

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum, Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

Privatdozent Dr. med. Rainer Gerhard Kozlik-Feldmann

Auswirkung von Herzkatheteruntersuchungen auf etablierte und neue Biomarker und Evaluation neuer Biomarker bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Dissertation

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

vorgelegt von:

Anja Gallinger
aus Hamburg

Hamburg 2017

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: *16.6.2017*

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: *Prof. Dr. Jochen Weil*

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: *Prof. Dr. Dominique Singer*

~~Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:~~

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<i>Arbeitshypothesen und Fragestellungen der Arbeit</i>	5
1. Einleitung	6
1.1 Angeborene Herzfehler.....	6
1.1.1 Vitien mit Linksherzobstruktion	8
1.1.2 Vitien mit Rechtsherzobstruktion	9
1.1.3 Vitien mit univentrikulärer Zirkulation	10
1.1.4 Shuntvitien.....	11
1.1.5 Nicht klassifizierbare Vitien	13
1.2 Herzkatheteruntersuchungen.....	14
1.3 Biomarker	15
1.3.1 Midregional – pro Atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP)	15
1.3.2 Midregional – pro Adrenomedullin (MR-proADM)	17
1.3.3 Copeptin	17
1.3.4 N-Terminales – pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP).....	18
1.3.5 High Sensitive Troponin T (hsTnT)	19
1.3.6 High Sensitive Troponin I (hsTnI)	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Studienprotokoll und an der Durchführung beteiligte Personen.....	21
2.3 Analysierte Daten	22
2.3.1 Allgemeine Daten	22
2.3.2 Laktat.....	22
2.3.3 Häodynamische Daten.....	23
2.3.4 Biomarker	25
2.3.4.1 MR-proANP	25
2.3.4.2 MR-proADM.....	26
2.3.4.3 Copeptin	27
2.3.4.4 NT-proBNP	27
2.3.4.5 hsTnT	28
2.3.4.6 hsTnI.....	28
2.4 Statistik	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Patientenkollektiv und epidemiologische Daten	30
3.2 Kardiale Diagnosen	32
3.3 Herzkatheteruntersuchungsart.....	33
3.4 Hämoglobinkonzentration	35
3.5 Laktat.....	35
3.6 Häodynamische Daten.....	36
3.7 Prozedurdauer	36
3.8 Outcome	36
3.9 Abgenommene Blutproben	37
3.10 Biomarker	37
3.10.1 MR-proANP	37
3.10.2 MR-proADM.....	38
3.10.3 Copeptin	39

3.10.4	NT-proBNP	40
3.10.5	hsTnT	41
3.10.7	hsTnl.....	42
3.11	Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen	43
3.11.1	Vergleich der zu Beginn und am Ende der Herzkatheter- untersuchung abgenommenen Blutproben	43
3.11.2	Vergleich der arteriellen und venösen Blutproben	45
3.11.3	Gruppenvergleiche	47
3.12	Abhängigkeitsanalysen	48
3.12.1	Einflussfaktoren auf die Biomarker zu Beginn der Herzkatheter- untersuchung	48
3.12.2	Einflussfaktoren auf die Veränderung der Biomarkerspiegel zwischen den Werten von Beginn und Ende der Herzkatheteruntersuchung.....	50
4.	Diskussion.....	52
4.1	Vergleich der Blutproben vor und nach Interventionen	52
4.1.1	hsTnT und hsTnl.....	52
4.1.2	Copeptin	52
4.1.3	NT-proBNP	53
4.1.4	MR-proANP und MR-proADM.....	53
4.1.5	Überprüfung von Einflussfaktoren auf die Veränderung der Biomarkerspiegel zwischen erster und zweiter Blutentnahme	54
4.2	Vergleich der arteriellen und venösen Blutproben	55
4.3	Einflussfaktoren auf die Biomarkerspiegel zu Beginn der Prozedur	56
4.3.1	Größe und Alter	56
4.3.2	Hämodynamische Daten.....	60
4.3.3	Weitere getestete Einflussfaktoren	62
4.4	Vergleich von hsTnT und hsTnl.....	65
4.5	Copeptin als Stressmarker.....	66
4.6	Vergleichende Betrachtung des NT-proBNP mit den Troponinen.....	68
4.7	Vergleichende Betrachtung des NT-proBNP mit MR-proANP und MR-proADM.....	68
4.8	Vorhersagekraft der Biomarker bezüglich des Outcomes.....	70
4.9	Limitationen	72
5.	Zusammenfassung	73
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	75
7.	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	76
8.	Literaturverzeichnis.....	81
9.	Anhang	88
9.1	Patientenübersichtsliste	88
10.	Danksagung	97
11.	Lebenslauf.....	98
12.	Eidesstattliche Erklärung.....	99

Arbeitshypothesen und Fragestellungen der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung folgender Hypothesen:

1. Die Durchführung einer Intervention hat direkte Auswirkung auf die Biomarkerspiegel.
2. Die Biomarkerspiegel unterscheiden sich nicht in arteriellen und venösen Blutproben.
3. Parameter wie Größe, Alter, Gewicht, Geschlecht, Herzminutenvolumen, Hämoglobinkonzentration und Laktatspiegel des Kindes haben einen Einfluss auf die Biomarkerspiegel.
4. High sensitive Troponin I ist dem high sensitive Troponin T überlegen in der Detektion von Schädigungen am Herzen, die durch die Herzkatheteruntersuchung ausgelöst wurden.
5. Die Herzkatheteruntersuchung ist eine Stresssituation für das Kind, sodass der Copeptinspiegel steigt, was mit zunehmender Prozedurlänge verstärkt wird.
6. MR-proANP und MR-proADM sind gleichwertig mit NT-proBNP in der Detektion von Belastungssituationen des Herzens.
7. Die untersuchten Biomarker können das drei Monate nach der Herzkatheteruntersuchung erhobene Outcome vorhersagen.

Anhand der Bestätigung oder Ablehnung der einzelnen Hypothesen soll ein Gesamteindruck gewonnen werden, welche Aspekte bei der Auswertung von Biomarkern vor und nach Herzkatheteruntersuchungen beachtet werden müssen. Besonderes Augenmerk gilt dabei dem hier vorliegenden speziellen Patientenkollektiv von pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Aktuell liegen für diese keine gesonderten Normwerte der untersuchten Biomarker vor. Deswegen wurden bei der Auswahl der zu analysierenden Einflussfaktoren insbesondere solche berücksichtigt, in denen sich das pädiatrische Patientenkollektiv von dem gut untersuchten Patientenkollektiv der Erwachsenen unterscheidet. Zudem soll überprüft werden, inwiefern neuere Biomarker mit etablierten Biomarkern in ihren diagnostischen und prognostischen Aussagen übereinstimmen. Ein weiterer Schwerpunkt soll auf der Analyse der Auswirkungen von interventionellen Herzkatheteruntersuchungen auf die Biomarker liegen. Dafür sollen die Biomarker sowohl einzeln auf ihren etablierten Feldern, als auch in Kombination betrachtet werden, um zu überprüfen, ob eine Abwägung des Erfolges einer Intervention gegen die mit ihr verbundenen Risiken durch Schädigungen des Herzens anhand der Biomarker möglich ist.

1. Einleitung

Im folgenden Abschnitt erfolgt ein Einblick in den Fachbereich Kinderkardiologie, dem die Patienten dieser Studie angehören. Hierfür wird die Bedeutung von angeborenen Herzfehlern erläutert, sowie die wichtigsten Diagnosen und Therapien vorgestellt. Zudem erfolgt eine Einführung in die Thematik der Herzkatheteruntersuchungen. Des Weiteren werden die zu analysierenden Biomarker vorgestellt.

1.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler ist ein Überbegriff für eine ganze Reihe von Fehlbildungen des Herzens bei Neugeborenen. Allgemein liegt die Prävalenz für angeborene Herzfehler bei 10 bis 12 auf 1000 Lebendgeborene [Gortner et al. 2012]. Damit stellen die angeborenen Herzfehler die größte Gruppe angeborener Fehlbildungen dar [Schwedler et al. 2011]. Ursachen können unter anderem teratogene Substanzen während der vulnerablen Phase in der dritten bis achten Schwangerschaftswoche sein. Außerdem kommen angeborene Herzfehler häufig in Folge von genetischen Anomalien, wie zum Beispiel der Trisomie 21, 13 und 18 oder dem Turner-Syndrom vor [Gortner et al. 2012]. Die Wiederholungswahrscheinlichkeit, wenn ein Elternteil einen angeborenen Herzfehler hat, liegt bei 10 – 15%, bei einem Geschwisterkind bei 1 – 3% [Gortner et al. 2012].

Ungefähr 40% der Fälle werden bereits vor der Geburt diagnostiziert [Illing und Claßen 2014]. Laut der PAN Studie (PAN: Prävalenz angeborener Herzfehler), die die Häufigkeit angeborener Herzfehler zwischen 2006 und 2007 in Deutschland untersuchte, variierte die Häufigkeit der pränatalen Diagnosestellungen dabei deutlich unter den verschiedenen Herzfehlern (Abb. 1) [Lindinger et al. 2010]. Postnatal werden laut der Studie fast alle Herzfehler (82,1%) innerhalb der ersten drei Lebensmonate erkannt (Abb. 2). Wobei insbesondere die hämodynamisch relevanten Defekte früher erkannt werden als die milden [Lindinger et al. 2010].

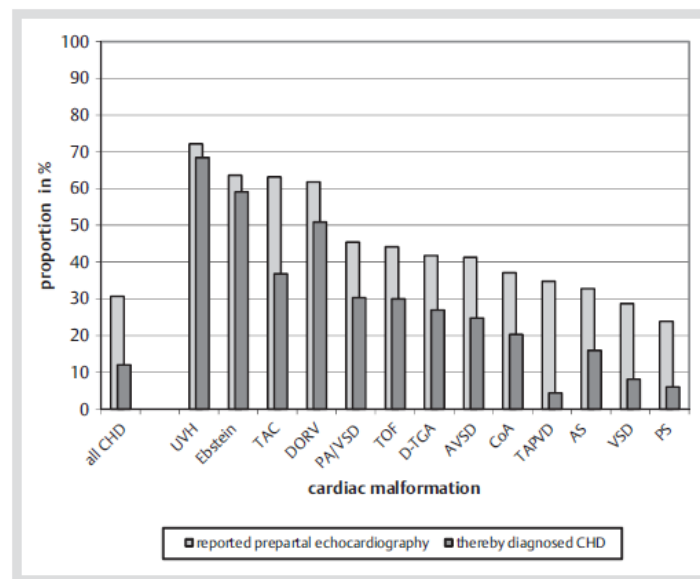


Abb. 1 Pränatale Diagnosestellungen. Häufigkeiten der pränatalen Diagnosestellung bei verschiedenen angeborenen Herzfehlern in der PAN-Studie. Verwendete Abkürzungen: siehe Bildunterschrift von Abbildung 2. [aus Lindinger et al. 2010, Seite 325]

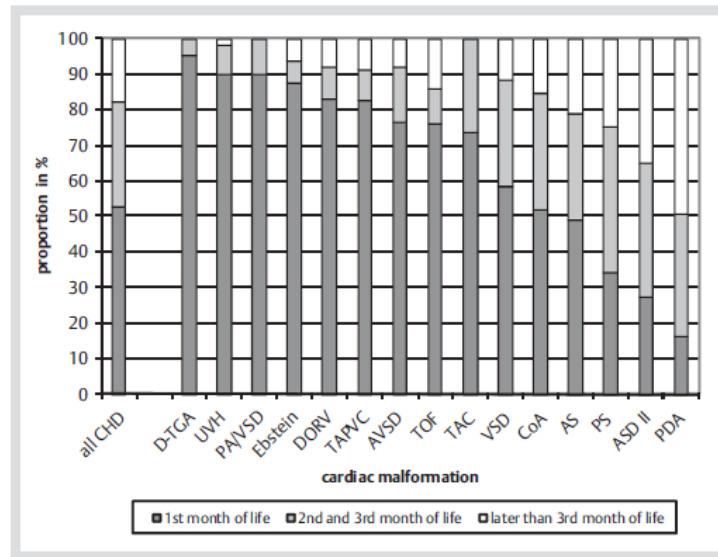


Abb. 2 Postnatale Diagnosestellung. Häufigkeiten des Zeitpunktes der postnatalen Diagnosestellung der verschiedenen Herzfehler in der PAN-Studie.

Verwendete Abkürzungen: D-TGA: Transposition der großen Arterien, UVH: Univentrikuläres Herz, PA / VSD: Pulmonalarterienatresie mit Ventrikelseptumdefekt, DORV: Double Outlet Right Ventricle, TAPVC: Totale Pulmonalvenenfehlmündung, AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt, TOF: Fallot-Tetralogie, TAC: Truncus arteriosus comunis, VSD: Ventrikelseptumdefekt, CoA: Coarctatio aortae, AS: Aortenklappenstenose, PS: Pulmonalklappenstenose, ASD: Vorhofseptumdefekt, PDA: Persistierender Ductus arteriosus Botalli. [aus Lindinger et al. 2010, Seite 325]

Da der Begriff angeborene Herzfehler viele verschiedene Krankheitsbilder umfasst, macht es Sinn, die verschiedenen Erkrankungen zu gruppieren. Eine übliche Unterteilung wird dabei zwischen zyanotischen und azyanotischen Herzfehlern vorgenommen. Zyanotischen Herzfehlern liegt eine geringere Oxygenierung des Blutes zugrunde. Diese ist Folge eines Rechts-Links-Shunts, welcher dazu führt, dass wenig oxygeniertes Blut dem Systemkreislauf anstatt der Lunge beigemischt wird. Zu den häufigsten zyanotischen Herzfehlern gehören die Fallot-Tetralogie, die Pulmonalatresie, die Transposition der großen Arterien, der Double Outlet Right Ventricle, die Trikuspidalatresie, das hypoplastische Linksherzsyndrom, die totale Lungenvenenfehlmündung und der Truncus arteriosus comunis [Haas und Kleideiter 2011]. Auch bei Ventrikel- und Vorhofseptumdefekten sowie dem persistierenden Ductus arteriosus Botalli kann es unbehandelt aufgrund einer Eisenmenger-Reaktion zu einer Zyanose kommen. Dabei kommt es zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks und damit des Drucks im rechten Herzen. Übersteigt dieser den Druck im linken Herzen kommt es zu einer Umkehr der Shuntrichtung vom Links-Rechts-Shunt zum Rechts-Links-Shunt [Gortner et al. 2012]. Primär, also vor Eintreten einer Eisenmenger-Reaktion, werden diese Defekte den azyanotischen Herzfehlern zugeordnet. In diese Gruppe fallen alle Fehlbildungen, die nicht mit einer Zyanose einhergehen. Zyanotische Herzfehler kommen insgesamt deutlich seltener vor als azyanotische (Abb. 3).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine weiter differenzierte Einteilung gewählt. Diese wird im Kapitel Material und Methoden erläutert. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird ausschließlich die von uns gewählte Einteilung verwendet.

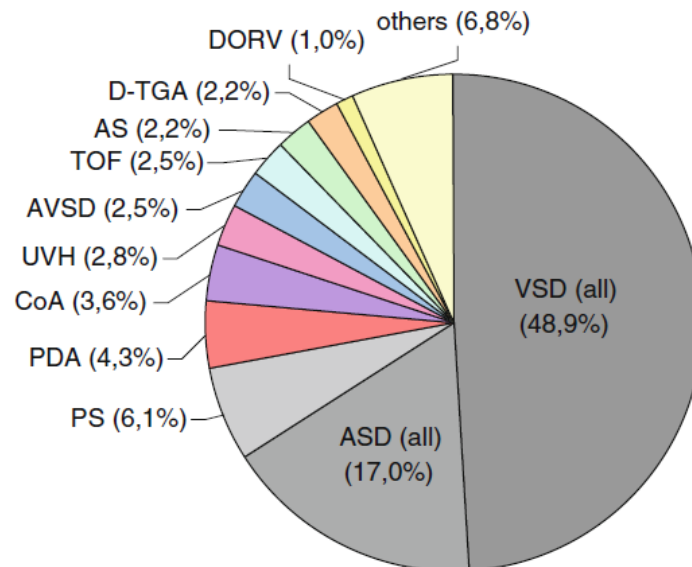


Abb. 3 Tortendiagramm. Verteilung der angeborenen Herzfehler laut der PAN Studie in Deutschland 2006-2007. Verwendete Abkürzungen: VSD: Ventrikelseptumdefekt, ASD: Vorhofseptumdefekt, PS: Pulmonalklappenstenose, PDA: Persistierender Ductus arteriosus Botalli, CoA: Coarctatio aortae, UVH: Univentrikuläres Herz, AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt, TOF: Fallot-Tetralogie, AS: Aortenklappenstenose, D-TGA: Transposition der großen Arterien, DORV: Double Outlet Right Ventricle. [aus Schwedler et al. 2011, Seite 1114]

1.1.1 Vitien mit Linksherzobstruktion

Vitien, die zu einer Obstruktion des linken Herzens führen, können an unterschiedlichen Stellen in der Ausflussbahn lokalisiert sein. In allen Fällen kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, wodurch dieser dilatiert und in einer Herzinsuffizienz münden kann.

Es kann die Aortenklappe (Aortenklappenstenose; AS) oder die Aorta (Coarctatio aortae; CoA und Aortenbogenstenose; ABS) betroffen sein. Bei der AS (Abb. 4a) können verschiedene Fehlbildungen der Klappe wie zum Beispiel bikuspidale Segel oder eine hypoplastische Ringstruktur ursächlich sein. Der Stenosierungsgrad kann variieren und damit auch die Notwendigkeit einer zeitnahen Behandlung. Die Therapie kann interventionell mittels Ballondilatation im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung erfolgen. Bei höhergradigen Stenosen oder bei einer Aortenklappeninsuffizienz in Folge einer Ballondilatation ist eine operative Klappenrekonstruktion oder ein Klappenersatz die Therapie der Wahl [Gortner et al. 2012]. Bei der Coarctatio aortae (CoA), auch Aortenisthmusstenose genannt, kann die Stenose vor (präduktal) oder hinter (postduktal) dem Ductus arteriosus Botalli liegen (Abb. 4b). Dabei zeigt die präduktale Form schon bei Neugeborenen nach Ductusverschluss eine klinische Relevanz, während die postduktale Form meist erst im Erwachsenenalter klinisch auffällig wird. Die Therapie der präduktalen Form besteht daher in einer medikamentösen Eröffnung des Ductus arteriosus Botalli mit Prostaglandin E1, um eine ausreichende Blutzirkulation im Körperkreislauf aufrecht zu erhalten. Eine zügige Operation mit Erweiterung der Stenose, zum Beispiel mit Patchplastik, sollte angestrebt werden. Bei der postduktalen Form sollte frühzeitig elektiv entweder interventionell mittels Ballondilatation und Stentimplantation oder operativ die Stenose behoben werden, um eine Dilatation des linken Ventrikels zu

vermeiden [Gortner et al. 2012]. Für die Aortenbogenstenose gilt das Gleiche in Bezug auf die Therapie wie für die präduktale CoA.

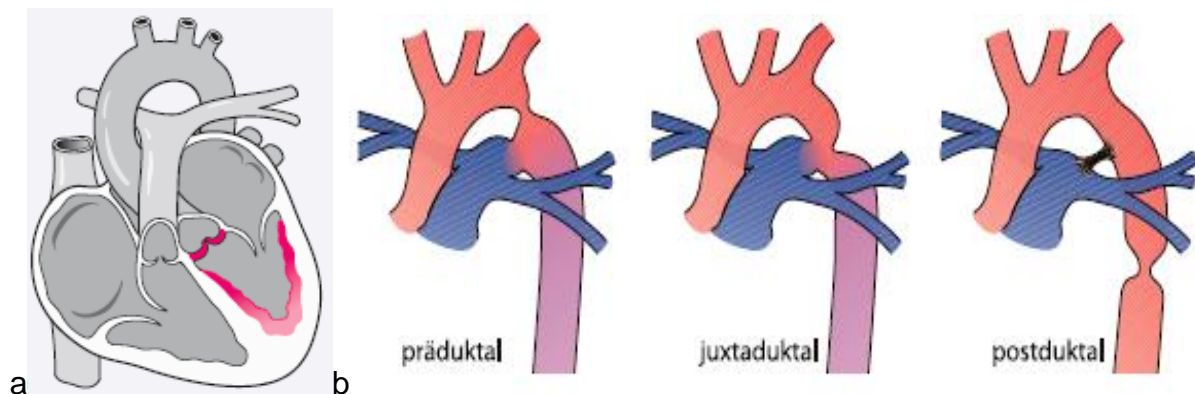


Abb. 4 Linksobstruktionen. Bild a: Valvuläre Aortenstenose. Bild b: Coarctatio aortae. Einteilung anhand des Ortes der Stenose. [Bild a aus Gortner et al. 2012, S. 349, Bild b aus Kröner und Korletzko 2010, S. 221]

1.1.2 Vitien mit Rechtsherzobstruktion

Eine Rechtsherzobstruktion ergibt sich aus einer Ausflussbehinderung des Blutes aus dem rechten Herzen mit dadurch einhergehender Druckbelastung des rechten Herzens. Die Ausflussbehinderung befindet sich auf Höhe der Pulmonalklappe (Pulmonalklappenstenose; PS und Pulmonalatresie; PA) oder innerhalb der Pulmonalarterien (Pulmonalarterienstenose; PAS). Die Therapie der Pulmonalklappenstenose kann interventionell mittels Ballondilatation in der Herzkatheteruntersuchung oder operativ mittels Klappenrekonstruktion erfolgen. Ebenso kann die Pulmonalarterienstenose interventionell mittels Ballon dilatiert werden. Zudem ist es möglich Stents zu implantieren. Operativ wird die Stenose zum Beispiel mittels Patch-Plastiken behoben. Bei der Pulmonalatresie (Abb. 5a und b) ist die Pulmonalklappe nicht angelegt. Dadurch hat der rechte Ventrikel keinen Auslass. Kommt es nach der Geburt zum Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, kann keine Lungenperfusion mehr stattfinden. Daher muss sofort nach der Geburt mit einer Infusion von Prostaglandin E1 begonnen werden, um den Ductus arteriosus Botalli offen zu halten. Notfallmäßig muss operativ ein Shunt zwischen Körper- und Lungenkreislauf angelegt werden. Die endgültige Therapie kann in anatomisch günstigen Fällen interventionell durch Perforation der Pulmonalklappe gelingen. Meist ist jedoch eine Korrekturoperation mit Klappenersatz nötig [Kröner und Korletzko 2010]. Die Fallot-Tetralogie (Abb. 5c) ist ein komplexes Krankheitsbild, das sich aus der Kombination der folgenden vier Fehlbildungen ergibt: Pulmonalstenose, hypertrophierter rechter Ventrikel, subaortalem Ventrikelseptumdefekt und einer über dem Ventrikelseptumdefekt reitenden Aorta. Bei der Fallot-Tetralogie führt die Rechtsobstruktion über den Ventrikelseptumdefekt zu einem Rechts-Links-Shunt mit Zyanose. Bereits im ersten Lebensjahr wird eine Korrekturoperation mit Verschluss des Ventrikelseptumdefekts und Erweiterung der Pulmonalstenose durchgeführt [Gortner et al. 2012].

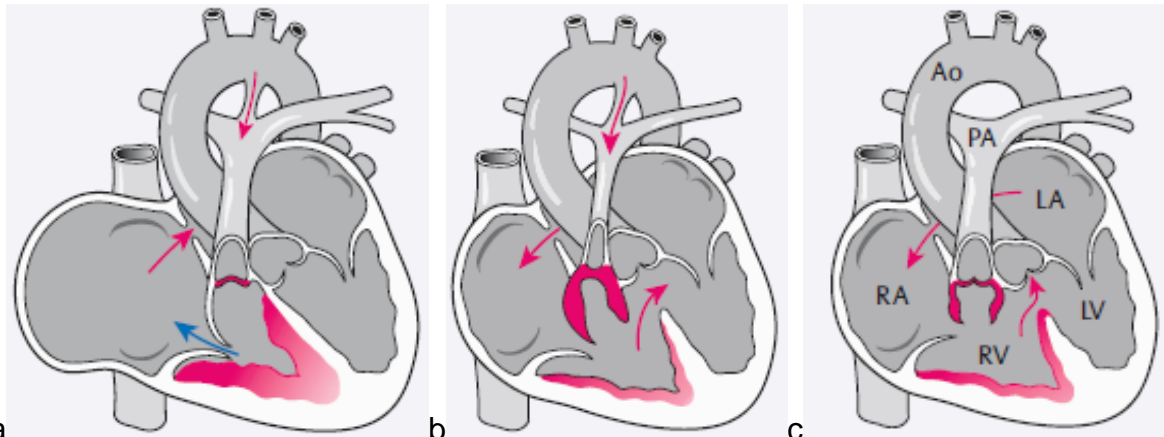


Abb. 5 Rechtsostruktionen. Bild a: Pulmonalatresie. Blutfluss in die Lungenarterien nur über den persistierenden Ductus arteriosus Botalli oder ein persistierendes Foramen ovale möglich. Bild b: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und Blutfluss über diesen. Bild c: Anatomie der Fallot-Tetralogie. [aus Gortner et al. 2012, Bild a S. 347, Bild b S. 346, Bild c S. 343]

1.1.3 Vitien mit univentrikulärer Zirkulation

Zu den Vitien mit univentrikulärer Zirkulation gehören komplexe Fehlbildungen. Es handelt sich um schwerwiegende Erkrankungen, bei denen ein Neugeborenes ohne rasche interventionelle oder operative Maßnahmen meist nicht überlebensfähig ist. Aber auch groß ausgeprägte Defekte wie Ventrikelseptum und kombinierte Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte mit Fehlaufhängung einer AV-Klappe können hämodynamisch einer univentrikulären Zirkulation entsprechen. Diese komplexen Fehlbildungen werden im Kapitel Shuntvitien besprochen.

Eine Fehlbildung die zu einer univentrikulären Zirkulation führt, ist die Hypoplasie eines Ventrikels. Dazu gehören das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), sowie das hypoplastische Rechtsherzsyndrom (HRHS) und teilweise der Double Outlet Right Ventricle (DORV) (Abb. 6). Beim HLHS sind der linke Ventrikel sowie die Aorta hypoplastisch. Der Blutstrom in den Körperkreislauf wird über den Ductus arteriosus Botalli aus dem rechten Ventrikel sichergestellt. Verschließt sich dieser nach der Geburt, ist das Kind nicht mehr überlebensfähig. Daher muss bereits im Neugeborenenalter die erste Operation erfolgen. In der sogenannten Norwood-I-Operation wird die Pulmonalarterie mit der Aorta anastomosiert und ein aortopulmonaler Shunt (modifizierter Blalock-Taussig-Shunt) angelegt. Dabei fungiert der rechte Ventrikel als Systemventrikel (Abb. 7a). In der zweiten Operation (obere kavopulmonale Anastomose, Hemi-Fontan-Operation oder Glenn-Operation) wird die Vena cava superior (Abb. 7b) und in der dritten Operation (totale kavopulmonale Anastomose oder Fontan-Operation) die Vena cava inferior an das Pulmonalgefäßsystem angeschlossen (Abb. 7c) [Gortner et al. 2012]. Beim DORV entspringen die Pulmonalarterien und auch die Aorta aus dem rechten Ventrikel. Zusätzlich tritt hierbei auch ein Ventrikelseptumdefekt auf. Die Hämodynamik variiert hier deutlich je nach Ausprägung des Herzfehlers und kann bis zu einer hämodynamisch univentrikulären Zirkulation führen. Die Therapie richtet sich nach Ausprägung und Anatomie des Defektes [Haas und Kleideiter 2011]. Das HRHS ist eine Gruppe von Defekten. Hierzu gehören die Pulmonalatresie, die bereits im vorherigen Kapitel zusammen mit der Pulmonalstenose erläutert wurde und die Trikuspidalatresie. Bei der Trikuspidalatresie ist der Blutfluss vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel durch die fehlende Durchlässigkeit der Trikuspidalklappe

unterbrochen. Ebenso wie bei der Pulmonalatresie erfolgt die Lungenperfusion nur über den Ductus arteriosus Botalli oder falls vorhanden einem Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt. Diese müssen folglich bis zur Korrekturoperation offen gehalten werden. Die Korrekturoperationen entsprechen denen des HLHS [Haas und Kleideiter 2011].

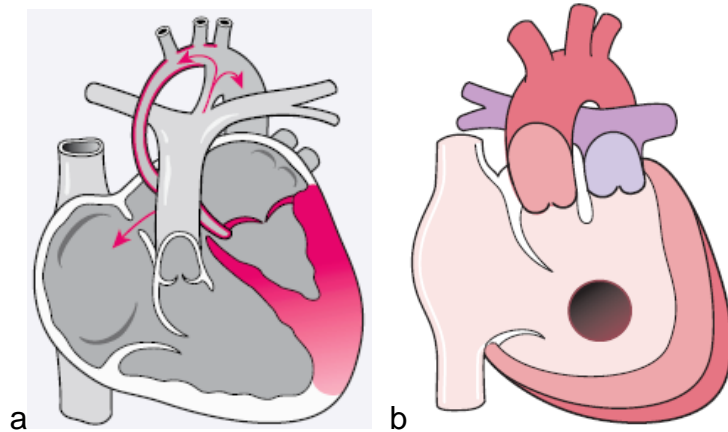


Abb. 6 Univentrikuläre Zirkulation. Bild a: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. Der Körperkreislauf wird über den persistierenden Ductus arteriosus versorgt. Bild b: Double Outlet Right Ventrikel mit Ventrikelseptumdefekt. Sowohl die Aorta als auch die Pulmonalarterie entspringen dem rechten Ventrikel. [Bild a aus Gortner et al. 2012, S. 353, Bild b aus Haas und Kleideiter 2011, S. 148]

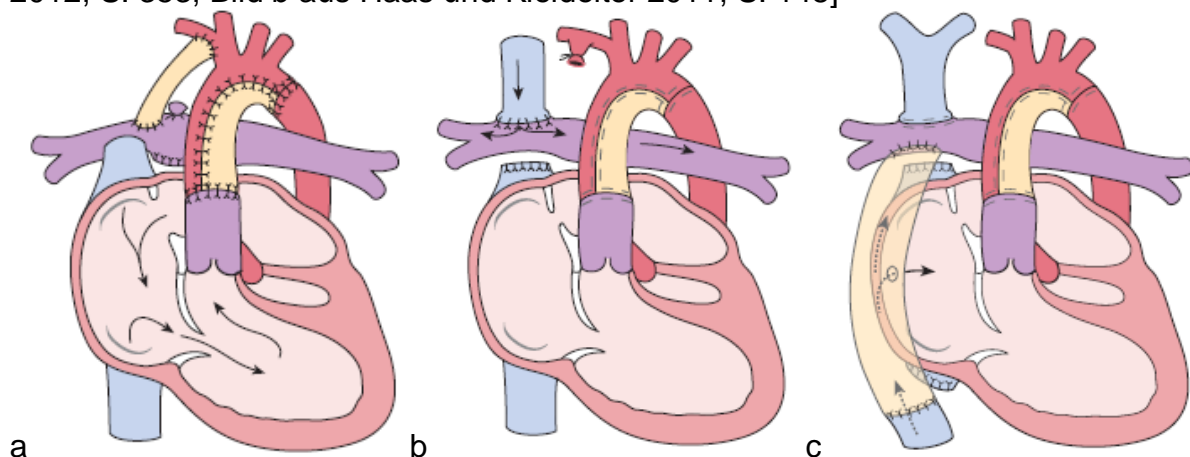


Abb. 7 Korrekturoperation. Bild a: Noorwood-I-Operation. Bild b: Obere kavopulmonale Anastomose. Bild c: Totale kavopulmonale Anastomose. [aus Haas und Kleideiter 2011, Bild a S. 193, Bild b und Bild c S. 194]

1.1.4 Shuntvitien

Bei den Shuntvitien handelt es sich um Defekte unterschiedlicher Art, durch die es zu einem Blutfluss zwischen Körper- und Lungenkreislauf kommt. Dabei kann generell ein Links-Rechts-Shunt, bei dem Blut aus dem Körperkreislauf in den Lungenkreislauf fließt, von einem Rechts-Links-Shunt mit einem Blutfluss vom Lungen- in den Körperkreislauf unterschieden werden. Meist kann der Links-Rechts-Shunt dem Rechts-Links-Shunt vorausgehen, ohne eine Veränderung des ursprünglichen Herzfehlers. Dies ergibt sich aufgrund des höheren Drucks im Körperkreislauf, sodass zu Beginn der Erkrankung ein Links-Rechts-Shunt vorliegt. Im Verlauf der Erkrankung kann sich ohne chirurgische Intervention eine pulmonale

Hypertonie entwickeln. Diese kann durch Schädigung der Arteriolen mit einer daraus folgenden weiteren Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf zusätzlich gesteigert werden. Übersteigt der Druck im Lungenkreislauf den des Körperkreislaufes, kommt es zu einer Shuntumkehr. Dies wird als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet [Kröner und Korletzko 2010, Illing und Claßen 2014]. Klinisch unterscheiden sich die beiden Shuntrichtungen durch das Auftreten einer Zyanose. Beim Links-Rechts-Shunt kommt es zur Beimischung des oxygenierten Blutes aus dem Körperkreislauf zum nicht-oxygeniertem Blut des Lungenkreislaufes. Das Mischblut passiert dann die Lunge. Daher kommt es nicht zu einer Zyanose. Beim Rechts-Links-Shunt wird nicht-oxygeniertes Blut aus dem Lungenkreislauf dem oxygeniertem Blut aus dem Körperkreislauf zugemengt. Dadurch kommt es durch den niedrigeren Sauerstoffgehalt im Körperkreislauf zur Zyanose [Illing und Claßen 2014].

Zu den häufigsten Shuntvitien gehören die Defekte der Vorhof- und Ventrikelscheidewand (ASD und VSD) (Abb. 8a und b). Über diese kommt es zu einer Blutvermischung bereits direkt im Herzen. Beide entstehen durch Anlage- und Entwicklungsfehler des Herzens. Ein VSD lag laut der PAN Studie 2006 in Deutschland bei 48,9% aller Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern vor und ist damit der häufigste angeborene Herzfehler. Der ASD lag mit 17% an zweiter Stelle (Abb. 3) [Lindinger et al. 2010]. Beide Defekte können je nach Größe interventionell mittels Occluder-System in der Herzkatheteruntersuchung oder operativ mittels Patch-Plastik beziehungsweise direkt verschlossen werden. Eine Kombination aus ASD und VSD wird AVSD genannt (Abb. 8c). Dabei sind die AV-Klappen ebenfalls missgebildet. Der AVSD wird operativ therapiert, da hier meist eine größere Patchplastik, sowie eine Rekonstruktion der AV-Klappen nötig ist [Gortner et al. 2012]. Dem klinischen Bild eines ASD entspricht das persistierende Foramen ovale (PFO). Dieses kann meist interventionell verschlossen werden. Ein weiterer häufiger Defekt ist der persistierende Ductus arteriosus Botalli (PDA) (Abb. 8d). Normalerweise verschließt sich der Ductus arteriosus Botalli in den ersten Tagen nach der Geburt im Rahmen der Umstellung des fetalen Kreislaufes. Bei reifen Neugeborenen ist der Defekt daher relativ selten (4%) [Gortner et al. 2012]. Deutlich häufiger kommt er bei unreifen Frühgeborenen vor [Gortner et al. 2012]. In einzelnen Fällen wird im Rahmen eines weiteren komplexen Herzfehlers der PDA künstlich durch Medikamente erhalten, um einen notwendigen Shuntfluss zu generieren. Ein Verschluss kann entweder medikamentös mit Prostaglandin-Synthesehemmern oder interventionell mittels Occluder-Systemen erfolgen. Auch ein operativer Verschluss ist möglich [Gortner et al. 2012]. Selten können auch fehlerhafte Abgänge von Koronararterien zu hämodynamisch relevanten Shuntflüssen führen. Ebenfalls können Fisteln zwischen Gefäßen, sowie Fisteln zwischen Gefäßen und den Ventrikeln oder Atrien dies verursachen.

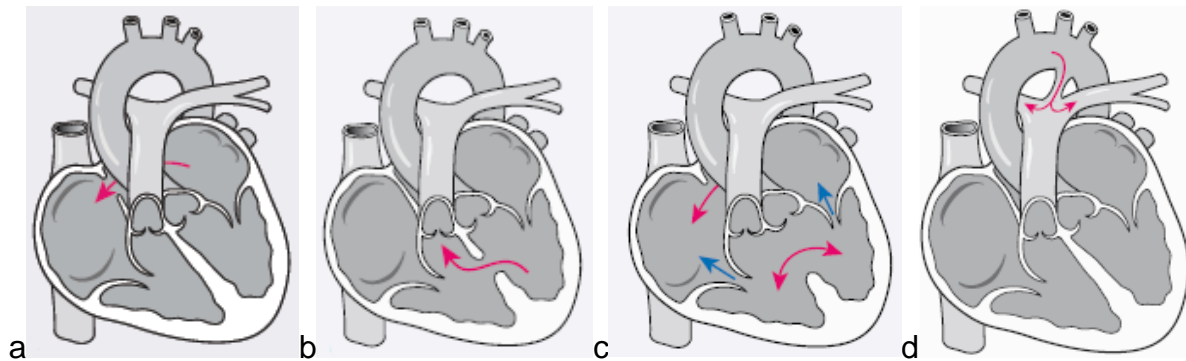
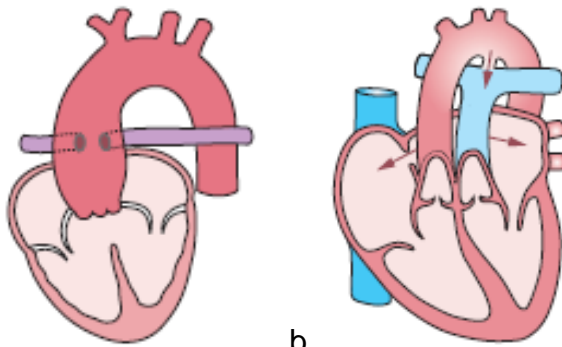


Abb. 8 Shuntvitien. Bild a: Vorhofseptumdefekt, Bild b: Ventrikelseptumdefekt, Bild c: Atrioventrikulärer Defekt, Bild d: Persistierender Ductus arteriosus Botalli. Die Pfeile verdeutlichen die Shuntflüsse. [aus Gortner et al. 2012, Bild a S. 337, Bild b S. 340, Bild c S. 341, Bild d S. 335]

1.1.5 Nicht klassifizierbare Vitien

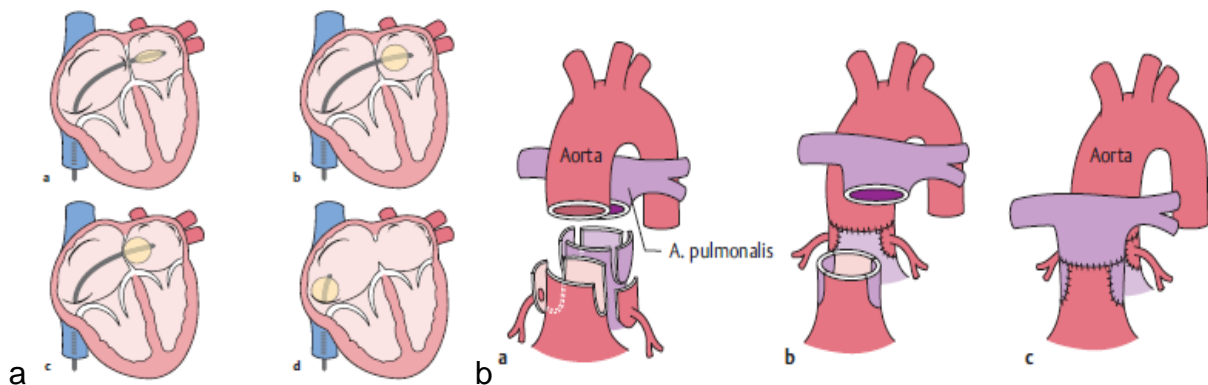
Viele schwerwiegende oder kombinierte Fehlbildungen führen zu einem Mischbild und lassen sich daher nicht einfach in die oben genannten Kategorien einteilen. Darunter fallen zum Beispiel die Transposition der großen Arterien (TGA) und der Truncus arteriosus comunis (TAC). Bei der TGA handelt es sich um eine Fehlbildung, bei der die Aorta dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterien dem linken Ventrikel entspringen (Abb. 9b). Dies führt zu einer Trennung von Körper- und Lungenkreislauf. Nach Verschluss des Ductus arteriosus Botalli ist bei dieser Fehlbildung ein Überleben nur durch Kombination mit anderen Shuntvitien möglich. Daher wird sofort mit Prostaglandin E1 der Ductus arteriosus Botalli offengehalten. Zusätzlich kann interventionell ein ASD geschaffen werden. Dafür wird ein Ballonkatheter mit nicht aufgeblasenem Ballon über das Foramen ovale vom rechten in den linken Vorhof vorgeschoben. Der Ballon wird aufgeblasen und ruckartig zurückgezogen, sodass ein Loch in das Vorhofseptum gerissen wird (Rashkind Prozedur) (Abb. 10a). Eine Korrekturoperation ist zügig anzustreben. Methode der Wahl ist die arterielle Switch-Operation, bei der die Aorta und Pulmonalarterien sowie die Koronararterien getauscht werden (Abb. 10b). Damit können normale anatomische Verhältnisse erreicht werden [Gortner et al. 2012]. Beim TAC existiert nur ein großes arterielles Gefäß, das aus beiden Ventrikeln entspringt und über einem Ventrikelseptumdefekt reitet (Abb. 9a). Dadurch kommt es zu Durchmischungen des Blutes und damit zu einer Zyanose. Zudem ist die Lungendurchblutung oft erhöht, was bereits nach wenigen Lebenstagen zu einer Herzinsuffizienz, Trinkschwäche und Gedeihstörung führt. Daher muss frühzeitig eine Korrekturoperation angestrebt werden. Bei dieser wird der Ventrikelseptumdefekt verschlossen und eine Shuntverbindung zwischen dem rechtsventrikulärem Ausflusstrakt und den Pulmonalarterien angelegt [Gortner et al. 2012].



a

b

Abb. 9 Andere Vitien. Bild a: Truncus arteriosus communis. Bild b: Transposition der großen Arterien. [aus Haas und Kleideiter 2011, Bild a S. 155, Bild b S. 135]



a

b

b^a

b

c

Abb. 10 Korrekturen der Transposition der großen Arterien. Bild a: Rashkind-Prozedur mittels Herzkatheter. Bild b: Arterielle Switch-Operation. [aus Haas und Kleideiter 2011, S. 140]

1.2 Herzkatheteruntersuchungen

Herzkatheteruntersuchungen sind eine etablierte Methode in der Kardiologie und Kinderkardiologie. Dabei wird ein Katheter über die Vena cava oder über die Aorta zum Herzen vorgeschoben.

