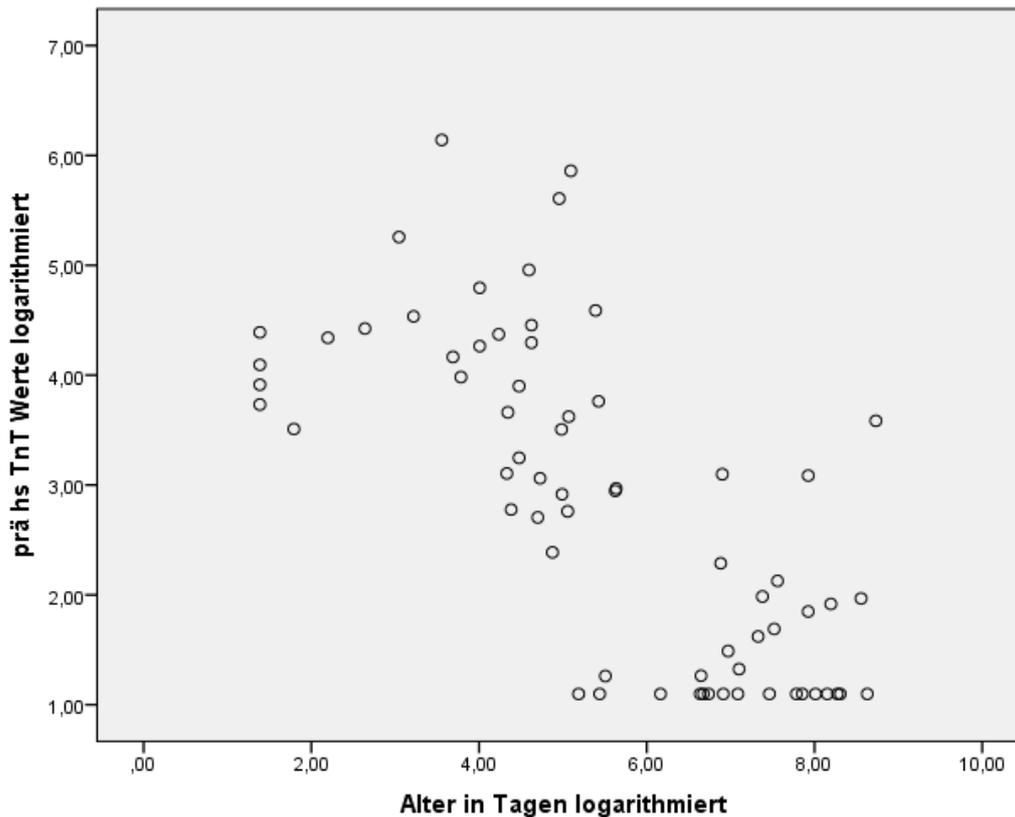


Abbildung 11: Abhängigkeit der logarithmierten präinterventionellen hs TnT Werte in pg/ml von dem logarithmierten Alter im Tagen

Nach der Einteilung der 67 präinterventionellen hs TnT Werten in drei altersabhängige Untergruppen ist ein Abfall der absoluten hs TnT Konzentration im Studienteilnehmeralter von 2 Jahren feststellbar gewesen (Abbildung 12):

Gruppe 1= 0 - 30 Tage

Gruppe 2 = 31 - 730 Tage

Gruppe 3 = 731 - 6570 Tage

In Altersgruppe 1 (n = 9) liegt der Mittelwert bei 79,02 pg/ml (SD 46,98), in der Altersgruppe 2 (n = 31) bei 73,4 pg/ml (SD 105,41) und in der Altersgruppe 3 (n = 27) bei 6,93 pg/ml (SD 7,71). Dieses verdeutlicht eine in unserer Studienpopulation bestehende Altersabhängigkeit der präinterventionellen hs TnT Werte mit einem Abfall nach dem zweiten Lebensjahr.

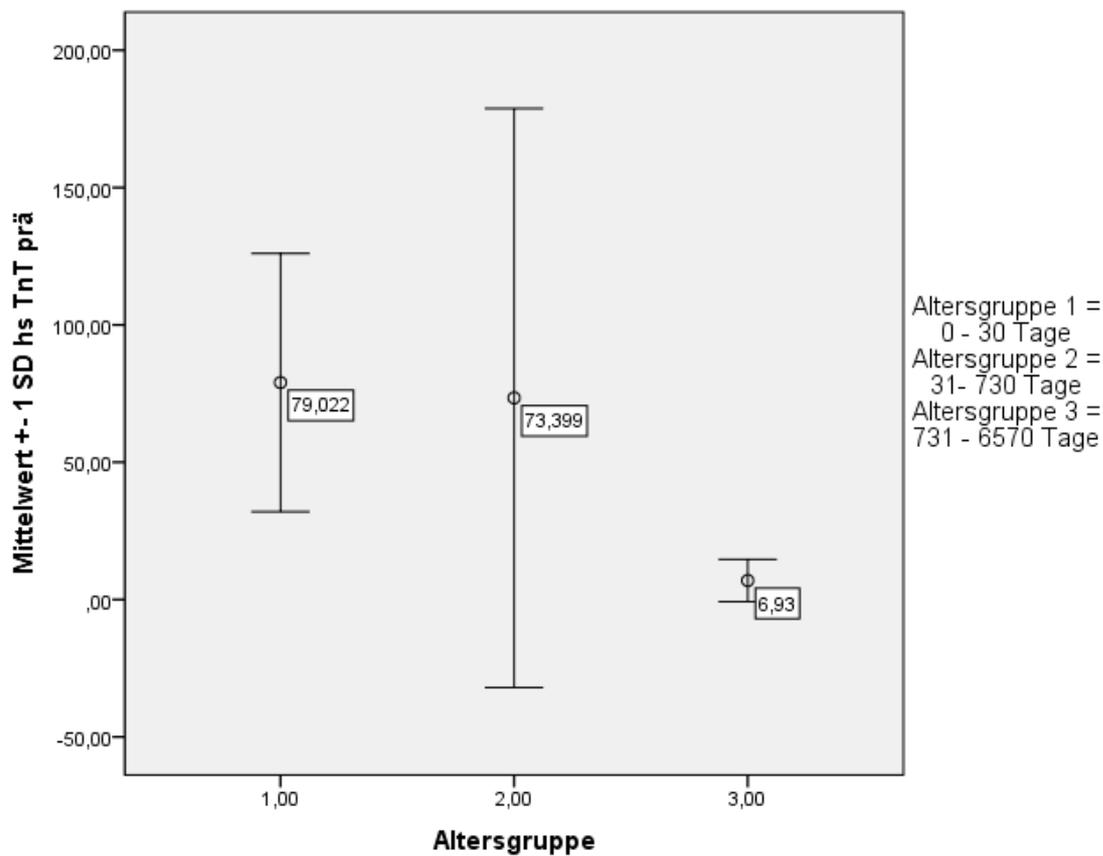


Abbildung 12: Präinterventionelle chs TnT Mittelwerte in pg/ml in Abhängigkeit von der Altersgruppe

3.5 Verläufe der chs TnT und der NT-pro BNP Mittelwerte in Studiengruppe eins

Der Mittelwert der präinterventionellen chs TnT Werte in der Studiengruppe eins liegt bei 451 pg/ml (SD 1950). Das Maximum liegt bei 3324 pg/ml (SD 3141) am zweiten Messpunkt. Innerhalb von 24 Stunden ist der chs TnT Mittelwert um 50% auf 1647 pg/ml (SD 1721) abgefallen. An den darauf folgenden Messpunkten ist der Wert auf einem in etwa gleichen Niveau (Messpunkt 4 1467 pg/ml, Messpunkt 5 1827 pg/ml) geblieben (Abbildung 13).