Bei Kindern werden meist die Leistengefäße als Zugang gewählt. Je nach Fragestellung wird entweder arteriell oder venös punktiert. Es können aber auch andere Zugangswege nötig werden, wenn eine Punktion über die Leiste nicht gelingt. Dafür können die Brachial- oder Axillargefäße, die Arteria carotis und die Venae jugularis und subclavia punktiert werden. Bei der Seldinger-Technik wird zu Beginn eine Schleuse ins Gefäß gelegt, über welche dann die eigentlichen Katheterdevices vorgeschoben werden können [Haas und Kleideiter 2011]. Die Größe der Schleuse richtet sich dabei nach den benötigten Kathetern sowie der Körpergröße des Kindes. Die Wahl des Katheters wiederum richtet sich nach der geplanten Untersuchung oder Intervention. Rein diagnostische Untersuchungen können von Interventionen abgegrenzt werden.

Diagnostische Untersuchungen dienen Fragestellungen nach Anomalien der Anatomie von Herz und Gefäßen, sowie exakten Messungen von Drücken und Widerständen. Mittels der gewonnenen Informationen kann eine genaue Beurteilung der Hämodynamik erfolgen. Dafür können Drücke durch Katheter mit Druckabnehmer an verschiedenen Stellen im Herzen oder den Gefäßen gemessen und Druckkurven erstellt werden. Außerdem kann durch Blutentnahmen an verschiedenen Stellen und anschließender Blutgasanalyse die Sauerstoffkonzentrationen gemessen werden. Je nach Fragestellung können so

verschiedene Parameter, wie zum Beispiel das Herzminutenvolumen, das Schlagvolumen oder die Widerstände der Gefäße des Kindes, berechnet werden. Mittels Kontrastmittelinjektionen können zusätzlich anatomische Verhältnisse und Blutflüsse dargestellt werden. Shuntflüsse können durch die Darstellung des Blutflusses sowie durch die Druckkurven in ihrer hämodynamischen Relevanz beurteilt werden. Häufig werden Herzkatheteruntersuchungen auch vor einer Operation eingesetzt, um für die Operationsplanung wichtige Details zu erhalten oder falls durch einen Herzschrittmacher eine MRT nicht möglich ist. [Haas und Kleideiter 2011] Außerdem können während einer Untersuchung Biopsien zur Sicherung von Diagnosen erfolgen.

Bei Interventionen wird durch Veränderungen an der Anatomie des Herzens oder der Gefäße eine Veränderung der Hämodynamik erreicht. Mittlerweile können immer mehr Erkrankungsbilder mittels Herzkatheterintervention therapiert werden, sodass die Zahl der Interventionen in den letzten Jahren zu und die Zahl der Operationen abgenommen hat [Haas und Kleideiter 2011]. Das Spektrum der Interventionen ist vielfältig. Es können Obstruktionen durch Stenosen an Klappen und Gefäßen durch einen Ballonkatheter aufgeweitet werden. Je nach Lokalisation können zusätzlich auch Stents implantiert werden. Dieses Verfahren wird auch eingesetzt, um Shuntflüsse aufrecht zu erhalten. Dafür werden bestehende Defekte wie ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, ein Vorhofseptumdefekt oder ein persistierendes Foramen ovale erweitert. Im Rashkind Manöver wird zum Beispiel ein Vorhofseptumdefekt oder persistierendes Foramen ovale mittels ruckartigem Zurückziehen des Ballonkatheters vergrößert. Soll ein Shuntfluss verschlossen werden, stehen verschiedene Occluder-Systeme für verschiedene Lokalisationen zur Verfügung. Dies kann zum Verschluss von Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten, persistierendem Ductus arteriosus Botalli sowie Kollateralgefäßen genutzt werden. Zudem können insbesondere bei älteren Patienten Aorten- und Pulmonalklappen mittels Katheterverfahren implantiert werden [Haas und Kleideiter 2011].

1.3 Biomarker

1.3.1 Midregional – pro Atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP)

Das Atriale Natriuretische Peptid (ANP) ist ein kardiales Peptidhormon aus der Gruppe der natriuretischen Peptide. In diese Gruppe gehören neben dem ANP auch das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und das C-type Natriuretic Peptide (CNP). Beim ProANP handelt es sich um den inaktiven Vorläufer für das aktive Hormon ANP. Das ProANP besteht aus 126 Aminosäuren. Es wird hauptsächlich in kardialen Myozyten des rechten Vorhofs gebildet, zu kleinen Teilen aber auch in den Myozyten der Ventrikel, in der Niere, Nebenniere und dem Gehirn. Gespeichert wird es in Granula in den kardialen Myozyten. Für die Entstehung von ANP läuft folgende Kaskade ab: Aus dem für ANP kodierenden Gen wird ein 151 Aminosäuren großes Protein transkribiert, das sogenannte PräProANP. Von diesem wird am N-terminalen Ende ein Signalpeptid mit 25 Aminosäuren abgespalten. Der verbleibende Rest wird dann ProANP genannt. Nun spaltet eine membranständige Serinprotease namens Corin das 28 Aminosäuren lange und biologisch aktive ANP vom C-Terminus ab. Dieses wird dabei aus dem Myozyten freigesetzt. Durch Ausbildung einer Disulfidbrücke entsteht eine Ringstruktur (Abb. 11) [Graf und Gürkov 2010, Hagemann 2014, Wirtz 2005]. Die Bezeichnung Midregional-proANP (MR-proANP) hat sich daher etabliert, da sich der standardmäßig für die Messung verwendete Immunkomplex an den midregionalen Teil des ProANPs bindet. Die Messung des MR-proANPs anstelle des

aktiven ANPs erfolgt aus dem Grund, dass das ANP mit 2 bis 5 Minuten eine sehr kurze Halbwertszeit hat. Das MR-proANP hingegen mit 40 bis 50 Minuten eine deutlich längere Halbwertszeit besitzt und daher besser gemessen werden kann [Graf und Gürkov 2010, Wirtz 2005, Hagemann 2014].

Die Produktion und Ausschüttung des ANP wird durch einen Dehnungsreiz im linken Vorhof stimuliert. Es dient als Kompensationsmechanismus des Herzens gegen eine erhöhte Volumenbelastung. Daher hat es diuretische und natriuretische Wirkungen. An den Gefäßen wirkt es vasodilatatorisch indem es an die A-Rezeptoren von membranständigen Guanylylcyclasen bindet. Dadurch kommt es intrazellulär zu einem Anstieg des cGMPs (zyklisches Guanosinmonophosphat), welches die Proteinkinase PRKG1 aktiviert. Diese phosphoryliert ATP abhängige Kalziumpumpen in der Zellmembran. Dadurch kommt es zum Kalziumausstrom aus der Zelle und damit zur Relaxation der glatten Muskulatur. An der Niere wirkt ANP, in dem es zum einen die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus und Sammelrohr vermindert, wodurch die Diurese gesteigert wird. Dadurch werden vermehrt Wasser und Natriumchlorid ausgeschieden, was zu einer Reduktion der Vorlast des Herzens führt. Außerdem wirkt es auch an den glomerulären Gefäßen vasodilatatorisch und erhöht damit die glomeruläre Filtrationsrate. Ebenso wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gehemmt. Auch die ADH-Ausschüttung (Antidiuretisches Hormon) aus der Hypophyse wird gehemmt [Hagemann 2014].

Der Normwert für ANP wird bei < 13,9 pmol/l angegeben. Aufgrund der längeren Halbwertszeit des MR-proANPs sind die Werte ungefähr um den Faktor 10 bis 50 größer als die Konzentration des ANPs. Thermo Fisher Scientific, der Hersteller des zur Messung des MR-proANPs verwendeten Tests, gibt für MR-proANP einen Normwert unter 85,2 pmol/l an [Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor 2011b]. Erhöhte Werte findet man wie oben erläutert bei einer Volumenbelastung des Herzens.

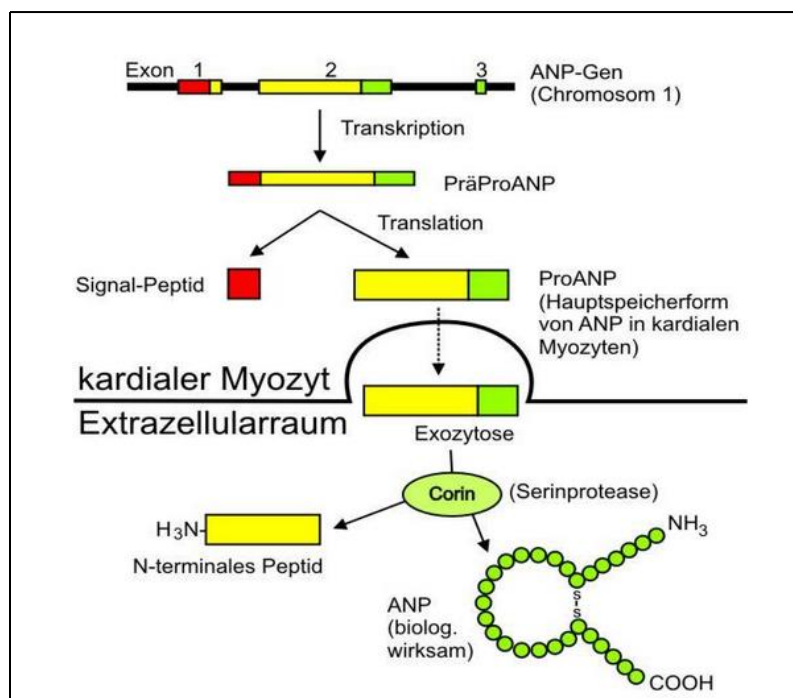


Abb. 11 Entstehung des ANPs. Die Abbildung zeigt die Entstehung und Freisetzung des ANPs im kardialen Myozyten. [aus Hagemann 2014; URL: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/33-ANP_Aktivierung%20und%20Freisetzung.htm (Stand 15.06.2014)]

1.3.2 Midregional – pro Adrenomedullin (MR-proADM)

Beim ProADM handelt es sich um das Prekursorprotein des Adrenomedullins. Dies ist ein Peptidamid, das auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit in die Gruppe der Calcitonin Familie sortiert wird [Fujisawa et al. 2004]. Es wurde 1993 zunächst aus dem Nebennierenmark isoliert, welches zur Namensgebung führte. Laut dem aktuellen Datenstand wird es allerdings in vielen verschiedenen Geweben gebildet, gehäuft aber im Nebennierenmark, der Niere, der Lunge und dem Herz, vor allem bei Insuffizienz [Hinson et al. 2000]. Kodiert ist das Adrenomedullin im Chromosom 11 und enthält vier Exons und drei Introns [NCBI Gendatenbank 2015]. Hierbei entsteht zunächst das 185 Aminosäuren lange Preproadrenomedullin. Durch posttranslationale Abspaltung des 21 Aminosäuren langen N-Terminalen Peptids entsteht das so genannte Proadrenomedullin Peptid (PAMP) und das 52 Aminosäuren lange Adrenomedullin [Fujisawa et al. 2004]. Durch eine Disulfidbrücke bildet es eine Ringstruktur. Dabei ähnelt Adrenomedullin in seiner Struktur dem Calcitonin, hat aber im Gegensatz zum Calcitonin eine lineare N-terminale Erweiterung um 15 Aminosäuren [Fallert-Müller et al. 1999]. Adrenomedullin ist ein sehr potenter Vasodilatator. Dafür bindet es an den Calcitonine Like Receptor (CLR), den Receptor Activating-Modyfying Protein 2 und 3 (RAMP2 und RAMP3) Rezeptor. Dies führt zu einer Erhöhung des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und des Stickstoffmonoxids (NO). Die Vasodilatation dient wahrscheinlich der Abschirmung der Zellen vor oxidativem Stress. Außerdem steigert es die Angiogenese und die Zellproliferation, welches einen negativen Einfluss bei Erkrankungen, wie zum Beispiel Leukämien, ergibt. Eine Erhöhung der Werte tritt bei kardiovaskulären Erkrankungen und Myokardinfarkten, Hypertonus, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und COPD auf [Hinson et al. 2000]. Als erhöhte Werte des MR-proADM gelten laut dem Hersteller des Test-Kits Thermo Fisher Scientific Konzentrationen über 0,55 nmol/l [Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor 2011c]. Abgebaut wird Adrenomedullin durch eine Aminopeptidase mit einer Clearance Rate von 274 ml/kg/min. Die Halbwertszeit beträgt 22 Minuten. Auch beim MR-proAdrenomedullin ergibt sich die Namensgebung aus der Affinität des zur Messung verwendeten Antikörpers für den midregionalen Bereich des Proadrenomedullins [Hinson et al. 2000].

1.3.3 Copeptin

Das 1972 entdeckte Copeptin wird auch CT-proAVP (C-terminales-pro Arginin Vasopressin) genannt [Späth et al. 2014]. Es ist ein Stresshormon, das zusammen mit ADH (Vasopressin) und Neurophysin II als Prohormon in den paraventriculären Neuronen des Hypothalamus, sowie im supraoptikalen Nukleus synthetisiert wird. Es ist ein 5 kDa schweres glykosyliertes Peptid aus 39 Aminosäuren. Copeptin, ADH und Neurophysin II werden durch schrittweise proteolytische Spaltung des ADH-prä-Prohormons in äquimolaren Mengen freigesetzt. Dabei ist Copeptin der C-terminale Teil (Abb. 12). Die exakte Wirkung des Copeptins im Blut ist noch nicht ausreichend geklärt. Wahrscheinlich ist es an der Faltung des ADHs beteiligt. Ausgeschüttet wird es auf Grund eines Triggerreizes in Form von osmotischen Reizen oder Stressreaktionen. Daher ist es erhöht bei körperlichen Stresssituationen, wie zum Beispiel systemisch bei einer Sepsis oder kardial bei Myokardinfarkten. Es wird aus EDTA oder Serum bestimmt und ist dort 7 Tage haltbar [Morgenthaler et al. 2008]. Dies ist ein entscheidender Vorteil gegenüber der ADH Messung, welches nur bei -20° im Plasma haltbar ist. Zudem ist Copeptin im Gegensatz zu ADH nicht an

Thrombozyten gebunden, wodurch die Messwerte weniger Schwankungen unterliegen. Da beide in äquimolaren Mengen sezerniert werden, kann Copeptin als Surrogatmarker für ADH benutzt werden. Copeptin wird daher standardmäßig in der Diagnostik des Polyurie-Polydipsie-Syndroms, dem SIADH, dem Diabetes insipidus und der Hyponatriämie eingesetzt [Derksen 2015]. Bei Männern sind die Werte etwas höher als bei Frauen. Der Referenzbereich liegt laut dem Hersteller Thermo Fisher Scientific bei 1 bis 12 pmol/l [Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor 2011a]. Genau wie ADH ist Copeptin allerdings von der Serum-Osmolalität abhängig. Je höher die Osmolalität, desto höher die Referenzwerte. Diese können bis zu 28,2 pmol/l betragen [Späth et al. 2014]. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Copeptin in Kombination mit Troponin eine frühe Diagnose von Myokardinfarkten ermöglicht, als Prädiktor der Herzinsuffizienz [Reichlin et al. 2009], sowie des Apoplex fungiert und der Risikostratifizierung von Pneumonien dient [Katan et al. 2009].

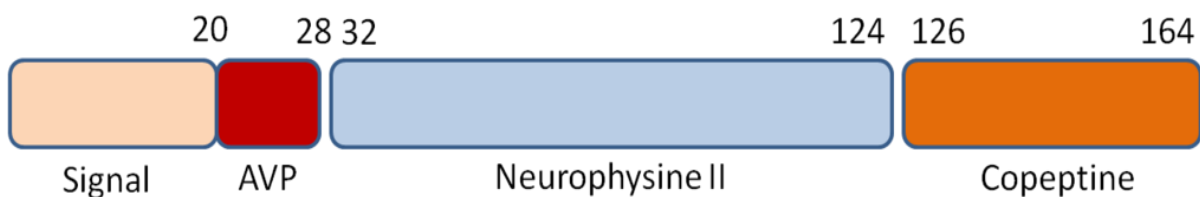


Abb. 12 ADH-prä-Prohormon. Struktur des ADH-prä-Prohormons. [aus Morgenthaler et al. 2008, S. 45]

1.3.4 N-Terminales – pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)

Beim NT-proBNP handelt es sich um die inaktive Form des BNP. Es besteht aus 76 Aminosäuren mit einer 17 Aminosäuren umfassenden Ringstruktur und gehört zusammen mit dem ANP und CNP in die Gruppe der natriuretischen Peptide [Beikert et al. 2015]. Die Namensgebung ist zurückzuführen auf die erstmalige Isolierung aus Gehirnzellen. Produziert wird es hauptsächlich in den Myozyten der Herzkammern und bei Auftreten eines Dehnungsreizes der Ventrikelmyozyten ausgeschüttet. Dabei entsteht zunächst Prä-pro-BNP. Von diesem wird dann ein Signalpeptid vom C-terminalen Ende abgespalten, sodass das 108 Aminosäuren lange pro-BNP entsteht. Dieses wird dann bei der Freisetzung aus dem Myozyten in das N-terminale Peptid, das NT-proBNP und das C-terminale Peptid gespalten. Das C-terminale Peptid stellt dabei das BNP dar, bei dem es sich um die aktive Form handelt [Universitätsklinikum Ulm 2014]. Für die Messung verwendet wird allerdings das NT-proBNP, da dieses eine deutlich längere Haltbarkeit im Probenmaterial aufweist, als das aktive BNP. Für NT-proBNP liegt sie bei zwei bis drei Tagen anstelle von vier bis acht Stunden beim BNP. Auch im Blut ist die Halbwertszeit von NT-proBNP mit 60 bis 120 Minuten deutlich länger als beim BNP mit 20 Minuten. Daher ist die Konzentration des NT-proBNPs trotz der gleichen Ausschüttung etwas höher als beim BNP. Bestimmt werden kann das NT-proBNP aus Serum-, EDTA- und Heparinröhrchen. Die Funktion des BNP entspricht der des ANP. Es ist natriuretisch über die Hemmung des Natriumtransportes in proximalem Tubulus und Sammelrohr der Niere. Außerdem steigert es die Diurese indem es die glomeruläre Filtrationsrate steigert. Dies erfolgt durch Dilatation der afferenten Gefäße und durch Konstriktion der efferenten Gefäße der Glomeruli. Die Wirkung des BNP ist antagonistisch zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und wird als Gegenmechanismus bei Volumenbelastungen des Herzens angesehen. Die Normwerte liegen für NT-proBNP laut Cobas, dem Hersteller des verwendeten Test-Kits, bei unter 125 pg/ml und beim

BNP bei unter 100 pg/ml [Cobas Roche 2010]. Erhöhte Werte findet man daher bei Herzinsuffizienz. Hier ist BNP Routinemarker in der Diagnostik, da die Höhe des BNP mit der Schwere der Herzinsuffizienz korreliert [Adamopoulos et al. 2012]. Die Bedeutung hier ist mittlerweile sogar so hoch, dass Bed-Side-Tests für BNP erhältlich sind. Aber auch andere Ursachen führen zu einer Erhöhung des BNP. Kardial sind diese beispielsweise Vorhofflimmern, linksventrikuläre Dysfunktionen und Kardiomyopathien. Nicht-kardiale Ursachen sind unter anderem Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Subarachnoidalblutungen und sogar starke körperliche Belastungen. Generell sind die Werte bei Frauen etwas höher als bei Männern [Hagemann 2014] und deutlich höher bei Neugeborenen [Nir et al. 2009]. Der positive Effekt des BNP auf die Herzinsuffizienz könnte laut einer neuen Studie als Therapie gegen die Herzinsuffizienz eingesetzt werden [McMurray et al. 2014]. Dafür wurde ein Hemmstoff für das BNP-abbauende Enzym Nephilysin entwickelt, dass in Kombination mit Valsartan zum Einsatz kommen soll. Eine klinische Zulassung wird derzeit angestrebt [McMurray et al. 2014].

1.3.5 High Sensitive Troponin T (hsTnT)

Der Name High Sensitive Troponin T bezieht sich auf die Messung des Troponin T, da hier ein hoch sensitives Messverfahren verwendet wird. Das Troponin T bildet mit dem Troponin I und dem Troponin C die Gruppe der Troponine. Dies sind Proteine der dünnen Filamente quergestreifter Muskulatur [Universitätsklinikum Ulm 2010]. Dabei haben Troponin T und I drei Isoformen. Diese sind zum einen die kardiale Form, die dann cTnT beziehungsweise cTnI genannt wird, als auch die langsamen und schnellen Skelettmuskeltypen. Die kardiale Form kommt ausschließlich in der Herzmuskulatur vor und stellt damit einen hoch spezifischen Marker für Herzmuskelschädigungen dar. Die unterschiedlichen Expressionsorte der Isoformen werden ermöglicht durch die Expression auf drei verschiedenen Genen [Thygesen et al. 2010]. Der Troponinkomplex bildet zusammen mit Actin und Tropomyosin die dünnen Filamente. Diese bilden zusammen mit Myosin, den dicken Filamenten, das Sarkomer des quergestreiften Muskels (Abb. 13). Dabei bindet das Troponin T den Troponinkomplex an das Tropomyosin und bedeckt dabei mit dem Tropomyosin die Myosinbindungsstelle auf dem Actin. Bindet nun Calcium an der calciumspezifischen Stelle des Troponin C, wird das Tropomyosin von der Myosinbindungsstelle entfernt und Myosin bindet am Actin, sodass das Sarkomer verkürzt wird. Troponin I sorgt während der Ruhephase für eine Inhibition der Kontraktion. Dafür bindet es an die dünnen Myofilamente, um den Troponin-Tropomyosin-Komplex auf der Myosinbindungsstelle zu halten [Dörner 2009]. Um diese Funktion zu gewährleisten, benötigt das Troponin eine sehr flexible Struktur. Dafür besteht der Kern aus vielen Untereinheiten, die flexibel verbunden sind. Troponin T ist circa 39,7 kDa schwer [Takeda et al. 2003]. Der größte Teil des Troponins liegt, wie oben erläutert, strukturgebunden vor. Circa 6-8% ist frei im Zytosol. Das erklärt eine zweizeitige Freisetzung des Troponins bei Myozytenschädigung und einen Troponinanstieg im Blut mit zwei Peaks. Erhöhte Werte findet man dementsprechend bei Schädigungen der Kardiomyozyten jeglicher Art. Die Ursachen dafür können vielfältig sein. Nicht-kardiale Ursachen können Nierenversagen, Lungenarterienembolien, pulmonaler Hypertonus, Subarachnoidalblutungen, Apoplex, Sepsis, Chemotherapien und sogar starke sportliche Belastungen wie Marathonläufe sein [Ammann et al. 2004]. Fälschlich erhöhte Werte können durch Interaktionen von körpereigenen oder körperfremden Antikörper entstehen. Beobachtet wurde dies zum Beispiel nach Bluttransfusionen [Tanindi und Cemri 2011]. Als erhöht werden laut der

Gebrauchsanweisung des verwendeten Test-Kits von Cobas Werte über 100 pg/ml gesehen [Cobas Roche 2011].

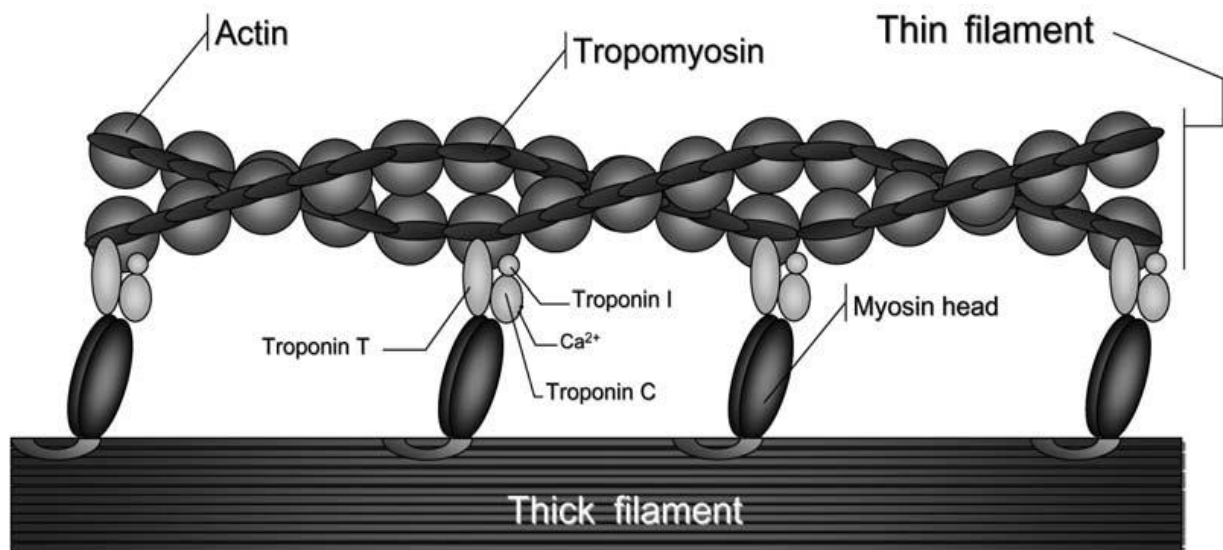


Abb. 13 Das Sarkomer. Aufbau und Bestandteile eines Sarkomers. [aus Lippi et al. 2009, S. 1184]

1.3.6 High Sensitive Troponin I (hsTnI)

Das Troponin I ist der inhibitorische Anteil des Troponinkomplexes. Der Name high sensitive Troponin I bezieht sich auf die hohe Sensitivität des verwendeten Tests. Die Funktion und Struktur des Troponin I wurde bereits beim Troponin T erläutert und wird daher hier nicht noch einmal aufgeführt. Genau wie das Troponin T besteht auch das Troponin I aus den 3 Isoformen. Für die langsame Skelettmuskulatur liegt das kodierende Gen auf Chromosom 1, für die schnelle Skelettmuskelform auf Chromosom 11 und für die kardiale Form, die cTnI genannt wird, auf Chromosom 19. Das Troponin I ist 23 kDa schwer. Auch das Troponin I liegt zu einem geringen Teil frei im Cytosol und zum Großteil strukturgebunden vor. Dadurch ergeben sich auch hier bei Zellschädigung zwei Freisetzungsspeaks. Der erste nach circa drei bis sechs Stunden, der zweite nach circa zwölf bis achtzehn Stunden [Labor Lademannbogen 2000]. Erhöhte Werte finden sich in den gleichen Situationen wie beim Troponin T. Der Grenzwert liegt hier laut Abbott, dem Hersteller des Test-Kits, bei 40 pg/ml [Abbott Architect System 2013].

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden alle pädiatrischen Patienten eingeschlossen, die eine Herzkatheteruntersuchung in der Abteilung der Kinderkardiologie im Universitären Herzzentrum des Universitätskrankenhauses Eppendorf im Zeitraum von November 2013 bis Juli 2014 bekamen. Das Patientenalter umfasste dabei 0 - 20 Jahre, mit einem Durchschnittswert von 4,85 Jahren. Ausschlusskriterien waren: Körpergewicht unter 2,5 kg, ein innerhalb der letzten 10 Tage vorangegangener interventioneller oder kardiochirurgischer Eingriff, sowie schwere Komplikationen während der Prozedur wie Reanimation, elektrische Kardioversion, Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) und Nierenersatzverfahren. Alle Patienten beziehungsweise deren Erziehungsberechtigten wurden am Vortag über die Studie aufgeklärt und haben schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben. Für die Studie wurde im Juni 2013 ein Ethikantrag gestellt und von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt.

2.2 Studienprotokoll und an der Durchführung beteiligte Personen

Im Zeitraum von November 2013 bis Juli 2014 wurden alle Patienten unter 20 Jahren, beziehungsweise die Erziehungsberechtigten der Patienten unter 18 Jahren, gleichzeitig mit der Aufklärung für die geplante Herzkatheteruntersuchung auch für die Studie aufgeklärt. Dies geschah am Vortag der Herzkatheteruntersuchung.

Nach der Anlage der Schleusen für den Katheter wurden 3 ml venöses Blut aus der Schleuse abgenommen und auf EDTA und Serum Röhrchen verteilt. Außerdem erfolgte die Abnahme einer arteriellen Blutprobe zur Blutgasanalyse (BGA), um den aktuellen Laktatwert zu erhalten. Bei interventionellen Herzkathetern wurde nach Beendigung der Herzkatheteruntersuchung und vor dem Entfernen der Schleusen ein weiteres Mal 3 ml venöses Blut und eine arterielle BGA entnommen, damit eine Veränderung der Biomarker durch die Intervention analysiert werden konnte. Betrug das Körpergewicht des Patienten mehr als 30 kg, wurde neben den 3 ml venösem Blut auch 3 ml arterielles Blut aus den Schleusen entnommen, zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der Biomarkerwerte im arteriellen und venösen Blut.

Alle Blutproben wurden sofort ins Labor gebracht und somit durchschnittlich zehn Minuten nach der Entnahme zentrifugiert. Dies erfolgte über zehn Minuten mit 6.800 rounds per minute. Das abpipettierte Serum wurde in Eppendorf Reagenztubes überführt und bei -80°C bis zur weiteren Verarbeitung für die jeweiligen Messungen eingefroren.

Die während der Herzkatheteruntersuchungen erhobenen hämodynamischen Daten wurden anschließend zusammengetragen und, falls möglich, das Herzminutenvolumen berechnet, um dieses mit den Biomarkerwerten korrelieren zu können. Ebenso wurden die vor Beginn des Katheters erhobenen Parameter Geschlecht, Gewicht, Größe, Alter, Hämoglobinwert, sowie die kardialen Diagnosen zusammengetragen. Alle erhobenen Daten konnten daher mit den Biomarkern auf ihre Korrelation hin überprüft werden. Zudem wurde die Art der Prozedur, sowie die Prozedurdauer notiert, um einen Einfluss auf die Veränderung der Biomarkerspiegel nach der Herzkatheteruntersuchung überprüfen zu können. Nach dem Ablauf von drei Monaten wurde das Outcome hinsichtlich der Mortalität abgefragt. Hiermit sollte

ermittelt werden, ob der Biomarkerspiegel zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Prädiktor für das Outcome darstellt.

Das Studienprotokoll wurde im Juni 2013 der Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer vorgelegt und von dieser akzeptiert.

Auf ein weiteres Follow up der Biomarkerwerte wurde verzichtet, da die meisten Kinder nach der Herzkatheteruntersuchung keinen venösen Zugang mehr haben. Eine erneute Blutentnahme, die lediglich der Studie dient, ist ethisch nicht vertretbar und wurde daher im Studienprotokoll bei der Ärztekammer nicht beantragt.

An der Durchführung des Studienprotokolls waren folgende Personen beteiligt: Die Aufklärung der Patienten beziehungsweise derer Erziehungsberechtigten erfolgte zusammen mit der Aufklärung zur Herzkatheteruntersuchung durch den behandelnden Arzt. Die Blutproben wurden von dem Arzt entnommen, der die Herzkatheteruntersuchung durchführte. Ebenso verhielt es sich mit der Messung der hämodynamischen Daten. Die Messung der Laktatwerte wurde von mir vorgenommen. Sowohl die erste Verarbeitung der Blutproben im Labor, als auch die Messreihen zur Analyse der Biomarkerwerte wurden von mir durchgeführt. Auch die statistische Analyse erfolgte nach eingehender Beratung und in Rücksprache mit dem statistischen Institut des Universitätsklinikums Hamburg durch mich. Dabei verwendete ich das Statistikprogramm SPSS von IBM.

2.3 Analyisierte Daten

2.3.1 Allgemeine Daten

Um Einflussfaktoren auf die Biomarker aus den Blutproben zu finden, wurden Geschlecht, Größe, Gewicht, Hämoglobinkonzentration und Alter der Patienten erfasst.

Zudem wurden die kardialen Diagnosen in die folgenden 5 Gruppen eingeteilt: Linksobstruktion, Rechtsobstruktion, Shuntvitien, Univentrikuläre Zirkulation und Andere. Die durchschnittlichen Biomarkerspiegel der Gruppen wurden miteinander verglichen, um so einen Einfluss der Diagnosegruppe auf die Biomarker analysieren zu können.

Auch die Art der Intervention wurde in 5 Gruppen eingeteilt: Diagnostik, Dilatation Linksobstruktion, Dilatation Rechtsobstruktion, Shuntverschluss und Shunterweiterung. Die Gruppen wurden auf ihren Einfluss auf die Veränderung des Biomarkerspiegels am Ende der Herzkatheteruntersuchung, sowie auf signifikante Unterschiede untereinander überprüft.

Ebenso wurde die Prozedurdauer erfasst, um diese auf ihren Einfluss auf die Veränderung der Biomarkerspiegel hin zu untersuchen.

3 Monate nach der Herzkatheteruntersuchung wurde ermittelt, ob der Patient zwischenzeitlich verstorben war. Dies diente der Analyse, ob der Biomarkerspiegel zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung das Outcome vorhersagen kann.

2.3.2 Laktat

Laktatwerte werden bei jeder Herzkatheteruntersuchung routinemäßig bestimmt. Für die Studie waren die Werte im arteriellen Blut zu Beginn der Prozedur, sowie bei allen interventionellen Herzkathetern nach Beendigung der Prozedur verwendet worden. Dazu diente eine Blutgasanalyse mit dem Gerät RADIOMETER ABL90 SERIE. Die Laktatwerte dienen zum Einschätzen der metabolischen Situation im Hinblick auf eine Laktat-Azidose, sowie zur Abschätzung des Herzminutenvolumens

und damit der Organperfusion und der hämodynamischen Stabilität des Kindes. Ebenso wie die klinischen Marker sollen daher auch die Laktatwerte auf Korrelationen mit den zu analysierenden Biomarkern hin getestet werden.

2.3.3 Hämodynamische Daten

Im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen werden routinemäßig hämodynamische Daten, wie Drücke oder Sauerstoffkonzentrationen an verschiedenen Orten, wie zum Beispiel Vorhöfen, Kammern, zentralen Venen oder den großen Arterien gemessen. Ursprünglich sah das Studienprotokoll vor, bei allen Patienten das Herzminutenvolumen (HZV) zu bestimmen, um dieses mit dem Biomarkerspiegel korrelieren zu können. Für die Berechnung des Herzminutenvolumens wurde die Bestimmung anhand des Fick-Prinzips verwendet [Lapp und Krakau 2014]:

$$HZV = \frac{\text{Sauerstoff Aufnahme}}{\text{Arterio-Venöse Sauerstoffdifferenz} \times 10}$$

Einheiten: HZV in l/min, Sauerstoff Aufnahme in ml/min, Arterio-Venöse Sauerstoffdifferenz in ml/100ml

Die Sauerstoffaufnahme wird regelhaft durch eine Spirometrie ermittelt. Da dies während einer Herzkatheteruntersuchung nicht möglich ist, muss sie stattdessen anhand der Körperoberfläche (KOF) und des Alters geschlechtsspezifisch berechnet werden [Lapp und Krakau 2014]:

Für weibliche Patienten:

$$\text{Sauerstoff Aufnahme} = KOF \times (147,5 - \text{Alter} \times 0,47)$$

Für männliche Patienten:

$$\text{Sauerstoff Aufnahme} = KOF \times (161 - \text{Alter} \times 0,54)$$

Einheiten: Sauerstoffaufnahme in ml/min, Alter in Jahren

Für die Berechnung der KOF wurde die Formel nach Mosteller verwendet [Mosteller 1987]:

$$KOF = \sqrt{\frac{\text{Gewicht} \times \text{Körperlänge}}{3600}}$$

Einheiten: Gewicht in kg, Körperlänge in cm

Da in der Herzkatheteruntersuchung nur Drücke und Sauerstoffkonzentrationen gemessen werden können, muss aus diesen die Arterio-Venöse Sauerstoffdifferenz (AVDO₂) berechnet werden. Dafür wurde das modifizierte Fick-Prinzip verwendet [Lapp und Krakau 2014]. Dabei wird die arterielle Sauerstoffkonzentration in der Aorta (SaO₂Ao) gemessen. Von dieser wird die berechnete gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (MVO₂) abgezogen und das Ergebnis dann mit dem

Hämoglobinwert (Hb) und der Hüfner-Zahl (1,34) multipliziert, da 1 g Hämoglobin 1,34 ml Sauerstoff bindet [Lapp und Krakau 2014].

$$AVDO2 = Hb \times 1,34 \times \left(\frac{SaO2Ao}{100} - \frac{MVO2}{100} \right)$$

Einheiten: AVDO2 in ml/100ml, Hb in g/dl, SaO2Ao in %, MVO2 in %

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (MVO2) berechnet sich dabei aus den gemessenen Sauerstoffkonzentrationen der Vena cava inferior (SaIVC) und superior (SaSVC) nach folgender Formel [Lapp und Krakau 2014]:

$$MVO2 = \frac{SaO2SVC \times 3 + SaO2IVC}{4}$$

Einheiten: MVO2 in %, SaO2SVC in %, SaO2IVC in %

Daraus ergibt sich für die Arterio-Venöse Sauerstoffdifferenz die Formel:

$$AVDO2 = Hb \times 1,34 \times \left(\frac{SaO2Ao}{100} - \left(\frac{SaO2SVC}{100} \times 3 + \frac{SaO2IVC}{100} \right) \div 4 \right)$$

Einheiten: AVDO2 in ml/100ml, Hb in g/dl, SaO2Ao in %, SaO2SVC in %, SaO2IVC in %

Führt man die oben aufgeführten Gleichungen zusammen, ergeben sich nachfolgende zwei Gleichungen zur Bestimmung des HZV:

Für weibliche Patienten:

$$HZV = \frac{\sqrt{\frac{\text{Gewicht} \times \text{Körperlänge}}{3600}} \times (147,5 - \text{Alter} \times 0,47)}{\left(Hb \times 1,34 \times \left(\frac{SaO2Ao}{100} - \left(\frac{SaO2SVC}{100} \times 3 + \frac{SaO2IVC}{100} \right) \div 4 \right) \right) \times 10}$$

Für männliche Patienten:

$$HZV = \frac{\sqrt{\frac{\text{Gewicht} \times \text{Körperlänge}}{3600}} \times (161 - \text{Alter} \times 0,54)}{\left(Hb \times 1,34 \times \left(\frac{SaO2Ao}{100} - \left(\frac{SaO2SVC}{100} \times 3 + \frac{SaO2IVC}{100} \right) \div 4 \right) \right) \times 10}$$

Einheiten: HZV in l/min, Gewicht in kg, Körperlänge in cm, Alter in Jahren, Hb in g/dl, SaO2Ao in %, SaO2SVC in %, SaO2IVC in %

Das heißt, dass für die Berechnung des Herzminutenvolumens die Messung der Sauerstoffkonzentrationen in der Aorta, sowie in der Vena cava inferior und superior nötig ist. Die Messung dieser Konzentrationen verlängert jedoch die Prozedurdauer ohne direkten Nutzen für den Patienten, sofern die Messungen nicht im Rahmen der Fragestellung der Herzkatheteruntersuchung vorgesehen waren. Eine unnötige

Verlängerung der Narkosedauer wurde als unethisch eingestuft und es wurden daher nur die für die Untersuchung nötigen hämodynamischen Daten erhoben. Infolge dessen konnte bei weniger als 50% der Patienten das Herzminutenvolumen berechnet werden.

2.3.4 Biomarker

Vor Beginn der Testreihen wurden die verwendeten Geräte kalibriert und während der Messreihe wiederholt Kontrollproben zur Qualitätssicherung analysiert. Die folgenden Parameter und Angaben zu Messverfahren wurden alle aus den jeweiligen Gebrauchsanweisungen der Test-Kits von Thermo Fisher Scientific, Cobas Roche und Abbott entnommen.

2.3.4.1 MR-proANP

MR-proANP wurde aus EDTA Plasma analysiert. Hierzu habe ich den BRAHMS KRYPTOR COMPACT PLUS von Thermo Fisher Scientific verwendet.

Zur Messung von MR-proANP werden 14 µl Plasma benötigt. Dazu kommen 50 µL Totvolumen, die der KRYPTOR für das korrekte Pipettieren benötigt. Die Inkubationszeit beträgt 14 Minuten. Der Messbereich liegt bei 2,1 bis 1000 pmol/l. Der Hersteller gibt im Referenzbereich einen Median von 46,1 pmol/l und 85,2 pmol/l als das 97,5% Perzentil an [Thermo Fischer Scientific BRAHMS Kryptor 2011b].

Es handelt sich um einen Immunfluoreszenzassay, der monoklonale anti-proANP Ratten-, sowie polyklonale anti-proANP Schafantikörper verwendet, die an das midregionale Peptid-Segment des proANPs binden. Der Immunfluoreszenzassay arbeitet mit der TRACE Technologie. Dabei steht TRACE für Time – Resolved Amplified Cryptate Emission. Grundlage der TRACE Technologie (Abb. 14) ist ein Energietransfer zwischen einem Donator, in diesem Fall das Kryptat und einem Akzeptor, hier ein Algenprotein namens XL 665. Zu Beginn regt ein Stickstofflaser mit 337 nm die Probe an. Der Donator emittiert daraufhin ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Millisekunden Bereich bei 620 nm, während der Akzeptor ein kurzlebigen im Nanosekunden Bereich bei 665 nm emittiert. Ist MR-proANP in der Probe vorhanden, kommt es zur Immunkomplexbildung mit Donator und Akzeptor. Durch die jetzt entstandene räumliche Nähe zwischen Donator und Akzeptor wird aufgrund der Überlappung des Emissionsspektrums des Donators mit dem Absorptionsspektrums des Akzeptors das Akzeptorsignal verstärkt und erhält eine längere Lebensdauer. Dadurch ist es jetzt möglich, das Akzeptorsignal zeitverzögert im Mikrosekunden Bereich zu messen. Da das Akzeptorsignal proportional zur Konzentration des MR-proANPs ist, lässt sich hieraus die Konzentration bestimmen [Thermo Fischer Scientific BRAHMS Kryptor 2011b].

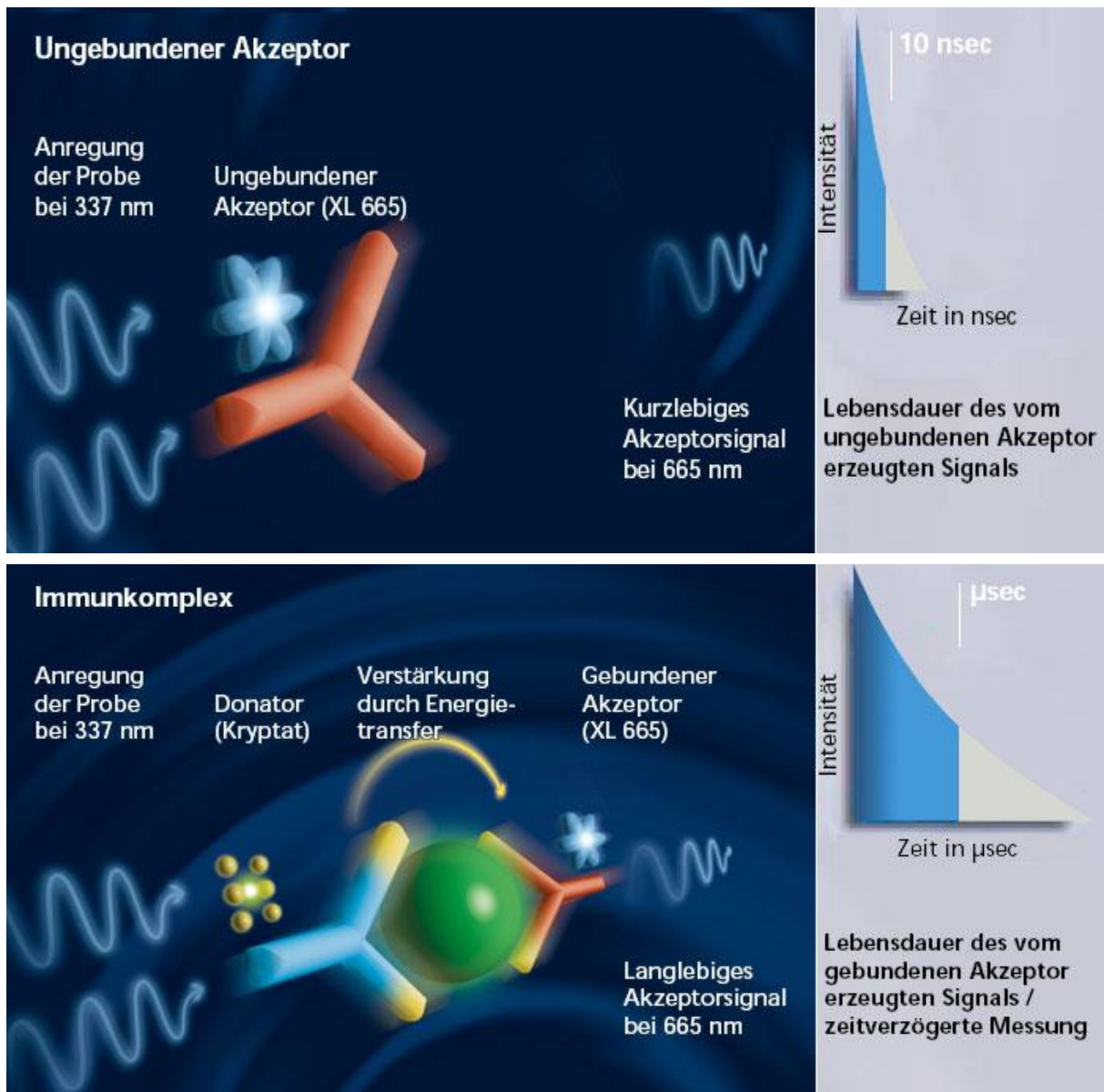


Abb. 14 TRACE Technologie. Oben Darstellung der Situation nach Anregung ohne MR-ANP; unten Darstellung der Situation nach Anregung mit MR-ANP gebunden im Immunkomplex. [aus Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor 2010; URL: <http://www.kryptor.net/Default.aspx?tabindex=3&tabid=254> (Stand 2010)]

2.3.4.2 MR-proADM

Auch MR-proADM wurde mit dem BRAHMS KRYPTOR COMPACT PLUS von Thermo Fisher Scientific aus EDTA Plasma gemessen.

Zur Funktionsweise der Messung siehe MR-proANP. Für die Messung von MR-proADM wurde anti-proADM, ein polyklonaler Schafantikörper verwendet, der sich an die Aminosäuresequenz 68-94 des midregionalen Segments des MR-proADM bindet. Das benötigte Probenvolumen beträgt hier 26 μL . Zusätzlich werden auch hier 50 μL Totvolumen für das Gerät benötigt. Die Inkubationszeit beträgt 29 Minuten. Der Messbereich liegt zwischen 0,05 und 10 nmol/l. Der Hersteller gibt im Normbereich 0,39 nmol/l als Median und 0,55 nmol/l als 97,5% Perzentil an. Der Cutoff Wert liegt bei 1,5 nmol/l [Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor 2011c].

2.3.4.3 Copeptin

Für die Messung des Copeptins wurde ebenfalls der BRAHMS KRYPTOR COMPACT PLUS von Thermo Fisher Scientific für die Messung aus EDTA Plasma verwendet.

Die Technologie ist auch bei dieser Messung die TRACE-Technologie. Das Prinzip wurde bereits beim MR-proANP erläutert. In diesem Nachweisverfahren werden Maus-, Schaf- und Rinderantikörper verwendet. Das für die Messung benötigte Probenvolumen beträgt 50 µl zusätzlich zu den zum Pipettieren benötigten 50 µl Totvolumen. Die Inkubationszeit beträgt 19 Minuten. Der Messbereich liegt zwischen 4,8 und 500 pmol/l. Der angegebene Referenzbereich ist im Median bei 6,6 pmol/l, das 97,5% Perzentil bei 19,1 pmol/l bei Männern, sowie 3,3 pmol/l und 12,9 pmol/l bei Frauen. Dabei ist der Cutoff Wert angegeben bei 14 pmol/l [Thermo Fischer Scientific BRAHMS Kryptor 2011a].

2.3.4.4 NT-proBNP

NT-proBNP wurde mit dem Elecsys 2010 von Cobas, Roche gemessen. Dazu wurde Serum verwendet.

Für die Messung werden 15 µL Probenvolumen benötigt. Der Messbereich liegt zwischen 5 und 35000 pg/ml. Dabei wird ein Cutoff Wert von 125 pg/ml angegeben. Die Testdauer beträgt 18 Minuten [Cobas Roche 2010].

Das Gerät arbeitet mit einem Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay, einem einstufigen Sandwichprinzip (Abb. 15). Dabei wird im ersten Schritt die Probe mit biotinylierten und mit ruthenylierten Antikörpern inkubiert. Diese binden an zwei verschiedene Epitope des NT-proBNPs. Beide bilden zusammen einen Sandwichkomplex mit dem NT-proBNP. Dieser Schritt dauert 9 Minuten. Im zweiten Schritt werden Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugegeben. Nach Bindung des Mikropartikels an den Sandwichkomplex bindet sich dieser über das Biotin-Streptavidin an die Festphase. Auch dieser Schritt benötigt 9 Minuten. Der dritte Schritt beinhaltet dann die Messung. Dafür wird das Reagenzgemisch in eine Messkammer überführt. Die Mikropartikel werden dort magnetisch an der Oberfläche der Elektrode fixiert, damit diese durch Anlegen einer Spannung die Lumineszenz induzieren kann. Alle nicht gebundenen Substanzen wurden vorher entfernt. Die angeregte Lumineszenz wird nun durch einen Photomultiplier gemessen. Da die Signalstärke proportional zur NT-proBNP Konzentration ist, wird daraus die Konzentration ermittelt [Cobas Roche 2010].

Testprinzip: Einstufiges Sandwichprinzip (Testdauer: 18 Min.)

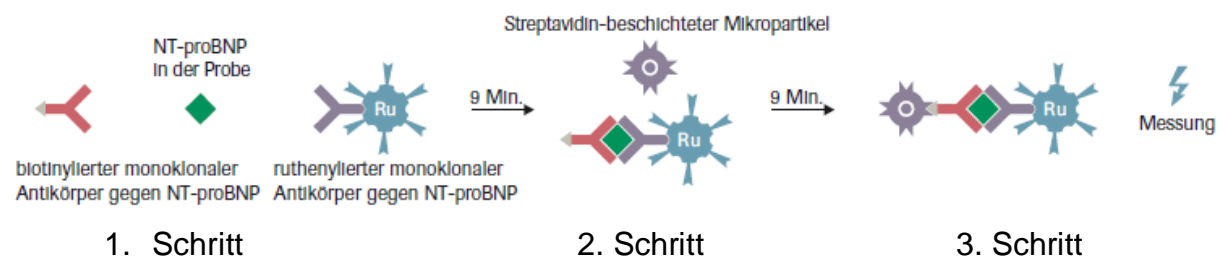


Abb. 15 Immunoassay. Einstufiges Sandwichprinzip des Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassays. [aus Cobas Roche 2010]

2.3.4.5 hsTnT

HsTnT wurde ebenfalls aus Serum mit dem Elecsys 2010 von Cobas, Roche gemessen.

Die Funktionsweise des Tests ist analog zu der des NT-proBNPs und wurde bereits dort erläutert. Für die Messung von hsTnT wurden biotinylierte monoklonale kardiale Troponin T-spezifische Antikörper verwendet [Cobas Roche 2011].

Das Probenvolumen bei der hsTnT Messung beträgt 50 µL Serum. Der Messbereich liegt zwischen 10 und 25000 pg/ml. Der Hersteller gibt in der Gebrauchsanweisung des Mess-Kits das 99% Perzentil der Referenzgruppe bei 10 pg/ml an. Der Cutoff Wert wird bei 100 pg/ml angegeben [Cobas Roche 2011].

2.3.4.6 hsTnI

Zur Messung von hsTnI wurde das ARCHITECT SYSTEM ci4100 von Abbott verwendet. HsTnI wurde ebenfalls aus Serum bestimmt.

Die Messung des HsTnI erfolgte mit einem Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay. Dieser besteht aus zwei Schritten. Im ersten Schritt wird die Probe mit paramagnetischen Mikropartikeln, die mit anti-Troponin I Antikörpern bedeckt sind, inkubiert. Dabei kommt es zur Bindung zwischen den Antikörpern und dem Troponin I. Anschließend wird das Gemisch gewaschen. Im zweiten Schritt wird mit Acridinium beschichtetes anti-Troponin I Konjugat hinzugefügt und das Reaktionsgemisch erneut inkubiert und gewaschen. Danach werden Pre-Trigger und Trigger Lösungen hinzugegeben. Dadurch kommt es zu einer chemilumineszenten Reaktion. Diese wird durch eine Optik im Gerät in Relative Light Units gemessen. Durch die direkte Beziehung zwischen der TnI Konzentration in der Probe und den gemessenen Relative Light Units kann die TnI Konzentration anschließend aus einer für das Gerät kalibrierten Standardkurve ermittelt werden [Abbott Architect System 2013].

2.4 Statistik

Die Statistik Analysen wurden mit der Statistik Software SPSS Statistics 21 von IBM und mit Microsoft Excel 2010 erstellt.

Zu Beginn der statistischen Analysen wurden die Messwerte der Biomarker auf ihre Normalverteilung geprüft und zur Erzeugung dieser logarithmiert. Die weiteren Berechnungen wurden mit den logarithmierten Werten durchgeführt.

Die Abhängigkeitsanalysen, in welchen die Einflussgrößen auf die verschiedenen Biomarker gemessen wurden, wurden mit einem gemischten linearen Modell mit einer Backward Selection durchgeführt. Auf diese Weise konnten alle Korrelationen in einem Modell überprüft werden, sodass nur ein Fehlerwert verwendet werden musste.

Es wurden Mittelwertvergleiche mit klassischen T-Tests für verbundene Stichproben für die Vergleiche der Biomarkerspiegel zu Beginn und zum Ende der Herzkatheteruntersuchung, sowie zwischen arteriellen und venösen Blutproben verwendet.

Für die Vergleiche zwischen den Diagnosegruppen, den beiden Geschlechtsgruppen, den beiden Outcomegruppen und den Interventionsarten wurden Mittelwertvergleiche mit klassischen T-Tests bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Um die Vorhersagekraft der Biomarker auf das Outcome beurteilen zu können, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Für diese wurde mit den venösen

Werten vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung gearbeitet, um eine möglichst große Anzahl an Werten für die Berechnung zur Verfügung zu haben.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und epidemiologische Daten

Eingeschlossen wurden insgesamt 60 Herzkatheteruntersuchungen an 53 verschiedenen Patienten. 7 Patienten wurden im Laufe des Zeitraums zwei Mal eingeschlossen, da sie erneut eine Herzkatheteruntersuchung bekamen. Im weiteren Verlauf wurden alle Berechnungen mit der Anzahl an Untersuchungen und nicht der Anzahl an Patienten durchgeführt.

Bei 33 der Herzkatheteruntersuchungen war das Kind weiblich, bei 27 männlich. In Prozent ausgedrückt waren bei 55% der Herzkatheteruntersuchungen die Kinder weiblich, bei 45% männlich (Abb. 16).

In 29 Fällen wurde eine Intervention durchgeführt, welches einem Prozentsatz von 48% entspricht. In 31 Fällen, also 52%, erfolgte eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Das heißt, dass von 31 Patienten nur zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung Blut abgenommen wurde. Von 29 gibt es auf Grund der erfolgten Intervention auch eine Blutprobe, die zum Vergleich am Ende der Herzkatheteruntersuchung abgenommen wurde.

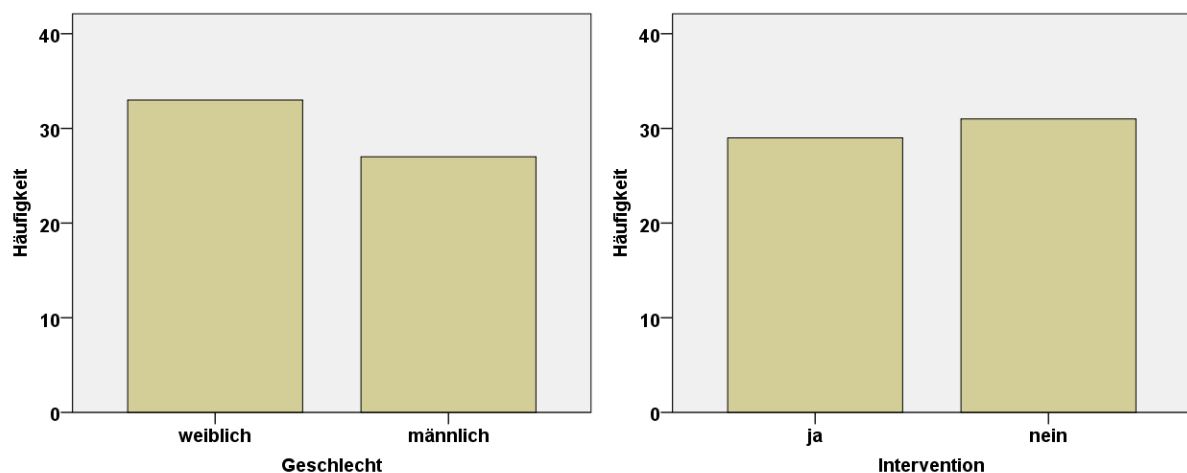


Abb. 16 Verteilungen. Absolute Häufigkeiten der Verteilungen der Patienten in den Gruppen Geschlecht und Intervention in Balkendiagrammen.

Schaut man sich die Gruppen in Kreuztabellen an sieht man, dass es sich bei 14 Interventionen um Mädchen handelte und bei 15 um Jungen. Dementsprechend teilten sich die diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen in 19 Mädchen und 12 Jungen auf (Abb. 17).

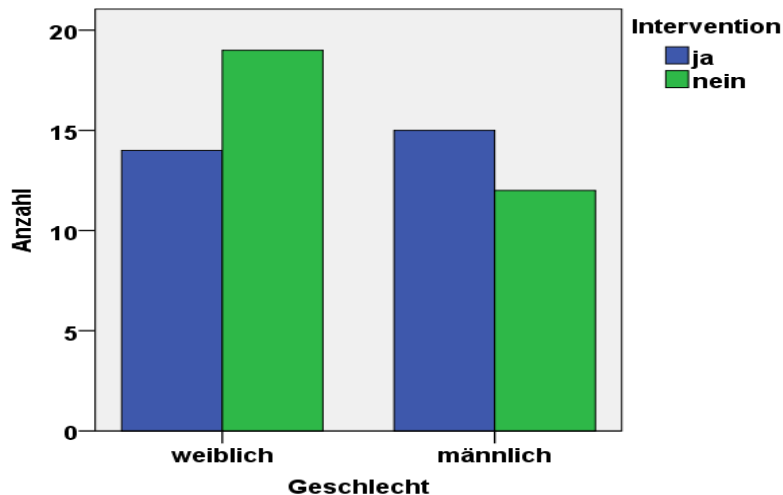


Abb. 17 Verteilungen. Absolute Häufigkeiten für die Anzahl der Interventionen in den Geschlechtsgruppen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 0 und 19 Jahren. Ein Alter über 20 Jahren war ein Ausschlusskriterium. Neugeborene durften eingeschlossen werden, sofern sie ein Körpergewicht von über 2,5 kg hatten. Daher war der jüngste Patient 7 Tage und der älteste 19 Jahre alt. Im Durchschnitt lag das Alter bei 4,85 +/- 5,83 Jahren. Der Median lag bei 2,32 Jahren. Das Diagramm zur Altersverteilung (Abb. 18) lässt gut erkennen, dass ein großer Anteil von 29 Kindern unter 2 Jahre alt war.

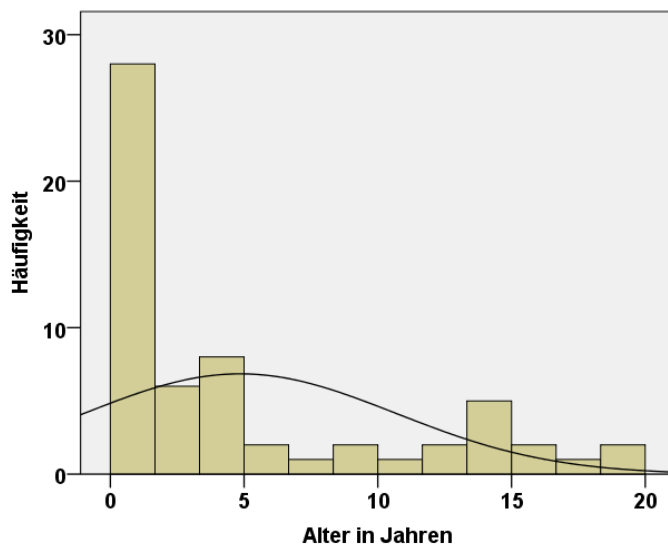


Abb. 18 Altersverteilung. Verteilung des Patientenalters auf das Testkollektiv.

Durch das unterschiedliche Alter der Patienten vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen gab es eine große Streuweite beim Gewicht und der Größe. Auch hier zeigte sich wieder ein Unterschied zwischen dem Mittelwert und dem Median, da es mehr sehr junge Kinder gab, die Älteren aber sehr viel höhere Werte erzielten.

Bei der Größe lag der Mittelwert bei 94,76 cm mit einer Standardabweichung von 41,02 cm. Der Median lag bei 85 cm. Die Größe des kleinsten Patienten betrug 44 cm, die des größten 180 cm.

Der Mittelwert beim Gewicht lag bei 19,23 kg mit einer Standardabweichung von 19,91 kg. Der Median lag hier bei 12,3 kg. Der leichteste Patient wog 2,5 kg, der Schwerste 89 kg. Ab einem Körpergewicht von über 30 kg durfte sowohl eine

arterielle als auch eine venöse Blutprobe abgenommen werden. Dies traf auf 21 Patienten zu. Bei 9 Patienten über 30 kg wurde eine Intervention durchgeführt und deshalb auch am Ende der Herzkatheteruntersuchung eine arterielle und eine venöse Blutprobe abgenommen.

3.2 Kardiale Diagnosen

Da die Patienten unterschiedliche kardiale Diagnosen hatten, wurden diese nach der Hauptdiagnose in fünf Gruppen unterteilt: Linksobstruktion, Rechtsobstruktion, Shuntvitium, univentrikuläre Zirkulation und Andere (bzw. Others). Eine Übersicht, welche Diagnosen in welche Gruppe sortiert wurden, gibt die Tabelle 1 (Tab. 1). Die Diagnosen Ventrikelseptumdefekt und Atrio-ventrikulärer Septumdefekt wurden individuell in die Gruppe Univentrikuläre Zirkulation, als auch in die Gruppe Shuntvitium einsortiert, je nach der Ausprägung beziehungsweise der Hämodynamik des Defekts. Dies hängt unter anderem mit der Größe des Defekts zusammen. So ist ein kleiner Ventrikelseptumdefekt beziehungsweise ein kleiner Atrio-ventrikulärer Septumdefekt ein Shuntvitium, während sie in ausgeprägter Form von der Hämodynamik auch dem Bild einer Univentrikulären Zirkulation entsprechen können. Zusätzlich wurden weitere Faktoren, wie zum Beispiel das Auftreten einer starken Obstruktion eines Ausflusstrakts und bereits erfolgte Korrekturoperationen, für die Einteilung miteinbezogen. Zur genaueren Information der Einteilung ist im Anhang eine Patientenübersicht beigefügt.

Tab. 1 Diagnosen. Einteilung der kardialen Diagnosen in die Diagnosegruppen.

Diagnosegruppe	Diagnose	n
Linksobstruktion	ABS, AS, CoA	11
Rechtsobstruktion	PS, PAS, FT	11
Univentrikuläre Zirkulation	HLV, PA, VSD, DORV, HRV, AVSD	12
Shuntvitium	KF, PDA, ASD, AVSD, MAPCA, VSD, PFO	16
Others	HI, PAH, DCM	10

Verwendete Ablürzungen: ABS: Aortenbogenstenose, AS: Aortenklappenstenose, CoA: Coarctatio aortae, PS: Pulmonalklappenstenose, PAS: Pulmonalarterienstenose, FT: Fallot-Tetralogie, HLV: Hypoplastischer linker Ventrikel, PA: Pulmonalatriesie, VSD: Ventrikelseptumdefekt, DORV: Double Outlet Right Ventricle, HRV: Hypoplastischer rechter Ventrikel, AVSD: Atrio-ventrikulärer Septumdefekt, KF: Koronaristel, PDA: Persistierender Ductus arteriosus, ASD: Vorhofseptumdefekt, MAPCA: Major Aortopulmonary Collateral Artery, PFO: Persistierendes Foramen Ovale, HI: Herzinsuffizienz, PAH: Pulmonalarterielle Hypertension, DCM: Dilatative Kardiomyopathie.

In der Gruppe Linksobstruktion befanden sich insgesamt 11 Patienten, bei Rechtsobstruktion waren es ebenfalls 11, 16 in der Gruppe Shuntvitium, 12 in der Gruppe Univentrikuläre Zirkulation und 10 in der Gruppe Andere (Abb. 19). Aus der Kreuztabelle (Tab. 2) sind die Verteilungen der Gruppen Geschlecht und Intervention auf die Diagnosegruppen ersichtlich. Dabei sind 5 Kinder in der Gruppe Linksobstruktion Mädchen, 6 sind Jungen. In der Gruppe Rechtsobstruktion sind es 5 Mädchen und 6 Jungen. Die Gruppe Univentrikuläre Zirkulation umfasst 6 Mädchen und 6 Jungen. Bei den Kindern mit Shuntvitium sind 12 Mädchen und 4 Jungen. In der Gruppe Andere sind 5 Mädchen und 5 Jungen. Bei der Kreuztabelle (Tab. 2) mit

den Gruppen Intervention oder diagnostische Herzkatheteruntersuchung zeigt sich, dass in der Gruppe Linksobstruktion 6 Interventionen stattgefunden haben, während 5 nur eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung bekamen. In der Gruppe Rechtsobstruktion sind es 7 Interventionen und 4 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen. Bei der Gruppe Univentrikuläre Zirkulation sind es 3 Interventionen und 9 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen. Die Gruppe Shuntvitium umfasst 13 Interventionen und 3 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen. In der Gruppe Andere gab es keine Interventionen, aber 10 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen (Abb. 20).

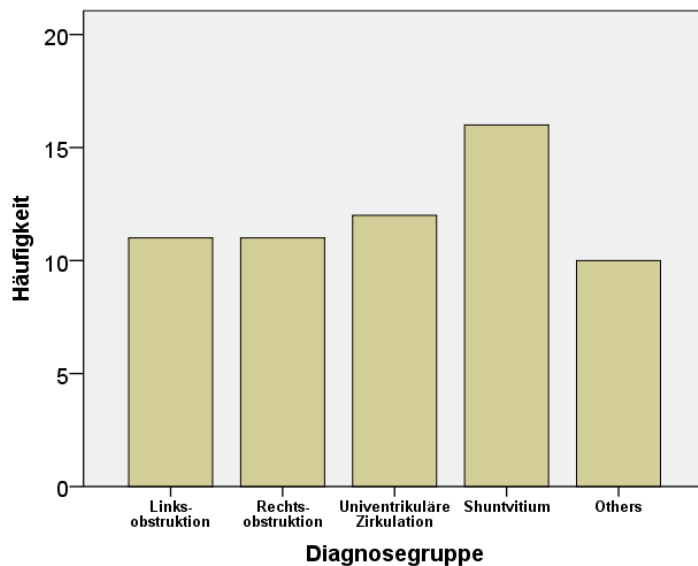


Abb. 19 Verteilung. Absolute Häufigkeiten der Patienten in den Diagnosegruppen.

Tab. 2 Kreuztabelle. Verteilung der Geschlechter und Interventionen in den Diagnosegruppen in absoluten Zahlen.

Anzahl		Diagnosegruppe					Gesamt
		Links-obstruktion	Rechts-obstruktion	Univentriculäre Zirkulation	Shuntvitium	Others	
Geschlecht	weiblich	5	5	6	12	5	33
	männlich	6	6	6	4	5	27
Gesamt		11	11	12	16	10	60
Intervention	ja	6	7	3	13	0	29
	nein	5	4	9	3	10	31
Gesamt		11	11	12	16	10	60

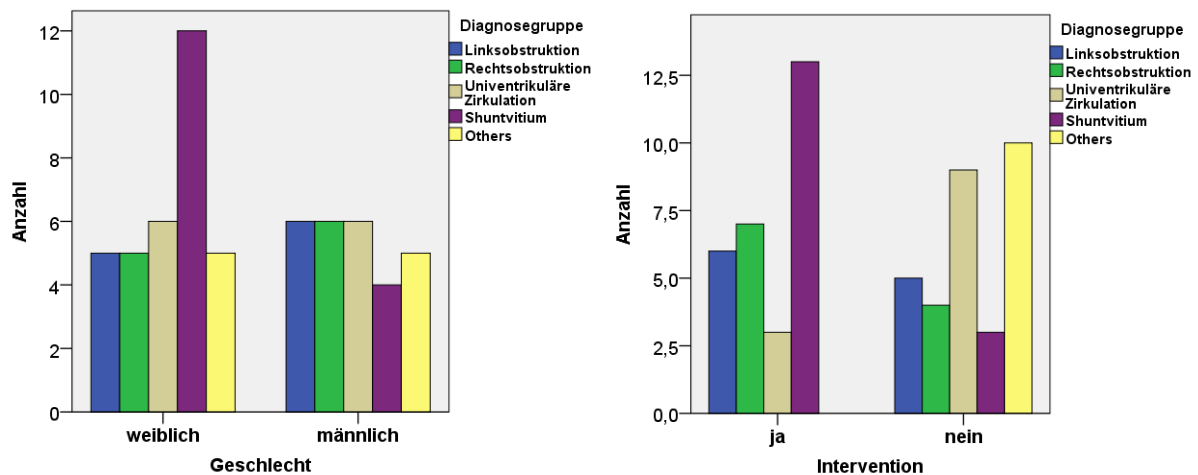


Abb. 20 Verteilungen. Anzahl der Patienten in den Diagnosegruppen aufgeteilt in die Gruppen Geschlecht und Intervention.

3.3 Herzkatheteruntersuchungsart

Die Herzkatheteruntersuchungsart wurde in 5 Gruppen eingeteilt: Diagnostik, Dilatation Linksostruktion, Dilatation Rechtsobstruktion, Shuntverschluss und Shunterweiterung. In der oben erwähnten Unterteilung in Diagnostik und Intervention entsprechen die letzten 4 Gruppen der Gruppe Intervention. Die folgende Tabelle (Tab. 3) zeigt, welche Interventionen anhand des Ortes der Intervention in welche Gruppe sortiert worden sind. Dabei entspricht der Ort der Intervention nicht zwangsläufig dem Ort der Hauptdiagnose, da vor allem bei der Gruppe Shunterweiterung, die aus Stenting des Ductus arteriosus Botalli und Rashkind-Manöver besteht, die Hauptdiagnose nicht ein Shuntvitium sondern die Univentrikuläre Zirkulation war. Dies erklärt sich dadurch, dass nicht jede Intervention kurativ, sondern einige auch palliativ waren. Zum besseren Verständnis der Einteilung ist im Anhang eine Patientenübersicht angefügt.

Tab. 3 Interventionsart. Orte der Interventionen in den verschiedenen Gruppen.

Interventionsart	Interventionsort	n
Diagnostik	---	31
Dilatation Linksostruktion	ABS, CoA	5
Dilatation Rechtsobstruktion	PS, PAS	7
Shuntverschluss	KF, PDA, ASD, MAPCA	12
Shunterweiterung	ASD, PDA	5

Verwendete Abkürzungen: ABS: Aortenbogenstenose, CoA: Coarctatio aortae, PS: Pulmonalstenose, PAS: Pulmonalarterienstenose, KF: Koronar fistel, PDA: Persistierender Ductus arteriosus, ASD: Vorhofseptumdefekt, MAPCA: Major Aortopulmonary Collateral Artery.

In der Gruppe Diagnostik befanden sich wie oben erwähnt 31 Patienten. Die 29 Interventionen verteilten sich folgendermaßen auf die Gruppen: Dilatation Linksostruktion 5 Patienten, Dilatation Rechtsobstruktion 7 Patienten, Shuntverschluss 12 Patienten und Shunterweiterung 5 Patienten. Dabei befanden sich in der Gruppe Diagnostik 19 Mädchen und 12 Jungen. Eine Dilatation einer Linksostruktion erhielten 0 Mädchen aber 5 Jungen, eine Dilatation einer

Rechtsoberstruktion 3 Mädchen und 4 Jungen, einen Shuntverschluss 9 Mädchen und 3 Jungen und eine Shunterweiterung 2 Mädchen und 3 Jungen (Abb. 21).

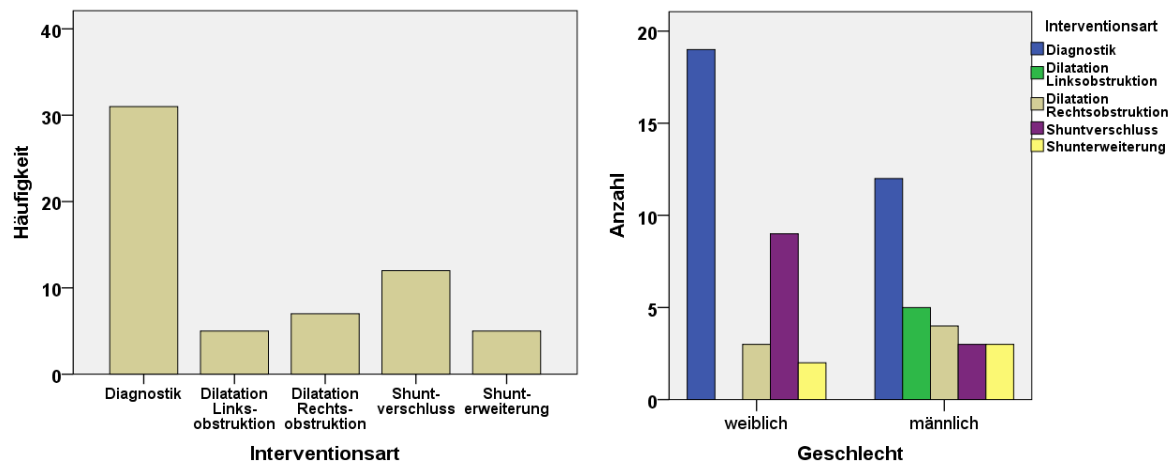


Abb. 21 Verteilungen. Anzahl der Patienten in den Gruppen Diagnostik und Interventionsart, sowie Aufteilung dieser anhand des Geschlechts.

3.4 Hämoglobinkonzentration

Die verwendeten Hämoglobinwerte wurden den Herzkatheterberichten entnommen. Der Mittelwert lag hier bei 12,73 g/dl mit einer Standardabweichung von 2,11 g/dl. Da hier nur sehr junge Kinder altersabhängige Unterschiede aufweisen, wich der Median mit 12,15 g/dl kaum vom Mittelwert ab. Der niedrigste Wert lag bei 9,9 g/dl, der höchste bei einem 17 Tage alten Patienten bei 20,1 g/dl.

3.5 Laktat

Aus den zu Beginn und zum Ende der Herzkatheteruntersuchung abgenommenen Blutproben zur Durchführung von Blutgasanalysen wurden die arteriellen Laktatwerte gemessen. Die Blutgasanalysen wurden vor Ort mit einem Radiometer (siehe Material und Methoden) analysiert. Dabei führte das Gerät ein paar der Messungen fehlerhaft durch, sodass vom Gerät kein Ergebnis ausgegeben wurde. Da jedoch eine erneute Blutentnahme, die nur der Studie gedient hätte, ethisch nicht vertretbar ist, konnten die Messungen der fehlerhaften Werte nicht wiederholt werden. Die Werte zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung konnten bei 55 Patienten ermittelt werden. Bei 21 Patienten wurde auch der Wert nach einer Intervention am Ende der Untersuchung bestimmt. Der Mittelwert der Werte vom Beginn der Untersuchung lag bei 0,78 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,27 mmol/l. Der Median lag bei 0,8 mmol/l. Der niedrigste Wert bei 0,3 mmol/l, der höchste bei 1,4 mmol/l. Bei den Werten am Ende der Prozedur lag der Mittelwert bei 0,82 +/- 0,28 mmol/l. Der Median lag bei 0,7 mmol/l. Der niedrigste Wert lag nun bei 0,5 mmol/l, der Höchste bei 1,5 mmol/l. Vergleicht man die Anfangs- und Endwerte mit einem T-Test für verbundene Stichproben, sieht man, dass sich die Blutproben zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht signifikant unterscheiden. Der p-Wert beträgt 0,877. Als normwertig gelten Werte unter 1,8 mmol/l. Alle Patienten hatten damit sowohl zu Beginn als auch am Ende der Herzkatheteruntersuchung normwertige Laktatwerte.