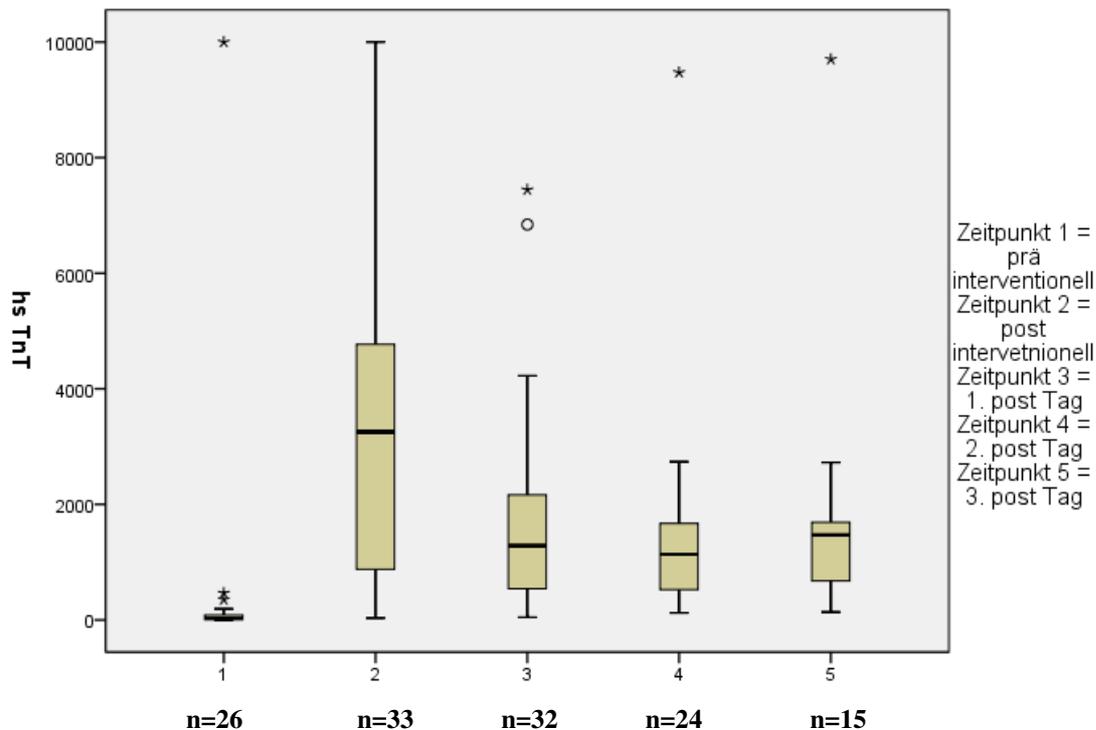


Abbildung 13: chs TnT Mittelwert in pg/ml zu den fünf Messzeitpunkten

Die Mittelwerte sind mit Hilfe eines Boxplot-Diagrammes abgebildet. Dabei beschreibt die Box den Interquartilsabstand, das heißt die Box zeigt den Wertebereich an, in dem sich 50% der Datenmenge befinden. Der schwarze Strich markiert den Median. Die „Antennen“ sind in ihrer Länge auf maximal den eineinhalbfachen Interquartilsabstand beschränkt. Dabei enden sie jedoch nicht genau auf der eineinhalbfachen Länge der Box, sondern genau auf dem Wert der Daten, welcher noch in diesem Bereich liegt.

Der Mittelwert der präinterventionellen NT-pro BNP Konzentration liegt bei 7238,4 pg/ml (SD 12999) und der postinterventionellen bei 6564,8 pg/ml (SD 11036). Ab dem dritten bis fünften Messzeitpunkt sind die Mittelwerte auf 14257 pg/ml (SD 11836), 13251 pg/ml (SD 12436) und 16604 pg/ml (SD 12535) angestiegen. Das bedeutet einen Anstieg von 47% der NT-pro BNP

Konzentration, wenn die Mittelwerte der ersten beiden Messzeitpunkte mit denen der letzten drei Messzeitpunkte verglichen werden.

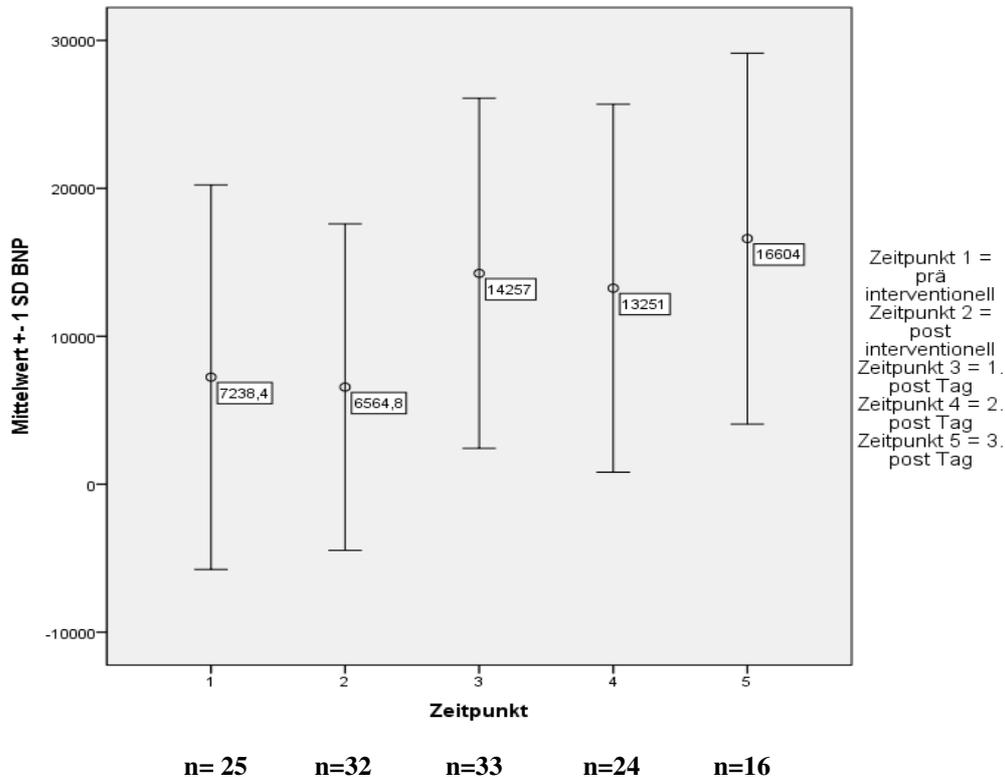


Abbildung 14: NT-pro BNP Mittelwert in pg/ml zu den fünf Messzeitpunkten

3.6 Vergleich prä- und postinterventioneller chs TnT Werte bei Studiengruppe zwei und drei (Kovarianzanalyse)

Ausreißerwerte sind bei dieser statistischen Betrachtung ausgeschlossen worden. Deswegen unterscheidet sich die Studienpopulation (n) leicht von den übrigen Berechnungen dieser Arbeit (siehe 3.3).

In Studiengruppe zwei (n=17) hat der Durchschnitt der präinterventionellen chs TnT Werte 63,3 pg/ml (SD 67,23) betragen. In Studiengruppe drei (n=20) ist ein Durchschnitt der präinterventionelle chs TnT Werte von 17,98 pg/ml (SD 18,17) gemessen worden. Betrachtet man beide Studiengruppen zusammen, so ergibt sich ein Durchschnitt der präinterventionellen chs TnT Werte von 38,80 pg/ml. Dieser Durchschnittsausgangswert ist in der Kovarianzanalyse als nicht

relevanter, unabhängiger Faktor angesehen worden (Kovariate). Das heißt, die chs TnT Wert Veränderungen sind unabhängig des Betrages ihres Ausgangswertes betrachtet worden.

Bei den logarithmierten chs TnT Differenz-Werten (post minus prä chs TnT Wert) in Studiengruppe zwei hat sich ein Mittelwert von 3,79 pg/ml (95% Konfidenzintervall 2,63-4,95) ergeben. In Studiengruppe drei liegt ein Mittelwert von 3,85 pg/ml (95% Konfidenzintervall 2,80-4,91) vor. In beiden Gruppen hat ein signifikanter Unterschied zwischen den logarithmierten postinterventionell und den logarithmierten präinterventionell chs TnT Mittelwerten vorgelegen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den logarithmierten chs TnT Differenz-Werten in beiden Studiengruppen hat nicht bestanden ($p=0,94$, 95% Konfidenzintervall -1,71 – 1,6).

Tabelle 6: Vergleich der logarithmierten chs Troponin T Differenz Mittelwerte in pg/ml

Studiengruppe	M chs TnT	Standardfehler	95 % Kon.
2	3,79	0,57	2,63 - 4,95
3	3,85	0,52	2,79 - 4,91

M = Mittelwert, Kon. = Konfidenzintervall

3.7 Prognoseparameter und Zusatzparameter nach Studiengruppen

Tabelle 7 zeigt die Prognoseparameter Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer, Krankenhausaufenthaltsdauer für alle drei Studiengruppen auf sowie die Bypass- und Abklemmzeit für die Studiengruppe eins und die Kontrastmittelgabe für die beiden Herzkatheteruntersuchungsgruppen. Die Kontrastmittelgabe ist bei den diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen mit durchschnittlich 47,94 ml (SD 33,20), und bei den interventionellen Herzkatheteruntersuchungen mit durchschnittlich 50,91 ml (SD 55,81) ausgeglichen. Studiengruppe eins zeigt, im Vergleich mit den anderen Studiengruppen, die höchsten Mittelwerte bezogen auf die Parameter Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer und Krankenhausaufenthaltsdauer.

Tabelle 7: Prognose- und Zusatzparameter nach Studiengruppen

Studiengruppe		KM (ml)	BZ (min)	AZ (min)	IBD (Std.)	ITD (Std.)	KAD (Tage)
1	<i>M</i>		109,95	43,51	310,22	90,13	26,41
	<i>SD</i>		68,77	46,42	771,55	136,63	36,69
	<i>n</i>		37	37	36	36	32
2	<i>M</i>	47,94			20,84	11,37	10,74
	<i>SD</i>	33,2			67,15	49,55	14,65
	<i>n</i>	18			19	19	19
3	<i>M</i>	50,91			81,86	36,27	17,5
	<i>SD</i>	55,81			202,32	119,78	30,17
	<i>n</i>	22			22	22	22

M = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *n* = Gesamtzahl, KM = Kontrastmittelgabe, BZ = Bypasszeit, AZ = Abklemmzeit, IBD = Intensivbehandlungsdauer, ITD = Intubationsdauer, KAD = Krankenhausaufenthaltsdauer

3.8 Korrelationen biochemischer Parameter in Studiengruppe eins

Es sind jeweils die postinterventionellen Werte der biochemischen Parameter chs TnT, NT-pro BNP, Laktat und GOT miteinander korreliert worden.