3.6 Hämodynamische Daten

In jeder Herzkatheteruntersuchung werden routinemäßig hämodynamische Daten erhoben. Der Umfang der Erhebung hängt dabei von der Fragestellung der Untersuchung ab. So wurden meist nur vereinzelt Drücke und Sauerstoffsättigungen gemessen. Für die Berechnung des Herzminutenvolumens mit der im Kapitel Material und Methoden erläuterten Formel ist die Messung der Sauerstoffkonzentrationen in der Aorta, sowie in der Vena cava superior und inferior nötig. Diese wurden bei 26 Patienten gemessen. Der Mittelwert des Herzminutenvolumens lag hier bei 2,64 l/min mit einer Standardabweichung von 2,21 l/min. Der Median lag bei 2,1 l/min. Der niedrigste Wert betrug 0,5 l/min bei zwei sehr jungen Patienten (17 Tage beziehungsweise 2 Monate alt). Der höchste Wert lag beim ältesten Patienten (19 Jahre) bei 10,3 l/min. Die Normwerte des Herzminutenvolumens sind altersabhängig, das heißt, sie steigen mit zunehmendem Alter von 0,9 l/min bei Neugeborenen bis zu 4,5 – 5 l/min bei Erwachsenen. Daher müssen sie bei jedem Patienten einzeln betrachtet werden.

3.7 Prozedurdauer

Die Prozedurdauer wird routinemäßig erfasst und konnte daher aus den Herzkatheterberichten entnommen werden. Bei 2 Patienten wurde die Prozedurdauer nicht notiert. Der Mittelwert der übrigen 58 Herzkatheteruntersuchungen lag bei 63,66 Minuten. Die Standardabweichung betrug 44,77 Minuten. Der Median lag bei 49,5 Minuten. Die kürzeste Prozedur war eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung, die 20 Minuten lang war. Die längste Prozedur war ein PDA-Verschluss mittels Amplatzer Duct Occluder mit 205 Minuten Länge.

3.8 Outcome

Das Outcome soll Hinweise liefern, ob ein Kind 3 Monate nach der Herzkatheteruntersuchung verstorben ist. Von den 53 Kindern verstarben 4. 3 der verstorbenen Kinder wurden zwei Mal in die Studie eingeschlossen, da sie erneut eine Herzkatheteruntersuchung bekamen. Von den 60 durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen sind also bei 7 Untersuchungen die Kinder im Verlauf verstorben. Das entspricht einem Prozentsatz von 11,7%. Für die weiteren Berechnungen wurde die Anzahl 7 verwendet, da auch immer mit den Biomarkerwerten von allen Untersuchungen gerechnet wurde. Die Biomarkerwerte der sieben Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt (Tab. 4). Dabei fällt auf, dass alle verstorbenen Kinder Werte über dem jeweiligen Cutoff für MR-proANP und NT-proBNP aufwiesen. Von diesen lag ein Kind (Nummer 40) mit seinen Werten unter den durchschnittlichen Werten der beiden Biomarker aller Kinder. Zwei der verstorbenen Kinder (Nummer 16 und 21) hatten keine erhöhten MR-proAdrenomedullin Werte. Diese lagen auch beide unter dem Durchschnitt. Beim Copeptin lag Kind Nummer 43 mit seinen Werten im normwertigen Bereich und ebenfalls, wie auch Nummer 21, unter dem Durchschnitt. Die Kinder 21 und 43 lagen ebenfalls beim hsTroponin I sowohl im normwertigen Bereich als auch unter dem Durchschnitt der Werte aller Kinder. Beim hsTroponin T entsprach der Wert von Kind Nummer 21 dem durchschnittlichen Wert und war damit auch normwertig.

Die Vorhersagekraft der einzelnen Biomarker zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung wurde mittels logistischer Regression überprüft. Dabei zeigten bis auf MR-proADM ($p = 0,306$) alle Biomarker eine signifikante

Vorhersagekraft auf das Outcome. Die p-Werte waren für MR-proANP 0,010, für Copeptin 0,042, für NT-proBNP 0,016, für hsTnT 0,019 und für hsTnl 0,030. Betrachtet man aber die Klassifizierungstabellen wird in allen Fällen deutlich, dass die Modelle mit hohen Wahrscheinlichkeiten die überlebenden Patienten vorhersagen können (MR-proANP 97,8%, Copeptin 97,9%, NT-proBNP 95,7%, hsTnT 97,8%, hsTnl 100%). Bei den verstorbenen Patienten sind die Vorhersagen dagegen sehr schlecht (MR-proANP 0%, Copeptin 0%, NT-proBNP 50%, hsTnT 20%, hsTnl 33,3%). Die Gruppenstärke war allerdings auch sehr ungleich, da von den 53 getesteten venösen Werten nur 6 in die Kategorie verstorben gehören.

Tab. 4 Biomarkerwerte. Biomarkerwerte zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung der verstorbenen Kinder.

Patienten- nummer	MR- proANP in pmol/l	MR- proADM in nmol/l	Copeptin in pmol/l	NT- proBNP in pg/ml	hsTnT in pg/ml	hsTnl in pg/ml
16	544,7	<u>0,5376</u>	37,59	22147	189,4	88,1
21	451,6	<u>0,3539</u>	13,44	30158	<u>48,21</u>	<u>14,9</u>
30	865,4	0,9932	33,64	16347	120	101,1
40	110	1,765	34,36	2170	305,8	196,7
43	436,5	0,9856	<u>10,03</u>	8723	fehlt	<u>4,8</u>
102	328,7	0,8137	49,54	5890	180,2	120,3
105	439,2	1,032	26,1	10988	294,4	83,8

Unterstrichen sind die Werte, die im Normbereich liegen.

3.9 Abgenommene Blutproben

Wie im Kapitel Material und Methoden (siehe Kap. 2.2) erläutert, wurde bei allen Patienten zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung Blut aus den für den Katheter nötigen Schleusen abgenommen. Falls eine Intervention erfolgt war, wurde am Ende der Herzkatheteruntersuchung eine weitere Blutprobe abgenommen. Wog das Kind mehr als 30 kg durfte eine venöse und eine arterielle Blutprobe entnommen werden. Bei 7 Patienten war nur eine arterielle Schleuse gelegt worden, daher konnte bei ihnen nicht wie geplant venöses Blut abgenommen werden. 29 Patienten erhielten eine Intervention, weshalb von ihnen eine zweite Blutprobe abgenommen werden durfte. In einem Fall verzichteten wir trotz der erfolgten Intervention auf eine zweite Blutentnahme, da in diesem Fall das Kind sehr leicht (2,5 kg) war und der Hämoglobinwert nur bei 11,8 g/dl lag. 25 von den übrigen 28 Blutproben waren venös, die 3 weiteren Blutproben waren arteriell, da bei diesen Patienten nur eine arterielle Schleuse gelegt worden war. In einem Fall war die erste Blutentnahme venös, die zweite aber arteriell, da die venöse Schleuse während der Prozedur beschädigt worden war und frühzeitig entfernt werden musste. Von 21 Patienten wurde sowohl eine venöse als auch eine arterielle Blutentnahme zu Beginn abgenommen. Bei 9 von diesen Patienten wurden auch am Ende der Prozedur beide Blutproben abgenommen.

3.10 Biomarker

3.10.1 MR-proANP

Bei der Messung des MR-proANP trat eine Fehlmessung auf. Daher gibt es nur 52 venöse Werte zu Beginn der Prozedur. Bei diesen lag der Mittelwert bei 239,84 +/-

412,05 pmol/l. Der Median lag bei 103,7 pmol/l. Der Mittelwert lag aufgrund einiger hoher Ausreißer höher als der Median. Dies zeigt sich am Besten in der Darstellung eines Boxplots (Abb. 22). Hier sind 3 Ausreißerwerte innerhalb des Bereichs der 1,5-fachen Boxlänge zusätzlich zur 1,5-fachen Boxlänge und ein Extremwert im Bereich der zusätzlichen 3-fachen Boxlänge zu sehen. Der niedrigste Wert lag bei 22,05 pmol/l, der höchste bei 2738,4 pmol/l. Für die 21 arteriellen Werte zu Beginn der Prozedur lag der Mittelwert bei 235,09 +/- 548,46 pmol/l. Der Median lag bei 64,47 pmol/l. Der niedrigste Wert war 22,36 pmol/l, der höchste 2554,8 pmol/l. Bei den 25 venösen Werten am Ende der Prozedur lag der Mittelwert bei 233,12 +/- 404,73 pmol/l. 64,33 pmol/l entsprachen hier dem Median, 22,18 pmol/l dem niedrigsten Wert und 1885,6 pmol/l dem höchsten. 9 arterielle Werte wurden am Ende der Prozedur abgenommen. Diese hatten einen Mittelwert von 263,96 +/- 618,59 pmol/l. Der Median lag hier bei 50,66 pmol/l, der minimale Wert bei 20,38 pmol/l, der maximale Wert bei 1910,6 pmol/l. Auf die Darstellung von weiteren Boxplots wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Für die Darstellung des Boxplots wurden daher nur die venösen Werte vom Beginn der Prozedur verwendet, da von diesen aufgrund des Studiendesigns mehr als doppelt so viele Werte vorlagen. Der vom Hersteller des für die Messung verwendeten Kits angegebene Cutoff Wert [Thermo Fischer Scientific BRAHMS Kryptor 2011b] lag bei 85,2 pmol/l. Über diesem Bereich liegende Werte gelten dementsprechend als pathologisch erhöht. 35 der 60 (58,3%) Werte zu Beginn der Prozedur lagen über diesem Wert. 11 der 28 (39,3%) Werte, die am Ende der Prozedur ermittelt worden waren, lagen über dem Cutoff. Alle Patienten, bei denen nach der Prozedur der Wert über dem Cutoff lag, hatten bereits vor der Prozedur einen Wert über dem Cutoff. Bei 2 Patienten sank der Wert, der zu Beginn über dem Cutoff lag, am Ende der Prozedur unter den Cutoff.

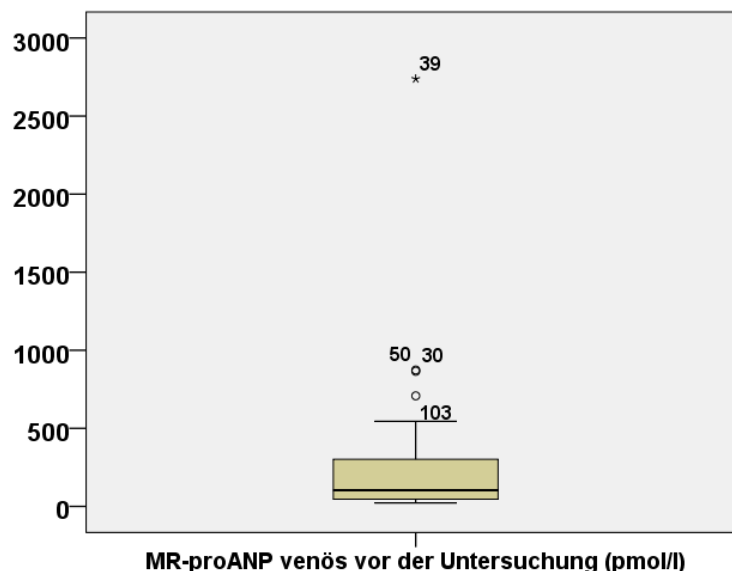


Abb. 22 Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des MR-proANP zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

3.10.2 MR-proADM

Auch beim MR-proADM gab es eine Fehlmessung, daher sind nur 52 venöse Werte vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung vorhanden. Bei diesen war der Mittelwert bei 0,743 +/- 0,868 nmol/l. Der Median lag wieder deutlich niedriger bei 0,487 nmol/l. Im dazugehörigen Boxplot (Abb. 23) zeigen sich nur Ausreißer- und Extremwerte

nach oben. 2 Ausreißerwerte befinden sich innerhalb der zusätzlichen 1,5-fachen Boxlänge und 2 Extremwerte innerhalb der zusätzlichen 3-fachen Boxlänge. Der niedrigste Wert lag bei 0,273 nmol/l, der höchste Wert bei 5,751 nmol/l. Vor der Herzkatheteruntersuchung wurden 21 arterielle Blutproben abgenommen. Hier lag der Mittelwert bei 0,745 +/- 0,809 nmol/l. Der Median war bei 0,467 nmol/l. Das Minimum entsprach 0,267 nmol/l, das Maximum 3,816 nmol/l. Bei den 9 am Ende der Herzkatheteruntersuchung abgenommenen Blutproben war der Mittelwert bei 0,737 +/- 0,903 nmol/l. Der Median lag bei 0,427 nmol/l. Minimum und Maximum lagen bei 0,249 und 3,113 nmol/l. Für die 25 venösen Werte am Ende der Herzkatheteruntersuchung lag der Mittelwert bei 0,858 +/- 1,098 nmol/l. 0,441 nmol/l entsprachen hier dem Median, 0,279 nmol/l dem minimalen Wert, 5,277 nmol/l dem maximalen Wert. Der Hersteller des Test Kits gibt als Grenzwert für pathologisch überhöhte Werte 0,55 nmol/l an [Thermo Fischer Scientific BRAHMS Kryptor 2011c]. Zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung lagen 23 der 60 Werte über 0,55 nmol/l. Das entspricht einem Prozentsatz von 38,3%. Nach der Untersuchung waren 11 der 28 Werte erhöht. Das entspricht 39,3%. Es waren die gleichen Patienten, die vorher und hinterher zu hohe Werte hatten. Bei einem Patienten sank der zweite Wert unter den Grenzwert, bei einem Patienten stieg er über den Grenzwert.

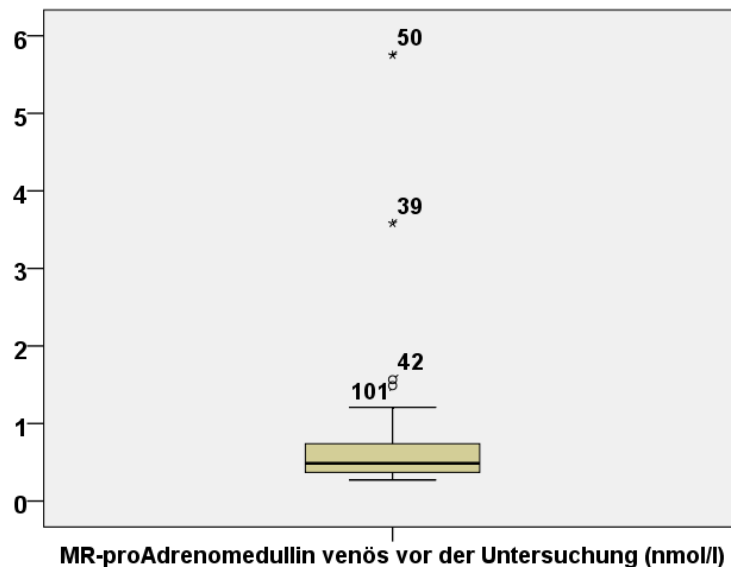


Abb. 23 Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des MR-proAdrenomedullin zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

3.10.3 Copeptin

Bei der Bestimmung des Copeptins gab es keine Fehlmessungen. Daher gibt es 53 venöse Werte, die zu Beginn der Prozedur abgenommen worden sind. Diese waren im Mittel bei 20,36 +/- 38,39 pmol/l. Der Median lag deutlich niedriger bei 9,65 pmol/l. Der minimale Wert lag bei 1,80 pmol/l, der maximale Wert bei 242,10 pmol/l. Dies zeigt sich auch im dazugehörigen Boxplot (Abb. 24). Auch hier gibt es nur Ausreißer und Extremwerte nach oben. 3 Extremwerte befinden sich im Bereich der zusätzlichen 3-fachen Boxlänge und 1 Ausreißerwert im Bereich der zusätzlichen 1,5-fachen Boxlänge. Arterielle Proben wurden 21 zu Beginn der Prozedur abgenommen. Hier lag der Mittelwert bei 13,34 +/- 24,52 pmol/l. Der Median lag hier bei 4,58 pmol/l, das Minimum bei 2,54 pmol/l, das Maximum bei 180,90 pmol/l. 9 arterielle Proben wurden am Ende der Prozeduren abgenommen. Bei diesen lag der

Mittelwert bei 35,46 +/- 58,91 pmol/l, der Median bei 6,86 pmol/l, das Minimum bei 2,93 pmol/l und das Maximum bei 180,90 pmol/l. Bei den 25 venösen Proben, die am Ende der Prozedur abgenommen worden sind, befand sich der Mittelwert bei 35,84 +/- 53,02 pmol/l und der Median bei 6,86 pmol/l. Minimum und Maximum lagen bei 2,84 und 199,60 pmol/l. Der obere Grenzwert des Referenzbereichs wird vom Hersteller des Test-Kits mit 12 pmol/l angegeben [Thermo Fischer Scientific BRAHMS Kryptor 2011a]. Erhöhte Werte hatten demnach vor der Herzkatheteruntersuchung 25 von 60 Patienten, was 41,7% entspricht. Nach der Prozedur waren es 14 von 28 Patienten (50%). Hier sind die Werte deutlich gestiegen. Keiner der zu Beginn erhöhten Werte sank unter den Grenzwert, aber 4 stiegen über diesen.

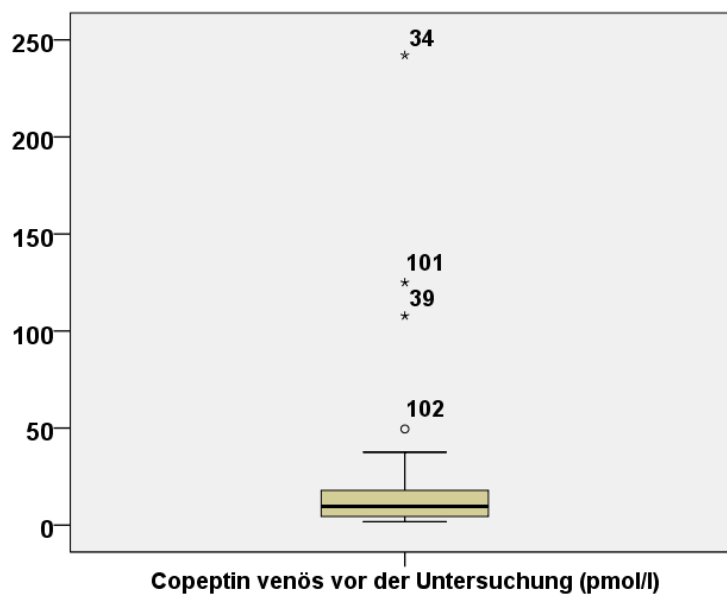


Abb. 24 Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des Copeptins zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

3.10.4 NT-proBNP

Auch die Messreihen beim NT-proBNP waren nicht fehlerfrei. In diesem Fall fehlen 3 der venösen Werte vom Ende der Prozedur. Bei den 53 venösen Werten zu Beginn der Prozedur lag der Mittelwert bei 3587,60 +/- 6366,02 pg/ml. Der Median lag auch beim NT-proBNP deutlich niedriger bei 478,60 pg/ml. Die Spannweite zwischen dem niedrigsten Wert mit 3 pg/ml und dem höchsten mit 30158 pg/ml ist sehr hoch. Im Boxplot zeigt sich dies ebenfalls (Abb. 25). Hier sieht man einige Werte oberhalb der 1,5-fachen Boxlänge. Es handelt sich um 2 Ausreißer- und 4 Extremwerte. Die 21 arteriellen Blutproben zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung lagen im Mittel bei 1785,27 +/- 3790,91 pg/ml. Der Median bei 169,6 pg/ml, der niedrigste Wert bei 5 pg/ml und der Höchste bei 15631 pg/ml. Bei den 9 arteriellen Blutproben vom Ende der Prozeduren war der Mittelwert bei 2822,52 +/- 5421,22 pg/ml, der Median bei 169,6 pg/ml, das Minimum bei 5 pg/ml und das Maximum bei 14067 pg/ml. Venöse Werte vom Ende der Prozedur gibt es 22 mit einem Mittelwert von 2541,08 +/- 4149,75 pg/ml, einem Median von 392,1 pg/ml, einem Minimum von 5 pg/ml und einem Maximum von 14084 pg/ml. Der vom Hersteller des verwendeten Test-Kits angegebene Cutoff Wert liegt bei 125 pg/ml [Cobas Roche 2010]. Zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung hatten 40 von 60 Patienten erhöhte NT-proBNP Werte,

welches einem Prozentsatz von 66,67% entspricht. Am Ende der Prozedur hatten 17 von 28 Patienten (60,71%) erhöhte Werte. Obwohl die Werte am Ende der Prozedur meistens deutlich gesunken waren, fielen sie jedoch in keinem Fall unter den Cutoff Wert.

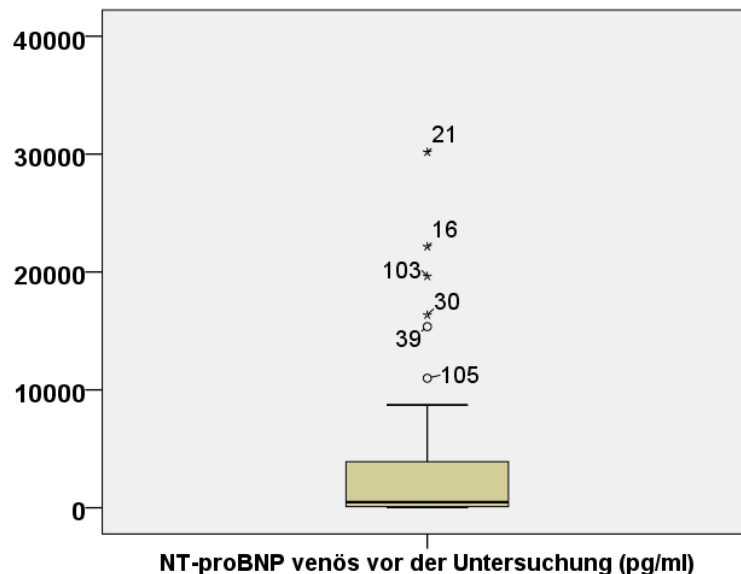


Abb. 25 Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des NT-proBNP zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

3.10.5 hsTnT

Bei der Messreihe für die hsTnT-Werte traten die meisten fehlerhaften Messungen auf. So sind nur 50 venöse Werte vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung vorhanden. Hier war der Mittelwert bei 48,21 +/- 74,29 pg/ml und der Median bei 9,86 pg/ml. Der niedrigste Wert lag bei 3,17 pg/ml und der höchste bei 302,4 pg/ml. Im Boxplot (Abb. 26) zeigt sich wieder eine große Streuung der Werte nach oben, bei einem niedrigen Median. Es zeigt zudem 2 Ausreißer- und 4 Extremwerte. Dies erklärt den deutlichen Unterschied zwischen Mittelwert und Median, sowie die große Standardabweichung. Bei den 20 arteriellen Werten, die zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung abgenommen wurden, lag der Mittelwert bei 27,13 +/- 68,19 pg/ml, der Median bei 4,31 pg/ml, das Minimum bei 3 pg/ml und das Maximum bei 305,8 pg/ml. 9 arterielle Werte wurden am Ende der Prozedur abgenommen. Hier entsprach der Mittelwert 63,13 +/- 106,99 pg/ml, der Median 29,19 pg/ml, das Minimum 3 pg/ml und das Maximum 340,3 pg/ml. Bei den 22 venösen Proben vom Ende der Prozedur waren Mittelwert und Median bei 74,98 +/- 87,17 pg/ml und 29,97 pg/ml. Der niedrigste und der höchste Wert lagen bei 3 pg/ml und 286,6 pg/ml. Der Hersteller des für die Messung verwendeten Test-Kits gibt als Cutoff Wert 100 pg/ml an [Cobas Roche 2011]. Zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung hatten 10 von 60 Patienten erhöhte Werte. Das entspricht 16,67%. Am Ende der Prozedur hatten 6 von 28 Patienten, also 21,43% erhöhte Werte. Generell lag der Wert am Ende der Prozedur mit wenigen Ausnahmen durchgehend höher als zu Beginn. In 2 Fällen stieg er über den Cutoff Wert.

3.10.6 hsTnI

Die Messreihe für das hsTnI wies ebenfalls einige fehlerhafte Messungen auf. Vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung wurden 51 venöse Werte ermittelt. Hier ergab sich ein Mittelwert von 18,3 +/- 30,11 pg/ml, ein Median von 2,6 pg/ml, ein Minimum von 0,0 pg/ml und ein Maximum von 120,3 pg/ml. Im Boxplot zeigt sich auch hier wieder der niedrige Median und die große Streuung der Werte nach oben (Abb. 26). Über der 1,5-fachen Boxlänge liegen auch hier wieder 2 Ausreißer- und 4 Extremwerte, die starken Einfluss auf den Mittelwert nehmen. Bei den 21 zeitgleich abgenommenen arteriellen Werten war der Mittelwert bei 15,05 +/- 42,95 pg/ml, der Median bei 1,4 pg/ml, das Minimum bei 0,0 pg/ml und das Maximum bei 196,7 pg/ml. Die 9 arteriellen Werte, die am Ende der Prozedur abgenommen wurden, liegen im Mittel bei 27,6 +/- 40,76 pg/ml. Der Median entspricht 9,0 pg/ml, das Minimum 0,0 pg/ml und das Maximum 120,9 pg/ml. Bei den 24 venösen Werten waren Mittelwert und Median bei 43,43 +/- 53,08 pg/ml und 17,15 pg/ml, Minimum und Maximum bei 0,2 pg/ml und 213,8 pg/ml. Der Cutoff für hsTnI liegt laut dem Hersteller des verwendeten Test-Kits bei 40 pg/ml [Abbott Architect System 2013]. Über diesem Wert lagen genau wie beim hsTnT 10 der 60 Werte, also 16,67% zu Beginn der Prozedur. Nach der Prozedur waren 10 der 28 Werte über dem Cutoff. Das entspricht 35,71%. Dabei sind 3 erhöhte Werte bzw. 14,28% mehr vorhanden als bei hsTnI.

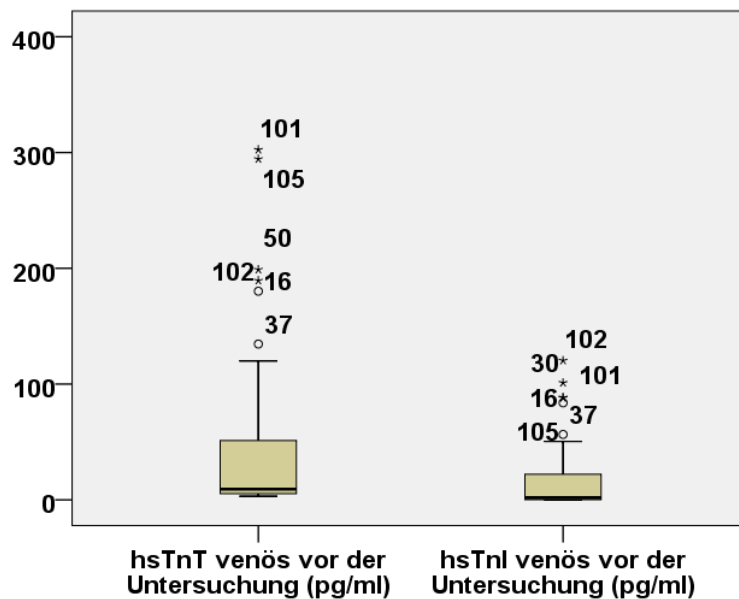


Abb. 26 Boxplots. Boxplots für die venösen Werte des hsTroponin T und des hsTroponin I zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientennummern.

3.11 Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen

Bei allen Berechnungen in dieser Studie wurde als Signifikanzgrenze ein p-Wert von 0,05 angewendet.

3.11.1 Vergleich der zu Beginn und am Ende der Herzkatheteruntersuchung abgenommenen Blutproben

Um einen Einfluss einer Intervention mit Veränderung der Hämodynamik auf die Biomarker feststellen zu können, wurde nach Interventionen eine zweite Blutprobe entnommen. Für die Analyse sind nur die venösen Werte verwendet worden. Die beiden Werte wurden logarithmiert und dann mit einem T-Test für verbundene Stichproben verglichen. Zur besseren Visualisierung wurden die Vergleiche zudem graphisch in Boxplots dargestellt (Abb. 27).

Dabei fand sich für MR-proANP kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert lag bei 0,474. Hier lag der logarithmierte Mittelwert zu Beginn bei 2,0181 pmol/l und am Ende bei 2,0021 pmol/l. Das heißt, dass der logarithmierte Wert im Mittel im Verlauf um 0,016 pmol/l gesunken ist. Zurückgerechnet entspräche es den Mittelwerten 104,25 pmol/l vorher, sowie 100,48 pmol/l nachher und einer Differenz von -3,77 pmol/l.

Für MR-proADM zeigte sich bei einem p-Wert von 0,947 ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Die logarithmierten Mittelwerte waren hier -0,2235 nmol/l und -0,2247 nmol/l. Der logarithmierte Mittelwert ist im Verlauf um 0,0012 nmol/l gesunken. Zurückgerechnet ergibt das die Mittelwerte 0,5977 nmol/l und 0,5961 nmol/l, sowie eine Differenz von -0,0016 nmol/l.

Beim Copeptin war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. Die logarithmierten Mittelwerte lagen hier bei 0,9430 pmol/l und 1,1813 pmol/l. Das entspricht einem Unterschied von 0,2383 pmol/l mehr. Umgerechnet sind das 8,7707 pmol/l zu Beginn und 15,1805 am Ende. Der Unterschied beträgt hier 6,4098 pmol/l, die der Wert im Verlauf gestiegen ist.

Ebenso ergab sich beim NT-proBNP ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,019. Bei den logarithmierten Werten lagen die Mittelwerte bei 2,6424 pg/ml und 2,5550 pg/ml. Der logarithmierte Wert sank im Mittel um 0,0874 pg/ml. Zurückgerechnet entspricht das den Mittelwerten 438,9727 pg/ml und 358,9294 pg/ml, also einer Verminderung im Verlauf von 80,0433 pg/ml.

Auch beim hsTnT ist der Unterschied signifikant. Der p-Wert liegt bei 0,001. Die Mittelwerte der logarithmierten Werte betragen 1,1674 pg/ml und 1,4971 pg/ml. Der logarithmierte Wert stieg im Mittel um 0,3297 pg/ml. Zurückgerechnet sind die Mittelwerte bei 14,7023 pg/ml sowie 31,4123 pg/ml. Damit ist der Wert im Mittel um 16,71 pg/ml auf mehr als das Doppelte gestiegen.

Noch deutlicher war die Entwicklung beim hsTnI. Hier war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,000 hoch signifikant. Bei den logarithmierten Werten zeigte sich das durch einen Anstieg des Mittelwerts von 0,7279 pg/ml, da die Mittelwerte der logarithmierten Werte zu Beginn bei 0,6841 pg/ml und am Ende der Prozedur bei 1,4120 pg/ml lagen. Umgerechnet sind das 4,8320 pg/ml zu Beginn und 25,8202 pg/ml am Ende der Prozedur und damit ein Anstieg um 20,9882 pg/ml auf mehr als das 5-fache des Ausgangswertes.

Verglichen werden konnten bei MR-proANP, MR-proADM und Copeptin 25 Werte. 22 beim NT-proBNP, 21 beim hsTnT und 19 beim hsTnI.

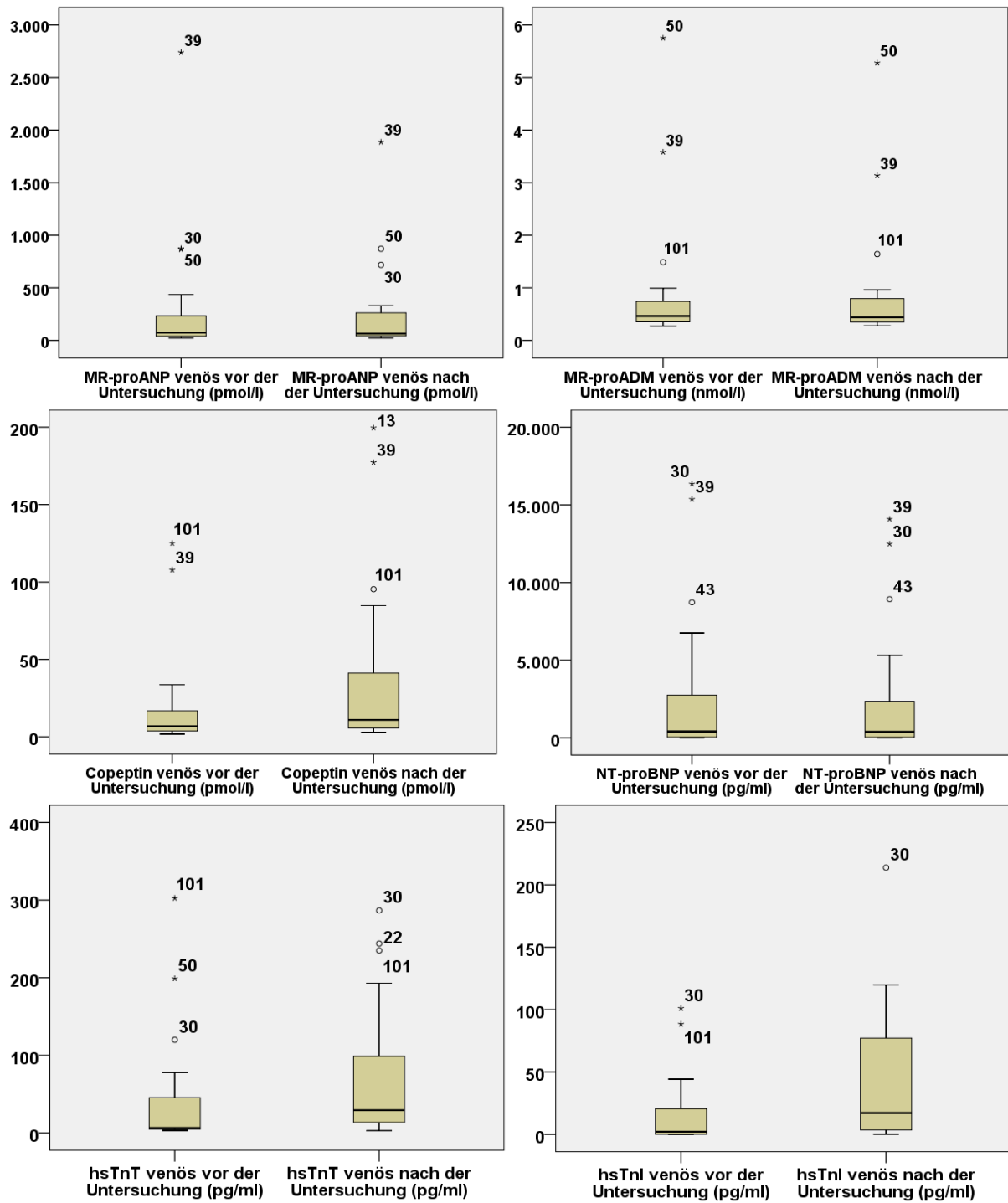


Abb. 27 Boxplots. Vergleichende Boxplots für die venösen Werte der Biomarker zu Beginn und am Ende der Herzkatheteruntersuchung.

3.11.2 Vergleich der arteriellen und venösen Blutproben

Für die These, dass sich die Biomarkerspiegel im arteriellen und venösen Blut nicht unterscheiden, wurden gleichzeitig beide Blutproben abgenommen. Verwendet wurden die Werte vom Beginn der Prozedur, da die Menge an arteriellen Proben, die am Ende der Prozedur abgenommen wurden, sehr klein war. Die Werte wurden wieder logarithmiert, um die Normalverteilung sicherzustellen und mit einem T-Test für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede überprüft. Zum besseren Verständnis der geschriebenen Werte wurden Boxplots erstellt und am Ende des Textes angefügt (Abb. 28).

Dabei fand sich für MR-proANP kein signifikanter Unterschied. Der p-Wert betrug 0,233. Dabei ergaben die logarithmierten venösen Werte einen Mittelwert von 1,9440 pmol/l, die arteriellen einen Mittelwert von 1,9564 pmol/l. Die logarithmierten arteriellen Werte waren im Mittel 0,0124 pmol/l höher. Entlogarithmierte man die Mittelwerte, war der venöse Mittelwert bei 87,9023 pmol/l und der arterielle bei 90,4482 pmol/l. Das ergab im Mittel einen Konzentrationsanstieg von 2,5459 pmol/l im arteriellen Blut.

Beim MR-proADM war auch kein signifikanter Unterschied feststellbar. Hier war der p-Wert 0,843. Bei den logarithmierten Werten lag der venöse Mittelwert bei -0,2491 nmol/l und der arterielle bei -0,2503 nmol/l. Der arterielle Wert lag 0,0012 nmol/l niedriger. Zurückgerechnet ergab das einen venösen Mittelwert von 0,5635 nmol/l und einen arteriellen Mittelwert von 0,5619 nmol/l. Der arterielle Wert war 0,0016 nmol/l niedriger als der venöse.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich beim Copeptin mit einem p-Wert von 0,012. Der Mittelwert der logarithmierten venösen Werte lag hier bei 0,7690 pmol/l, der arterielle bei 0,7325 pmol/l. Der arterielle Wert war auch hier niedriger als der venöse. Der Unterschied betrug 0,0365 pmol/l. Entlogarithmierte man die Mittelwerte erhielt man einen venösen Mittelwert von 5,8749 pmol/l und einen arteriellen Wert von 5,4013 pmol/l. Der arterielle Wert lag 0,4736 pmol/l niedriger als der venöse Wert.

Für NT-proBNP war wieder kein signifikanter Unterschied feststellbar. Der p-Wert lag bei 0,813. Für die logarithmierten Werte ergab sich ein venöser Mittelwert von 2,1352 pg/ml und ein arterieller Mittelwert von 2,1424 pg/ml. Der arterielle Mittelwert war 0,0072 pg/ml höher. Umgerechnet war der venöse Wert 136,5212 pg/ml und der arterielle 138,8034 pg/ml. Der Unterschied betrug hier 2,2822 pg/ml.

Erneut ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim hsTnT mit einem p-Wert von 0,001. Bei den logarithmierten Werten lagen der venöse Mittelwert bei 0,9328 pg/ml und der arterielle Mittelwert bei 0,7562 pg/ml. Das machte einen Unterschied von 0,1766 pg/ml. Entlogarithmierte man die Mittelwerte erhielt man einen venösen Mittelwert von 8,5664 pg/ml und einen arteriellen Mittelwert von 5,7043 pg/ml. Der arterielle Wert war im Mittel 2,8621 pg/ml niedriger als der venöse Wert.

Keinen signifikanten Unterschied gab es beim hsTnI mit einem p-Wert von 0,732. Hier lagen die Mittelwerte der logarithmierten Werte venös bei 0,4573 pg/ml und arteriell bei 0,4317 pg/ml. Der Unterschied betrug 0,0256 pg/ml. Die entlogarithmierten Mittelwerte waren venös bei 2,8662 pg/ml und arteriell bei 2,7021 pg/ml. Die arteriellen Werte waren im Mittel um 0,1641 pg/ml niedriger.

Für den Vergleich zwischen arteriellen und venösen Werten standen Wertepaare von 14 Patienten zur Verfügung, mit Ausnahme des hsTnIs. Hier standen nur 9 Paare zur Verfügung.