Die Korrelation zwischen den chs TnT und den NT-pro BNP Werten ist auf dem 0,05 Niveau zueinander signifikant ($p=0,01$; Korrelationskoeffizient 0,45).

Eine hochsignifikante Korrelation besteht zwischen den chs TnT und GOT Werten ($p<0,01$; Korrelationskoeffizient 0,76) (Abbildung 15). Zwischen den chs TnT und den Laktat Werten liegt keine signifikante Korrelation vor ($p=0,14$ Korrelationskoeffizient 0,27). Zwischen den postinterventionellen NT-pro BNP, Laktat und GOT Werten liegen ebenfalls keine Korrelationen vor.

Tabelle 8: Korrelationen biochemischer Parameter in der Studiengruppe eins

		chs TnT	NT-pro BNP	Laktat	GOT
chs TnT (pg/ml)	<i>r</i>	1	0,45	0,27	0,76
	<i>p</i>		0,01	0,14	<0,01
	<i>n</i>	34	32	30	30
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>r</i>	0,45	1	0,26	0,21
	<i>p</i>	0,01		0,18	0,29
	<i>n</i>	32	32	28	28
Laktat (mmol/l)	<i>r</i>	0,27	0,26	1	0,11
	<i>p</i>	0,14	0,18		0,54
	<i>n</i>	30	28	33	31
GOT (U/l)	<i>r</i>	0,76	0,21	0,11	1
	<i>p</i>	<0,01	0,29	0,54	
	<i>n</i>	30	28	31	33

r = Korrelationskoeffizient, *p* = Signifikanzniveau, *n* = Gesamtzahl

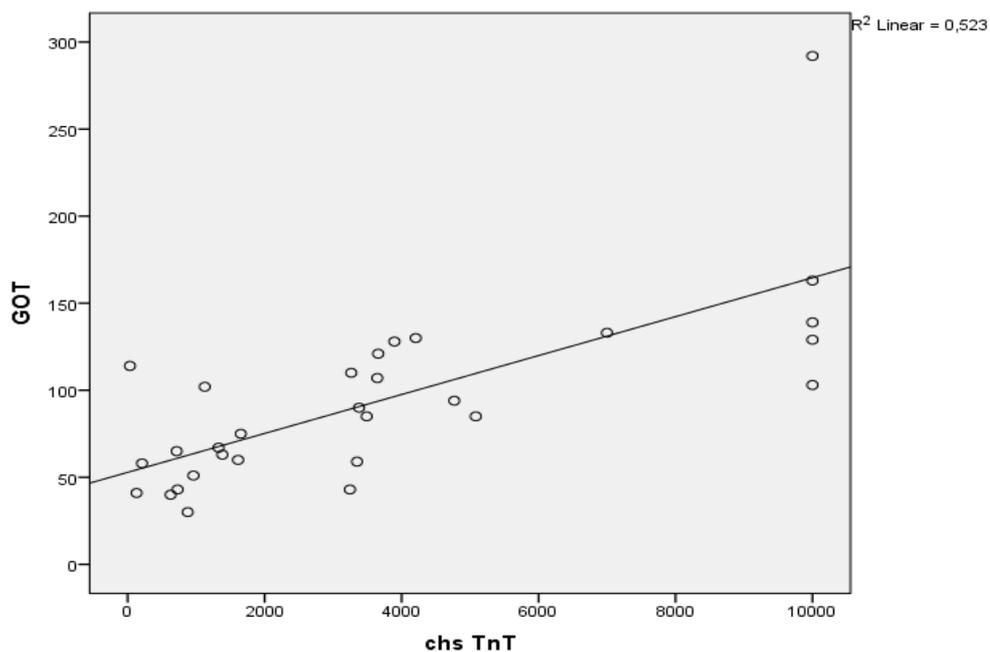


Abbildung 15: Zusammenhang der postinterventionellen chs TnT (pg/ml) und GOT (U/l) Werte in der Studiengruppe eins

3.9 Korrelationen biochemischer Parameter in Studiengruppe zwei und drei

Zwischen den postinterventionellen chs TnT und NT-pro BNP Werten und den postinterventionellen Laktat, GOT und Kreatinin Werten in den Studiengruppen zwei und drei haben keine signifikanten Korrelationen vorgelegen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Korrelationen zwischen postinterventionellen biochemischen Parametern in der Studiengruppen zwei und drei

Studiengruppe 2		Laktat (mmol/l)	GOT (U/l)	Kreatinin (mg/dl)
chs TnT (pg/ml)	<i>r</i>	-0,5	0,8	-0,4
	<i>p</i>	0,39	0,2	0,6
	<i>n</i>	5	4	4
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>r</i>	-0,4	0,4	-0,8
	<i>p</i>	0,51	0,6	0,2
	<i>n</i>	5	4	4
Studiengruppe 3				
chs TnT (pg/ml)	<i>r</i>	-0,32	0,12	0,27
	<i>p</i>	0,32	0,78	0,52
	<i>n</i>	12	8	8
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>r</i>	-0,3	0,36	0,07
	<i>p</i>	0,34	0,39	0,86
	<i>n</i>	12	8	8

r = Korrelationskoeffizient, *p* = Signifikanzniveau, *n* = Gesamtzahl

3.10 Korrelationen der chs TnT und NT-pro BNP Werte mit klinischen Parametern in den Studiengruppen zwei und drei

Die postinterventionellen chs TnT und NT-pro BNP Werte sind zu den Prognoseparametern Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer, Krankenhausaufenthaltsdauer und dem Zusatzparameter Kontrastmittelgabe in Bezug gesetzt worden (Tabelle 10). Zudem sind die Signifikanzniveaus der chs TnT Differenz- und NT-pro BNP Differenzwerte (post -minus präinterventionelle Werte) mit diesen klinischen Parametern berechnet worden.

In Studiengruppe zwei korrelieren die postinterventionellen NT-pro BNP Werte umgekehrt proportional hochsignifikant mit der Menge der Kontrastmittel-

gabe ($p=0,01$; Korrelationskoeffizient $-0,63$). Darüber hinaus haben in Studiengruppe zwei keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den chs TnT und NT-pro BNP Werten und den klinischen Parametern vorgelegen.

In Studiengruppe drei korreliert die Krankenhausaufenthaltsdauer signifikant ($p=0,05$; Korrelationskoeffizient $0,45$) und die Intensivbehandlungsdauer hoch signifikant ($p<0,01$; Korrelationskoeffizient $0,63$) mit den postinterventionellen chs TnT Werten. Die postinterventionellen NT-pro BNP Werte korrelieren hochsignifikant mit der Krankenhausaufenthaltsdauer ($p=0,01$; Korrelationskoeffizient $0,63$). Zudem korrelieren die chs TnT Differenzwerte mit der Intensivbehandlungsdauer hochsignifikant ($p=0,01$; Korrelationskoeffizient $0,58$) und die NT-pro BNP Differenzwerte signifikant mit der Intubationsdauer ($p=0,03$; Korrelationskoeffizient $0,5$). Darüber hinaus sind in Studiengruppe drei keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den chs TnT und NT-pro BNP Werten und den klinischen Parametern feststellbar.

Tabelle 10: Korrelation der postinterventionellen chs TnT und NT-pro BNP Werte, sowie deren Differenzwerte mit den klinischen Parametern in den Studiengruppe zwei und drei

Studiengruppe 2					
		KM (ml)	IBD (Std.)	ITD (Std.)	KAD (Tage)
chs TnT (pg/ml)	<i>r</i>	-0,39	0,38	0,26	0,31
	<i>p</i>	0,12	0,12	0,3	0,21
	<i>n</i>	17	18	18	18
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>r</i>	-0,63	0,29	-0,12	0,37
	<i>p</i>	0,01	0,24	0,64	0,13
	<i>n</i>	17	18	18	18
chs TnT Diff. (pg/ml)	<i>r</i>	-0,26	0,4	0,31	0,28
	<i>p</i>	0,39	0,16	0,28	0,34
	<i>n</i>	13	14	14	14
NT-pro BNP Diff. (pg/ml)	<i>r</i>	-0,14	0,06	0,08	0,29
	<i>p</i>	0,61	0,84	0,76	0,27
	<i>n</i>	15	16	16	16
Studiengruppe 3					
chs TnT (pg/ml)	<i>r</i>	-0,13	0,63	0,13	0,45
	<i>p</i>	0,6	<0,01	0,6	0,05
	<i>n</i>	20	20	20	20
NT-pro BNP (pg/ml)	<i>r</i>	0,13	0,44	0,17	0,63
	<i>p</i>	0,59	0,05	0,47	0,01
	<i>n</i>	20	20	20	20
chs TnT Diff. (pg/ml)	<i>r</i>	-0,17	0,58	0,07	0,29
	<i>p</i>	0,48	0,01	0,76	0,22
	<i>n</i>	20	20	20	20
NT-pro BNP Diff. (pg/ml)	<i>r</i>	-0,02	0,19	0,5	0,38
	<i>p</i>	0,93	0,42	0,03	0,01
	<i>n</i>	20	20	20	20

r = Korrelationskoeffizient, *p* = Signifikanzniveau, *n* = Gesamtzahl, KM = Kontrastmittelgabe, IBD = Intensivbehandlungsdauer, ITD = Intubationsdauer, KAD = Krankenhausaufenthaltsdauer

3.11 Korrelationen der chs TnT und Laktat Werte mit den klinischen Parametern in Studiengruppe eins

Die postoperativen chs TnT und Laktat Werte sind in Bezug zu den Prognoseparametern Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer, Krankenhausaufent-

haltsdauer und den Zusatzparametern Abklemmzeit und Bypasszeit gesetzt worden (Tabelle 11). Demnach korrelieren die Bypasszeit ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,5) und die Abklemmzeit ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,7) bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und kardiochirurgischen Eingriff mit HLM hochsignifikant und die Intubationszeit ($p = 0,03$; Korrelationskoeffizient 0,37) signifikant mit den postoperativen chs TnT Werten. Die postinterventionellen Laktat Werte korrelieren hoch signifikant mit der Bypasszeit ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,54) und signifikant mit der Intensivbehandlungsdauer ($p = 0,04$; Korrelationskoeffizient 0,37) und mit der Intubationsdauer ($p = 0,05$; Korrelationskoeffizient 0,36). Ansonsten sind in der Studiengruppe eins keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen postoperativen chs TnT und Laktat Werten und den klinischen Parametern erkennbar gewesen.

Tabelle 11: Korrelationen zwischen den postinterventionellen chs TnT und Laktat Werten mit den klinischen Parametern in Studiengruppe eins

		BP (min)	AZ (min)	IBD (Std.)	ITD (Std.)	KAD (Tage)
chs TnT (pg/ml)	<i>r</i>	0,5	0,7	0,31	0,37	0,27
	<i>p</i>	<0,01	<0,01	0,08	0,03	0,11
	<i>n</i>	34	34	33	33	33
Laktat (mmol/l)	<i>r</i>	0,54	0,3	0,37	0,36	0,15
	<i>p</i>	<0,01	0,1	0,04	0,05	0,42
	<i>n</i>	33	33	32	32	32

r = Korrelationskoeffizient, *p* = Signifikanzniveau, *n* = Gesamtzahl, BZ = Bypasszeit, AZ = Abklemmzeit, IBD = Intensivbehandlungsdauer, ITD = Intubationsdauer, KAD = Krankenhausaufenthaltsdauer

3.12 Korrelationen der chs TnT Werte aller drei Studiengruppen mit den klinischen Parametern

Die postinterventionellen chs TnT Werte der gesamten Studienpopulation sind mit den Prognoseparametern Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer, Krankenhausaufenthaltsdauer in Zusammenhang gesetzt worden (Tabelle 12). Dabei korrelieren die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,45), die Intubationsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,62) und die Intensivbehandlungsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,56) hoch signifikant mit den chs TnT Werten.

Tabelle 12: Korrelationen zwischen den postinterventionellen chs TnT Werten mit den klinischen Parametern der gesamten Studienpopulation

		KAD (Tage)	ITD (Std.)	IBD (Std.)
chs TnT post (pg/ml)	<i>r</i>	0,45	0,62	0,56
	<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,01
	<i>n</i>	74	74	75

r = Korrelationskoeffizient, *p* = Signifikanzniveau, *n* = Gesamtzahl KAD = Krankenhausaufenthaltsdauer, ITD = Intubationsdauer, IBD = Intensivbehandlungsdauer

4. Diskussion

Bislang existieren nur wenige Veröffentlichungen zur Bedeutung des chs TnT in der Kinderkardiologie. Diese Veröffentlichungen greifen zumeist auf die gleichen Datensätze zurück. So ist zum Beispiel mit Hilfe der Daten der australischen LOOK-Studie (2005-2009) versucht worden, in mehreren Veröffentlichungen Normwerte der chs TnT und I Konzentrationen für die Altersgruppen von acht, zehn und zwölfjährigen gesunden Kindern festzulegen (Koerbin et al., 2013) (Potter et al., 2012a). Die Datenlage zu Patienten mit angeborenen Herzfehlern soll mit dem hier vorgestellten Beitrag verbessert werden.

Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben ein höheres kardiales Troponin Niveau als gleichaltrige gesunde Kinder. Dies ist bereits bei der konventionellen Troponin T Messmethode (Lipshultz et al., 1997) und bei der hoch sensitiven Messmethode beschrieben worden (Sugimoto et al., 2011). Das frühkindliche höhere Niveau wird auf die bestehenden Herzvitien und die folglich einhergehenden Verletzungen der Herzmuskelzellen und der damit verbundenen Freisetzung von zellulären, kardialen Proteinen zurückgeführt.

Zusätzlich ist bekannt, dass frühgeborene Säuglinge und zum errechneten Geburtstermin geborene Säuglinge auch ohne angeborenen Herzfehler einen erhöhten Troponin Wert haben. Dies wird unter anderem auf die Belastung der Herzen der Säuglinge durch die Umstellung von einem Niederdrucksystem der plazentaren Versorgung auf das Hochdrucksystem des eigenen Körperkreislaufes zurückgeführt (El-khuffash & Molloy, 2008; Shahab Noori, 2005). Sugimoto et. al hingegen haben keine Altersabhängigkeit der kardialen Troponin I

Werten bei 350 gesunden Kindern im Alter von zwei Monaten bis sechs Jahren festgestellt (Sugimoto et al., 2011). Dies könnte die Schlussfolgerung zulassen, dass es aufgrund der Umstellung des Blutkreislaufes vom Niedrigdrucksystem der plazentaren Versorgung auf das Hochdrucksystem des eigenen Körperkreislaufes nur zu einer kurzfristigen chs Troponin Erhöhung innerhalb der ersten zwei Lebensmonate kommt.

Die hier vorliegende Studie zeigt eine starke Altersabhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte bei Kindern mit angeborenem Herzfehler auf (siehe 3.4). So sind die präinterventionellen chs TnT Mittelwerte der Altersgruppen eins (0-30 Tage) und zwei (31-730 Tage) mit 79,02 pg/ml und 73,40 pg/ml nicht nur im Vergleich zu den Normwerten in der Erwachsenenkardiologie (Twerenbold et al., 2012) sondern auch zu denen der älteren Kindern (731-6570 Tage) der Studie (M=6.93 pg/ml) deutlich erhöht. Dieses eindruckliche Ergebnis der Altersabhängigkeit des chs TnTs bis zum zweiten Lebensjahr könnte durch einen synergetischen Effekt von erhöhten chs TnT Werten im Blut von Neugeborenen mit Herzfehler und der Umstellung von der plazentaren Versorgung auf das Hochdrucksystems des Körperkreislaufes bei Säuglingen (siehe oben), zu erklären sein. Zudem könnte dieses Ergebnis auch auf gesunde Kinder übertragbar sein, denn ein schon in den ersten Lebensmonaten therapierter oder noch bestehender angeborener Herzfehler erklärt nicht den starken Abfall der chs TnT Mittelwertkonzentrationen nach dem zweiten Lebensjahr.

Aufgrund der wenigen Publikationen zu dem Themengebiet der Altersabhängigkeit der chs Troponine sind die Ergebnisse von Troponin I und T hier gemeinsam besprochen worden. Troponin T und I besitzen jedoch unterschiedliche Halbwertszeiten, Sensitivitäten, Spezifitäten und biologische Verfügbarkeiten (siehe 1.3.1). Insofern könnten diese unterschiedlichen Charakteristika eine Fehlerquelle für die obenstehende Interpretation sein. Darüber hinaus ist in anderen Studien bereits der starke Einfluss von weiteren Faktoren, wie zum Beispiel Infektionen, auf die high sensitive Troponin Werte thematisiert worden (Potter et al., 2012b). Dieser Effekt kann bei der hier besprochenen Studienpopulation potentiell auch von Bedeutung sein.

Wie die Ergebnisse zeigen, hat nicht nur das Alter der Patienten sondern auch die Art der Intervention einen Einfluss auf das chs TnT Level. Lipshultz et al. postulieren bereits einen positiv linearen Zusammenhang zwischen den konventionell gemessenen kardialen Troponin T Werten und dem Schweregrad der Operation (Lipshultz et al., 1997). Die in dieser Absicht vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass es einen absoluten chs TnT Mittelwertanstieg (MWA) von prä- zu postinterventionellen Werten in allen Studiengruppen gibt. Dieser ist bei den kardiochirurgischen Eingriffe mit HLM in absoluten Zahlen deutlich höher (MWA=2872,81 pg/ml) als bei den interventionellen Herzkatheteruntersuchungen (MWA=121,71 pg/ml) und den diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen (MWA=436,79 pg/ml) (siehe 3.3). Insofern entsprechen die Ergebnisse der hier diskutierten Untersuchung denen von Lipshultz et al. Ein Erklärungsansatz für den stärkeren absoluten chs TnT Differenzanstieg bei den diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen, verglichen mit den interventionellen Herzkatheteruntersuchungen, könnte das Vorliegen von mehr intrakardialen komplexen Defekten in dieser Studiengruppe (20 in Studiengruppe zwei und 14 in Studiengruppe drei) sein.