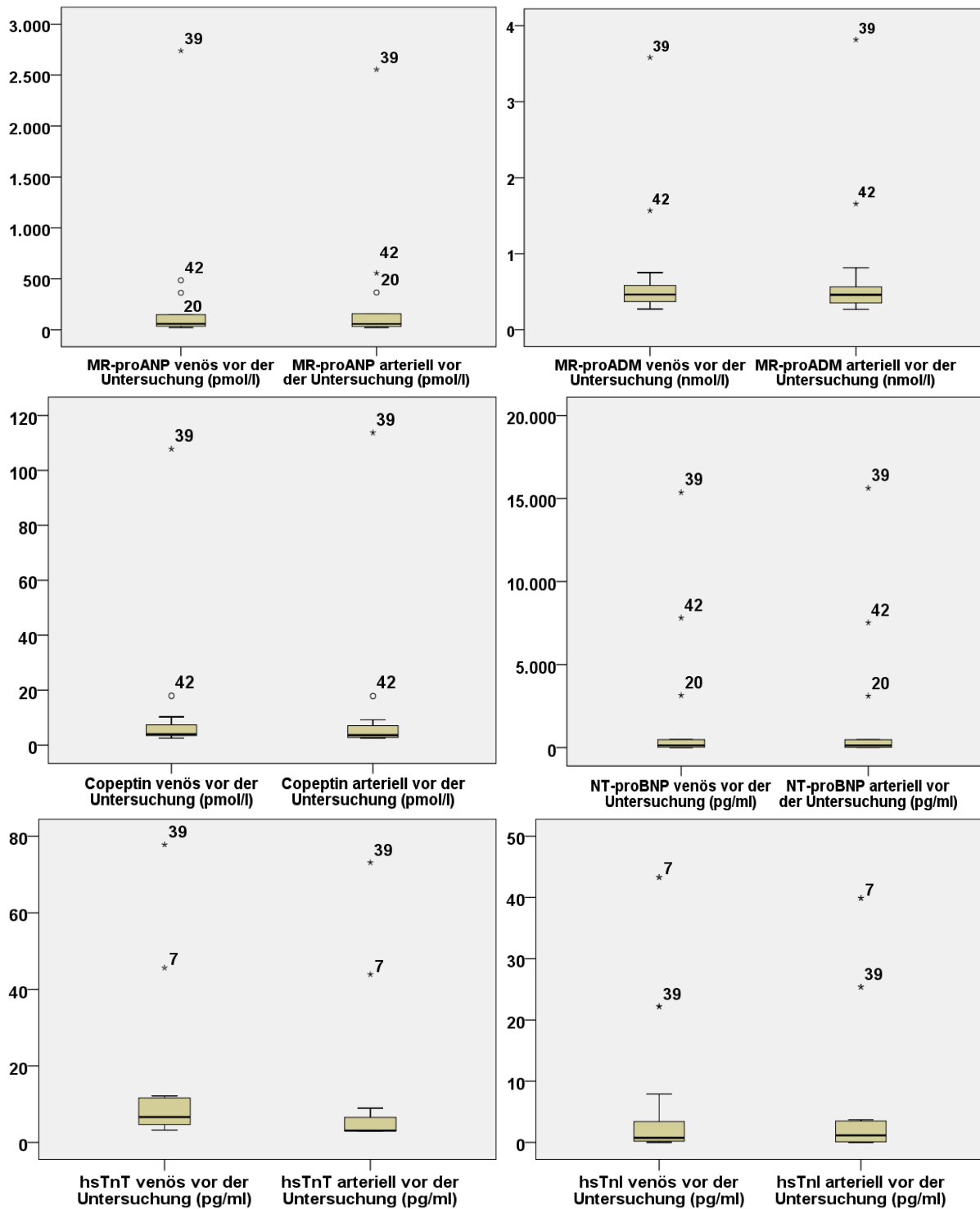


Abb. 28 Boxplots. Vergleichende Boxplots für die venösen und arteriellen Werte der Biomarker zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung.

3.11.3 Gruppenvergleiche

Bei allen gruppierten Variablen wurden die Mittelwerte der Biomarker mit einem T-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede überprüft.

Die fünf Diagnosegruppen unterscheiden sich bei keinem Biomarker signifikant. Die einzelnen p-Werte sind in der folgenden Tabelle (Tab. 5) angegeben. Die Gruppen waren allerdings sehr klein.

Ebenso konnte beim Vergleich der beiden Geschlechtergruppen bei keinem Biomarker ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch die hierzu gehörenden p-Werte sind unten tabellarisch (Tab. 5) aufgeführt.

Für die Gruppen Intervention ja oder nein konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei den Biomarkern festgestellt werden. Die p-Werte sind ebenfalls unten (Tab. 5) aufgelistet.

Auch für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen des Outcomes wurden die venösen Werte vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung verwendet. Hierbei zeigte sich bei allen Biomarkern, mit Ausnahme des MR-proADM, ein signifikanter Unterschied (P-Werte in Tab. 5). Bei allen Biomarkern war der Mittelwert der Gruppe der verstorbenen Patienten deutlich höher. Beim MR-pro ANP war der logarithmierte Mittelwert in der Gruppe der lebenden Patienten 1,9882 pmol/l und der verstorbenen Patienten 2,6879 pmol/l. Entlogarithmiert sind das 97,32 pmol/l und 487,42 pmol/l und damit um einen Faktor von circa 5 verschieden. Beim Copeptin waren die logarithmierten Mittelwerte 0,9565 pmol/l und 1,3905 pmol/l. Das entspricht entlogarithmiert 9,05 pmol/l und 24,58 pmol/l, sowie einem Faktor von circa 2,7. NT-proBNP hatte logarithmierte Mittelwerte von 2,5107 pg/ml und 4,1316 pg/ml. Das entspricht entlogarithmiert 324,12 pg/ml und 13539,42 pg/ml und damit einem Faktor von fast 42. Beim hsTnT betragen die logarithmierten Mittelwerte 1,1300 pg/ml und 2,1529 pg/ml. Entlogarithmiert sind das 13,49 pg/ml und 142,20 pg/ml, sowie ein Faktor von circa 10,5. Für hsTnI waren die logarithmierten Mittelwerte 0,5419 pg/ml und 1,6346 pg/ml. Dementsprechend entlogarithmiert 3,48 pg/ml und 43,11 pg/ml. Der Faktor entsprach circa 12,4.

Um die Interventionsgruppen sinnvoll miteinander zu vergleichen, wurde zunächst die Differenz zwischen dem Wert vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung und dem vom Ende der Prozedur bestimmt, da hier der Bezug zu den Werten zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung nicht besteht. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei den Biomarkern MR-proADM, Copeptin, NT-proBNP und hsTnT feststellen. Ein signifikanter Unterschied lag beim MR-pro ANP zwischen den Gruppen Dilatation Linksobstruktion und Dilatation Rechtsobstruktion ($p = 0,019$; Dilatation Linksobstruktion < Dilatation Rechtsobstruktion), Dilatation Linksobstruktion und Shuntverschluss ($p = 0,044$; Dilatation Linksobstruktion < Shuntverschluss) sowie Dilatation Rechtsobstruktion und Shunterweiterung ($p = 0,041$; Dilatation Rechtsobstruktion > Shunterweiterung). Beim hsTnI gab es einen signifikanten Unterschied in den Gruppen Dilatation Linksobstruktion und Dilatation Rechtsobstruktion ($p = 0,000$; Dilatation Linksobstruktion < Dilatation Rechtsobstruktion), Dilatation Linksobstruktion und Shuntverschluss ($p = 0,020$; Dilatation Linksobstruktion < Shuntverschluss) Dilatation Linksobstruktion und Shunterweiterung ($p = 0,048$; Dilatation Linksobstruktion < Shunterweiterung) sowie Dilatation Rechtsobstruktion und Shunterweiterung ($p = 0,029$; Dilatation Rechtsobstruktion > Shunterweiterung). In dieser Analyse wurde mit der kleinsten Gruppe an Patienten gearbeitet, da sich in keiner der Interventionsgruppen mehr als 10 Patienten befanden. Die p-Werte aller Vergleiche finden sich in der folgenden Tabelle (Tab. 5).

Tab. 5 p-Werte. Auflistung der p-Werte der verglichenen Gruppen.

Gruppen	MR-proANP	MR-proADM	Copeptin	NT-proBNP	hsTnT	hsTnl
1 – 2	0,806	0,851	0,484	0,460	0,504	0,394
1 – 3	0,801	0,547	0,819	0,815	0,940	0,955
1 – 4	0,340	0,372	0,452	0,762	0,363	0,227
1 – 5	0,794	0,974	0,841	0,461	0,165	0,496
2 – 3	0,537	0,390	0,546	0,646	0,440	0,296
2 – 4	0,319	0,375	0,984	0,123	0,850	0,589
2 – 5	0,486	0,761	0,381	0,863	0,457	0,876
3 – 4	0,164	0,120	0,547	0,547	0,305	0,156
3 – 5	0,990	0,535	0,653	0,614	0,121	0,383
4 – 5	0,139	0,268	0,348	0,150	0,531	0,532
M – W	0,740	0,288	0,136	0,877	0,671	0,445
J – N	0,939	0,324	0,644	0,956	0,533	0,732
L – V	<u>0,000</u>	0,298	<u>0,026</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>
5 – 6	<u>0,019</u>	0,558	0,116	0,316	0,073	<u>0,000</u>
5 – 7	<u>0,044</u>	0,819	0,315	0,457	0,228	<u>0,020</u>
5 – 8	0,886	0,211	0,330	0,528	0,590	<u>0,048</u>
6 – 7	0,109	0,461	0,832	0,286	0,352	0,693
6 – 8	<u>0,041</u>	0,234	0,902	0,252	0,093	<u>0,029</u>
7 – 8	0,091	0,235	0,792	0,757	0,371	0,204

Gruppe 1 – 5 sind die Diagnosegruppen: 1 = Linksobstruktion, 2 = Rechtsobstruktion, 3 = Univentrikuläre Zirkulation, 4 = Shuntvitium, 5 = Andere; Gruppe M & W sind die Variable Geschlecht: M = männlich, W = weiblich; Gruppe J & N bilden die Variable Intervention: J = Intervention ja, N = Intervention nein; Gruppe L & V entsprechen der Variable Outcome: L = lebend, V = verstorben; Gruppe 5 – 8 sind die Gruppen der Interventionsart: 5 = Dilatation Linksobstruktion, 6 = Dilatation Rechtsobstruktion, 7 = Shuntverschluss, 8 = Shunterweiterung. Unterstrichen sind die p-Werte < 0,05.

3.12 Abhängigkeitsanalysen

Es wurden gemischte lineare Modelle mit Backward Selection erstellt, um Einflussfaktoren auf die Biomarkerspiegel zu untersuchen. Die patientenspezifischen Einflussgrößen, wie zum Beispiel Größe, Alter, Geschlecht etc., wurden mit dem Wert vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung analysiert. Die prozedurspezifischen Einflussgrößen, wie zum Beispiel die Prozedurart oder -länge hingegen mit der Veränderung der Spiegel, also der Differenz zwischen dem Wert vom Ende der Herzkatheteruntersuchung und dem vom Beginn.

3.12.1 Einflussfaktoren auf die Biomarkerspiegel zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung

Untersucht wurden die Einflussfaktoren: Größe, Alter, Geschlecht, Gewicht, Diagnosegruppe, Herzminutenvolumen, Hämoglobinwert und der Laktatwert vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung. Da das Herzminutenvolumen sowie das Laktat nicht von allen Patienten vorlagen, wurden drei gemischte lineare Modelle erstellt. Im ersten wurden alle Einflussgrößen, außer Laktat und Herzminutenvolumen, auf ihren Einfluss getestet. In den anderen beiden Modellen wurden jeweils einzeln Laktat und das Herzminutenvolumen integriert. Dadurch verringerte sich die getestete Menge an Werten bei diesen deutlich.

Bei keinem der Biomarker konnte ein signifikanter Einfluss der Faktoren Geschlecht und Laktat festgestellt werden.

Für MR-proANP konnte im ersten Modell mit 52 gültigen Werten ein signifikanter Einfluss von Größe ($p = 0,000$) und Alter ($p = 0,000$) festgestellt werden. Im zweiten Modell mit dem Herzminutenvolumen reduzierte sich die Anzahl der gültigen Werte auf 25. Hier war auch das Herzminutenvolumen mit einem p -Wert von 0,027 signifikant. Im dritten Modell konnte eine Signifikanz für Laktat nicht festgestellt werden ($p = 0,099$). Dies veränderte sich auch nicht durch die Durchführung der Backwardselection mit schrittweiser Verminderung der Menge der Einflussfaktoren im Modell. Alle weiteren p -Werte können der folgenden Tabelle (Tab. 6) entnommen werden. Dabei zeigte sich anhand der Regressionskoeffizienten ein negativer Zusammenhang der Größe und des Herzminutenvolumens und ein positiver Effekt des Alters. Das heißt, dass bei steigender Größe oder steigendem Herzminutenvolumen der Biomarker in der Tendenz abnimmt. Beim Alter verhält es sich entgegen gesetzt.

Im ersten Modell für MR-proADM waren ebenfalls die Faktoren Größe ($p = 0,010$) und Alter ($p = 0,012$) signifikant. Hier wurde mit 52 Werten gerechnet. Auch das Herzminutenvolumen war wieder signifikant ($p = 0,004$). In diesem Modell waren 25 Patienten. Im Modell mit Laktat nur 13. Eine Signifikanz für Laktat ließ sich erneut nicht erkennen (Tab. 6). Die Größe und das Herzminutenvolumen hatten auch hier einen negativen Einfluss und das Alter einen positiven.

Beim Copeptin erwiesen sich im ersten Modell mit 53 Werten keine Signifikanzen. Daher wurde hier eine Backwardselection durchgeführt und nacheinander nicht signifikante Faktoren entfernt. Im letzten Modell waren daraufhin nur noch die Faktoren Größe, Alter und Gewicht. Hier fand sich nun eine Signifikanz für Größe ($p = 0,040$) und Alter ($p = 0,048$). Das Gewicht blieb nicht signifikant ($p = 0,205$). Das Herzminutenvolumen war in seinem Modell, hier mit 26 Werten, signifikant ($p = 0,034$) und hatte einen negativen Einfluss. Das Laktat war in seinem Modell mit 48 Werten auch nach der Backwardselection nicht signifikant (Tab. 6).

53 NT-proBNP-Werte konnten in das erste Modell eingeschlossen werden. Hierbei waren wiederum Größe ($p = 0,000$), Alter ($p = 0,002$) und die Diagnosegruppe ($p = 0,047$) signifikant. Erneut hatte die Größe einen negativen und das Alter einen positiven Einfluss. Im Modell mit dem Herzminutenvolumen ergaben sich bei 26 Werten keine Signifikanzen. Ebenso beim Modell mit Laktat, welches 48 Werte einschloss (Tab. 6). In beiden Fällen änderte sich nichts bei der Durchführung von Backwardselections.

Erstellt man das erste Modell mit hsTnT können 50 Werte eingeschlossen werden. Hierbei waren wieder die Größe ($p = 0,000$) mit einem negativen Einfluss und das Alter ($p = 0,002$) mit einem positiven Einfluss signifikant. Das Herzminutenvolumen war ebenfalls wieder mit einem negativen Einfluss signifikant ($p = 0,004$) in seinem Modell mit 23 Werten. Das Laktat war in seinem Modell mit 45 Werten weder zu Beginn noch nach durchgeführter Backwardselection signifikant (Tab. 6).

Im ersten Modell für hsTnI konnten 42 Werte eingeschlossen werden. Wie auch bei allen anderen zeigten sich erneut ein signifikanter negativer Einfluss der Größe ($p = 0,001$) und ein positiver Einfluss des Alters ($p = 0,005$). Im Modell mit dem Herzminutenvolumen waren 20 Werte. Hier ergaben sich zu Beginn keine Signifikanzen. Nach Durchführung der Backwardselection waren im letzten Modell nur noch die Faktoren Größe, Alter und Herzminutenvolumen. Hierbei wies nur das Herzminutenvolumen einen signifikanten negativen Einfluss auf ($p = 0,033$). Beim Modell mit Laktat und 38 Werten zeigten sich weder zu Beginn noch nach der Backwardselection Signifikanzen (Tab. 6).

Betrachtet man die einzelnen Untergruppen, findet sich bei keinem Biomarker eine Signifikanz für die Gruppe Männlich oder Weiblich. Bei den Diagnosegruppen zeigte sich bei NT-proBNP eine Signifikanz für die Gruppen Univentrikuläre Zirkulation ($p = 0,007$) und Shuntvitien ($p = 0,005$). Dabei hatten beide laut dem Regressionskoeffizienten einen negativen Einfluss.

Tab. 6 p-Werte. P-Werte der Abhängigkeitsanalysen der Einflussfaktoren auf den Ausgangswert der Biomarker.

p-Werte	Alter	Größe	Sex	Diagnose Gruppe	Hb	Ge- wicht	HZV	Laktat
MR-proANP	<u>0,000</u>	<u>0,000</u>	0,850	0,171	0,640	0,119	<u>0,027</u>	0,099
MR-proADM	<u>0,010</u>	<u>0,012</u>	0,388	0,852	0,898	0,481	<u>0,004</u>	0,069
Copeptin	0,084	0,080	0,064	0,144	0,716	0,099	<u>0,034</u>	0,196
	<i>0,048</i>	<i>0,040</i>						
NT-proBNP	<u>0,002</u>	<u>0,000</u>	0,769	<u>0,042</u>	0,356	0,156	0,126	0,175
hsTnT	<u>0,002</u>	<u>0,000</u>	0,811	0,200	0,552	0,350	<u>0,004</u>	0,377
hsTnI	<u>0,005</u>	<u>0,001</u>	0,540	0,696	0,887	0,767	0,206	0,093
							<u>0,033</u>	

Verwendete Abkürzungen: HZV = Herzminutenvolumen, sex = Geschlecht, Hb = Hämoglobin. Kursiv geschriebene Werte zeigen die Werte infolge einer Backwardselection. Unterstrichen sind die Werte mit $p < 0,05$.

3.12.2 Einflussfaktoren auf die Veränderung der Biomarkerspiegel zwischen den Werten von Beginn und Ende der Herzkatheteruntersuchung

Auf die Veränderung zwischen den Werten vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung und denen vom Ende wurden die Einflussfaktoren Interventionsart, Prozedurdauer und die Differenz der Laktatwerte vom Beginn und Ende der Prozedur untersucht. Dafür wurden erneut zwei lineare gemischte Modelle erstellt, da unter Einschluss der Laktatwerte die Anzahl der eingeschlossenen Werte deutlich abnahm. Bei MR-proANP, MR-proADM und Copeptin konnten in das erste Modell 24 Werte eingeschlossen werden, beim NT-proBNP 21, beim hsTnT 20 und beim hsTnI 18. Im zweiten Modell mit Laktat waren es bei MR-proANP, MR-proADM und Copeptin 16 Werte, beim NT-proBNP 14, beim hsTnT 13 und beim hsTnI 11. In beiden Modellen bei allen Biomarkern zeigte weder die Prozedurdauer noch die Differenz des Laktats eine Signifikanz. Die p-Werte können der folgenden Tabelle (Tab. 7) entnommen werden. Die Interventionsart wies nur bei MR-proANP ($p = 0,007$) und beim hsTnI ($p = 0,029$) eine Signifikanz auf. Beides allerdings nur im Modell ohne Laktat. Bei den einzelnen Interventionsgruppen trat nur bei MR-proANP für die Gruppe Dilatation einer Rechtsobstruktion eine Signifikanz ($p = 0,004$) auf. Allerdings erneut wieder nur im Modell ohne Laktat.

Tab. 7 p-Werte. P-Werte der getesteten Effektoren für die Veränderung der Biomarkerspiegel im Verlauf der Prozedur.

p-Werte	Modell 1		Modell 2		Laktat
	Interventions- art	Prozedur- dauer	Interventions- art	Prozedur- dauer	
MR-proANP	<u>0,007</u>	0,802	0,343	0,485	0,875
MR-proADM	0,645	0,621	0,420	0,459	0,613
Copeptin	0,645	0,621	0,604	0,638	0,847
NT-proBNP	0,447	0,264	0,714	0,528	0,506
hsTnT	0,318	0,884	0,434	0,825	0,326
hsTnl	<u>0,029</u>	0,190	0,144	0,165	0,447

Durch Unterstreichen sind die p-Werte < 0,05 hervorgehoben.

4. Diskussion

Wie in der Einleitung ausgeführt, wurde die Bedeutung der Biomarker MR-proANP, MR-proADM und NT-proBNP in Bezug auf die Herzinsuffizienz bereits in diversen Studien überprüft [Adamopoulos et al. 2012, Hagemann 2014, Hinson et al. 2000]. Ebenso die Bedeutung der Troponine für die Detektion einer Schädigung des Herzmuskels [Ammann et al. 2004]. Daher war das Ziel dieser Studie, die bekannten Fakten aus der Erwachsenenkardiologie auf die Anwendung in der pädiatrischen Kardiologie zu überprüfen. Es sollen typisch pädiatrische Einflussfaktoren auf die Biomarker untersucht werden. Zudem soll die Auswirkung der interventionellen Herzkatheteruntersuchungen bei angeborenen Herzfehlern ausgewertet werden. In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse auf diese Fragen hin diskutiert.

4.1 Vergleich der Blutproben vor und nach Interventionen

Zur Überprüfung der ersten Hypothese „Die Durchführung einer Intervention hat direkte Auswirkung auf die Biomarkerspiegel“ wurden die Werte der Blutproben vom Beginn der Prozeduren mit denen von deren Ende verglichen.

4.1.1 hsTnT und hsTnI

Die Ergebnisse ließen einen signifikanten Anstieg der Werte bei beiden Troponinen erkennen. Der Anstieg der Troponine kann dabei als Hinweis auf eine durch die Prozedur ausgelöste Schädigung des Herzmuskels interpretiert werden. Dies wäre konform zu weiteren bereits durchgeführten Studien. Zum Beispiel zeigten Alehan et al. in ihrer Studie [Alehan et al. 2003], dass nicht nur Interventionen, sondern auch diagnostische Herzkatheteruntersuchungen bei pädiatrischen Patienten eine signifikante Erhöhung des Troponin T hervorriefen. Kannankeril et al. fanden in ihrer Studie sogar bei Prozeduren, durch die kein Schaden erwartet wurde, einen signifikanten Anstieg des Troponin I. Außerdem wiesen sie nach, dass der Anstieg bei Kindern höher ausfiel als bei Erwachsenen und schlossen dadurch auf ein empfindlicheres Myokard [Kannankeril et al. 2002]. Sowohl Pees et al. als auch Chung et al. untersuchten die Veränderungen des Troponin I nach ASD-Verschlüssen und konnten belegen, dass dieses signifikant anstieg [Pees et al. 2003, Chung et al. 2011]. Chung et al. konnten zudem eine Korrelation zur Größe des genutzten Verschluss-Devices nachweisen [Chung et al. 2011]. Diese Ergebnisse zusammen betrachtet zeigen, dass eine Kontrolle der Troponine nach jeder Herzkatheteruntersuchung zwar sinnvoll ist, aber ebenso beachtet werden muss, dass ein Anstieg der Troponine schon allein auf die Prozedur zurückführbar sein kann und nicht unbedingt Komplikationen anzeigen muss. Insgesamt erwiesen sich beide Troponine als sensitive Parameter auch für minimale, klinisch nicht relevante Schäden am Myokard.

4.1.2 Copeptin

Auch beim Copeptin ergaben die Ergebnisse einen signifikanten Anstieg der Parameter nach den Interventionen im Vergleich zu denen vom Beginn der Prozedur. Da Copeptin bei physiologischem [Katan et Christ-Crain 2010] und psychologischem [Spanakis et al. 2015] Stress vermehrt ausgeschüttet wird, könnte der Anstieg auf

eine akute Stresssituation für das Kind aufgrund der Intervention zurück zu führen sein. Zudem zeigten einige Studien einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg kardialer Ischämie markern und Copeptin [Rubini Gimenez et al. 2014b, Möckel und Searle 2014]. So gaben zum Beispiel Rubini Gimenez et al. an, dass Copeptin beim akuten Koronarsyndrom signifikant erhöht ist und dies bereits zu sehr frühen Zeitpunkten [Rubini Gimenez et al. 2014b]. Wie bereits bei den Troponinen aufgeführt, waren deren Werte nach den Interventionen ebenfalls erhöht, sodass die Ergebnisse dieser Studie die Annahme eines Zusammenhangs zwischen den Troponinen und dem Copeptin reproduzieren konnte. Auch beim Copeptin lässt sich demnach bei Betrachtung aller Ergebnisse ein Nutzen aus der Kontrolle der Copeptinwerte nach einer Prozedur erkennen. Allerdings gilt auch hier die bei den Troponinen genannte Einschränkung, dass auch minimale Myokardschäden, die nicht als Komplikation angesehen werden, bereits die Werte signifikant erhöhen können. Zudem ist Copeptin nicht herzspezifisch. Eine Erhöhung der Copeptinwerte muss daher in der Zusammenschau mit den Troponinen ausgewertet werden, um eine Erhöhung ohne Myokardschaden aufgrund einer physiologischen oder psychologischen Stressreaktion von einer Erhöhung mit Myokardschaden abgrenzen zu können.

4.1.3 NT-proBNP

Der Vergleich der Blutproben bei den NT-proBNP Werten ergab einen signifikanten Abfall. NT-proBNP wird von den Myozyten der Herzkammern ausgeschüttet. Dies erfolgt in erster Linie durch Dehnungsreize [Universitätsklinikum Ulm 2014]. Ein Abfall der Werte wäre daher durch verminderte Dehnungsreize erklärbar. Dafür sprechen auch viele Studien zur erfolgreichen Behandlung der Herzinsuffizienz [Brunner et al. 2015, Maeder et al. 2013, Sanders-van Wijk et al. 2014]. In Bezug auf die Interventionen spräche ein Abfall für den Erfolg der Intervention, da diese meist eine Druckentlastung der Ventrikel zum Ziel hat. Da durch eine Intervention schlagartig die Hämodynamik im Herzen verändert wird, scheint die kurze Zeit bis zum Ende der Prozedur bereits auszureichen, um signifikant die NT-proBNP-Spiegel zu senken. Damit wäre NT-proBNP ein sehr sensibler Marker für die hämodynamische Veränderung durch die Intervention und könnte zur Bewertung des Erfolgs herangezogen werden. Die Blutentnahmen fanden noch in Narkose statt, sodass eine Blutentnahme keine weitere Belastung für das Kind bedeuten würde. Zudem läge ein Baseline-Wert vor, der zur Kontrolle von erneuten Verschlechterungen der hämodynamischen Situation im Verlauf dienen könnte.

4.1.4 MR-proANP und MR-proADM

Weder beim MR-proANP noch beim MR-proADM war ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten zu Beginn und zum Ende einer Intervention zu finden. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen bei den NT-proBNP Werten. Sowohl MR-proANP als auch MR-proADM werden bei Volumenbelastung ausgeschüttet. Daher war die Annahme, dass die Werte durch die Volumenentlastung des Herzens in Folge einer Intervention sinken würden. Dies ließ sich in den erhobenen Daten nicht nachweisen. Die Begründung dafür ist nicht ganz klar. Die kurze Zeitspanne zwischen Intervention und Blutentnahme kann nicht als Begründung dienen, da diese für die NT-proBNP-Werte gleich lang war und dieses eine deutlich längere Halbwertszeit aufweist als MR-proANP und MR-proADM. Eventuell könnten die unterschiedlichen Mechanismen bei der Ausschüttung eine Rolle spielen. NT-

proBNP wird bei Dehnungsreizen aus den Ventrikeln ausgeschüttet, während es beim MR-proANP die Vorhöfe sind. Eventuell wirken sich die Interventionen zu Beginn stärker auf die Druckbelastung der Ventrikel aus. Auch die Literatur sieht nach Druckentlastung des Herzens, zum Beispiel nach erfolgreicher Herzinsuffizienztherapie, einen Abfall der beiden Biomarker [Gaggin und Januzzi 2013, Kotby et al 2013]. Zeevi et al. postulierten auch, dass direkt nach Interventionen die Spiegel beim ANP bei Kindern mit einem Alter von über 3 Monaten sanken, konnten aber bei der Gruppe der jüngeren diesen Unterschied nicht feststellen. Bei diesen fand sich ein Abfall erst im Follow up [Zeevi et al. 1998]. Da in unserer Studie deutlich mehr Kinder unter 3 Monaten eingeschlossen wurden als ältere, könnte dies eine Erklärung für die fehlenden Unterschiede beim MR-proANP sein. Zudem konnten Boyer et al. in ihrer Studie auch bei einem Teil ihrer Patienten einen initialen Anstieg der beiden Werte zu Beginn einer Herzinsuffizienztherapie nachweisen. Diese waren in Boyers Studie mit weiteren Parametern assoziiert, wie zum Beispiel einer Hyponatriämie [Boyer et al. 2012]. Diese wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Derartige Effekte könnten folglich ebenfalls erklären, warum sich die Werte nicht signifikant geändert hatten. Insgesamt kann aufgrund der Ergebnisse nicht die Empfehlung zur Überprüfung der MR-proANP und MR-proADM Werte am Ende einer Intervention ausgesprochen werden. Die Sensitivität für eine Druckentlastung kann nicht als gleich hoch, wie die des NT-proBNP, angegeben werden.

4.1.5 Überprüfung von Einflussfaktoren auf die Veränderung der Biomarkerspiegel zwischen erster und zweiter Blutentnahme

Um die Veränderungen der Biomarkerspiegel genauer zu untersuchen, wurden Abhängigkeitsanalysen durchgeführt. Dabei sollte überprüft werden, ob die Interventionsart, die Prozedurdauer und die Veränderungen der Laktatwerte die Veränderungen der Biomarkerspiegel beeinflussen. Die Ergebnisse ergaben dabei keinen signifikanten Einfluss der getesteten Parameter. Nur beim MR-proANP und hsTroponin I zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Interventionsart.

Das Fehlen eines Einflusses der Prozedurdauer spräche beim NT-proBNP dafür, dass tatsächlich die schlagartige Veränderung der Hämodynamik zu der Veränderung der Biomarkerspiegel führt und würde ebenfalls erklären, dass der kurze Zeitraum zwischen der Durchführung der Intervention und der Abnahme der Blutprobe ausreicht, um eine Veränderung der Werte detektieren zu können. Bei den Troponinen ist dies nicht gut erklärbar. Bei der Annahme, dass kaum schädigende Prozeduren bereits zu erhöhten Spiegeln führen [Kannankeril et al. 2002], wäre ein Ansteigen der Spiegel mit Ansteigen der Prozedurdauer zu erwarten, da sich hier minimale Schäden aufsummieren würden. Auch Alehan et al. legten in ihrer Studie dar, dass die Prozedurdauer einen signifikanten Einfluss auf den Anstieg des Troponin T hatte [Alehan et al. 2003]. Auf der anderen Seite könnte dies aber auch bedeuten, dass es sich insbesondere bei den Erhöhungen nach diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen, nicht um Schäden im Myokard handelt. Stattdessen wäre die Erhöhung auf andere, in dieser Studie nicht beachtete Faktoren, zurückzuführen. Dazu gehören beispielsweise laut Alehan et al. Kinder mit Vorerkrankungen, wie pulmonale Hypertonie, Kinder die aufgrund einer Herzinsuffizienz medikamentös vorbehandelt sind und besonders junge Kinder. Bei diesen konnten Alehan et al. höhere Anstiege der Troponine unter der Prozedur feststellen, als bei anderen Kindern [Alehan et al. 2003].

Für die Ergebnisse bei der Interventionsart und beim Laktat gilt die Einschränkung, dass hier nur eine niedrige Anzahl an Werten in die Berechnung einfließen konnte. Bei der Interventionsart wurden die Werte in 4 Gruppen eingeteilt. Dadurch waren in den einzelnen Gruppen weniger als 10 Werte. Zudem ist fraglich, ob die Art der unterschiedlichen Interventionen oder eher der Umfang und damit der Schweregrad der Intervention einen Einfluss auf den Biomarkerspiegel hat. In unserer Testung wurde aber nur ersteres überprüft, da die Gruppen nur nach Art und nicht nach Schweregraden sortiert waren. In jeder Interventionsgruppe befinden sich sowohl kleine Interventionen als auch umfassendere, von denen stärkere Veränderungen, beziehungsweise Schäden erwartet würden. Wie bereits in Studien gezeigt wurde, hängt der Umfang der Intervention aber mit den Veränderungen der Biomarker zusammen. So wiesen beispielsweise Chung et al. in ihrer Studie nach, dass selbst die Größe des eingesetzten Devices bei ASD-Verschlüssen einen signifikanten Einfluss auf die Troponin I Werte hatte [Chung et al. 2011]. Die Mischung von umfangreichen und wenig umfangreichen Interventionen innerhalb der Untergruppen könnte also ebenfalls die fehlende Signifikanz der Interventionsart als Einfluss auf die Biomarkerspiegel erklären. Zusätzlich habe ich die Ergebnisse der Abhängigkeitsanalyse noch durch die Durchführung eines Gruppenvergleichs mittels T-Test für unabhängige Stichproben überprüft. Auch hier fanden sich für keinen der Biomarker signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

Auch beim Laktat konnten nur wenige Werte verglichen werden, da es nicht möglich war von allen Patienten die Laktatwerte zu ermitteln. Die Ermittlung der Laktatwerte diente der Abschätzung der metabolischen Situation zu Beginn und der Veränderung durch die Intervention. Hierüber hätten lebensbedrohliche Situationen erkannt werden können. Insgesamt konnte aber kein signifikanter Anstieg der Laktatwerte im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung festgestellt werden. Daher war auch anzunehmen, dass die Veränderung der Biomarker sensibler war als die Veränderung der Laktatwerte, dies geht konform mit der fehlenden Signifikanz in der Abhängigkeitsanalyse von Laktat und den jeweiligen Biomarkern.

Zusammenfassend konnten die Ergebnisse die Hypothese, dass die Durchführung einer Intervention direkte Auswirkung auf die Biomarkerspiegel hat, für NT-proBNP, Copeptin, hsTroponin T und hsTroponin I bestätigen. Für MR-proANP und MR-proADM konnte die Hypothese nicht belegt werden. Diese Aussage gilt aber nur unter dem Vorbehalt der niedrigen Anzahl analysierter Werte.

4.2 Vergleich der arteriellen und venösen Blutproben

Hypothese Nummer 2 lautet, dass es keinen Unterschied der Biomarkerwerte zwischen arteriellen und venösen Blutproben gibt. Um dies zu überprüfen, wurde bei Patienten mit ausreichendem Körpergewicht und Blutvolumen neben der venösen auch eine arterielle Blutprobe abgenommen. Die arterielle Blutentnahme geschah bei allen Patienten zum gleichen Zeitpunkt und in der gleichen Menge wie die venöse. Damit sollte sichergestellt werden, dass die Grundbedingungen gleich sind.

Übereinstimmend mit der Hypothese waren bei den Vergleichen keine signifikanten Unterschiede bei den Markern MR-proANP, MR-proADM, NT-proBNP und hsTroponin I zu erkennen.

Der Vergleich ergab beim Copeptin und beim hsTroponin T signifikant höhere Werte in den venösen Blutproben. Dies spräche für eine Exkretion in venöses Blut oder für eine Umwandlung einer Vorstufe aus dem arteriellen Blut in die aktive Form im

venösen Blut. Copeptin wird in der Hypophyse in ein arterielles Kapillarnetz sezerniert, von dort aus fließt es direkt in venöses Blut. Dies könnte einen höheren venösen Spiegel erklären. Für hsTroponin T gilt dies allerdings nicht. Es wird bei einer Schädigung des Myokards direkt in koronare Kapillargefäße und damit ins arterielle Blut ausgeschüttet. Auch ist Troponin kein Hormon, welches für einen bestimmten Zweck sezerniert wird, sondern ein Strukturprotein des Herzmuskels. Daher ist der Ansatz der Umwandlung in eine aktive Form, beziehungsweise in die bei der Messung detektierte Form, auch nicht anwendbar. Hier ließe sich der höhere venöse Spiegel nur durch einen statistischen Fehler erklären. Da nur bei älteren Kindern zusätzliches arterielles Blut abgenommen werden durfte, war die Anzahl an zu vergleichenden Proben sehr gering. Es konnten bei hsTroponin T nur 14 Proben verglichen werden. Dies ist statistisch kaum zu verwerten und kann das ungewöhnliche Ergebnis erklären.

Insgesamt wurde dieser Vergleich kaum in Studien erforscht und veröffentlicht. Lediglich Watanabe et al. gaben in ihrer Studie höhere venöse Werte für Adrenomedullin an [Watanabe et al. 2003]. Routinemäßig werden die Biomarker aus venösen Blutproben bestimmt. Dies ergibt sich vor allem durch die einfachere Gewinnung venöser Proben im Vergleich zu arteriellen. Arterielle Blutentnahmen spielen aber vor allem in der Intensivmedizin eine Rolle. Deshalb sind Erkenntnisse zu unterschiedlichen Spiegeln nicht unerheblich. Zusammenfassend kann ich aber insbesondere durch die sehr kleine Anzahl von nur 14 verglichenen Proben keine generelle Aussage treffen. Die Hypothese, dass es keine relevanten Unterschiede der Biomarker zwischen venösen und arteriellen Blutproben gibt, konnte jedoch zumindest nicht widerlegt werden.

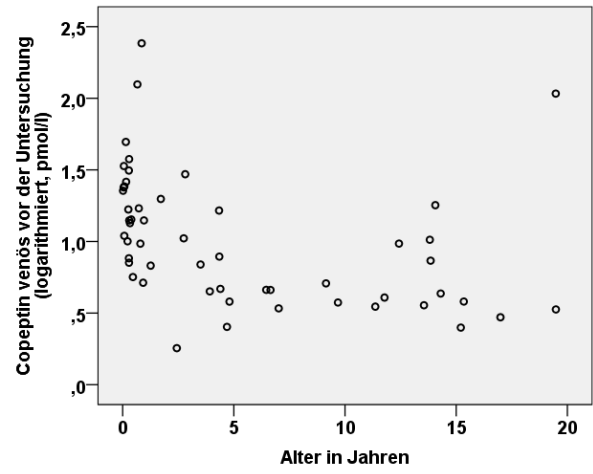
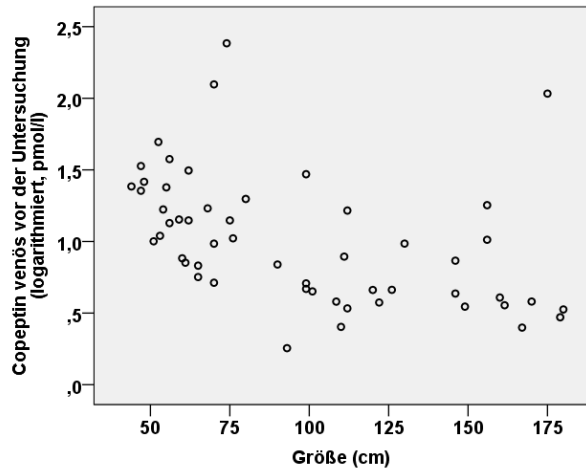
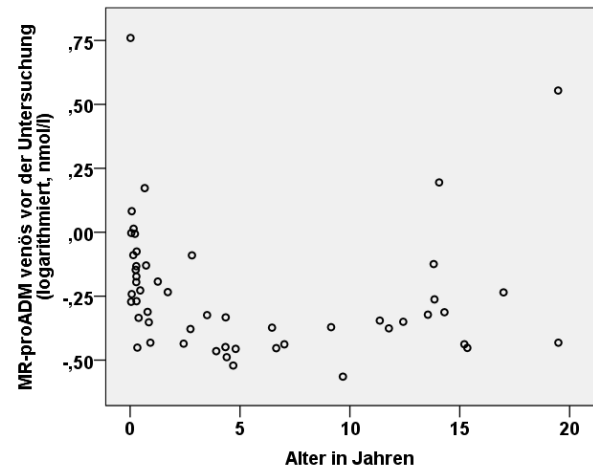
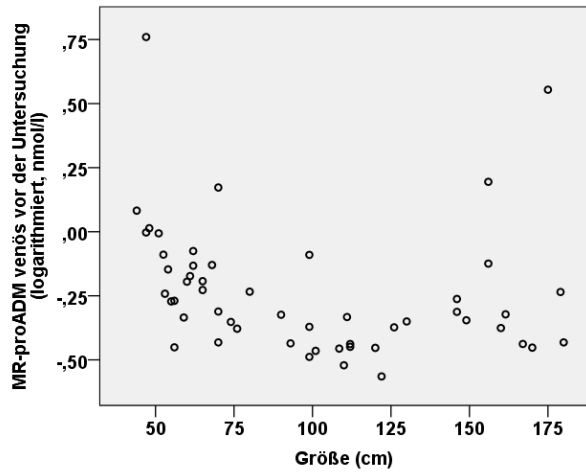
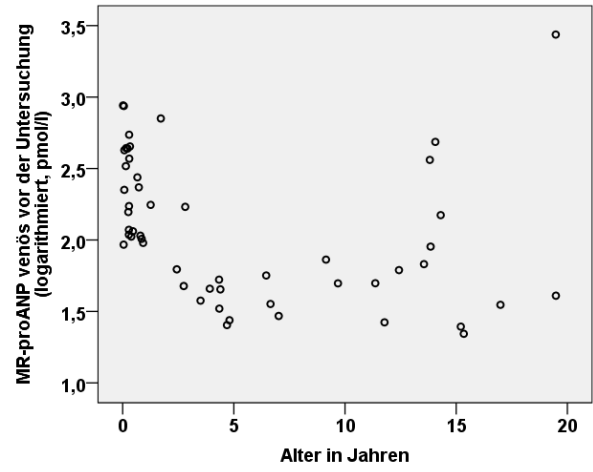
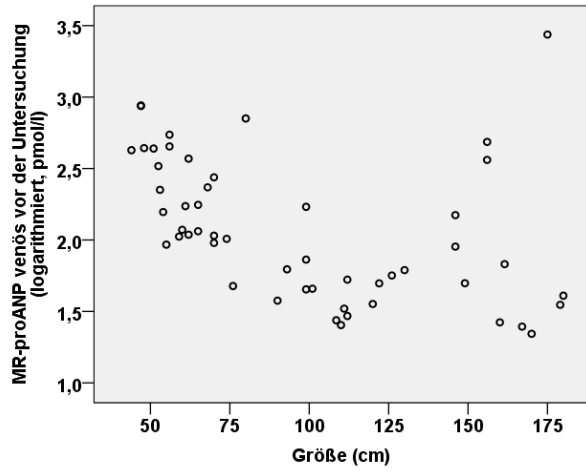
4.3 Einflussfaktoren auf die Biomarkerspiegel zu Beginn der Prozedur

Um generelle Einflussfaktoren auf die Biomarker zu bestimmen, wurden die Werte zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung als Basiswerte genutzt. Die Hypothese 3 besagt, dass Parameter wie Größe, Alter, Gewicht, Geschlecht, Herzminutenvolumen, Hämoglobinkonzentration und Laktatspiegel des Kindes einen Einfluss auf die Biomarkerspiegel haben. Um dies zu überprüfen, wurden Abhängigkeitsanalysen durchgeführt.