Alle drei Studiengruppen weisen einen signifikanten periinterventionellen und perioperativen chs TnT Anstieg auf (siehe oben, 3.5 und 3.6). Kannankeril et al. beschreiben hingegen, dass bei den meisten pädiatrischen diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen, im Gegensatz zu den interventionellen Herzkatheteruntersuchungen, kein konventionell gemessener kardialer Troponin I Anstieg festzustellen ist (Kannankeril et al., 2002). In der hier vorliegenden Studie liegt jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den logarithmierten chs TnT Differenzwerten (post- minus präinterventionell) der diagnostischen und interventionellen Herzkatheteruntersuchungsgruppe vor (siehe 3.6). Demnach detektiert das high sensitiv im Gegensatz zu dem konventionellen Messverfahren so genau kardiale Troponine im Patientenserum, dass selbst kleinste Myokardreizungen, wie sie auch bei den diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen vorkommen, ausreichen, um einen signifikanten Troponin Anstieg zu bewirken. Diese Tatsache unterstreicht nochmals die hohe Sensitivität chs TnT als Marker für kleinste Herzmuskelverletzungen im Rahmen von Manipulationen.

Betrachtet man den Verlauf der chs TnT Werte über die fünf Messzeitpunkte hinweg, so zeigt sich, dass sich die chs TnT und NT-pro BNP Mittelwertkonzentrationsverläufe bei kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM voneinander unterscheiden (siehe 3.5). Die Mittelwertkonzentration des chs TnT hat sich vom ersten zum zweiten Messpunkt versiebenfacht und ist dann innerhalb von 24 Stunden um 50 Prozent abgefallen. Vom dritten bis zum fünften Messpunkt ist diese Mittelwertkonzentration dann in etwa auf dem gleichen Niveau geblieben. Dieser starke initiale Anstieg lässt sich durch die Freisetzung des intrazellulär frei vorliegenden Troponin T (6-8 Prozent) (Fahie-Wilson et al., 2006), sowie den übrigen, im Sarkomer gebundenen Troponin T Proteinen durch die starke Myokardverletzung bei einer kardiochirurgischen Operation erklären. Ein 50-prozentiger Abfall innerhalb von 24 Stunden ist bei einem erwarteten Troponin T Serummaximum nach 16 bis 24 Stunden überraschend (Morrow et al., 2007). Demgegenüber sind die bis zum dritten postoperativen Tag erhöhten chs TnT Mittelwertkonzentrationen (verglichen mit den jeweiligen Ausgangswerten) gut nachvollziehbar. Im Blut von Patienten bleibt der Troponin T Wert nach einem kardialen Ereignis, wie zum Beispiel einem Herzinfarkt, auch längerfristig (bis zu 16 Tagen) auf einem erhöhten Niveau (Morrow et al., 2007).

Die Mittelwertkonzentration des NT-pro BNP steigt erst am ersten postoperativen Tag an. Verglichen mit dem chs TnT Verlauf gibt es demnach eine zeitliche Verzögerung des Anstiegs um 24 Stunden. Ferner halbiert sich die NT-pro BNP Mittelwertkonzentration nicht wieder innerhalb von 24 Stunden, sondern bleibt ab dem ersten postoperativen Tag bis zum dritten postoperativen Tag auf einem konstant hohen Niveau (47 Prozent höher als bei den beiden ersten Messzeitpunkten). Das Hormon BNP wird im Myokard bei Bedarf, zum Beispiel bei Volumenbelastung, synthetisiert. Es liegt nur zu einem geringen Anteil schon in intrazellulären Vesikeln gespeichert vor (Weber & Hamm, 2006). Das heißt, es kann bei einer Myokardverletzung nicht so schnell und stark ansteigen wie das chs TnT, da es erst durch Genexpression und de novo Synthese in den noch erhaltenen Myokardzellen synthetisiert werden muss. Dieser Mechanismus wird durch unsere Mittelwertkonzentrationsverläufe gut veranschaulicht. Weiterhin wird NT-pro BNP in der Erwachsenenkardiologie als

Diagnostikum für eine Herzinsuffizienz eingesetzt und dient zusätzlich als guter prognostischer Parameter für das Überleben bei chronischer Herzinsuffizienz (Olsson et al., 2007). Die hier beschriebene Erhöhung der NT-pro BNP Mittelwertkonzentration ab dem ersten postoperativen Tag nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit HLM könnte demnach eine reaktive postoperative, vorübergehende Herzinsuffizienz der pädiatrischen Patienten anzeigen. Die NT-pro BNP Plasmakonzentration ist zudem bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz als guter Parameter für den Schweregrad der Symptome sowie der Beeinträchtigung der Herzfunktion bekannt (Mir et al., 2002). Weitere Studien zum Vergleich mit den postoperativen, echokardiographisch gemessenen kardialen Auswurffractionen sind notwendig, damit die vermutete, postoperative Herzinsuffizienz weiter quantifiziert werden und somit die Wertigkeit der NT-pro BNP Werte in der Pädiatrie, nicht nur für die chronische Herzinsuffizienz (Mir et al., 2002), sondern auch für eine kurzfristige, postoperative Herzinsuffizienz evaluiert werden kann.

Im Folgenden werden die Korrelationen und Zusammenhänge zwischen den biochemischen Parametern in den drei Studiengruppen diskutiert. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die absolute Anzahl der biochemischen Parameter auf Grund des Studiendesigns vom zweiten und dritten postoperativen Tag sehr viel kleiner ist, als zu den anderen Messzeitpunkten (siehe 3.3). In der Studiengruppe eins hat eine hochsignifikante Korrelation zwischen den postinterventionellen chs TnT und den GOT Werten ($p < 0,01$) und eine signifikante Korrelation zwischen den postinterventionellen chs TnT und NT-pro BNP Werten ($p = 0,01$) vorgelegen (siehe 3.8). Aus der Erwachsenenkardiologie sind erhöhte chs TnT und NT-pro BNP Werte, sowohl einzeln als auch in Kombination, im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Myokardinfarktes und/oder einer chronischer Herzinsuffizienz bekannt (Kusumoto et al., 2012). Sie dienen dort als gute Prognoseparameter für die kurzfristige (drei Monate) als auch die langfristige Überlebensrate der Patienten (Melki et al., 2012). Die positive postoperative Korrelation dieser beiden Werte zeigt in der hier vorliegenden Studie eine Myokardverletzung in Folge der Operation an. Die prognostische Vorhersagekraft auf eine entstehende, längerfristige Herzinsuffizienz oder die Überle-

bensrate konnte anhand der erhobenen Parameter nicht genauer untersucht werden.

Der klinische Parameter GOT wird unter anderem von Sellgren et al. als schnell messbarer, sensitiver, aber wenig spezifischer Biomarker für perioperative Verletzungen bei Herzoperationen beschrieben (Sellgren et al., 2007). Demnach hat GOT sein Serummaximum innerhalb der ersten 24 Stunden und ist bis 36 Stunden nach Myokardverletzung im Blut nachweisbar (Rajappa & Sharma, 2005; Sellgren, Nilsson, & Jeppsson, 2007). Das konventionell gemessene TnT wird von Sellgren et al. als länger (mehrere Tage) messbarer perioperativer Myokardverletzungsparameter beschrieben. In der Studie von Sellgren et al. besteht eine signifikante Korrelation zwischen GOT und dem konventionell gemessenem Troponin T ($p < 0,001$). Interessanterweise sind die konventionell gemessenen Troponin T Werte vom vierten postoperativen Tag mit den GOT Werten vom ersten postoperativen Tag verglichen worden. In der hier vorgestellten Studie liegt eine Korrelation dieser beiden Parameter am ersten postoperativen Tag vor. Dieses Ergebnis unterstützt, dass auf Grund des neueren Messverfahrens, das chs TnT früher als das konventionell gemessene kardiale Troponin T detektierbar ist und somit auch früher diagnostisch verwendbar ist (Twerenbold et al., 2012). Damit sind GOT und das chs TnT schnell messbare, perioperative Myokardverletzungsparameter bei Herzoperationen mit HLM mit unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität (Sellgren et al., 2007).

Über eine Betrachtung der Korrelationen und Zusammenhängen zwischen den biochemischen Parametern untereinander ist es darüber hinausgehend interessant auch den prognostischen Wert dieser in den drei Studiengruppen zu besprechen. Chs TnT und NT-pro BNP werden in der Literatur häufig als Prognose- und Risikostratifizierungsparameter beschrieben. So wird das chs TnT als unabhängiger prognostischer Parameter für die Vier-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina Pectoris beschrieben (Ndrepepa et al., 2011). Außerdem sind mit Hilfe von NT-pro BNP und chs TnT Werten unterschiedliche Risikogruppen für das Auftreten von Tod oder eines Myokardinfarktes bei Brustschmerzpatienten mit nicht persistierenden ST-

Streckenhebungen gebildet worden (Melki et al., 2012). Zudem sind konventionell gemessenes Troponin T und NT-pro BNP gute prognostischer Parameter für sogenannte *adverse events* bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Taniguchi et al., 2004).

Die Ergebnisse von chs TnT, NT-pro BNP und den klinischen Parameter (Intensivbehandlungsdauer, Intubationsdauer, die Kontrastmittelgabe, Abklemmzeit, Bypasszeit, Krankenhausaufenthaltsdauer) zeigen nur vereinzelt Zusammenhänge zur prognostischen Wertigkeit (siehe 3.10/11). Studiengruppe drei zeigt eine (hoch)signifikante Korrelation zwischen den postinterventionellen chs TnT Werten mit der Intensivbehandlungsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,63) und Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,05$; Korrelationskoeffizient 0,45) sowie zwischen den NT-pro BNP Werten und der Krankenhausaufenthaltsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,63). Zudem korrelieren die chs TnT Differenzwerte ebenfalls mit der Intensivbehandlungsdauer ($p = 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,58). Bei pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler nach interventioneller Herzkatheteruntersuchung könnte die absolute Höhe des postinterventionellen chs TnT Wertes ein Indiz für die Intensivbehandlungsdauer sein. In Studiengruppe zwei ist eine negative Korrelation zwischen den NT-pro BNP Werten und der Kontrastmittelgabe ($p = 0,01$; Korrelationskoeffizient -0,63) beobachtet worden. Dieses Ergebnis sollte zurückhaltend interpretiert werden und als Zufallsbefund gewertet werden.

In Studiengruppe eins ist als weiterer Ischämie- und Zellnekroseparameter das Laktat untersucht worden. Hier liegen hochsignifikante Korrelationen zwischen den postinterventionellen chs TnT Werten und der Abklemmzeit ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,7) und Bypasszeit ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,5), sowie eine signifikante Korrelation mit der Intubationsdauer ($p = 0,03$; Korrelationskoeffizient 0,37) vor. Außerdem besteht eine hochsignifikante Korrelationen zwischen dem Laktat und der Bypasszeit ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,54), sowie signifikante Korrelationen zwischen dem Laktat und der Intensivbehandlungsdauer ($p = 0,04$; Korrelationskoeffizient 0,37) und der Intubationsdauer ($p = 0,05$; Korrelationskoeffizient 0,36) (siehe 3.11). Die Korrelation zwischen den chs TnT mit der Bypass – bzw. Abklemmzeit macht deutlich, dass

mehr chs TnT im Patientenserum messbar ist, je länger der Patient an die HLM angeschlossen wird. Dies wiederum lässt auf eine erhöhte Herzbelastung, beziehungsweise eine Herzschädigung schließen. Das Laktat hingegen hat sich im Rahmen der Studie als guter Prädiktor für die Intensivbehandlungs- und Intubationsdauer erwiesen.

Wenn man die drei Studiengruppen getrennt betrachtet, zeigt sich insgesamt ein inhomogenes Ergebnis zur prognostischen Wertigkeit des chs TnT bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Untersucht man jedoch alle postinterventionellen chs TnT Werte mit der Krankenhausverweildauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,45), der Intubationsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,62) und der Intensivbehandlungsdauer ($p < 0,01$; Korrelationskoeffizient 0,56), so korrelieren sie hochsignifikant miteinander (siehe 3.12). Das bedeutet, dass ein hoher postinterventioneller chs TnT Wert mit einer längeren Krankenhausverweildauer, Intubationsdauer und Intensivbehandlungsdauer einhergeht. Dieses Ergebnis erklärt sich möglicherweise, im Vergleich zu den drei einzelnen Studiengruppen, durch die größere Patientenzahl im Gesamtkollektiv. Insgesamt liegt jedoch weiterhin eine kleine Gesamtstudienpopulation mit kleinen Studienuntergruppen vor. Eine größere Fallzahl hätte sicher noch weitere aussagekräftigere Ergebnisse erbracht, wie diese Ergebnisse zur prognostischen Wertigkeit zeigen.

Ein Defizit im Studiendesign ist das Verwenden von Surrogatparametern, wie der Intensivbehandlungszeit und der Krankenhausverweildauer (siehe oben). Harte Endpunktparameter, wie zum Beispiel die Vier-Jahres-Überlebensrate, sind aufgrund des zu kurzen Beobachtungszeitraums nicht erhoben worden. Um bessere Aussagen über die prognostische Wertigkeit des chs TnT in der Kinderkardiologie treffen zu können, wäre ein längerer Beobachtungszeitraum sowie eine höhere Fallzahl sinnvoll. Eine gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe hat in dieser Studie gefehlt. Diese hätte geholfen, die von uns erhobenen und berechneten Ergebnisse in Relation zu kardial gesunden Kindern setzen zu können. Gerade in Bezug auf die Etablierung von chs TnT Normwerten bei Kindern mit angeborenem Herzfehler hätte diese Kontrollgruppe einen großen Nutzen gehabt.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie evaluiert das chs TnT bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern in der Kinderkardiologie. In dieser Studie sind insgesamt 81 Studienteilnehmer mit angeborenen Herzfehlern untersucht worden. Ihnen wurde periinterventionell maximal fünfmal Blut abgenommen. Die Patienten stellten sich entweder zu einem diagnostischen oder interventionellen Herzkathetereingriff oder zu einer offenen kardiochirurgischen Operation im Universitären Herzzentrum Eppendorf vor.

Es zeigte sich eine starke Altersabhängigkeit der präinterventionellen chs TnT Werte. Patienten unter zwei Jahren mit angeborenen Herzvitien haben, im Vergleich zu den etablierten Normwerten in der Erwachsenenkardiologie, deutlich erhöhte chs TnT Werte. Zusätzlich liegt bei allen drei Untersuchungsgruppen ein signifikanter perioperativer chs TnT Anstieg vor. Das Ergebnis belegt die hohe Sensitivität des chs TnT für Myokardschädigung und selbst für Myokardreizungen, wie sie bei diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen vorkommen.

Um weiter die prognostische Wertigkeit postinterventioneller chs TnT Werte zu evaluieren, wurden sie mit den NT-pro BNP Werten sowie klinischen Parametern wie Intensivbehandlungszeit, Intubationsdauer und Krankenhausaufenthaltsdauer in Zusammenhang gesetzt. NT-pro BNP ist aus der Erwachsenenkardiologie als guter Risikostratifikationsparameter für das Auftreten von *adverse events* bekannt. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation der postoperativen chs TnT und NT-pro BNP Konzentrationen. Dies spricht am ehesten für eine kurzfristige, postoperative Herzinsuffizienz. Zusätzlich zeigen die postinterventionellen chs TnT Werte einen hochsignifikanten Zusammenhang mit den oben genannten klinischen Parametern. Das Ergebnis spricht für die prognostische Vorhersagekraft der postinterventionellen chs TnT Werte.

Die hier vorgestellte Studie zeigt die vielen Anwendungsbereiche und Vorteile, die das chs TnT in der Kinderkardiologie bei Patienten mit angeborenen Herzvitien bei Katheterintervention und kardiochirurgischen Eingriff hat. Zudem leistet sie einen wichtigen Teil zur weiteren Etablierung des chs TnTs in der Pädiatrie. Es sind jedoch noch weitere, größere Studien notwendig um den Stellenwert des chs TnTs in der Pädiatrie endgültig zu festigen.

6. Literaturverzeichnis

- Anderson, J. L., Adams, C. D., Antman, E. M., Bridges, C. R., Califf, R. M., Casey, D. E., Chavey, W. E., et al. (2007, August 14). *ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise th. Circulation.*
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181940
- Bassand, J.-P., Hamm, C. W., Ardissino, D., Boersma, E., Budaj, A., Fernández-Avilés, F., Fox, K. a a, et al. (2007, July). *Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European heart journal.* doi:10.1093/eurheartj/ehm161.
- Body, R., Carley, S., Mcdowell, G., Jaffe, A. S., France, M., Bs, M. B., Cruickshank, K., et al. (2011). *Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay. JAC.* Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.026.
- El-khuffash, A. F., & Molloy, J. (2008). Serum Troponin in Neonatal Intensive Care, 1–7. doi:10.1159/000112540.
- Fahie-Wilson, M. N., Carmichael, D. J., Delaney, M. P., Stevens, P. E., Hall, E. M., & Lamb, E. J. (2006). *Cardiac Troponin T Circulates in the Free , Intact Form in Patients with Kidney Failure.*
doi:10.1373/clinchem.2005.062307
- Hern, D., Patricio, P., Puche, C., Casas, T., Orenes-pi, E., Manzano-fern, S., Vald, M., et al. (2012). *High-Sensitivity Troponin T and Copeptin in Non-ST Acute Coronary Syndromes : Implications for Prognosis and Role of hsTnT and Copeptin in Non-STEACS. The scientificWorldJOURNAL.*
doi:10.1100/2012/578616
- Hickman, P. E., Potter, J. M., Aroney, C., Koerbin, G., Southcott, E., Wu, A. H. B., & Roberts, M. S. (2010). *Clinica Chimica Acta Cardiac troponin may be released by ischemia alone , without necrosis. Clinica Chimica Acta.* Elsevier B.V. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009
- Hollander, J. E. (2009, September 22). *Highly sensitive troponins the answer or just more questions? Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.052
- Katus, H. a., Remppis, a., Neumann, F. J., Scheffold, T., Diederich, K. W., Vinar, G., Noe, a., et al. (1991, March 1). *Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation.*
doi:10.1161/01.CIR.83.3.902