4.3.1 Größe und Alter

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Parameter Größe und Alter auf alle Biomarker. Schaut man sich die Streudiagramme an (Abb. 29) fällt auf, dass sich die Verteilungen bei den Diagrammen zur Größe und zum Alter ähneln. Dies leuchtet ein, da die Größe bei Kindern eindeutig vom Alter abhängig ist. Auffallend ist zudem, dass die Werte bei Neugeborenen deutlich höher liegen und mit zunehmendem Alter und Gewicht abnehmen. Im ersten Lebensjahr nehmen die Werte bei allen Biomarkern deutlich ab und bleiben anschließend nahezu konstant. Auch sind bei allen Biomarkern ein paar erhöhte Werte bei älteren Patienten zu sehen. Da diese bei allen Biomarkern ähnlich auftreten, können sie wahrscheinlich als Ausreißer gewertet werden. Allerdings ist die Verteilung der Kinder bezüglich des Alters und des Gewichts nicht gleichmäßig. Es wurden deutlich weniger Kinder über 10 Jahren eingeschlossen als darunter. Daher können keine sicheren Aussagen über die älteren Kinder getroffen werden. Auch in der Literatur werden deutlich erhöhte Werte bei Neugeborenen angegeben. Koch et al. gaben in ihrer Studie zwei- bis dreifach erhöhte MR-proANP Werte bei Neugeborenen und bis zu zwanzigfach

erhöhte Werte bei Frühgeborenen an [Koch et al. 2011]. Sie führten die erhöhten Werte auf die Umstellung des fetalen Kreislaufs nach der Geburt und die dadurch auftretenden Veränderung der Druckverhältnisse am Herzen zurück [Koch et al. 2011]. Nir et al., sowie Elkiran et al. zeigten in ihren Studien ähnliche Ergebnisse für NT-proBNP. Auch hier waren die Werte bei Neugeborenen signifikant höher und fielen ebenfalls rasch mit steigendem Alter ab [Nir et al. 2009, Elkiran et al. 2013]. Ebenfalls für die Troponine T und I finden sich in der Literatur Angaben zu erhöhten Werten bei Neugeborenen. Vijlbrief et al. gaben sowohl erhöhte Werte für BNP als auch für die Troponine an. Die Troponine stiegen nach der Geburt mit einem Peak am dritten Tag post partum, um dann wieder stetig abzufallen. Hierfür konnten sie keine eindeutige Erklärung finden, stellten aber die Hypothesen auf, dass zum einen die Geburt zu minimalen Schäden führen könnte oder dass es zu einem Remodelling aufgrund der Umstellung vom fetalen Kreislauf komme [Vijlbrief et al. 2012]. Auch Kannankeril et al. fanden eine Korrelation zwischen dem Alter und den Spiegeln des Troponin I [Kannankeril et al. 2002]. Für Copeptin lassen sich in der Literatur ebenfalls erhöhte Werte bei Neugeborenen feststellen. Hier postulierten Schlapbach et al. deutlich höhere Werte bei Kindern nach Spontangeburt im Gegensatz zu Kindern nach Kaiserschnitten. Außerdem fanden sie eine Korrelation zwischen den Copeptinspiegeln und dem Gestationsalter, sowie dem Geburtsgewicht [Schlapbach et al. 2011]. Sie führten die höheren Spiegel bei Spontangeburt auf den höheren Stress zurück. Zudem stiegen die Werte zusätzlich bei niedrigen pH-Werten des Blutes und insbesondere bei Asphyxie [Schlapbach et al. 2011]. Auch für MR-proAdrenomedullin gehen die Ergebnisse konform mit denen der Literatur. Admaty et al. gaben ebenfalls für MR-proAdrenomedullin erhöhte Werte bei Neugeborenen an, die nach 2-3 Tagen bereits signifikant sanken. Insbesondere bei geringem Gestationsalter und Geburtsgewicht fanden sich höhere Werte, die auch nicht nach 2-3 Tagen schon absanken [Admaty et al. 2012]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Bezug auf Größe und Gewicht die Hypothese 3 bestätigt wurde. Ein Einfluss von Größe und Gewicht konnte für alle Biomarker nachgewiesen werden.



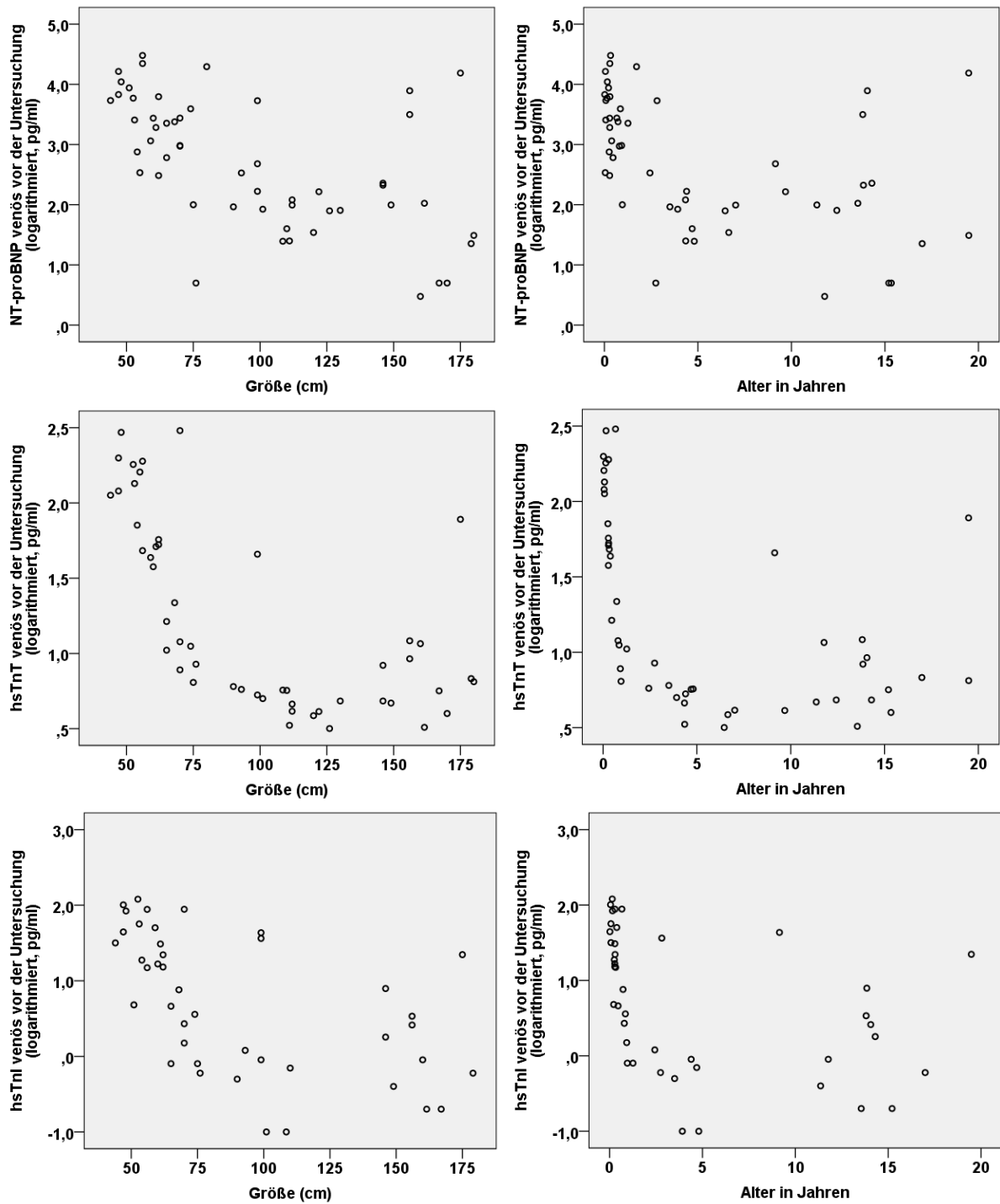


Abb. 29 Streudiagramme. Einflussfaktoren Größe und Alter.

4.3.2 Hämodynamische Daten

Hypothese 3 besagt ebenfalls, dass die Hämodynamik einen Einfluss auf die Biomarker habe. Um diesen zu analysieren, wurden während der Herzkatheteruntersuchung hämodynamische Werte ermittelt. Da aber eine Verlängerung der Prozedurdauer ausschließlich für Studienzwecke ethisch nicht vertretbar war, konnten nur die für die jeweilige Fragestellung an die Herzkatheteruntersuchung notwendigen Werte ermittelt werden. Da sich dadurch bei den verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche aufgenommene Messwerte ergaben, sollte aus diesen, wenn möglich, das HZV als allgemeiner Marker berechnet werden. Das HZV hatte dann in der Abhängigkeitsanalyse einen signifikanten Einfluss auf fast alle Parameter. Nur für NT-proBNP konnte kein Einfluss festgestellt werden. Betrachtet man hier die Streudiagramme der anderen fünf Biomarker (Abb. 30) fällt auf, dass auch das HZV invers mit den Biomarkern korreliert. Je niedriger das HZV, desto höher war der Marker. Dies ließe sich damit erklären, dass ein vermindertes HZV für ein insuffizientes Herz spricht, welches wiederum zu einer Volumenbelastung des Herzens führen und deshalb zur erhöhten Ausschüttung der natriuretischen Peptide, sowie auch des Adrenomedullins und Copeptins führen würde. Auch in der Literatur ist dies so zu finden. Hier konnte nachgewiesen werden, dass MR-proANP invers mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion korrelierte [Kotby et al 2013, von Hähling et al. 2007]. Auch für MR-proADM gab es Nachweise, dass es ebenfalls invers mit der Ejektionsfraktion korrelierte [Kilinc et al. 2003]. Genauso verhält es sich für NT-proBNP. Luchner et al. gaben eine inverse Korrelation der Ejektionsfraktion mit NT-proBNP an. Ebenso gaben sie eine Korrelation zwischen NT-proBNP und der Vorhofgröße, sowie der linksventrikulären Masse an, was die oben genannte These stützt [Luchner et al. 2003]. Sowohl Neuhold et al. als auch Tentzeris et al. fanden eine signifikante Korrelation des Copeptins mit dem NYHA-Status des Patienten [Tentzeris et al. 2011, Neuhold et al. 2008]. Auch für hsTroponin T stellten Tentzeris et al. die gleichen Ergebnisse wie für Copeptin fest [Tentzeris et al. 2011]. Erhöhte Troponinwerte zeigen eine Schädigung des Herzmuskels an. Meist geht einem erniedrigten HZV beziehungsweise einer Herzinsuffizienz eine kardiale Schädigung als Ursache voraus. Dies erklärt die erhöhten Spiegel. Auch Diez et al. kamen in ihrer Studie zu diesen Ergebnissen [Diez et al. 2016]. Zusammenfassend lässt sich auch hier die Hypothese 3 für alle Biomarker außer NT-proBNP bestätigen, da eine inverse Korrelation des HZV mit den genannten Biomarkern nachgewiesen werden konnte.

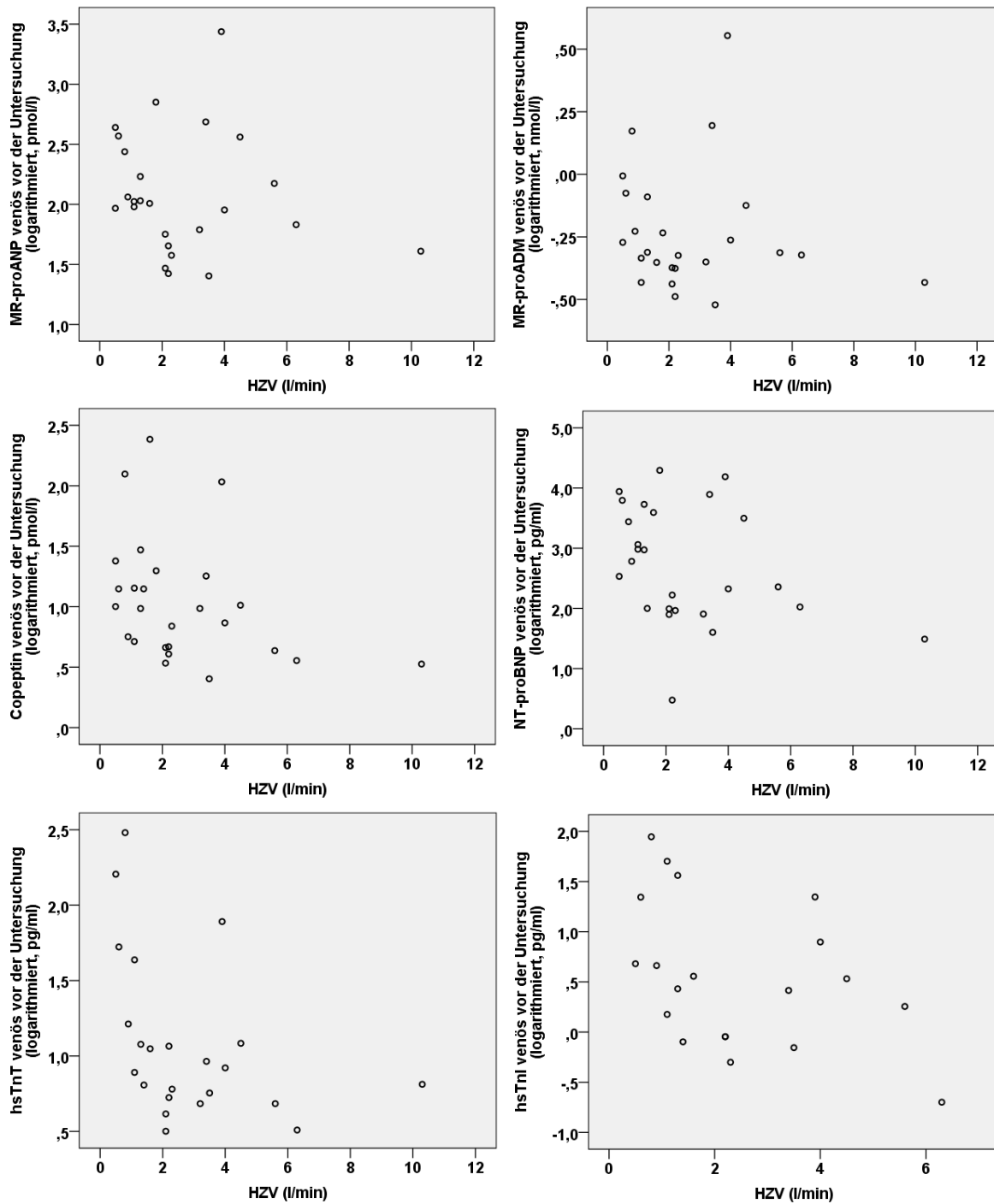


Abb. 30 Streudiagramme. Einflussfaktor Herzminutenvolumen.

4.3.3 Weitere getestete Einflussfaktoren

Keinen signifikanten Einfluss auf sämtliche Biomarker fanden sich bei den Parametern Geschlecht, Diagnosegruppe, Gewicht, Hämoglobin- und Laktatwert.

Die Ergebnisse in der Literatur widersprechen sich bezüglich des Einflussfaktors Geschlecht. So zeigten von Hähling et al. in ihrer Studie, dass es keine Unterschiede beim MR-proANP zwischen den beiden Geschlechtern gab [von Hähling et al. 2007]. Sutton et al. wiesen hingegen signifikant höhere Werte für Frauen nach [Sutton et al. 2003]. Beide Studien wurden allerdings bei Erwachsenen durchgeführt. Zudem gab es Unterschiede in den Patientenkollektiven, da in beide Studien nur Patienten mit einheitlicher Diagnose eingeschlossen wurden. Daher ist anzunehmen, dass eventuell nicht das Geschlecht den Marker signifikant beeinflusst, sondern weitere Faktoren.

Genauso verhielt es sich beim NT-proBNP. Luchner et al. gaben signifikant höhere Werte bei Frauen an [Luchner et al. 2003]. Elkiran et al. hingegen konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen [Elkiran et al. 2013]. Aber auch hier waren die Patientengruppen sehr unterschiedlich, da Luchner über Erwachsene schrieb, während in Elkirans Studie ausschließlich Kinder eingeschlossen wurden.

Auch beim Copeptin gibt die Literatur unterschiedliche Ergebnisse bei Geschlechtsvergleichen an. Schlapbach et al. zeigten in ihrer Studie beispielsweise, dass es keine Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern gäbe [Schlapbach et al. 2011]. Tenderenda-Banasiuk et al. postulierten hingegen, dass die Werte bei Jungen höher lagen als bei Mädchen [Tenderenda-Banasiuk et al. 2014]. Allerdings wurden auch hier wieder unterschiedliche pädiatrische Gruppen getestet. Schlapbach et al. schlossen nur Neugeborene ein, Tenderenda-Banasiuk et al. Kinder zwischen 11 und 18 Jahren.

Für die Troponine belegten Daniels und Maisel höhere Werte bei Frauen, allerdings auch wieder nur für Erwachsene [Daniels und Maisel 2015]. Auch liegen Studien vor, die niedrigere Cutoff Werte für weibliche Patienten belegen [Slagman et al. 2015]. Allerdings sind auch diese Studien ausschließlich mit erwachsenen Patienten durchgeführt worden. Eine Erklärung der Unterschiede liefern die Studien nicht. Es wurde lediglich die These postuliert, dass bereits bei der Synthese ein Unterschied vorliegen müsse [Slagman et al. 2015].

Die Ausschüttung von MR-proAdrenomedullin wird von den Sexualhormonen Testosteron und Östrogen beeinflusst. Dies führten Kawano et al. als Begründung für die niedrigeren Werte bei Frauen an [Kawano et al. 2015]. Zudem führten sie aber auch aus, dass die Werte stärker vom Gewicht beziehungsweise dem Body-Mass-Index (BMI) abhänge und daher übergewichtige Frauen auch höhere Spiegel als normgewichtige Männer aufweisen können [Kawano et al. 2015].

Auf Grund der unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur führte ich zusätzlich noch einen Gruppenvergleich mittels T-Tests für unabhängige Stichproben durch. Auch hier zeigte sich wieder für keinen der Biomarker ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtsgruppen.

Eine generelle Aussage über Geschlechtsunterschiede ist daher bei keinem der Biomarker möglich, da immer zusätzliche Einflussfaktoren von Belang gewesen sein mussten.

Die Diagnosegruppen waren in meiner Studie sehr klein. Daher ist eine statistische Aussage zur Abhängigkeit der Biomarkerkonzentrationen von der Diagnosegruppe kaum möglich. Dies könnte die fehlende Signifikanz erklären. Hier führte ich ebenfalls

zusätzlich einen Gruppenvergleich mittels T-Test für unabhängige Stichproben durch. Auch hier bestätigte der T-Test wieder die Ergebnisse der Abhängigkeitsanalyse, da kein signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen feststellbar war. In der Literatur ist ein so allgemeiner Vergleich von verschiedenen Diagnosen selten zu finden. Zudem sind die Einteilungen der verglichenen Gruppen sehr unterschiedlich. Für MR-proANP gibt es Studien die belegen, dass es keine Unterschiede zwischen verschiedenen Diagnosen gibt [von Hähling et al. 2007, Kotby et al 2013]. Außerdem konnten Watanabe et al. für MR-proAdrenomedullin [Watanabe et al. 2003] und Nassef et al. für Troponin T nachweisen [Nassef et al. 2014], dass diese nur bei zyanotischen Herzfehlern erhöht waren. Eine Einteilung in zyanotische und azyanotische Herzfehler habe ich in meiner Studie allerdings nicht vorgenommen, sodass diese auf die Gruppen verteilt waren. Für NT-proBNP konnten Sugimoto et al nachweisen, dass Diagnosen, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, erhöhte Werte mit sich bringen [Sugimoto et al. 2015]. Auch diese waren bei mir nicht in einer einzelnen Gruppe sondern in allen Gruppen vertreten und wurden daher nicht extra betrachtet. Auch erhöhte Werte von Troponin I konnten sie bei bestimmten Diagnosen, wie ASD und VSD nachweisen [Sugimoto et al. 2015]. Ein allgemeiner Vergleich erfolgte hier aber nicht.

Die fehlende Signifikanz für das Gewicht als Einflussfaktor ist nicht erklärbar. Insbesondere aus pädiatrischer Sicht, da für Alter und Körpergröße ein signifikanter Einfluss festgestellt wurde. Daher ist naheliegend, dass sich bei Kindern mit steigendem Gewicht auch die Biomarker im gleichen Maße wie für die steigende Größe ändern. Auch finden sich Studien, die den Einfluss vom Gewicht belegen. Kannankeril et al. zeigten dies zum Beispiel für das Troponin I [Kannankeril et al. 2002]. Zudem sind aus genereller Sicht natriuretische Peptide Aktivatoren der Lipolyse in Adipozyten und erhöhen dadurch den Energieumsatz. Deshalb sind laut Christensen et al. die natriuretischen Peptide invers korreliert mit dem Body-Mass-Index (BMI) [Christensen et al. 2014]. Auch für MR-proADM wurde in Studien ein Zusammenhang zum Fettstoffwechsel gezeigt. Zum Beispiel belegten Neumann et al., sowie Brouwers et al, dass höhere MR-proADM-Spiegel bei Patienten mit erhöhtem BMI [Neumann et al. 2013, Brouwers et al. 2012] und Hüftumfang [Brouwers et al. 2012] vorlagen. Ebenso bei Patienten mit Dyslipidämien und Diabetes [Neumann et al. 2013]. Ebenfalls ist in der Literatur für Copeptin ein Zusammenhang zum Fettstoffwechsel angegeben. Tenderenda-Banasiuk et al. gaben eine positive Korrelation zwischen Copeptin und dem BMI, sowie den Serum-Triglyceriden bei Kindern zwischen 11 und 18 Jahren an [Tenderenda-Banasiuk et al. 2014]. Auch für die Troponine wird in der Literatur ein Zusammenhang zum Gewicht beschrieben. Takiguchi et al. gaben höhere Werte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz an, die untergewichtig waren [Takiguchi et al. 2014]. Ndumele et al. fanden hingegen ebenfalls bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöhte Werte bei übergewichtigen Patienten [Ndumele et al. 2014]. Als Erklärung führten sie einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und subklinischen kardialen Schäden an, welche wiederum zu den erhöhten Troponin-Werten führen würden [Ndumele et al. 2014].

Die Überprüfung des Hämoglobinwertes als Einflussfaktor geschah in der Überlegung, dass durch veränderte Hämoglobinwerte die Viskosität des Blutes verändert wäre. Dies könnte zu Veränderungen in der Hämodynamik führen, wie zum Beispiel Turbulenzen bei Anämien, die dann wiederum die Biomarkerspiegel beeinflussen. Dies bestätigte sich in unserer Studie nicht. Allerdings waren nur

elektive Herzkatheter in der Studie aufgenommen worden und die Kinder waren weitestgehend stabil. Daher variierten die Hämoglobinwerte nicht stark. Die Literatur gibt das Hämoglobin als Mortalitätsmarker häufig in Korrelation mit vielen Biomarkern an. Fukuta et al. zeigten in ihrer Studie bei Erwachsenen für die natriuretischen Peptide eine deutliche Korrelation zum Hämoglobin [Fukuta et al. 2008]. Dabei traten deutlich höhere Spiegel bei niedrigen Hämoglobinwerten auf. Allerdings stellten sie fest, dass die Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten auch häufig viele weitere ungünstige Faktoren mitbrachten, wie höheres Alter, Kachexie, schlechte Nierenfunktion und niedrigerer kardialer Output. Daher überprüften sie die Korrelation auch unter Ausschaltung dieser zusätzlichen Faktoren und konnten diese auch unter diesen Bedingungen belegen [Fukuta et al. 2008]. Auch O'Meara et al. fanden in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen NT-proBNP und Anämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die gleichen Ergebnisse konnten sie für hsTroponin T aufweisen [O'Meara et al. 2014]. In einer Studie an Katzen konnten Lalor et al. ebenso für Troponin I deutlich höhere Werte bei Anämien feststellen [Lalor et al. 2014]. Für Copeptin gaben Iversen et al. eine schwache Korrelation mit den Hämoglobinwerten an. Sie hatten in ihrer Studie die Aussagekraft des Copeptins in Bezug auf die Mortalität untersucht und auf Korrelationen mit weiteren Mortalitätsmarkern, wie zum Beispiel dem Hämoglobinwert, überprüft [Iversen et al. 2014].

Zudem wurden zur Einschätzung der metabolischen Situation des Kindes die Laktatwerte bestimmt. Erhöhte Laktatwerte können eine lebensbedrohliche Situation anzeigen. Außerdem dienen sie als Mortalitätsmarker. Daher sollte eine Korrelation zu den Biomarkern überprüft werden. Im Gegensatz zu den Biomarkern waren aber alle Laktatwerte sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Herzkatheteruntersuchung normwertig. Dies könnte die fehlende Signifikanz für die Korrelation des Laktats mit den Biomarkern erklären. Zudem waren einige Messungen fehlerhaft, sodass deutlich weniger Laktatwerte in die Berechnung einbezogen werden konnten. Auch dies könnte eine fehlende Signifikanz erklären. In der Literatur findet man insgesamt wenig Material zu dieser Fragestellung. Mir et al. zeigten in ihrer Studie an Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen keine Korrelation zwischen Laktat und NT-proBNP [Mir et al. 2006]. De La Torre-Prados et al. fanden bei kritisch kranken und septischen Patienten sowohl eine Erhöhung von MR-proADM als auch der Laktatwerte. Eine direkte Korrelation der beiden wurde allerdings nicht geprüft [De La Torre-Prados et al. 2016].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Hypothese 3 „Parameter wie Größe, Alter, Gewicht, Geschlecht, Herzminutenvolumen, Hämoglobinkonzentration und Laktatspiegel des Kindes haben einen Einfluss auf die Biomarkerspiegel“ nur teilweise belegt werden konnte. Ein Einfluss auf die Biomarkerspiegel konnte bei den Parametern Größe und Alter für alle Biomarker, Herzminutenvolumen für alle Biomarker, außer NT-proBNP, nachgewiesen und damit die Hypothese belegt werden. Kein Einfluss auf die Biomarker konnte für die Parameter Gewicht, Geschlecht, Hämoglobinkonzentration und Laktatspiegel nachgewiesen und damit die Hypothese nicht belegt werden.

4.4 Vergleich von hsTnT und hsTnI

Derzeit ist das hsTroponin T das etabliertere der beiden Troponine. Die vierte These lautete allerdings, dass das hsTroponin I dem hsTroponin T überlegen ist in der Detektion von Schädigungen am Herzen, die durch die Herzkatheteruntersuchung ausgelöst wurden. Daher haben wir überprüft, ob sich die beiden Troponine unterscheiden. Dafür wurde zunächst verglichen, ob die Patienten mit hsTroponin T Werten über dem Cutoff auch beim hsTroponin I über dem Cutoff lagen (Tab. 8). Zudem wurden die Veränderungen zwischen dem Beginn der Herzkatheteruntersuchung und deren Ende für beide Troponine abgeglichen und auf signifikante Unterschiede mittels T-Test verglichen. Auch für die Werte nach der Herzkatheteruntersuchung wurde geprüft, wie viele sich jeweils über den Cutoff Werten befanden. Dabei zeigte sich im Mittelwertvergleich im T-Test, dass die hsTroponin I Werte signifikant höher anstiegen, als die des hsTroponin T ($p = 0,04$). Dies würde bedeuten, dass das hsTroponin I stärker auf die Herzkatheteruntersuchung reagiert hätte, als das hsTroponin T und somit früher bereits Schäden am Herzmuskel anzeigt. Damit hätte es eine höhere Sensitivität. Betrachtet man die Werte zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung, lagen bei beiden Troponinen 10 Werte über den jeweiligen Cutoffs. Beim hsTroponin T war dabei 1 Wert über dem Cutoff, der beim gleichen Patienten beim hsTroponin I nicht über dem Cutoff lag. Anders herum lagen beim hsTroponin I 2 Werte über dem Cutoff, die beim hsTroponin T hingegen nicht über dem dazugehörigen Cutoff lagen. Bei den Werten am Ende der Prozedur waren hingegen alle Werte, die beim hsTroponin T erhöht waren, auch beim hsTroponin I erhöht. Dagegen waren aber 3 Werte beim hsTroponin I erhöht, die es beim hsTroponin T nicht waren (Tab. 8). Auch dies würde mit der Annahme einer höheren Sensitivität des hsTroponin I im Einklang stehen. Allerdings muss man auch hier wieder die sehr niedrige Anzahl an Werten bedenken. Eine statistische Aussage kann hierbei nicht getroffen werden. In der Literatur sind die Ergebnisse sehr unterschiedlich. Es gibt sowohl Studien die belegen, dass das hsTroponin I dem hsTroponin T überlegen sei (Rubini Gimenez et al. bei der Diagnostik von frischen Herzinfarkten) [Rubini Gimenez et al. 2014a], als auch Studien, die das gegenteilige Ergebnis aufwiesen (Müller et al. insbesondere bei der Prognose in Bezug auf die Mortalität nach kardiovaskulären Ereignissen) [Müller et al. 2012]. Auch gibt es Studien die keinen Unterschied zwischen den beiden Troponinen zeigen konnten (Sou et al. in Bezug auf durch Sport ausgelöste kardiale Ischämien) [Sou et al. 2016]. Die Gründe für die Unterschiede zwischen den Troponinen könnten vielfältig sein. Zum einen unterscheiden sie sich in der chemischen Struktur und Größe [Rubini Gimenez et al. 2014a], zum anderen werden sie in unterschiedlichen Assays von unterschiedlichen Herstellern gemessen. Auch in der Literatur finden sich keine sicheren Begründungen für die Unterschiede zwischen den beiden Troponinen.

Insgesamt lässt sich kein sicheres Ergebnis angeben, welches der beiden Troponine im klinischen Alltag favorisiert werden sollte. Zudem sollte bedacht werden, dass durch die unterschiedlichen Messmethoden der Zeitaufwand und die Kosten nicht identisch sind. Außerdem traten in unserer Testreihe mehr Fehler bei den Messungen des hsTroponin I auf. Auch wenn unsere Ergebnisse eine Überlegenheit des hsTroponin I zeigen könnten, kann unsere Hypothese folglich nicht sicher angenommen werden.

Tab. 8 Vergleich hsTroponin T und hsTroponin I. Auflistung der über den jeweiligen Cutoffs liegenden Werten im Vergleich.

Patientennummer	hsTnT zu Beginn in pg/ml	hsTnI zu Beginn in pg/ml	hsTnT am Ende in pg/ml	hsTnI am Ende in pg/ml
5	112,5	<u>31,7</u>	n. a.	n. a.
7	<u>45,63</u>	43,3	<u>60,14</u>	66,5
11	<u>37,65</u>	<u>16,7</u>	117	104,5
13	<u>52,82</u>	<u>22,1</u>	<u>98,83</u>	87,8
15	43,37	50,4	n. a.	n. a.
16	189,4	88,1	n. a.	n. a.
22	<u>21,72</u>	<u>7,6</u>	235	119,9
23	160,4	fehlt	n. a.	n. a.
30	120	101,1	286,6	213,8
35	<u>71,2</u>	<u>18,8</u>	n. a.	98,3
37	134,6	56,5	n. a.	n. a.
40	305,8	196,7	n. a.	n. a.
47	<u>11,95</u>	<u>2,7</u>	<u>88,37</u>	61,2
50	198,9	44,3	193	52,1
101	302,4	88,4	244	89,3
102	180,2	120,3	n. a.	n. a.
105	294,4	83,3	340,3	120,9

Unterstrichen sind die Werte, die unter dem jeweiligen Cutoff liegen; n.a. = nicht abgenommen.

4.5 Copeptin als Stressmarker

In der Literatur wird Copeptin meist als Stresshormon gehandelt, welches sowohl in körperlichen [Schlapbach et al. 2011, Möckel und Searle 2014], als auch psychischen Stresssituationen [Spanakis et al. 2015] deutlich erhöht sein kann. Daher stellten wir die Hypothese 5 auf. Diese besagt, dass die Herzkatheteruntersuchung eine Stresssituation für das Kind darstellt, und dadurch der Copeptinspiegel steigt, was mit zunehmender Prozedurlänge verstärkt wird. Dafür haben wir mehrere Faktoren zusammen betrachtet. Zunächst konnten wir, wie bereits in Kapitel 4.1.2 diskutiert, einen signifikanten Anstieg der Copeptin Werte zum Ende der Herzkatheteruntersuchung zeigen. Dies könnte, wie oben erläutert, belegen, dass die Herzkatheteruntersuchung eine Stresssituation für den Körper darstellt. Allerdings würde man dann erwarten, dass die Höhe der Werte am Ende mit der Länge der Prozedur zunehmen sollte. Dies konnten wir, wie bereits in Kapitel 4.1.5 diskutiert, nicht feststellen. Verdeutlicht wird dies auch durch das Streudiagramm der Differenz der Werte vom Ende der Prozedur zu denen vom Beginn in Bezug auf die Prozedurdauer (Abb. 31). Bei den Herzkatheteruntersuchungen befanden sich die Kinder regelhaft in Vollnarkose, um den Stress für das Kind zu vermindern und sicherzustellen, dass die Kinder ruhig liegen bleiben. Dies könnte erklären, warum die Prozedurdauer keinen Einfluss zeigte. Nur für spezielle Untersuchungen, wie die Testung des pulmonalarteriellen Hypertonus, bleiben die Kinder wach. Bei diesen müssten theoretisch durch den erhöhten Stress auch die Copeptinwerte am Ende der Untersuchung höher sein. Leider hatten wir nur einen Patienten, der während der Herzkatheteruntersuchung

nicht in Vollnarkose war. Bei diesem durfte allerdings durch die fehlende Intervention am Ende der Prozedur keine Blutprobe abgenommen werden. Der Copeptinwert vom Beginn der Prozedur war bei diesem Patienten mit 242,1 pmol/l zwar deutlich erhöht und auch weit über dem Mittelwert der Copeptinwerte vom Beginn der Prozedur und könnte damit auf den Stress der Vorbereitung der Herzkatheteruntersuchung und das Legen der Schleusen zurückzuführen sein. Eine statistische Aussage lässt sich durch den einzelnen Messwert aber nicht treffen. Aber auch bei den Kindern in Vollnarkose ist bei einer Herzkatheteruntersuchung von einer körperlichen Stresssituation auszugehen. Zudem wurde nur nach einer Intervention eine zweite Blutentnahme durchgeführt. Da es hierbei zu Veränderungen der Hämodynamik kommt, wird eine Anpassungsreaktion nötig, welche in der Regel eine deutliche Stresssituation für den Körper darstellt. Dies könnte den Anstieg durch die Prozedur und den fehlenden Einfluss der Prozedurdauer erklären. Allerdings muss man hierbei auch bedenken, dass Copeptin ein Abspaltprodukt bei der Synthese von Vasopressin ist [Morgenthaler et al. 2008, Derksen 2015]. Dieses ist ein Hormon, welches bei osmotischen Reizen und Volumenmangel im Kreislaufsystem ausgeschüttet wird. Die Änderung der Hämodynamik könnte also auch über die Veränderung des Volumens zu einer Ausschüttung von Copeptin führen. Ein anderer Ansatz wäre, dass der Anstieg zeitversetzt erfolgt und durch den Stress der Narkoseeinleitung entsteht. Eine weitere Überlegung bezieht sich auf den Zusammenhang eines Anstiegs bei kardialen Schädigungen. Da einige Studien belegen konnten, dass bereits bei minimalen Schäden des Myokards sowohl das Troponin als auch das Copeptin anstiegen [Möckel und Searle 2014, Rubini Gimenez et al. 2014b], könnte auch dies den Anstieg des Copeptins erklären. Allerdings wäre auch hier ein Einfluss der Prozedurdauer wahrscheinlich. Zusammenfassend kann unsere Hypothese demzufolge weder belegt noch widerlegt werden, da der Grund des Anstiegs des Copeptins nicht endgültig geklärt ist. Daher kann auch in Bezug auf die erste Hypothese „Die Durchführung einer Intervention hat direkte Auswirkung auf die Biomarkerspiegel“ erneut die Hypothese belegt werden, während der Grund für die Veränderung aber nicht sicher bestimmt werden kann.

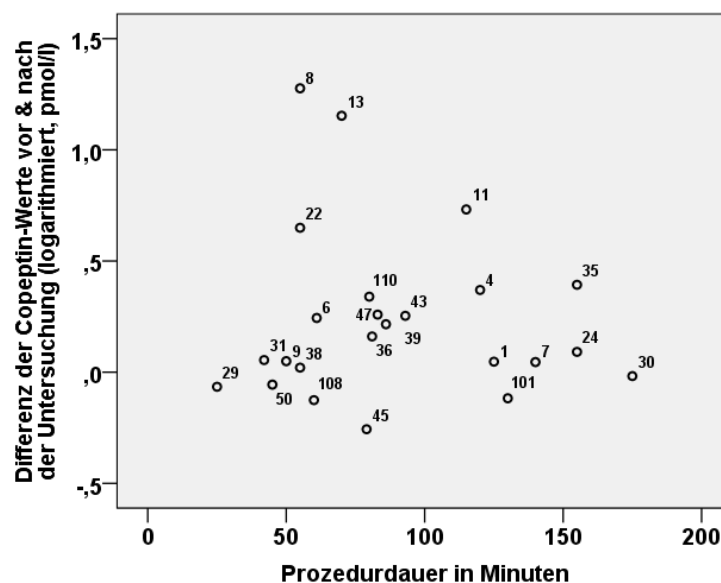


Abb. 31 Streudiagramm logarithmiertes Copeptin gegen die Prozedurdauer. Abhängigkeit des Anstiegs der Copeptinwerte zum Ende der Herzkatheteruntersuchung in Bezug auf die Prozedurdauer.

4.6 Vergleichende Betrachtung des NT-proBNP mit den Troponinen

In der Literatur finden sich unzählige Belege, dass die Troponine Myokardschäden [Thygesen et al. 2010, Dörner 2009, Ammann et al. 2004] und das NT-proBNP Volumenüberladung [Adamopoulos et al. 2012, Brunner et al. 2015, Maeder et al. 2013, Sanders-van Wijk et al. 2014] detektieren. Ich stellte mir allerdings die Frage, nachdem wir nachweisen konnten, dass sich die Troponine und das NT-proBNP im Verlauf der Intervention signifikant veränderten, ob diese Veränderungen zusammenhängen. Die Überlegung war dabei, dass ein deutlicher Abfall des NT-proBNP für eine verbesserte Hämodynamik spräche und damit der Anstieg der Troponine geringer sein müsste. Anders betrachtet aber ein starker Anstieg des Troponin für eine stärkere Schädigung des Herzens spricht, sodass ein starker Abfall des NT-proBNPs unwahrscheinlicher wäre. Dies konnten wir allerdings nicht feststellen. Betrachtet man die Streudiagramme (Abb. 32) fällt auf, dass kein Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Troponine und den Veränderungen des NT-proBNP zu bestehen scheint. Dies würde bedeuten, dass die Troponine ausschließlich Schäden am Myokard und das NT-proBNP ausschließlich eine Volumenüberladung anzeigen, sowie dass eine Volumenüberladung nicht zwangsläufig mit Schäden am Myokard und umgekehrt einhergehen muss. Dies bedeutet also, dass sich in Bezug auf Hypothese 1: „Die Durchführung einer Intervention hat direkte Auswirkung auf die Biomarkerspiegel“ die Hypothese zwar bestätigen lässt, die Ursachen für den Anstieg aber sehr unterschiedlich und nicht unbedingt voneinander abhängig sein können.

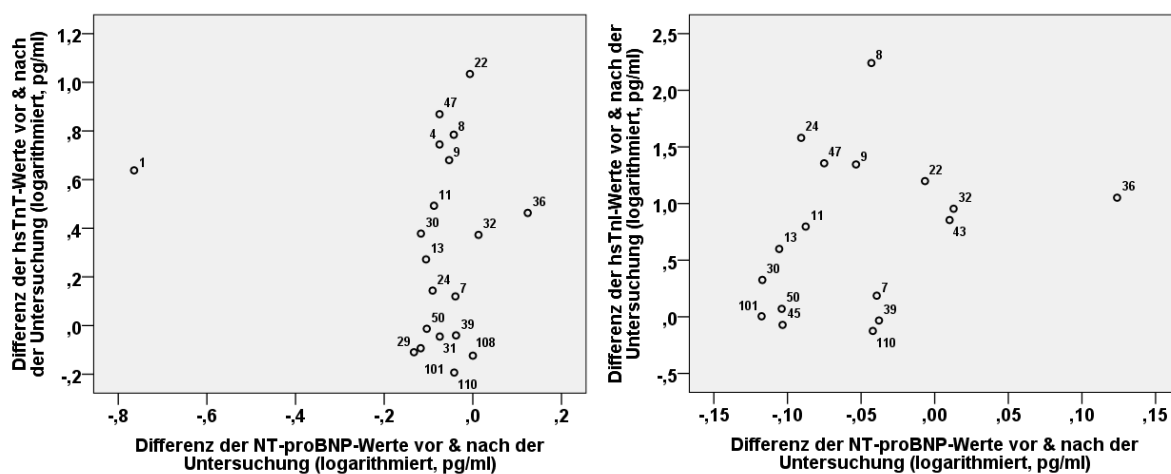


Abb. 32 Streudiagramme zum Vergleich der Veränderungen der Troponine mit denen des NT-proBNP. Gegeneinander aufgetragen wurden die logarithmierten Differenzen zwischen den Werten vom Beginn der Untersuchung zu denen am Ende von beiden Troponinen gegen NT-proBNP.

4.7 Vergleichende Betrachtung des NT-proBNP mit MR-proANP und MR-proADM

Hypothese 6 besagt, dass MR-proANP und MR-proADM gleichwertig mit NT-proBNP in der Detektion von Belastungssituationen des Herzens sind. Um dies zu überprüfen, habe ich die Werte der drei Biomarker verglichen. Betrachtet man die Streudiagramme der logarithmierten Werte vom Beginn der Untersuchung (Abb. 33), findet sich zunächst ein Zusammenhang. Vergleicht man allerdings die Werte, die zu

Beginn der Untersuchung über den Cutoff Werten lagen und damit eine Belastungssituation anzeigen würden, ergeben sich abweichende Ergebnisse. Beim NT-proBNP lagen zu Beginn 40 Patienten über dem Cutoff, beim MR-proANP 35 und beim MR-proADM nur 23. Dabei waren bei allen erhöhten MR-proANP und MR-proADM Werten immer auch die NT-proBNP-Werte erhöht, nicht aber entgegengesetzt. Dies könnte bedeuten, dass NT-proBNP einen deutlich sensitiverer Biomarker bei der Detektion von Belastungssituationen für das Herz darstellt. Eine weitere Überlegung wäre, dass die Diagnosen und damit auch die Hämodynamik der Herzen sehr unterschiedlich sind. NT-proBNP könnte also auch ein größeres Spektrum an hämodynamischen Belastungssituationen widerspiegeln, als die anderen beiden Biomarker. Auch bei der Analyse der Veränderung zwischen den Werten vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung und denen nach einer Intervention ergeben sich Unterschiede. Wie in Kapitel 4.1 erläutert, waren die NT-proBNP-Werte signifikant gesunken. Für MR-proANP und MR-proADM waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Auch dieses Ergebnis legt wieder nahe, dass NT-proBNP sensitiver auf Veränderungen der Hämodynamik beziehungsweise der Volumenbelastung reagiert. In der Literatur gibt es einige Vergleiche der drei Biomarker insbesondere in Bezug auf Herzinsuffizienzen. Dabei sind die Ergebnisse unterschiedlich. So konnten Neuhold et al. belegen, dass MR-proANP dem NT-proBNP an Sensitivität gleichwertig ist [Neuhold et al. 2010]. Andere Studien wiederum belegen, dass NT-proBNP in der Diagnostik dem MR-proANP überlegen sei [Seronde et al. 2013, Gaggin und Januzzi 2013]. Gaggin und Januzzi schlagen in ihrer Übersichtsarbeit vor, MR-proANP als Ergänzung zu NT-proBNP in der Diagnostik der Herzinsuffizienz zu benutzen, da dieses durch mehr Faktoren, wie zum Beispiel Übergewicht falsch erhöht sein kann [Gaggin und Januzzi 2013]. Zusammenfassend kann also anhand unserer Ergebnisse nicht empfohlen werden MR-proANP und MR-proADM dem NT-proBNP gleichzusetzen. Die Hypothese 6 ließ sich nicht bestätigen.

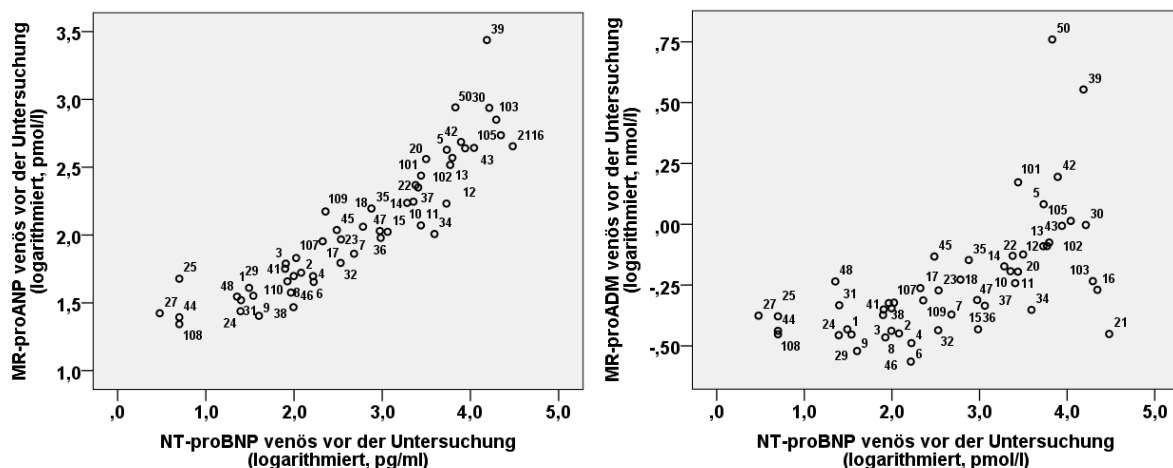


Abb. 33 Streudiagramme zum Vergleich der NT-proBNP-Werte mit denen von MR-proADM und MR-proANP. Logarithmierte Werte vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung.

4.8 Vorhersagekraft der Biomarker bezüglich des Outcomes

Für die Überprüfung der Hypothese 7 „Die untersuchten Biomarker können das drei Monate nach der Herzkatheteruntersuchung erhobene Outcome vorhersagen“, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei fiel auf, dass die statistischen Ergebnisse für die Vorhersage der verstorbenen Kinder deutlich unter den Ergebnissen bei den noch lebenden Kindern lagen und damit die statistische Verwendung der Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität fragwürdig ist. Bei allen Biomarkern konnte die Berechnung das Überleben der Patienten richtig vorhersagen. Anders verhielt es sich bei der Mortalität. Hier wurden nur bis zu 50% richtig vorhergesagt. Die niedrige Aussagekraft in Bezug auf die Mortalität liegt in erster Linie an der sehr kleinen Vergleichsgruppe. Daher habe ich zusätzlich erneut T-Tests zum Vergleich der Mittelwerte der Gruppen Überlebend und Verstorben durchgeführt. Hier fanden sich bei allen Biomarkern, außer MR-proAdrenomedullin, signifikant höhere Werte in der Gruppe der verstorbenen Kinder. Betrachtet man die Werte der verstorbenen Kinder fällt ebenfalls auf, dass fast alle Biomarker über den dazugehörigen Cutoff Werten liegen. Auch wenn man die Boxplots der Biomarker (Abb. 34) hinzuzieht ist auffallend, dass die verstorbenen Kinder häufig zu den Ausreißern gehören. Allerdings sind auch hier zum einen nicht alle Werte der verstorbenen Kinder unter den Ausreißern und zum anderen einige Ausreißer Werte von Kindern, die nach drei Monaten nicht verstorben waren. Und auch hier zeigte sich beim MR-proAdrenomedullin ein anderes Bild. Keines der verstorbenen Kinder ist beim MR-proAdrenomedullin unter den Ausreißerwerten. Die meisten verstorbenen Kinder unter den Ausreißern fanden sich beim NT-proBNP und den beiden Troponinen. So erwies sich auch hier wieder die in den vorherigen Kapiteln diskutierte Überlegenheit der etablierten Biomarker. In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse zu finden. Einigkeit besteht in der Aussagekraft aller Biomarker als Prädiktoren für die Mortalität. Moertl et al. und von Hähling et al. belegten dies in ihren Studien für MR-proANP und NT-proBNP [Moertl et al. 2009, von Hähling et al. 2007], Neuhold et al. für Copeptin, MR-proANP, MR-proAdrenomedullin und NT-proBNP [Neuhold et al. 2010], Gaggin und Januzzi in ihrer Übersichtsarbeit für NT-proBNP, MR-proANP, MR-proAdrenomedullin und die beiden Troponine [Gaggin und Januzzi 2013]. Allerdings gibt es Uneinigkeiten darüber, welcher Marker die beste Aussagekraft besitzt. Bei Moertl et al. war es das MR-proANP [Moertl et al. 2009], bei Neuhold et al. das Copeptin [Neuhold et al. 2010]. Von Hähling et al. sahen nach kurzer Zeit NT-proBNP und MR-proANP als gleichwertig an und erst nach mindestens einem Jahr Unterschiede [von Hähling et al. 2007]. Auch Gaggin und Januzzi sahen zeitliche Unterschiede. Bei ihnen war allerdings unter einem Jahr das MR-proAdrenomedullin am Aussagekräftigsten, im weiteren Follow up dann das MR-proANP [Gaggin und Januzzi 2013].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass meine Ergebnisse nahelegen, dass hohe Werte aller Biomarker, außer MR-proAdrenomedullin, für ein erhöhtes Risiko eines negativen Outcomes sprechen können, aber dieses nicht zwangsläufig sicher ankündigen.

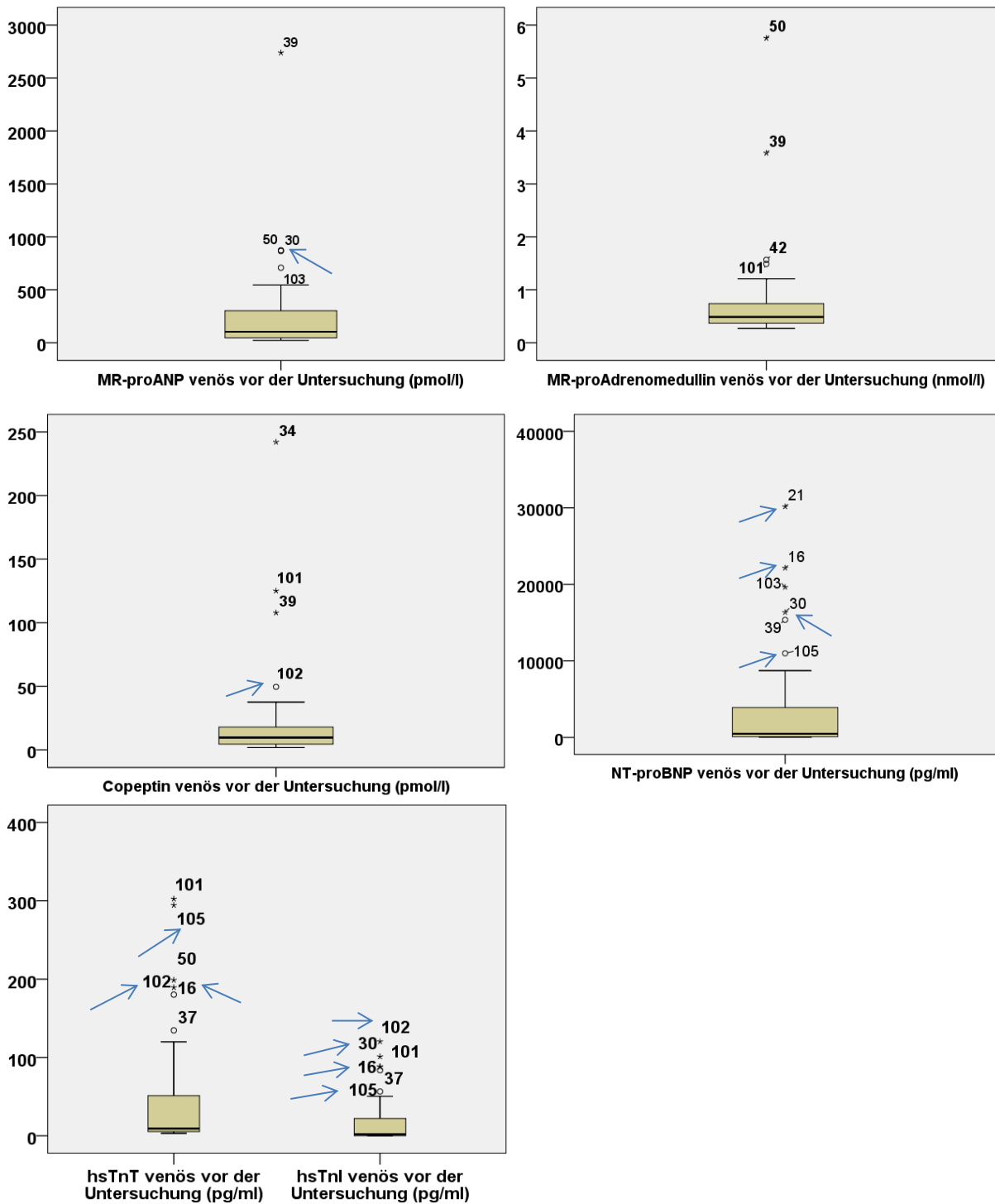


Abb. 34 Boxplots der Biomarker zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung. Die Pfeile zeigen die verstorbenen Patienten unter den Ausreißern an.

4.9 Limitationen

Die wichtigste Limitation in meiner Studie stellt die geringe Anzahl an Studienteilnehmern dar. Diese war zudem bei verschiedenen Fragestellungen durch Fehlmessungen weiter eingeschränkt. Da es bei Kindern ethisch nicht vertretbar ist Blutentnahmen zu Forschungszwecken zu wiederholen, konnten Fehlmessungen nicht kompensiert werden. Zudem wurden zum Schutz des Kindes möglichst geringe Probenmengen abgenommen, sodass diese nur für genau eine Messung ausreichten. Insbesondere bei den Analysen von verschiedenen Gruppen spielte die geringe Anzahl an Studienteilnehmern und Messwerten eine starke Rolle, da hier so niedrige Zahlen in den Gruppen waren, dass die statistischen Ergebnisse nicht als signifikant angenommen werden können.

Zudem muss man bedenken, dass nur einige Einflussfaktoren bei den Analysen berücksichtigt werden konnten. Insbesondere die Nierenfunktion spielt eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung der Biomarker. Auch wurde beim Outcome nicht berücksichtigt, woran die Kinder verstorben waren. Ebenfalls konnten keine weiteren nicht kardialen Vorerkrankungen berücksichtigt werden. Diese waren zu unterschiedlich und das Bilden von Übergruppen war dadurch nicht möglich.

Außerdem wurden in der Studie sehr unterschiedliche Krankheitsbilder und Schweregrade eingeschlossen. Das Patientenkollektiv gestaltete sich dadurch, wie auch durch die Unterschiede im Alter und damit der körperlichen Konstitutionen, als sehr heterogen. Zudem war die Verteilung des Alters ebenfalls inhomogen, da zum Beispiel deutlich mehr Patienten mit einem Alter von unter 2 Jahren als ältere eingeschlossen werden konnten.

Weiterhin spiegeln die Ergebnisse nur Momentaufnahmen wider, da ein Follow up mit weiteren Blutentnahmen aus ethischen Gründen nicht möglich war. Aus dem gleichen Grund konnten nicht alle Studienvorhaben umgesetzt werden, da sich eine Verlängerung der Prozedur, begründet durch die Studienzwecke, verbat. Dies schränkte vor allem die Erfassung der hämodynamischen Daten erheblich ein.

5. Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass einige der zu Beginn aufgestellten Hypothesen vollständig oder zumindest in Teilen bestätigt werden können.

Hypothese 1: Es konnte belegt werden, dass NT-proBNP, Copeptin, hsTroponin T und hsTroponin I nach Interventionen im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung veränderte Werte aufweisen. Es handelt sich also um sehr sensitive Werte, die bereits kleinste Veränderungen in der Hämodynamik (insbesondere NT-proBNP), sowie geringste Einflüsse und subklinische Schädigungen an den Myozyten (Troponine) anzeigen können. Das NT-proBNP kann bereits nach sehr kurzer Zeit zur Abschätzung der hämodynamischen Veränderungen durch die Intervention und die Troponine zur Abschätzung dessen subklinischen Schäden herangezogen werden. Betrachtet man beide in Kombination, können so bereits bei Beendigung der Herzkatheteruntersuchung sensitive Ergebnisse zur Bewertung der Untersuchung gestellt werden.

Hypothese 2: Hier konnte nachgewiesen werden, dass es keine Rolle spielt, ob die Blutentnahme arteriell oder venös durchgeführt wird. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Entnahmearten festgestellt werden.

Hypothese 3: Bei der Betrachtung der Biomarkerspiegel dürfen insbesondere in den pädiatrischen Patientengruppen einige Einflussfaktoren nicht außer Acht gelassen werden. Insbesondere das Alter und die Größe spielten bei allen sechs Biomarkern eine erhebliche Rolle. Die Konzentrationen aller Biomarker waren bei Neugeborenen am Höchsten und fielen dann im Verlauf der ersten Lebensjahre deutlich ab.

Zudem eignen sich die Biomarker zur Abschätzung des HZVs und damit der hämodynamischen Situation des Kindes. Es konnte für alle Biomarker, außer NT-proBNP und hsTroponin I, ein signifikanter Zusammenhang mit dem HZV festgestellt werden. Dabei handelte es sich um eine inverse Korrelation. Dies bedeutet, dass bei höherem HZV die Biomarkerspiegel niedriger waren.

Hypothese 4: Beim Vergleich der beiden Troponine fiel auf, dass Troponin I sensitiver auf die Veränderungen durch die Interventionen reagierte. Allerdings traten bei der Messung des hsTroponin I häufiger Fehler auf, sodass eine Favorisierung des Troponin I gegenüber dem Troponin T nicht sicher postuliert werden kann.

Hypothese 5: Der Biomarker Copeptin wird häufig als Stressmarker gehandelt. Auch in der vorliegenden Studie stieg er signifikant im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung an. Da dies aber nicht mit der Prozedurdauer zusammenhing, kann Stress als Hauptursache für den Anstieg nicht bestätigt werden. Zudem spielt die Veränderung der Hämodynamik auch hier eine Rolle, da Copeptin simultan mit ADH zur Regulation des Wasserhaushaltes ausgeschüttet wird.

Hypothese 6: MR-proANP und MR-proAdrenomedullin zeigten sich im direkten Vergleich als weniger sensitiv als NT-proBNP, sowohl zu Beginn, als auch nach Durchführung einer Intervention.

Hypothese 7: Betrachtet man das 3-Monats-Outcome, waren zumeist die Kinder verstorben, die bei allen Biomarkern, außer MR-proAdrenomedullin, deutlich erhöhte Werte aufwiesen. Eine sichere Vorhersage des Outcomes durch die Biomarker konnte allerdings in den statistischen Berechnungen nicht gezeigt werden.

Die Aussagekraft der Studie ist jedoch durch die geringe Anzahl an Patienten limitiert. Dies ist insbesondere bei allen Analysen, die Gruppen einschlossen, zu beachten. Zudem ist die Altersverteilung sehr ungleich, da 29 der Patienten unter 2 Jahre alt waren. Eine Übertragung der Ergebnisse auf größere Patientenkollektive ist daher nur begrenzt zulässig. Hierfür werden weitere umfassende Studien benötigt.

5. Summary

The results of this study suggest that some of the initial Hypothesis can be confirmed completely or at least in parts.

Hypothesis 1: It was shown that NT-proBNP, Copeptin, hsTroponin T and hsTroponin I have altered values after interventions within a cardiac catheterization. These are therefore very sensitive values which can already indicate the smallest changes in haemodynamics (especially NT-proBNP), as well as slight influences and subclinical damage to the myocytes (Troponins). The NT-proBNP can be used in a very short time to estimate the hemodynamic changes caused by the intervention and the troponins to estimate its subclinical damage. Looking at both in combination, sensitive results can be made for the evaluation of the examination already at the end of the cardiac catheterization.

Hypothesis 2: It could be shown here that it does not matter whether the blood sample is from arterial or venous blood. There were no significant differences between the two types of extraction.

Hypothesis 3: When considering the biomarker levels, some influencing factors may not be ignored, especially in the pediatric patient groups. Age and size, in particular, played a significant role in all six biomarkers. The concentrations of all biomarkers were highest in newborns and fell significantly during the first years of life.

In addition, the biomarkers are suitable for estimating the cardiac output and thus the hemodynamic situation of the child. For all biomarkers, except for NT-proBNP and hsTroponin I, a significant correlation could be established with the cardiac output per minute. This was an inverse correlation. This means that at higher cardiac output per minute the biomarker levels were lower.

Hypothesis 4: When comparing the two Troponins, it was noticeable that hsTroponin I responded more sensitively to the changes caused by the interventions. However, mistakes occurred more often in the measurement of the hsTroponin I, so that a preference for the hsTroponin I against the hsTroponin T can not be positively postulated.

Hypothesis 5: The biomarker Copeptin is often seen as a marker of stress. In the present study he also significantly increased during the cardiac catheterization. However, since this was not related to the length of the procedure, stress can not be confirmed as the main cause of the increase. In addition, the change in haemodynamics also plays a role, since copeptin is distributed simultaneously with ADH to regulate the water balance.

Hypothesis 6: MR-proANP and MR-proAdrenomedullin were found to be less sensitive than NT-proBNP in direct comparison, both at the beginning and after an intervention.

Hypothesis 7: Looking at the 3 month outcome, the children who had significantly higher values in all biomarkers, except for MR-proAdrenomedullin, had mostly died. However, a reliable prediction of the outcomes by the biomarkers could not be shown in the statistical calculations.

The significance of the study is limited by the small number of patients. This is especially important for all analyzes involving groups. In addition, the age distribution is very unequal since 29 of the patients were under 2 years of age. It is therefore difficult to transfer the results to larger patient groups. Further comprehensive studies are needed for this.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ABS	Aortenbogenstenose
ADH	Antidiuretisches Hormon
Ao	Aorta
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVDO ₂	Arterio-Venöse Sauerstoffdifferenz
AVSD	Atrio-ventrikulärer Septumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
CoA	Coarctatio aortae
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DORV	Double Outlet Right Ventricle
FT	Fallot Tetralogie
Hb	Hämoglobinkonzentration
HI	Herzinsuffizienz
HLHS	Hypoplastisches Linksherz Syndrom
HLV	Hypoplastischer linker Ventrikel
HRHS	Hypoplastisches Rechtsherz Syndrom
HRV	Hypoplastischer rechter Ventrikel
hsTnT	High Sensitive Troponin T
hsTnI	High Sensitive Troponin I
HZV	Herzminutenvolumen
IVC	Vena cava inferior
kDA	Kilodalton
KF	Koronarfistel
KOF	Körperoberfläche
LVF	Lungenvenenfehlöffnung
MAPCA	Major Aortopulmonary Collateral Artery
MR-proANP	Midregional – pro Atrial Natriuretic Peptide
MR-proADM	Midregional – pro Adrenomedullin
n	Anzahl
NT-proBNP	N-Terminales – pro Brain Natriuretic Peptide
PA	Pulmonalatresie
PAH	Pulmonalarterielle Hypertension
PAS	Pulmonalarterienstenose
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PS	Pulmonalklappenstenose
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SVC	Vena cava superior
Tab	Tabelle
TAC	Truncus arteriosus comunis
TGA	Transposition der großen Arterien
VSD	Ventrikelseptumdefekt

7. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

Abb. 1:

Pränatale Diagnosestellungen. Häufigkeiten der pränatalen Diagnosestellung bei verschiedenen angeborenen Herzfehlern in der PAN-Studie.

Quelle:

Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (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).“ Klin Padiatr. 2010 Sep; 222(5): 321-6; S. 325

Seitenzahl: 6

Abb. 2:

Postnatale Diagnosestellung. Häufigkeiten des Zeitpunktes der postnatalen Diagnosestellung der verschiedenen Herzfehler in der PAN-Studie.

Quelle:

Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (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).“ Klin Padiatr. 2010 Sep; 222(5): 321-6; S. 325

Seitenzahl: 7

Abb. 3:

Tortendiagramm. Verteilung der angeborenen Herzfehler laut der PAN Studie in Deutschland 2006-2007.

Quelle:

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW (2011) „Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects.“ Clin Res Cardiol. 2011 Dec; 100(12): 1111-7; S. 1114

Seitenzahl: 8

Abb. 4:

Linksobstruktionen. Bild a: Valvuläre Aortenstenose. Bild b: Coarctatio aortae. Einteilung anhand des Ortes der Stenose.

Quellen:

Bild a: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2012) „Duale Reihe Pädiatrie“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 2012, S. 349;

Bild b: Kröner C, Korletzko B (2010) „Basiswissen Pädiatrie“, Springer – Lehrbuch, 1. Auflage, 2010, S. 221

Seitenzahl: 9

Abb. 5:

Rechtsostruktionen. Bild a: Pulmonalatresie. Blutfluss in die Lungenarterien nur über den persistierenden Ductus arteriosus oder ein persistierendes Foramen ovale möglich. Bild b: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und Blutfluss über diesen. Bild c: Anatomie der Fallot-Tetralogie.

Quellen:

Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2012) „Duale Reihe Pädiatrie“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 2012

Bild a: S. 347

Bild b: S. 346

Bild c: S. 343

Seitenzahl: 10

Abb. 6:

Univentrikuläre Zirkulation. Bild a: Hypoplastisches Linksherzsyndrom. Der Körperkreislauf wird über den persistierenden Ductus arteriosus versorgt. Bild b: Double Outlet Right Ventrikel mit Ventrikelseptumdefekt. Sowohl die Aorta als auch die Pulmonalarterie entspringen dem rechten Ventrikel.

Quellen:

Bild a: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2012) „Duale Reihe Pädiatrie“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 2012, S. 353

Bild b: Haas NA, Kleideiter U (2011) „Kinderkardiologie“, Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, 2011, S. 148

Seitenzahl: 11

Abb. 7:

Korrekturoperation. Bild a: Noorwood-I-Operation, Bild b: Obere kavopulmonale Anastomose, Bild c: Totale kavopulmonale Anastomose.

Quellen:

Haas NA, Kleideiter U (2011) „Kinderkardiologie“, Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, 2011, Bild a: S. 193

Bild b: S. 194

Bild c: S. 194

Seitenzahl: 11

Abb. 8:

Shuntvitien. Bild a: Vorhofseptumdefekt, Bild b: Ventrikelseptumdefekt, Bild c: Atrioventrikulärer Defekt, Bild d: Persistierender Ductus arteriosus botalli. Die Pfeile verdeutlichen die Shuntflüsse.

Quelle:

Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2012) „Duale Reihe Pädiatrie“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 2012

Bild a: S. 337

Bild b: S. 340

Bild c: S. 341

Bild d: S. 335

Seitenzahl: 13

Abb. 9:

Andere Vitien. Bild a: Truncus arteriosus comunis, Bild b: Transposition der großen Arterien.

Quellen:

Haas NA, Kleideiter U (2011) „Kinderkardiologie“, Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, 2011

Bild a: S. 155

Bild b: S. 135

Seitenzahl: 14

Abb. 10:

Korrekturen der Transposition der großen Arterien. Bild a: Rashkind-Prozedur mittels Herzkatheter, Bild b: Arterielle Switch-Operation.

Quellen:

Haas NA, Kleideiter U (2011) „Kinderkardiologie“, Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, 2011

Bild a: S. 140

Bild b: S. 140

Seitenzahl: 14

Abb. 11:

Entstehung des ANPs. Die Abbildung zeigt die Entstehung und Freisetzung des ANPs im kardialen Myozyten.

Quelle:

Hagemann O (2014) „BNP“ Laborlexikon e-Journal für Labormedizin URL: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/b/BNP.htm> [Stand 15.06.2014].

Seitenzahl: 16

Abb. 12:

ADH-prä-Prohormon. Struktur des ADH-prä-Prohormons.

Quelle:

Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW (2008) „Copeptin: clinical use of a new biomarker.“ Trends Endocrinol Metab. 2008 Mar; 19(2): 43-9 S. 45

Seitenzahl: 18

Abb. 13:

Das Sarkomer. Aufbau und Bestandteile eines Sarkomers.

Quelle:

Lippi G, Targher G, Franchini M, Plebani M (2009) „Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications.“ Clin Chem Lab Med. 2009; 47(10): 1183-94, S. 1184

Seitenzahl: 20

Abb. 14:

TRACE Technologie. Oben Darstellung der Situation nach Anregung ohne MR-ANP; unten Darstellung der Situation nach Anregung mit MR-ANP gebunden im Immunkomplex.

Quelle:

Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor (2010), „TRACE Technology“, URL: <http://www.kryptor.net/Default.aspx?tabindex=3&tabid=254> [Stand 2010]

Seitenzahl: 26

Abb. 15:

Immunoassay. Einstufiges Sandwichprinzip des Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassays.

Quelle:

Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor (2011c), Gebrauchsanweisung des Testkits für MR-proAdrenomedullin: „Gebrauchsanweisung BRAHMS MR-proADM KRYPTOR“ Version R11de, 20.06.2011.

Seitenzahl: 27

Abb. 16:

Verteilungen. Absolute Häufigkeiten der Verteilungen der Patienten in den Gruppen Geschlecht und Intervention in Balkendiagrammen.

Seitenzahl: 30

Abb. 17:

Verteilungen. Absolute Häufigkeiten für die Anzahl der Interventionen in den Geschlechtsgruppen.

Seitenzahl: 31

Abb. 18:

Altersverteilung. Verteilung des Patientenalters auf das Testkollektiv.

Seitenzahl: 31

Abb. 19:

Verteilung. Absolute Häufigkeiten der Patienten in den Diagnosegruppen.

Seitenzahl: 33

Abb. 20:

Verteilungen. Anzahl der Patienten in den Diagnosegruppen aufgeteilt in die Gruppen Geschlecht und Intervention.

Seitenzahl: 34

Abb. 21:

Verteilungen. Anzahl der Patienten in den Gruppen Diagnostik und Interventionsart, sowie Aufteilung dieser anhand des Geschlechts.

Seitenzahl: 35

Abb. 22:

Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des MR-proANP zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

Seitenzahl: 38

Abb. 23:

Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des MR-proAdrenomedullin zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

Seitenzahl: 39

Abb. 24:

Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des Copeptins zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

Seitenzahl: 40

Abb. 25:

Boxplot. Boxplot für die venösen Werte des NT-proBNP zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

Seitenzahl: 41

Abb. 26:

Boxplots. Boxplots für die venösen Werte des hsTroponin T und des hsTroponin I zu Beginn der Prozedur. Die Nummern entsprechen den Patientenkennummern.

Seitenzahl: 42

Abb. 27:

Boxplots. Vergleichende Boxplots für die venösen Werte der Biomarker zu Beginn und am Ende der Herzkatheteruntersuchung.

Seitenzahl: 44

Abb. 28:

Boxplots. Vergleichende Boxplots für die venösen und arteriellen Werte der Biomarker zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung.

Seitenzahl: 46

Abb. 29:

Streudiagramme. Einflussfaktoren Größe und Alter

Seitenzahl: 59

Abb. 30:

Streudiagramme. Einflussfaktor Herzminutenvolumen

Seitenzahl: 61

Abb. 31:

Streudiagramm logarithmiertes Copeptin gegen die Prozedurdauer. Abhängigkeit des Anstiegs der Copeptinwerte zum Ende der Herzkatheteruntersuchung in Bezug auf die Prozedurdauer.

Seitenzahl: 67

Abb. 32:

Streudiagramme zum Vergleich der Veränderungen der Troponine mit denen des NT-proBNP. Gegeneinander aufgetragen wurden die logarithmierten Differenzen zwischen den Werten vom Beginn der Untersuchung zu denen am Ende von beiden Troponinen gegen NT-proBNP.

Seitenzahl: 68

Abb. 33:

Streudiagramme zum Vergleich der NT-proBNP-Werte mit denen von MR-proADM und MR-proANP. Logarithmierte Werte vom Beginn der Herzkatheteruntersuchung.

Seitenzahl: 69

Abb. 34:

Boxplots der Biomarker zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung. Die Pfeile zeigen die verstorbenen Patienten unter den Ausreißern an.

Seitenzahl: 71

Tabellen:

Tab. 1:

Diagnosen. Einteilung der kardialen Diagnosen in die Diagnosegruppen.

Seitenzahl: 32

Tab. 2:

Kreuztabelle. Verteilung der Geschlechter und Interventionen in den Diagnosegruppen in absoluten Zahlen.

Seitenzahl: 33

Tab. 3:

Interventionsart. Orte der Interventionen in den verschiedenen Gruppen.

Seitenzahl: 34

Tab. 4:

Biomarkerwerte. Biomarkerwerte zu Beginn der Herzkatheteruntersuchung der verstorbenen Kinder.

Seitenzahl: 37

Tab. 5:

p-Werte. Auflistung der p-Werte der verglichenen Gruppen.

Seitenzahl: 48

Tab. 6:

p-Werte. P-Werte der Abhängigkeitsanalysen der Einflussfaktoren auf den Ausgangswert der Biomarker.

Seitenzahl: 50

Tab. 7:

p-Werte. P-Werte der getesteten Effektoren für die Veränderung der Biomarkerspiegel im Verlauf der Prozedur.

Seitenzahl: 51

Tab. 8:

Vergleich hsTroponin T und hsTroponin I. Auflistung der über den jeweiligen Cutoffs liegenden Werten im Vergleich.

Seitenzahl: 66

8. Literaturverzeichnis

1. Abbott Architect System (2013), Gebrauchsanweisung des Testkits für hsTroponin I: „STAT High Sensitive Troponin-I Package insert instructions“ Version 3P25, 09. 2013.
2. Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Angel M, Sanchez G, Jaarsma T, Kober L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A (2012) „ESC Pocket Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012“ European Society of Cardiology; p 6-15, 2012.
3. Admaty D, Benzing J, Burkhardt T, Lapaire O, Hegi L, Szinnai G, Morgenthaler NG, Bucher HU, Bühler C, Wellmann S (2012) „Plasma midregional proadrenomedullin in newborn infants: impact of prematurity and perinatal infection.“ *Pediatr Res.* 2012 Jul; 72 (1): 70-6.
4. Alehan D, Ayabakan C, Celiker A (2003) „Cardiac troponin T and myocardial injury during routine cardiac catheterisation in children.“ *Int J Cardiol.* 2003 Feb; 87 (2-3): 223-30.
5. Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H (2004) „Raised cardiac troponins. Causes extend beyond acute coronary syndromes“ *BMJ* 2004 May; 328: 1028-1029.
6. Beikert N, Schüler LS, Kober K (2015) „NT-proBNP“ Leistungsverzeichnis klinische Chemie Labor Berlin, URL: <http://www.laborberlin.com/leistungsverzeichnis.html?k=1&ue1=98> [Stand 2015].
7. Boyer B, Hart KW, Sperling MI, Lindsell CJ, Collins SP (2012) „Biomarker changes during acute heart failure treatment.“ *Congest Heart Fail.* 2012 Mar-Apr; 18 (2): 91-7.
8. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Struck J, de Jong PE, de Zeeuw D, Gans RO, Gansevoort RT, Hillege HL, van Gilst WH, Bakker SJ (2012) „Influence of age on the prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in the general population.“ *Heart.* 2012 Sep; 98 (18): 1348-53.
9. Brunner-La Rocca HP, Eurlings L, Richards AM, Januzzi JL, Pfisterer ME, Dahlström U, Pinto YM, Karlström P, Erntell H, Berger R, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Gaggin HK, Frampton CM, Nicholls MG, Troughton RW (2015) „Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials.“ *Eur J Heart Fail.* 2015 Dec; 17 (12): 1252-61.
10. Christensen HM, Kistorp C, Schou M, Keller N, Zerahn B, Frystyk J, Flyvbjerg A, Faber J (2014) „Cross-talk between the heart and adipose tissue in cachectic heart failure patients with respect to alterations in body composition: a prospective study.“ *Metabolism.* 2014 Jan; 63 (1): 141-9.
11. Chung HT, Su WJ, Ho AC, Chang YS, Tsay PK, Jaing TH (2011) „Cardiac troponin I release after transcatheter atrial septal defect closure correlated with the ratio of the occluder size to body surface area.“ *Pediatr Neonatol.* 2011 Oct; 52 (5): 267-71.
12. Cobas Roche (2011), Gebrauchsanweisung des Testkits für hsTroponin T: „Troponin T hs“ Elecsys und cobas e Geräte, Version 4 Deutsch, 02.2011.

13. Cobas Roche (2010), Gebrauchsanweisung des Testkits für NT-proBNP: „proBNP II N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid“ Elecsys und cobas e Geräte, Version 5 Deutsch, Version R02en, 06.2010.
14. Daniels LB, Maisel AS (2015) „Cardiovascular biomarkers and sex: the case for women.“ *Nat Rev Cardiol.* 2015 Oct; 12 (10): 588-96.
15. De La Torre-Prados MV, Garcia-De La Torre A, Enguix A, Mayor-Reyes M, Nieto-González M, Garcia-Alcantara A (2016) „Mid-regional pro-adrenomedullin as prognostic biomarker in septic shock.“ *Minerva Anesthesiol.* 2016 Mar 11.
16. Derksen H (2015) „CT-proAVP (Copeptin) ein neuer Biomarker in der Abklärung des Diabetes insipidus“ Labor-Limbach Heidelberg, Laborinformation Endokrinologie URL: <http://www.labor-limbach.de/CT-proAVP-Copeptin.626.0.html> [Stand 2015].
17. Diez M, Talavera ML, Conde DG, Campos R, Acosta A, Trivi MS (2016) „High sensitive troponin is associated with high risk clinical profile and outcome in acute heart failure.“ *Cardiol J.* 2016; 23 (1): 78-83.
18. Dörner K (2009) „Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie“ Georg Thieme Verlag, 7. Auflage, 2009, S. 416-423.
19. Elkiran O, Sandikkaya A, Kocak G, Karakurt C, Taskapan C, Yologlu S (2013) „Evaluation by N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide concentrations and ross scoring of the efficacy of digoxin in the treatment of heart failure secondary to congenital heart disease with left-to-right shunts.“ *Pediatr Cardiol.* 2013 Oct; 34 (7): 1583-9.
20. Fallert-Müller A, Maid U, Falkenburg P, Jakobke HD (1999) „Adrenomedullin“, *Lexikon der Biochemie Spektrum.de*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1999, URL: <http://www.spektrum.de/lexikon/biochemie/adrenomedullin/153> [Stand 1999].
21. Fujisawa Y, Nagai Y, Miyatake A, Takei Y, Miura K, Shoukouji T, Nishiyama A, Kimura S, Abe Y (2004) "Renal effects of a new member of adrenomedullin family, adrenomedullin2, in rats" *Eur J Pharmacol.* 2004 Aug 16; 497 (1): 75–80.
22. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Kobayashi K, Kimura G (2008) „Anemia is an independent predictor for elevated plasma levels of natriuretic peptides in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease.“ *Circ J.* 2008 Feb; 72 (2): 212-7.
23. Gaggin HK, Januzzi JL Jr (2013) „Biomarkers and diagnostics in heart failure.“ *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec; 1832 (12): 2442-50.
24. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2012) „Duale Reihe Pädiatrie“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 2012, S. 331-356.
25. Graf N, Gürkov R (2010) „Basics Klinische Chemie“ Elsevier, 2. Auflage, 2010, S. 60-62.
26. Haas NA, Kleideiter U (2011) „Kinderkardiologie“, Georg Thieme Verlag, 1. Auflage, 2011, S. 56-71 & 393-423.
27. Hagemann O (2014) „BNP“ *Laborlexikon e-Journal für Labormedizin* URL: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/b/BNP.htm> [Stand 15.06.2014].
28. Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000) „Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide“ *Endocrine Society, Endocr Rev.* 2000 Apr; 21(2): 138-67.
29. Illing S, Claßen M (2014) „Klinikleitfaden Pädiatrie“, Urban Fischer Verlag – Nachschlagewerke, 9. Auflage, 2014, S. 257-301.

30. Iversen K, Gøtze JP, Dalsgaard M, Nielsen H, Boesgaard S, Bay M, Kirk V, Nielsen OW, Køber L (2014) „Risk stratification in emergency patients by copeptin.“ *BMC Med.* 2014 May 16; 12: 80.
31. Kannankeril PJ, Pahl E, Wax DF (2002) „Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization.“ *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15; 90 (10): 1128-32.
32. Katan M, Christ-Crain M (2010) „The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness.“ *Swiss Med Wkly.* 2010 Sep 24; 140: w13101.
33. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Bingisser R, Müller K, Meckel S, Gass A, Kappos L, Steck AJ, Engelter ST, Müller B, Christ-Crain M (2009) „Copeptin: A novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke“ *Ann Neurol.* 2009 Dec; 66 (6): 799-808.
34. Kawano S, Kawagoe Y, Kuwasako K, Shimamoto S, Igarashi K, Tokashiki M, Kitamura K, Kato J (2015) „Gender-related alterations in plasma adrenomedullin level and its correlation with body weight gain.“ *Endocr Connect.* 2015 Mar; 4 (1): 43-9.
35. Kiliç M, Balat A, Cekmen M, Yürekli M, Yilmaz K, Sahinöz S (2003) „Adrenomedullin and nitrite levels in children with dilated cardiomyopathy.“ *Pediatr Cardiol.* 2003 Jul-Aug; 24 (4): 381-5.
36. Koch L, Dabek MT, Frommhold D, Poeschl J (2011) „Stable precursor fragments of vasoactive peptides in umbilical cord blood of term and preterm infants.“ *Horm Res Paediatr.* 2011; 76 (4): 234-9.
37. Kotby AA, Taman KH, Sedky HT, Habeeb NM, El-Hadidi ES, Yosseif HS (2013) „Atrial natriuretic peptide as a marker of heart failure in children with left ventricular volume overload.“ *J Paediatr Child Health.* 2013 Jan; 49 (1): 43-7.
38. Kröner C, Korletzko B (2010) „Basiswissen Pädiatrie“, Springer – Lehrbuch, 1. Auflage, 2010, S. 207-233.
39. Labor Lademannbogen (2000) „Kardiales Troponin I als spezifischer Marker myokardialer Schäden.“ Verzeichnis der aktuellen Labordiagnostik, URL: <http://www.labor-lademannbogen.de/analysen/aktuelle-labordiagnostik/2000/kardiales-troponin-i-als-spezifischer-marker-myokardialer-schaeden/> [Stand 07.2000].
40. Lalor SM, Gunn-Moore DA, Cash R, Foot A, Reed N, Mellanby RJ (2014) „Serum Cardiac Troponin I concentrations in cats with anaemia - a preliminary, single-centre observational study.“ *J Small Anim Pract.* 2014 Jun; 55 (6): 320-2.
41. Lapp H, Krakau I (2014) „Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken“, Georg Thieme Verlag, 4. Auflage, 2014, S. 132-140.
42. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (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).“ *Klin Padiatr.* 2010 Sep; 222(5): 321-6.
43. Lippi G, Targher G, Franchini M, Plebani M (2009) „Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications.“ *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(10): 1183-94.
44. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA (2003) „Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik“ *Dt. Ärzteblatt* 2003 Dec; 50: 3314-21.
45. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, Vuillomenet A, Peter M, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF

- Investigators (2013) „N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF).” *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct; 15 (10): 1148-56.
46. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees (2014) „Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.“ *N Engl J Med*. 2014 Sep 11; 371(11): 993-1004.
 47. Mir TS, Haun C, Lilje C, L  er S, Weil J (2006) „Utility of N-terminal brain natriuretic peptide plasma concentrations in comparison to lactate and troponin in children with congenital heart disease following open-heart surgery.” *Pediatr Cardiol*. 2006 Mar-Apr; 27 (2): 209-16.
 48. Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R (2009) „Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death.” *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 12; 53 (19): 1783-90.
 49. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, D  nser MW (2008) „Copeptin: clinical use of a new biomarker.“ *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Mar; 19 (2): 43-9.
 50. Mosteller RD (1987) „Simplified calculation of body-surface area.” *N Engl J Med*. 1987 Oct 22; 317 (17): 1098.
 51. Möckel M, Searle J (2014) „Copeptin-marker of acute myocardial infarction.“ *Curr Atheroscler Rep*. 2014 Jul; 16 (7): 421.
 52. Müller M, Celik S, Biener M, Vafaie M, Schwoebel K, Wollert KC, Januzzi JL, Katus HA, Giannitsis E (2012) „Diagnostic and prognostic performance of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay compared to a contemporary sensitive cardiac troponin I assay in patients with acute coronary syndrome.” *Clin Res Cardiol*. 2012 Oct; 101 (10): 837-45.
 53. Nassef YE, Hamed MA, Aly HF (2014) „Inflammatory cytokines, apoptotic, tissue injury and remodeling biomarkers in children with congenital heart disease.“ *Indian J Clin Biochem*. 2014 Apr; 29 (2): 145-9.
 54. NCBI Gendatenbank (2015) „ADM adrenomedullin [Homo sapiens]“ NCBI, Gene ID 133 URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/133 [Stand 24.03.2015].
 55. Ndumele CE, Coresh J, Lazo M, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Folsom AR, Selvin E, Ballantyne CM, Nambi V (2014) „Obesity, subclinical myocardial injury, and incident heart failure.” *JACC Heart Fail*. 2014 Dec; 2 (6): 600-7.
 56. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R (2008) „Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease.” *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22; 52 (4): 266-72.
 57. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Struck J, Adlbrecht C, Gouya G, Elhenicky M, Pacher R (2010) „Prognostic value of emerging neurohormones in chronic heart failure during optimization of heart failure-specific therapy.” *Clin Chem*. 2010 Jan; 56 (1): 121-6.
 58. Neumann JT, Tzikas S, Funke-Kaiser A, Wilde S, Appelbaum S, Keller T, Ojeda-Echevarria F, Zeller T, Zwiener I, Sinning CR, Jagodzinski A, Schnabel RB, Lackner KJ, M  nzel T, Blankenberg S, Wild PS, Sydow K (2013)

- „Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease.” *Atherosclerosis*. 2013 Jun; 228 (2): 451-9.
59. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS (2009) „NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies.” *Pediatr Cardiol*. 2009 Jan; 30(1): 3-8.
 60. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neagoe PE, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liszkowski M, Madore F, Tardif JC, de Denus S; ANCHOR Investigators (2014) „Heart failure with anemia: novel findings on the roles of renal disease, interleukins, and specific left ventricular remodeling processes.” *Circ Heart Fail*. 2014 Sep; 7 (5): 773-81.
 61. Pees C, Haas NA, von der Beek J, Ewert P, Berger F, Lange PE (2003) „Cardiac troponin I is increased after interventional closure of atrial septal defects.” *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Jan; 58 (1): 124-9.
 62. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C (2009) „Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction“ *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30; 54 (1): 60-8.
 63. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegelé J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C (2014a) „Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction.” *Eur Heart J*. 2014 Sep 7; 35 (34): 2303-11.
 64. Rubini Gimenez M, Wildi K, Mueller C (2014b) „What cardiologists should know about copeptin.” *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Jul; 67 (7): 519-21.
 65. Sanders-van Wijk S, Maeder MT, Nietlispach F, Rickli H, Estlinbaum W, Erne P, Rickenbacher P, Peter M, Pfisterer MP, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators (2014) „Long-term results of intensified, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided treatment in elderly patients with heart failure: five-year follow-up from TIME-CHF.” *Circ Heart Fail*. 2014 Jan; 7 (1): 131-9.
 66. Schlapbach LJ, Frey S, Bigler S, Manh-Nhi C, Aebi C, Nelle M, Nuoffer JM (2011) „Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia.” *BMC Pediatr*. 2011 May 19; 11:38.
 67. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW (2011) „Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects.” *Clin Res Cardiol*. 2011 Dec; 100(12): 1111-7.
 68. Seronde MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, Sibellas F, Launay JM, Manivet P, Sadoune M, Nouira S, Solal AC, Mebazaa A (2013) „Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure.” *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9; 168 (4): 3404-11.
 69. Slagman A, Searle J, Vollert JO, Storchmann H, Büschenfelde DM, von Recum J, Vlasny D, Ale-Abaei A, Koch M, Müller C, Müller R, Somasundaram R, Möckel M (2015) „Sex differences of troponin test performance in chest pain patients.” *Int J Cardiol*. 2015;187: 246-51.

70. Spanakis EK, Wand GS, Ji N, Golden SH (2015) „Association of HPA axis hormones with copeptin after psychological stress differs by sex.” *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct 17; 63: 254-261.
71. Späth M, Störmer M, Finzer P (2014) „Copeptin“ Endokrinologikum Leistungsverzeichnis Labor, Hormone, Parameter, URL: <http://www.endokrinologikum.com/labor/analytik/hormone/hormone-parameter/ho-parameter/copeptin.html> [Stand 23.01.2014].
72. Sou SM, Puelacher C, Twerenbold R, Wagener M, Honegger U, Reichlin T, Schaerli N, Pretre G, Abächerli R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wild D, Rentsch KM, Zellweger MJ, Mueller C (2016) „Direct comparison of cardiac troponin I and cardiac troponin T in the detection of exercise-induced myocardial ischemia.” *Clin Biochem*. 2016 Apr; 49 (6): 421-32.
73. Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, Kim JH, Iwamoto Y, Senzaki H (2015) „Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease.” *World J Pediatr*. 2015 Nov; 11 (4): 309-15.
74. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ (2003) „Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation.” *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18; 41 (12): 2280-7.
75. Takeda S, Yamashita A, Maeda K, Maéda Y (2003) „Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca²⁺-saturated form.” *Nature* 2003 Jun 3; 424 (6944): 35-41.
76. Takiguchi M, Yoshihisa A, Miura S, Shimizu T, Nakamura Y, Yamauchi H, Iwaya S, Owada T, Miyata M, Abe S, Sato T, Suzuki S, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y (2014) „Impact of body mass index on mortality in heart failure patients.” *Eur J Clin Invest*. 2014 Dec; 44 (12): 1197-205.
77. Tanindi A, Cemri M (2011) „Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes.” *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 597-603.
78. Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M (2014) „Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension.” *Pediatr Nephrol*. 2014 Mar; 29 (3): 423-9.
79. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, Wojta J, Huber K (2011) „Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure.” *Eur J Heart Fail*. 2011 Jul; 13 (7): 726-33.
80. Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor (2011a), Gebrauchsanweisung des Testkits für Copeptin: „Material Safety Data Sheet BRAHMS Copeptin us KRYPTOR“ Version R02en, 18.03.2011.
81. Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor (2011b), Gebrauchsanweisung des Testkits für MR-proANP: „Gebrauchsanweisung BRAHMS MR-proANP KRYPTOR“ Version R09de, 20.06.2011.
82. Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor (2011c), Gebrauchsanweisung des Testkits für MR-proAdrenomedullin: „Gebrauchsanweisung BRAHMS MR-proADM KRYPTOR“ Version R11de, 20.06.2011.
83. Thermo Fisher Scientific BRAHMS Kryptor (2010) „TRACE Technology“, URL: <http://www.kryptor.net/Default.aspx?tabindex=3&tabid=254> [Stand 2010].
84. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care (2010)

- „Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care.“ Eur Heart J. 2010 Sep; 31(18): 2197-204.
85. Universitätsklinikum Ulm (2010) „hs-Troponin T“ Leistungsverzeichnis des Instituts für klinische Chemie, URL: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/tuv/troponin-t.html> [Stand 11.09.2010].
86. Universitätsklinikum Ulm (2014) „NT-proBNP“ Leistungsverzeichnis des Instituts für klinische Chemie, URL: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/nop/nt-probnp.html> [Stand 30.01.2014].
87. Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB (2012) „Use of cardiac biomarkers in neonatology.“ *Pediatr Res.* 2012 Oct; 72 (4): 337-43.
88. von Hähling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, Vassanelli C, Zanolla L, Rozentryt P, Filippatos GS, Doehner W, Koehler F, Papassotiriou J, Kremastinos DT, Banasiak W, Struck J, Ponikowski P, Bergmann A, Anker SD (2007) „Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure.“ *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 13; 50(20):1973-80.
89. Watanabe K, Nishikimi T, Takamuro M, Yasuda K, Ishikawa Y, Tanabe S, Yamada O, Nagaya N, Matsuoka H, Kangawa K, Echigo S (2003) „Two molecular forms of adrenomedullin in congenital heart disease.“ *Pediatr Cardiol.* 2003 Nov-Dec; 24 (6): 559-65.
90. Wirtz B. (2005) „Mittregionales Pro-Atriales Natriuretisches Peptid (Pro-ANP) in der Herzchirurgie.“ Medizinische Dissertation, Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hugo Van Aken.
91. Zeevi B, Gil-Ad I, Zabreski R, Berant M, Laron Z, Weizman A, Blieden LC (1998) „Interventional catheterization decreases plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in children with congenital heart defects.“ *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998 Sep; 45 (1): 27-32.

9. Anhang

9.1 Patientenübersichtsliste

Pat.-Nr.	kardiale Diagnose	Zuvor erfolgte kardiale Korrekturen (interventionell und operativ)	Diagnosegruppe	Art der Prozedur	Interventionsgruppe
1	Unterbrochener Aortenbogen zwischen linker A. carotis und linker A. subclavia; Valvuläre Aortenstenose; Malalignment Ventrikelseptumdefekt	Korrektur mit End-zu-Seit-Anastomose der Aorta und Verschluss des VSDs mit Perikardpatch; Ballondilatation der Anastomosenstelle des Aortenbogens; Chirurgische Resektion einer fibromuskulären Subaortenstenose, sowie Kommissurotomie der trikuspiden Aortenklappe	Links-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballondilatation der Anastomosenstelle des Aortenbogens unter Rapid-RV-Pacing	Dilatation Links-obstruktion
2	Valvuläre Aortenstenose; Bikuspide Aortenklappe; V.a. singuläres Koronararterienostium	Zweimalige Ballondilatation der Aortenklappe	Links-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter mit frustanem Versuch einer erneuten Ballondilatation der Aortenklappe	Diagnostik
3	Unbalancierter AV-Kanal mit linksventrikulärer Hypoplasie und Pulmonalatresie; Malposition der großen Arterien; Vorhofseptumdefekt vom Secundumtyp; AV-Klappeninsuffizienz Grad II	Modifizierter Blalock-Taussig-Shunt (3,5mm) und Ductus-Ligatur; Bidirektionale Glenn-Anastomose und Verengung des Blalock-Taussig Shunts mittels Clip; Totale cavopulmonale Konnektion via extrakardialen Konduit (5mm Fenestration von V. anonyma zum gemeinsamen Vorhof), Pulmonalarterienplastik, DeVega-Plastik der AV-Klappe, Take down des BT-Shunts	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
4	Große, hämodynamisch relevante Koronarfistel von der A. circumflexa in den rechten Ventrikel	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Koronarfisterverschluss	Shuntverschluss
5	Kritische valvuläre Pulmonalstenose mit geringer subvalvulärer Komponente	Keine	Rechts-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe	Dilatation Rechts-obstruktion
6	Hämodynamisch signifikanter, offener Ductus arteriosus; Valvuläre Aortenstenose	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Verschluss des offenen Ductus arteriosus mittels eines Amplatzer-Systems	Shuntverschluss
7	Hämodynamisch signifikanter, offener Ductus arteriosus	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Verschluss des offenen Ductus arteriosus mittels eines Amplatzer PDA Occluders	Shuntverschluss
8	Hämodynamisch signifikanter Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Verschluss des Vorhofseptumdefekts mittels eines Amplatzer ASD Occluders	Shuntverschluss
9	Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp (ASD II) mit Rechtsherzbelastung und Links-Rechts-Shunt	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Verschluss des ASD II mittels Amplatzer Septal Occluder	Shuntverschluss

10	Blalock-Taussig-Shunt bei komplettem, balanciertem Atrioventrikulärem Septumdefekt vom Fallot Typ mit kritischer Pulmonalstenose; Großer Malalignment-VSD; Vorhofseptumdefekt vom Primum- und Sekundumtyp; Gemeinsame AV-Klappe mit geringer zentraler Insuffizienz; Straddling des linksseitigen AV-Klappenanteils; Stenose der rechten Pulmonalarterie	Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe; Anlage eines modifizierten Blalock Taussig Shunt (3,5 mm zwischen rechter Pulmonalarterie und Truncus brachicephalicus)	Shuntvitium	Diagnostischer Herzkatheter vor geplanter Palliation oder Korrekturoperation in Hinblick auf Stenosen im Bereich des BT-Shunts und der Pulmonalarterien	Diagnostik
11	Abgangsstenose rechte und linke Pulmonalarterie; Truncus arteriosus communis; Ventrikelseptumdefekt	Korrektur-OP inkl. VSD-Verschluss	Rechts-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Dilatation der RPA + LPA	Dilatation Rechts-obstruktion
12	Fallot-Tetralogie: infundibuläre Pulmonalstenose; Hypoplastische Pulmonalarterien; Rechtsseitiger Aortenbogen	Transanuläre Patcherweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, Ligatur des Ductus arteriosus; Stentimplantation in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt, Ballondilatation der linken Pulmonalarterie; Fallot-Korrekturoperation mit VSD-Patchverschluss, RV-PA-Conduit Contegra 14 mm, PFO Verschluss, PDA Verschluss	Rechts-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter aufgrund eines echokardiographisch dilatierten re Ventrikels und Stenosen des Conduits und der li Pulmonalarterie, interventionell nicht adäquat behandelbar, damit OP Indikation	Diagnostik
13	Zwei MAPCA aus distalem Aortenbogen; MAPCA abhängige Lungenperfusion; Restriktiver Vorhofseptumdefekt (rechts-links-Shunt); Minimale Koronar fistel von RCA in den rechten Ventrikel; Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum; Hypoplastischer rechter Ventrikel und Trikuspidalklappe	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Erweiterung des Vorhofseptumdefekts	Shunt-erweiterung
14	Fallot-Tetralogie: Sub- und valvuläre Pulmonalstenose; Großer Inlet-Ventrikelseptumdefekt mit Überreiten und Straddling der Trikuspidalklappe; Transposition der großen Gefäße: Aorta entspringt aus rechtem Ventrikel, Pulmonalarterie aus linken Ventrikel	Blalock-Taussig-Shunt Anlage	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter vor Anlage eines Glenn-Shunts (univentrikuläre Palliation)	Diagnostik

15	Schwere Herzinsuffizienz bei Myoperikarditis mit Perikarderguss; Interkurrente Rythmusstörungen mit supraventrikulärer Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen-Salven	Keine	Others	Diagnostischer Herzkatheter inklusive Myokardbiopsie	Diagnostik
16	Kritische valvuläre Aortenstenose; Hypoplastischer Aortenbogen; Coarctatio aortae; Valvuläre Pulmonalstenose; Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Kommissurotomie der Aorten- und Pulmonalklappe, Aortenbogenpatchplastik; Patcherweiterung einer supra-avalvulären Aortenstenose; Dilatation der Reaortenisthmusstenose	Links-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
17	Pulmonale Hypertension; Großer, nicht restriktiver Inlet-perimembranöser Ventrikelseptumdefekt; Persistierender Ductus arteriosus	Pulmonalarteriell Banding; Patchverschluss des Ventrikelseptumdefekts mit 4mm Fenestrierung, Ductusligatur, Vorhofseptumfenestrierung (4mm), Lösung des Pulmonalbanding	Others	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
18	Double outlet Right Ventricle mit valvulärer und schwerer infundibulärer Pulmonalstenose; Ventrikelseptumdefekt; Offenes Foramen ovale; Offener Ductus arteriosus (unter Minprog)	Anlage eines modifizierten Blalock-Taussing-Shunts (3,5 mm rechts), Verschluss des offenen Ductus arteriosus	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
19	Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit Mitralklappenstenose und Aortenatresie; Offenes Foramen ovale; Offener Ductus arteriosus unter Minprog	Norwood 1 Prozedur, Lungenperfusion via modifizierten Blalock-Taussing Shunt rechts, Aortenbogenrekonstruktion mit Eigenperikard, Atrioseptektomie	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
20	Dilatative Kardiomyopathie unklarer Ätiologie mit medikamentös kompensierter linksbetonter Herzinsuffizienz (NYHAI); Nachweis von Myokard-Antikörpern	Keine	Others	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
21	Kritische valvuläre Aortenstenose; Hypoplastischer Aortenbogen; Coarctatio aortae; Valvuläre Pulmonalstenose; Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Kommissurotomie der Aorten- und Pulmonalklappe, Aortenbogenpatchplastik; Patcherweiterung einer supra-avalvulären Aortenstenose; Dilatation der Reaortenisthmusstenose	Links-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
22	Persistierender Ductus arteriosus	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit PDA Verschluss	Shunt-verschluss
23	Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp; Dysplasie der Trikuspidalklappe mit Trikuspidalinsuffizienz 3. Grades	Keine	Shuntvitium	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik

24	Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit ASD II-Verschluss mittels Amplatzer septal-Occluder	Shuntverschluss
25	Double outlet right ventricle mit grenzwertig hypoplastischem linken Ventrikel; Tiefsitzender Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp; Subvalvuläre und valvuläre Pulmonalstenose; D-Malposition der großen Gefäße; Straddling der linksseitigen AV-Klappe	Bidirektionale Glenn-Anlage rechts; Verschluss der V. azygos; Übernahme der Pulmonalklappe	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter vor Komplettierung der Fontanzirkulation	Diagnostik
26	D-Transposition der großen Arterien; Persistierendes Foramen Ovale; Persistierender Ductus arteriosus; Z.n. supraventrikulärer Tachykardie	Korrektur - OP mit arterieller Switch-OP und PFO und PDA Verschluss	Others	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
27	Single-Ventricle-Physiologie mit hypoplastischen rechten Ventrikel; Großer Malalignment Ventrikelseptumdefekt; Hypoplastischer Aortenbogen	Norwood 1 ähnliches Verfahren mit 5mm Sano Shunt, Damus-Kaye-Stensel Anastomose; Bidirektionale Glenn-Anastomose mit Absetzen des Sano Shunts; Totale kavopulmonale Anastomose via extrakardialen Conduit (18mm)	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
28	Persistierender Ductus arteriosus; Kleiner muskulärer Ventrikelseptumdefekt	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit PDA Verschluss mittels Coil	Shuntverschluss
29	Persistierender Ductus arteriosus	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Verschluss des Ductus arteriosus mittels Coil	Shuntverschluss
30	Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Atypische lobuläre Hyperplasie	Banding der rechten und linken Pulmonalarterie	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Interventioneller Herzkatheter mit Stentimplantation in den PDA	Shunterweiterung
31	Persistierender Ductus arteriosus	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Verschluss des Ductus arteriosus mittels Coil	Shuntverschluss
32	Fallot-Tetralogie mit subvalvulärer und valvulärer Pulmonalstenose; Dysplastische Pulmonalklappe; Pulmonalarterienstenose rechts	Anlage eines Blalock-Taussig-Interpositionsshunt (3,5mm) von A. subclavia rechts auf die A. pulmonalis rechts; Ballondilatation der Pulmonalklappe; Korrektur-OP der Fallotschen Tetralogie mit Verschluss des Ventrikelseptums, Direktverschluss des offenen Foramen ovales, transanuläre Patcherweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und Blalock-Taussig-Interpositionsshunt Takedown; Zweimalige Ballondilatation der rechten Pulmonalarterie	Rechts-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballondilatation der rechten Pulmonalarterie	Dilatation Rechts-obstruktion

33	Komplexe Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; Offenes Foramen ovale; Rechter Aortenbogen; Multifokale Lungenperfusion; Linke Pulmonalarterie entspringt aus der Ao. ascendens; Versorgung der rechten Lunge über 2 aortopulmonale Kollateralen aus der Ao. descendens; 3 MAPCAs (aortopulmonale Kollateralen Vermischung von Blut des Pulmonal- und Körperkreislaufs)	Keine	Rechts-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
34	Idiopathischer pulmonaler Hypertonus	Keine	Others	Diagnostischer Herzkatheter mit PAH Testung	Diagnostik
35	Pulmonalatresie; MAPCAs; Ventrikelseptumdefekt	Unifokalisation, Anlage eines zentralen aortopulmonalen Shunts; Patcherweiterung der rechten Pulmonalarterie; Operative Wiedereröffnung der MAPCA zum linken Oberlappen	Rechts-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Dilatation der linken Pulmonalarterie und der distalen Shuntanastomose mittels Ballons	Dilatation Rechts-obstruktion
36	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt vom Fallottyp; Vorhofseptumdefekt; Offener Ductus arteriosus unter Minprog; Di George Syndrom	Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts (3,5mm) Korrektur-OP: Patchverschluss des Ventrikelseptumdefektes (Dacron), Implantation eines Conduits vom rechten Ventrikel auf Pulmonalarterienstamm	Rechts-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Dilatation der linken und rechten Pulmonalarterie	Dilatation Rechts-obstruktion
37	Restenose in Pulmonalvenenkollektor Lungenvenenfehl-mündung vom kardialen Typ mit Drainage in den Sinus coronarius; ASD mit re-li Shunt; Offener Ductus arteriosus botalli	Korrektur-OP Unroofing des Sinus coronarius, Eigenperikardpatchverschluss des ASD, Verschluss des PDA, Abflussstörung des Pulmonalvenenkollektors in den linken Vorhof	Links-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
38	Stenose der li und re Pulmonalarterie; Truncus arteriosus Typ A2 nach Van Praagh; Vorhofseptumdefekt II; quadrikuspide Trunkusklappe mit erstgradiger Insuffizienz; Abgangsstenose der re Pulmonalarterie; Offener Ductus arteriosus botalli	Korrektur-OP mit: RV-PA Conduit, Patchverschluss des VSD, Verschluss des PDA; Dilatation der RPA mit Stentimplantation; Stentdilatation der rechten Pulmonalarterie; Ballondilatation der rechten Pulmonalarterie; Ballondilatation beider Pulmonalarterien mittels Ballon; Stentdilatation der rechten Pulmonalarterien mittels Ballon	Rechts-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Stentdilatation der rechten Pulmonalarterie und Dilatation der linken Pulmonalarterie	Dilatation Rechts-obstruktion

39	Alagille-Syndrom mit ASD vom Sekundumtyp, Abgangsstenose der linken Pulmonalarterie, Linkspersistierende obere Hohlvene ohne Brückenvene, Non-compaction des linksventrikulären Myokards; Z.n. dilatativer Kardiomyopathie bei Myokarditis (EBV-Persistenz im Myokard); AV-Block 1. Grades unter Betablockertherapie; Ventrikuläre Tachykardie mit ICD-Implantation; Coarctation der Aorta	ASD Verschluss mit gefensterter Perikardpatch; Ballondilatation der atrialen Fenestrierung; Ballondilatation der li Pulmonalarterie; Stentimplantation in CoA; Stentdilataion bei Re-Coarctation des gestenteten Aortenisthmus; Primärprophylaktische Implantation eines VVI-ICD bei symptomatischen VTs und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion	Links-obstruktion	Interventioneller Herzkathter mit Dilatation des Stents in der Aortenisthmusstenose	Dilatation Links-obstruktion
40	Double Outlet Right Ventricle; Kompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt; Pulmonalklappenatresie; Offenes Foramen ovale; Offener Ductus arteriosus unter Minprogtherapie; Rechter Aortenbogen	Anlage eines zentralen aortopulmonalen Shunts	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
41	Truncus arteriosus communis (Typ A2); Subaortaler Ventrikelseptumdefekt; Persistierendes Foramen ovale; Conduitstenose und -insuffizienz	Truncuskorrektur mit VSD Patchverschluss	Others	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
42	Dilatative Kardiomyopathie unklarer Ätiologie mit medikamentös kompensierter linksbetonter Herzinsuffizienz (aktuell NYHA III - IV); Z.n. Nachweis von Myokard-Antikörpern; Arterielle Hypertonie; Mitralinsuffizienz Grad 1-2; Trikuspidalinsuffizienz Grad 2-3; Aorteninsuffizienz Grad 1; Reduzierte diastolische Funktion bds.; Reduzierte systolische Funktion, linksführend; Aktuell akute Dekompensation mit pektanginösen Beschwerden und Dyspnoe, Levosimendan-Gabe; Evaluierung zur HTX	Keine	Others	Diagnostischer Herzkatheter im Rahmen der HTX Evaluation	Diagnostik
43	Hypoplastisches Linksherzsyndrom; Atypische lobuläre Hyperplasie;	Banding der rechten und linken Pulmonalarterie ; Stent in PDA	Uni-ventrikuläre Zirkulation	Interventioneller Herzkatheter mit Dilatation im Ductusstent und Rashkind	Shunt-erweiterung

44	Coarctatio aortae; Endoleak Ib	Stentimplantation bei CoA	Links- obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
45	Juxtaductale Coarctatio Aortae; Aktuell Re-Coarctation	operative Resektion der Coarctatio Aortae mit End-zu-End Anastomose	Links- obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballondilatation der Re-Coarctation	Dilatation Links- obstruktion
46	Membranöse Pulmonalklappen- atresie mit intaktem Ventrikelseptum; Hochgradige Trikuspidalklappen- stenose; Hypoplastischer rechter Ventrikel; Koronarsinusoide; Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp (mit Rechts-Linksshunt); Persistierender Ductus arteriosus; Veno-venöse Kollaterale von der V. anonyma; Z.n. Intrapulmonaler AV-Fistel; Z.n. Spontanverschluss der Fenestration (V. anonyma-rechter Vorhof); Heterozygotie für G1691A-Mutation im Faktor V Gen (Thrombophilie)	Anlage eines zentralen aortopulmonalen Shunts; Anlage einer bidirektionalen Glenn- Anastomose & Atriioseptostomie (V. cava sup. - PA-Stamm); Totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) via extracardialen Conduit & Fenestration (5mm) von V. anonyma auf rechten Vorhof	Uni- ventrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
47	Truncus arteriosus communis Typ I; Dysplastische Truncusklappe (quadriceps); Großer Ventrikelseptumdefekt; Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Korrektur-OP: Implantation eines Contegra Conduit in Pulmonalis- position, Rekonstruktion der Aorta ascendens, Truncusklappen- rekonstruktion (nachfolgend bikuspide), Patchverschluss des VSDs, Direktverschluss des ASDs mit kleinem belassenem Restshunt; Ballondilatation des Contegra- Conduits bei Conduitstenose	Rechts- obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballondilatation des Contegra-Conduits bei distaler Conduitstenose	Dilatation Rechts- obstruktion
48	Unterbrochener Aortenbogen; Ventrikelseptumdefekt	Resektion der Atresie und End-zu- End Anastomose; Patchverschluss des VSDs; Ballondilatation bei Re-Coarctation	Others	Diagnostischer Herzkatheter mit Stresstest (Dobutamin- belastung)	Diagnostik
49	Persistierender Ductus arteriosus	Keine	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit PDA Verschluss mittels Amplatzer Duct Occluder	Shunt- verschluss
50	Kompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt; Hochgradige linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) Obstruktion; Hypoplastischer Aortenbogen; Hochgradige Coarctatio Aortae; AV-Klappeninsuffizienz Grad 2-3	Bilaterales Pulmonalarteriell Banding	Uni- ventrikuläre Zirkulation	Interventioneller Herzkatheter mit Ductusstenting	Shunt- erweiterung

101	Komplexe Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt; Offenes Foramen ovale; Rechter Aortenbogen; Multifokale Lungenperfusion; Linke Pulmonalarterie entspringt aus der Ao. ascendens; Versorgung der rechten Lunge über 2 aortopulmonale Kollateralen aus der Ao. descendens; 3 MAPCAS (aortopulmonale Kollateralen Vermischung von Blut des pulmonal- und Körperkreislaufs)	Implantation eines RV-PA Conduits, partielle Unifokalisation der Lungenperfusion mit Anschluss der linken Lungenarterie an den Pulmonalarterienstamm	Shuntvitium	Interventioneller Herzkatheter mit Verschluss einer MAPCA mit Amplatzer Duct occluder II	Shuntverschluss
102	Double Outlet Right Ventricle; Kompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt; Pulmonalklappenatriesie; Offenes Foramen ovale; Offener Ductus arteriosus unter Miniprogrammtherapie; Rechter Aortenbogen	Anlage eines zentralen aortopulmonalen Shunts	Univentrikuläre Zirkulation	Diagnostischer Herzkatheter mit Versuch der AP-Shunt Ballondilatation	Diagnostik
103	Dilatative Kardiomyopathie unklarer Genese (Parvovirus B19 und EBV PCR positiv); Z.n. dekompensierter Herzinsuffizienz mit Multiorganversagen	Keine	Others	Diagnostischer Herzkatheter mit Biopsieentnahmen aus dem rechten Ventrikel	Diagnostik
104	Double Outlet Right Ventricle vom Fallot-Typ; Infundibuläre und valvuläre Pulmonalstenose; Hypoplastische Pulmonalarterien; Rechter Aortenbogen; Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp; Z.n. Hypoxämische Anfälle	Anlage eines modifizierten Blalock Taussig Shunts	Rechtsobstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
105	Unterbrochener Aortenbogen Typ A; Ventrikelseptumdefekt; Persistierender Ductus arteriosus botalli unter Miniprogramm; Z.n. kardiogenem Schock	Bilaterales Banding der Pulmonalarterien	Linksobstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ductusstenting	Shunterweiterung
106	Multiple Ventrikelseptumdefekte (1 midmuskulärer, 2 apikale)	Keine	Shuntvitium	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik

107	Pulmonalatresie; Double Outlet Right Ventricle; Malposition der großen Arterien; Inlet-Ventrikelseptumdefekt; Aktuell Stenose des Venpor-Conduits in Pulmonalisposition & Rest Ventrikelseptumdefekt am Patchrand	Anlage eines Blalock Taussig Shunts rechts; Rastelli Operation mit Implantation Venpro 16 in Pulmonalisposition	Rechts-obstruktion	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
108	Coarctatio aortae; Endoleak Ib	Stentimplantation bei CoA	Links-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballondilatation des Stents in der Aortenisthmusstenose	Dilatation Links-obstruktion
109	Pulmonale Hypertension; Großer nicht restriktiver inlet-perimembranöser VSD; Persistierender Ductus arteriosus	Pulmonalarteriell Banding; Patchverschluss des Ventrikelseptumdefekts mit 4mm Fenestrierung, Ductusligatur, Vorhofseptumfenestrierung (4mm), Lösung des Pulmonalbanding	Others	Diagnostischer Herzkatheter	Diagnostik
110	Shone's Komplex mit hypoplastischer Mitralklappe, hypoplastischen linken Ventrikel, hochgradiger Subaortenstenose, hypoplastischen Aortenbogen; Double Outlet Right Ventricle mit Inlet Ventrikelseptumdefekt	Modifizierte Norwood IOP mit modifiziertem Blalock-Taussig Shunt rechts; Ballondilatation der Recoarctation; Bidirektionale Glenn Anastomose; Totale cavopulmonale Anastomose via extrakardialen Conduit mit Fenestration (4mm); Verschluss der Fenestration mittels Schirmchen; Stentimplantation der Aortenisthmusstenose mittels covered Stent	Links-obstruktion	Interventioneller Herzkatheter mit Ballondilatation des Stents	Dilatation Links-obstruktion

Verwendete Abkürzungen: A.: Arterie, Ao.: Aorta, ASD: Vorhofseptumdefekt, AV: atrioventrikulär, bds.: beidseits, BT-Shunt: Blalock-Taussig-Shunt, CoA: Coarctatio aortae, EBV: Epstein-Barr-Virus, FT: Fallot-Tetralogie, HTX: Herztransplantation, ICD: implantierbarer Kardioverter Defibrillator, li: links, MAPCA: Major Aortopulmonary Collateral Artery, PCR: Polymerase Chain Reaction, PDA: persistierender Ductus arteriosus, PFO: persistierendes Foramen Ovale, re: rechts, RPA & LPA: rechte und linke Pulmonalarterie, V.: Vena, VSD: Ventrikelseptumdefekt, VT: ventrikuläre Tachykardie

10. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die an der Durchführung dieser Arbeit beteiligt waren.

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Weil für die Überlassung des Themas danken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Arndt für die kontinuierliche Betreuung der Studie und meiner Arbeit. Weiterhin möchte ich mich bei allen Ärzten und Kinderkrankenschwestern der Abteilung der Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf bedanken, die bei der Umsetzung der Studie mitgeholfen haben. Ein weiterer Dank richtet sich an alle Labormitarbeiter, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und meine Laborarbeit dadurch überhaupt erst möglich gemacht haben. Zudem danke ich den Mitarbeitern des Statistischen Instituts für die ausführlichen Beratungen.

Mein besonderer Dank geht zudem an alle Patienten und deren Eltern, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung weder diese Dissertation, noch das Studium möglich gewesen wären. Weiterhin möchte ich mich auch bei meinem Freund für seine Unterstützung bedanken. Auch bei Frau Blum und Frau Beckmann möchte ich mich für die fortwährenden Motivationshilfen bei dieser Arbeit aber auch im ganzen Studium bedanken, denn ohne sie wäre das Studium nicht so erfolgreich verlaufen. Ein besonderer Dank gilt Frau Kuntoff für all die Hilfe und Beratung bei meinen Fragen zu den statistischen Berechnungen und Herrn Saalberg für die sorgfältige Korrektur meiner Arbeit.

11. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt

12. 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:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Gall', written over a dotted line.