- Kannankeril, P., MD, Pahl, E., MD, Wax, D., MD (2002). Usefulness of Troponin I as a Marker of Myocardial Injury After Pediatric Cardiac Catheterization. *Am J Cardiol* 2002;90:1128-1132)
- Koerbin, G., Potter, J. M., Abhayaratna, W. P., Telford, R. D., & Hickman, P. E. (2013, February 18). *The distribution of cardiac troponin I in a population of healthy children: lessons for adults. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.cca.2012.12.019
- Kogaki, S. (2011). *Highly Sensitive Cardiac Troponin-I in Congenital Heart Disease. Circulation Journal*. doi:10.1253/circj.CJ-11-0772
- Koronarsyndrom, A. (n.d.). Esc pocket guidelines –.
- Kusumoto, A., Miyata, M., Kubozono, T., Ikeda, Y., Shinsato, T., Kuwahata, S., Fujita, S., et al. (2012, March). *Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides. Journal of cardiology*. Japanese College of Cardiology. doi:10.1016/j.jjcc.2011.11.012
- Lindinger, A., Schwedler, G., Unit, E., Heart, G., Section, C. E., Medicine, S., & Defects, C. H. (2010). Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany : Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007) Pr ä valenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland :, (July 2006), 321–326.
- Lipshultz, S. E., Rifai, N., Sallan, S. E., Lipsitz, S. R., Dalton, V., Sacks, D. B., & Ottlinger, M. E. (1997). Predictive Value of Cardiac Troponin T in Pediatric Patients at Risk for Myocardial Injury. *Circulation*, 96(8), 2641–2648. doi:10.1161/01.CIR.96.8.2641
- Melki, D., Lind, S., Agewall, S., & Jernberg, T. (2012). *Clinica Chimica Acta Prognostic value of combining high sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide in chest pain patients with no persistent ST-elevation. Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.cca.2012.02.008
- Mir, T. S., Sönke Marohn, Stephanie Läer, Michele Eiselt, Oswin Grollmus and Jochen Weil (2002). Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Control Children From the Neonatal to Adolescent Period and Children With Congestive Heart Failure. *Pediatrics* 2002;110:e76
- Morrow, D. a, Cannon, C. P., Jesse, R. L., Newby, L. K., Ravkilde, J., Storrow, A. B., Wu, A. H. B., et al. (2007, April). *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Clinical chemistry*. doi:10.1373/clinchem.2006.084194

- Ndrepepa, G., Braun, S., Mehilli, J., & Birkmeier, K. A. (n.d.). *Acute Ischemic Heart Disease Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin*. *American Heart Journal*. Mosby, Inc. doi:10.1016/j.ahj.2010.09.018
- Olsson, L. G., Swedberg, K., Cleland, J. G. F., Spark, P. a, Komajda, M., Metra, M., Torp-Pedersen, C., et al. (2007). Prognostic importance of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a beta-blocker: results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial. *European journal of heart failure*, 9(8), 795–801. doi:10.1016/j.ejheart.2007.07.010
- Pervanidou, P., Akalestos, A., Bastaki, D., Apostolakou, F., Papassotiriou, I., & Chrousos, G. (2012, October 29). *Increased circulating High-Sensitivity Troponin T concentrations in children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome: A marker for early cardiac damage?* *Metabolism: clinical and experimental*. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.012.
- Potter, J. M., Koerbin, G., Abhayaratna, W. P., Cunningham, R. D., Telford, R. D., & Hickman, P. E. (2012a). Transient troponin elevations in the blood of healthy young children. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 413(7-8), 702–6. doi:10.1016/j.cca.2011.12.017.
- Potter, J. M., Koerbin, G., Abhayaratna, W. P., Cunningham, R. D., Telford, R. D., & Hickman, P. E. (2012b, April 11). *Transient troponin elevations in the blood of healthy young children*. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.cca.2011.12.017.
- Rajappa, M., & Sharma, a. (2005). Biomarkers of Cardiac Injury: An Update. *Angiology*, 56(6), 677–691. doi:10.1177/000331970505600605.
- Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., et al. (2009, August 27). *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*. *The New England journal of medicine*. doi:10.1056/NEJMoa0900428.
- Sellgren, A., Nilsson, F., & Jeppsson, A. (2007). The relationship between ASAT, CKMB, troponin-T and mortality after cardiac surgery. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*, 41(6), 386–90. doi:10.1080/14017430701400104.
- Shahab Noori, I. S. (2005). Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period.
- Shave, R., Baggish, A., George, K., Wood, M., Scharhag, J., Whyte, G., Gaze, D., et al. (2010). *Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation*. *JAC*. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.037.

- Sugimoto et al., 2011. (2011). *Volume Overload and Pressure Overload due to Left-to-Right Shunt-Induced Myocardial Injury –. Pediatric Cardiology and Adult Congenital Heart Disease*. doi:10.1253/circj.CJ-10-1211.
- Taniguchi, R., Sato, Y., Yamada, T., & Ooba, M. (2004). Combined Measurements of Cardiac Troponin T and, 68(December), 1160–1164.
- Tarkowska, A., & Furmaga-Jabłońska, W. (2012). The evaluation of diagnostic role of cardiac troponin T (cTnT) in newborns with heart defects. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 682538. doi:10.1100/2012/682538.
- Tulloh, L., Robinson, D., Patel, A., Ware, A., Prendergast, C., Sullivan, D., & Pressley, L. (2006). Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise— the Australian Ironman Triathlon, 605–609. doi:10.1136/bjism.2005.022319.
- Twerenbold, R., Jaffe, A., Reichlin, T., Reiter, M., & Mueller, C. (2012). *High-sensitive troponin T measurements : what do we gain and what are the challenges ? European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehr492.
- Weber, M., & Hamm, C. (2006). Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(6), 843–9. doi:10.1136/hrt.2005.071233.

7. Anhang

Normwerte:

GOT/ASAT	Frauen: 10-35 U/l, Männer: 10-50 U/l	
GPT/ALAT	Frauen: 10-35 U/l, Männer: 10-50 U/l	
Kreatinin	bis 3. Monat	0,2-0,6 mg/dl
	4. Monat – 1. Jahr	0,2-0,5 mg/dl
	2. - 6. Jahr	0,2-0,65 mg/dl (m)
		0,2-0,75 mg/dl (w)
	6. – 16. Jahr	0,2-0,7 mg/dl (m)
0,2-0,79 mg/dl (w)		
Laktat	venös	<2,2 mmol/l
	arteriell	<1,8mmol/l

Definitionen und Abkürzungen:

(Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch 2012, Auflage 263, de Gruyter Verlag)

Herzkatheter: Verfahren zur kardiovaskulären Diagnose oder Therapie bei dem durch Punktion eines arteriellen (Linksherzkatheter) oder venösen Gefäßes (Rechtsherzkatheter) alle zentralen Herz und Gefäßabschnitte direkt erreicht werden können.

Diagnostischer Herzkatheter: Herzkatheterisierung, bei dem u.a. Druckmessungen, Sauerstoffsättigungsmessungen, Röntgenkontrastuntersuchungen, Funktionsanalysen (Kinekardiographie, Indikatorverdünnungsmethode, Berechnung von hämodynamischen Größen) und elektrophysiologische Untersuchung erfolgen können

Interventioneller Herzkatheter: Herzkatheterisierung, bei der ein Eingriff am Herzen vorgenommen wird. Dieser kann mittels Arzneimittelapplikation, Stent oder Ballon Einsatz, Ablation oder elektrischer Stimulation erfolgen.

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase(früher); Aspartataminotransferase; Lokalisation: 70% mitochondrial, 30% zytosolisch in Leber-, Herz-, Skelett-

muskel-, Niere-, Gehirnzellen; Referenzbereich: Männer <50U/l, Frauen <35U/l.

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase(füher); Alaninaminotransferase Lokalisation: Zytosol in der Leber; Referenzbereich: Männer <50U/l, Frauen <35U/l.

Laktat: Salz der Milchsäure; entsteht bei der Milchsäuregärung zum Beispiel bei Muskelarbeit oder Sauerstoffmangel; Referenzbereich venös <2,2mmol/l, arteriell <1,8mmol/l.

HLM (Herz-Lungen-Maschine) : Gerät, welches chirurgische Eingriffe am offenem oder blutleerem Herzen erlaubt, durch die Einrichtung eines extrakorporalen Kreislaufes; Funktionen: Pumpfunktion, Oxygenierung, CO₂-Elimination und Thermoregulation.

ECMO: englisch für extracorporal membrane oxygenation; maschinelle extrakorporale Sauerstoffbeladung des Bluts und CO₂ Elimination im Membranoxygenator; hauptsächlicher Anwendungsbereich bei respiratorischen Problemen, findet aber auch Einsatz zur Überbrückung einer Myokardinsuffizienz.

Kreatinin: wird renal fast vollständig eliminiert. Es ist ein in der Muskulatur gebildetes cyclisches Anhydrid und eine Ausscheidungsform des Kreatins; klinische Bedeutung: Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate; Referenzbereich Erwachsene 0,57-1,05mg/dl.

GPBB: Glykogenphosphorylase BB ist eine Isoform der Glykogenphosphorylase. Sie dient dem Glykogenabbau. Sie kommt im Gehirn und in hohen Konzentrationen in der Herzmuskulatur vor und wird bei kardialer Ischämie in den Blutkreislauf freigesetzt (http://flexikon.doccheck.com/de/Glykogenphosphorylase_BB).

NT-proBNP: englisch: N-terminale pro-brain natriotic peptide; biologisch inaktives N-terminales Fragment des Prohormons proBNP; sensitiver Parameter im Blut bei Herzinsuffizienz; wird in Herzvorhöfen und teilweise in den Herzkammer-Myokardzellen synthetisiert; die Hauptfunktion ist die Reduktion des Pflaumvolumens und die Senkung des Blutdrucks über die Natriumdiurese und die Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate; Referenzbereich: Männer ≤100mg/l, Frauen ≤150mg/l.

Bypasszeit: Zeit zwischen Beginn und Ende der extrakorporalen Zirkulation.

Intubationzeit: Zeit, in der der Patient über einen Tubus beatmet wird.

Kardioversion: Maßnahme zur Wiederherstellung eines normofrequenten Sinusrhythmus bei supraventrikulären oder ventrikulären Rhythmusstörungen, dies kann medikamentös oder elektrisch erfolgen.

PE: Pulmonal arterielle Embolisation

SAB: Subarachnoidal Blutung

CAD: Koronare Herzkrankheit

CHF: chronische Herzinsuffizienz

LVH: Linksherz Hypertrophie

AMI: Akuter Herzinfarkt

IDF: International Diabetes Foundation

IOTF: International Obesity Task Force

Studien-Aufklärung für die Eltern der Patienten:

Liebe Eltern,

In der kinder-kardiologischen Abteilung des Herzzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird eine wissenschaftliche Untersuchung durchgeführt, in der biochemische Marker untersucht werden, die auch eine minimale Schädigung des Herzens nach kardialen Operationen oder Interventionen nachweisen können.

Für die Studie: „Klinische Evaluation des high sensitive Troponin und der Glycoproteinphosphorylase Typ BB bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von 1. Herzkatheteruntersuchungen und 2. Kardiochirurgischen Eingriffen“ wenden uns an Sie, da wir das Blut ihres Kindes auf die neuen Marker hin untersuchen möchten. Das bedeutet, dass wir maximal fünfmal im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Blutentnahmen Blutproben á 1 ml entnehmen, um die Aussagekraft für den neuen Marker zu untersuchen zu können – es werden keine über die Routineblutentnahmen hinausgehende Punktionen durchgeführt. Weitere Belastungen oder Verpflichtungen entstehen für Sie dabei nicht.

Wichtig für Sie ist, dass diese wissenschaftliche Untersuchung freiwillig ist und die Teilnahme oder Ablehnung keinerlei Einfluss auf die Therapie Ihres Kindes haben wird. Es wird in jedem Fall unabhängig von dem Ergebnis nach den aktuellen Therapiestandards und Leitlinien unserer Klinik behandelt. Zudem können Sie Ihr Einverständnis jederzeit rückgängig machen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre individuelle Behandlung entstehen.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständnis des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im universitären Herzzentrum aufgezeichnet und pseudonymisiert¹ (verschlüsselt) für die Dauer von 5 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben dem Studienleiter Dr. B. Goldmann nur noch ihre Stellvertreterinnen A. Holle und Dr. C. Schnegg.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert zu werden.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt.

Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

¹ Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

² Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§3 Abs.6 Bundesdatenschutzgesetz)

Einwilligungserklärung

Über die geplante Studie: „Klinische Evaluation des „high sensitive Troponin“ und der „Glycoproteinphosphorylase Typ BB“ bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von 1. Herzkatheteruntersuchungen und 2. Kardiochirurgischen Eingriffen“ wurde ich von Herr/Frau _____ ausführlich informiert. Den Aufklärungsbogen habe(n) ich/wir erhalten. Mir/uns wichtig erscheinende Fragen über die Art und Bedeutung der Studie konnte(n) ich/ wir stellen. Mir ist bekannt, dass ich meine/unsere Einwilligung jederzeit rückgängig machen kann/können und das möglicherweise bereits erhobene Daten oder Blutproben in diesem Fall vernichtet würden. Ich/wir haben keine weiteren Fragen, fühle(n) mich/uns genügend informiert und willige(n) hiermit in die geplante Untersuchung ein.

Ort/Datum: _____

Unterschrift des Studienteilnehmers / Unterschrift des Sorgeberechtigten:

Studien-Aufklärung für jugendliche Patienten und Kinder:

Klinische Evaluation des high sensitive Troponin bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Liebe/r

Du wirst in den kommenden Tagen wegen deines Herzfehlers bei uns behandelt.

Im Rahmen dieser Behandlung wollen wir eine zusätzliche Untersuchung durchführen, die uns zeigt, wie sich bestimmte Werte in deinem Blut vor und nach dem Eingriff verhalten und verändern. Diese, von uns untersuchten, Proteine (high sensitive Troponin T und Glycoproteinphosphorylase Typ BB) können wir in deinem Blut bestimmen. Bisher wurden diese Werte nur sehr selten bei Kindern untersucht und sie sollen uns Auskunft darüber geben, ob und wie sehr dein Herz durch die Behandlung beeinträchtigt wurde.

Wir möchten von Dir wissen, ob Du bei dieser Studie teilnehmen möchtest. Diese Entscheidung kannst Du zusammen mit Deinen Eltern treffen und jederzeit auch ablehnen. Keiner kann zur Teilnahme gezwungen werden, da alles freiwillig ist.

Du musst es nicht gleich entscheiden. Wenn noch Fragen bestehen, stehen wir jederzeit zur Verfügung und versuchen sie so genau wie möglich zu beantworten.

Wenn Du es dir später noch anders überlegst, teile es uns dies bitte schnell mit, denn dann werden wir alle Daten von Dir löschen und eventuell bereits abgenommenes Blut vernichten. Es entstehen Dir dadurch keine Nachteile!

Um die Proteine genau zu untersuchen, müssen wir Dir bis zu fünf Mal eine kleine Menge (1ml) Blut abnehmen. Wegen des Eingriffes wird Du einen Zugang haben, über den wir Blut abnehmen können, ohne dass Du etwas davon mitbekommst. Du wirst also für diese Untersuchung nicht extra gestochen und es ist nicht mit extra Schmerzen verbunden.

Wenn Du weitere Fragen hast, kannst Du Dich sich gerne jederzeit an uns wenden. Wir beantworten alle Fragen sehr gerne.

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch keine Nachteile haben.

Ich möchte an der Studie teilnehmen.

Name des Teilnehmers in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift Teilnehmer

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und mich davon überzeugt, dass der Teilnehmer die Information über die Studie verstanden hat, keine weiteren Fragen hat und die Teilnahme nicht ablehnt.

Name des Prüfarztes in Druckbuchstaben

Ort, Datum

Unterschrift des Prüfarztes

8. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle geht mein Dank an Herrn Prof. Dr. Weil und PD Dr. Kozlik-Feldmann, für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, dieses an der Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) zu erarbeiten.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. Ann-Kathrin Holle und Frau Dr. Clivia Schnegg meinen herzlichsten Dank für die vollkommene und stets zugewandte Betreuung aussprechen. Ohne ihre Kompetenz sowie ihre unermüdliche Geduld und Ausdauer bei Korrekturen und fachlichen Anregungen, würde meine Dissertation nicht in dieser Form vorliegen.

Sabine Gerth und Caroline Rothemeier möchte ich für ihre Unterstützung und Arbeit im Labor danken. Ihre fachliche Kompetenz und ihre Sorgfalt hat viel zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jonas Harder

Nationalität: Deutsch

Geburtsort und -datum:

Email:

Telefon:

Akademischer Werdegang

1998-2007 Heinrich-Heine-Gymnasium
Abitur Juni 2007, Gesamtnote: 1,2

2008 Beginn mit dem Humanmedizin Studium

2010 Erstes Staatsexamen, Gesamtnote: 2,0

PJ- Tertiale

19/05 – 07/09/2014 Katholisches Marienkrankenhaus, Hamburg, Chirurgie

08/09 – 28/12/2014 Kinderkrankenhaus Altona, Hamburg, Pädiatrie

29/12 – 19/04/2015 Albertinen Krankenhaus, Hamburg, Innere Medizin

Auslandsaufenthalte und Engagement

1993-1996 Auslandsaufenthalt im ländlichen, tropischen Süden Kameruns im Rahmen eines Entwicklungshelfervertrages der Eltern

2004-2005 Aufenthalt in einer Gastfamilie in Nova Scotia, Kanada

2007-2008 Freiwilligendienst im Waisenhaus in Caracas, Venezuela

Auszeichnungen und Qualifikationen

2009 Endgültige Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes

C-Trainer im Tennissport und B-Trainer Skialpin

Sprachkenntnisse Englisch: Sprachniveau B2/C1
Französisch: Sprachniveau B1
Spanisch: Sprachniveau B1

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: