

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter: Prof. Dr. H. Netz

**Analyse natriuretischer Peptide im Blut und deren
genetische Expression bei Kindern mit angeborenen
Herzfehlern**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

Vorgelegt von

Tobias Kammerer
aus Mönchengladbach

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. R. Kozlik-Feldmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. C. Schmitz
Priv. Doz. Dr. med. L. Weber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Zysk

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 2010

Für meinen Vater

1	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie angeborener Herzfehler.....	1
1.2.	Gruppeneinteilung der Herzfehler.....	4
1.2.1	Septumdefekte und vaskuläre Fehlbildungen.....	4
1.2.2	Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens.....	4
1.2.3	Obstruktionen im Bereich des linken Herzens.....	5
1.2.4	Ursprungsanomalien der großen Gefäße.....	5
1.3.	Klinische Symptome der Herzinsuffizienz und Scoringsysteme.....	5
1.4.	Natriuretische Peptide.....	9
1.4.1	Übersicht.....	9
1.4.2	Synthese, Speicherung und Sekretion der natriuretischen Peptide.....	9
1.4.3	Wirkmechanismen und Rezeptoren.....	10
1.4.4	Clearance.....	12
2	Zielsetzung der Arbeit	13
3	Material und Methoden	14
3.1.	Auswahl der Patienten- und der Kontrollgruppe.....	14
3.2.	Entnahme und Aufbewahrung der Blut- und Myokardproben.....	14
3.3.	Untersuchung von ANP und BNP im Blutplasma.....	15
3.4.	Untersuchung der genetischen Expression der natriuretischen Peptide.....	15
3.4.1.	Übersicht zur TaqMan-PCR.....	15
3.4.2.	Extraktion der RNA.....	16
3.4.3.	Reinigung von genomischer DNA.....	16
3.4.4.	Qualitätsprüfung der isolierten RNA.....	16
3.4.5.	Durchführung der reversen Transkription.....	17
3.4.6.	Durchführung der Polymerase-Kettenreaktion mittels Taq-Polymerase.....	17
3.5.	Abschätzung der Herzinsuffizienz mit dem Score nach ROSS.....	17
3.6.	Echokardiographische Untersuchung.....	19
3.7.	Statistische Analyse.....	19

4	Ergebnisse	20
4.1.	Demographische Daten	20
4.2.	Unterteilung in Subgruppen	20
4.3.	Punktsumme im Herzinsuffizienz-Score	21
4.4.	Echokardiographische Untersuchung	21
4.5.	Ergebnisse der Blutuntersuchungen	22
	4.5.1 Plasmawerte der natriuretischen Peptide in der Kontrollgruppe	22
	4.5.2 Plasmawerte der natriuretischen Peptide in der Patientengruppe	22
	4.5.3 Vergleich der Peptidwerte der Kontrollgruppe mit Peptidwerten der Patientengruppe	27
4.6.	Ergebnisse der Blutuntersuchung der einzelnen Subgruppen	28
	4.6.1 Peptidwerte bei Patienten mit Fallot´scher Tetralogie	28
	4.6.2 Peptidwerte bei Patienten mit NORWOOD-I-Operation	29
	4.6.3 Peptidwerte bei Patienten mit GLENN-Anastomose	31
	4.6.4 Peptidwerte bei Patienten mit FONTAN-Operation	32
	4.6.5 Peptidwerte bei Patienten mit Septumdefekten	34
	4.6.6 Peptidwerte bei Patienten mit Transposition der großen Gefäße	35
4.7.	Zusammenhänge zwischen Peptidwerten und Schwere der Herz- und AV-Klappeninsuffizienz	36
4.8.	Ergebnisse der genetischen Analyse	37
5	Diskussion	42
5.1.	Systeme zur Validierung der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen und Kindern	42
5.2.	Zusammenhänge der natriuretischen Peptide untereinander	42
5.3.	Untersuchungen zur Rolle der natriuretischen Peptide im Erwachsenenalter	45
5.4.	Untersuchungen zur Rolle der natriuretischen Peptide im Kindesalter	46
	5.4.1 Untersuchungen an gesunden Probanden	46

5.4.2	Untersuchungen an herzkranken Patienten.....	48
5.5.	Einschränkungen der Untersuchung.....	55
6	Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft.....	57
7	Literaturverzeichnis.....	59
8	Abkürzungsverzeichnis.....	68
9	Abbildungsverzeichnis.....	70
10	Tabellenverzeichnis.....	71
11	Danksagung.....	72
12	Lebenslauf.....	73

1 Einleitung

Kindern mit angeborenen Herzfehlern leiden aufgrund ihrer komplexen Anatomie häufig unter einer ausgeprägten Druck- und Volumenbelastungen des Myokards. Je nach Art des Herzfehlers tritt eine Herzinsuffizienz als Folge der pathologischen Verhältnisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Während jedoch die Herzinsuffizienz im Erwachsenenalter durch anamnestische und klinische Angaben gut diagnostiziert und eingeteilt werden kann, zeigt sich die kindliche Herzinsuffizienz häufig spät und unspezifisch. Validierte Scoring-Systeme wie der NYHA-Score, die eine einfache und allgemeingültige Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz ermöglichen, fehlen bisher weitgehend im Kindesalter. Aus diesem Grund kommt der Krankenbeobachtung durch Ärzte und Pflegekräfte eine bedeutende Rolle zu.

Die natriuretischen Peptide ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (B-type natriuretic peptide) werden bei erhöhter Wandspannung, z.B. bei vermehrter Druck- und/oder Volumenbelastung, in Vorhof- und Ventrikel ausgeschüttet und setzen auf humoralem Weg eine Reihe von Mechanismen in Gang, die letztlich eine Entlastung des Myokards bewirken. Diese Peptide gelten mittlerweile als gut untersuchte Parameter der Herzinsuffizienz des Erwachsenen. Bisher gibt es allerdings nur wenig Daten hierzu aus der Pädiatrie und kaum Untersuchungen zum Verlauf dieser Peptide nach chirurgischer Therapie angeborener Herzfehler.

Um die Rolle der natriuretischen Peptide bei Kindern mit Herzfehlern genauer zu bestimmen, wurde die vorliegende Untersuchung durchgeführt.

1.1. Epidemiologie angeborener Herzfehler

Unter angeborenen Herzfehlern versteht man im Allgemeinen Anomalien des Herzmuskels, der Herzklappen, des Reizleitungssystems und/oder der großen zu- und abführenden intrathorakalen Gefäße. Sie zählen zu den häufigsten Organfehlbildungen bei Kindern und Jugendlichen und sind gleichzeitig neben Trauma und malignen Erkrankungen die häufigste Todesursache im Kindesalter.

Dennoch fehlen exakte Daten zur Epidemiologie und Prävalenz. Man geht davon aus, dass etwa jedes 100. Kind in Deutschland mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt kommt; insgesamt ca. 6000 Kinder pro Jahr. Zurzeit findet eine Studie zur „Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland“ (PAN) durch das „Kompetenznetz Angeborener Herzfehler“ statt. Die Datensammlung dieser Untersuchung ist abgeschlossen, die Ergebnisse wurden jedoch noch nicht vollständig publiziert. Die bislang veröffentlichten Daten zeigen eine Gesamtprävalenz von 1,08% mit einer leichten Prädominanz des weibliche Geschlechts (52,7%). Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zeigt sich im Vergleich zum Bundesdurchschnitt häufiger Frühgeburtslichkeit (18,3% versus 9,1%), niedrigeres Geburtsgewicht (<2500g: 16,6% versus 6,8%) sowie Mehrlingsgravidität (5,7% versus 3,3%) [LINDINGER 2009].

Zu den einzelnen Herz- und Gefäßfehlbildungen findet man in der Literatur folgende Angaben zur Häufigkeit (**Tabelle 1**):

VSD	Ventrikelseptumdefekt	31 %
ASD	Vorhofseptumdefekt	7 %
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus (Botalli)	7 %
PaV	Pulmonalklappenstenose	7 %
ISTA	Aortenisthmusstenose	5 – 8 %
AoV	Aortenklappenstenose	3 – 6 %
TOF	Fallot´sche Tetralogie	5,5 %
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt	4,8 %
TGA	Transposition der großen Gefäße	4,5 %
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	3,8 %
PA+VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	2,5 – 3,4 %
PA	Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt	2,4 %
TrA	Trikuspidalatresie	1 -2 %
DIV	Double inlet left ventricle	1,5 %
DORV	Double outlet right ventricle	1,2 %
CCT	Korrigierte Transposition der großen Gefäße	1 %
TAC	Truncus arteriosus communis	0,5 – 1 %
HOCM	Hypertroph obstruktive Kardiomyopathie	0,4 %
Suprav.AS	Supravalvuläre Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom)	0,4 %

Tabelle 1: Häufigkeit angeborener Herzfehler (Quelle: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, 2007)

Die Prognose der einzelnen Herzfehlbildungen ist je nach Art und Schweregrad sehr unterschiedlich und hat sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund neuer chirurgischer und technischer Möglichkeiten deutlich gebessert. Vor allem im ersten Lebensjahr – oft sogar in den ersten Lebenstagen – treten Herzfehler klinisch in Erscheinung, die ohne chirurgische, interventionelle oder medikamentöse Maßnahmen eine hohe Letalität aufweisen. Doch trotz moderner Operationsmethoden entscheidet häufig die Verfügbarkeit eines Spenderorgans über das weitere Überleben.

1.2 Gruppeneinteilung der Herzfehler

Aufgrund ihrer Auswirkungen auf die Hämodynamik und der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse können die Herzfehler in vier große Gruppen eingeteilt werden:

1.2.1 Septumdefekte und vaskuläre Fehlbildungen

Septumdefekte stellen die größte Gruppe der Herzfehler dar (siehe **Tabelle 1**). Durch den Übertritt von Blut aus dem großen in den kleinen Kreislauf (Links-Rechts-Shunt) kommt es je nach Größe des Defektes zu erheblichen Druck- und Volumenbelastungen der Herzkammern und des kleinen Kreislaufs. Die Folge ist eine pulmonale Überflutung, die sich im weiteren Verlauf als Eisenmenger-Reaktion manifestieren kann. Dies hat eine Shuntumkehr von rechts nach links zu Folge. Häufigster Herzfehler dieser Gruppe ist ein Ventrikelseptumdefekt in über 30 % der Fälle.

1.2.2 Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens

Obstruktionen des rechten Herzens durch Atresien oder Stenosen des Ein- oder Ausflusstraktes führen bei Fehlen intrakardialer Shunts überwiegend zu einer Druckbelastung des Myokards. Vitien mit zusätzlichen intrakardialen Verbindungen, wie z.B. einem Vorhofseptumdefekt (ASD), imponieren durch Auftreten eines Rechts-Links-Shunts klinisch in erster Linie durch eine Zyanose. Ein klassisches Beispiel hierfür ist die Fallot'sche Tetralogie (engl.: Tetralogy of Fallot, TOF), die durch das syndromhafte Auftreten einer Pulmonalstenose mit rechtsventikulärer Hypertrophie, einem Ventrikelseptumdefekt und einer Dextroposition der Aorta („überreitende Aorta“) gekennzeichnet ist.

1.2.3 Obstruktionen im Bereich des linken Herzens

Obstruktionen der Ein- oder Ausflussbahn des linken Herzens ohne intrakardiale Verbindung führen in erster Linie zu einer Druckbelastung des Myokards. Durch intrakardiale Shunts kommt es zu den bereits erwähnten Folgen einer pulmonalen Überflutung und aufgrund der Ausflusstraktobstruktion zu einer systemischen Minderdurchblutung. Beispiele hierfür sind die Aortenklappenstenose, die Aortenisthmusstenose oder der unterbrochene Aortenbogen. Zum schwerwiegendsten Krankheitsbild führt das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), welches durch eine Atresie oder hochgradige Stenose von Aorten- oder Mitralklappe gekennzeichnet ist. Die chirurgische Therapie dieser Erkrankung ist die dreischrittige Operation nach NORWOOD (1980).

1.2.4 Ursprungsanomalien der großen Gefäße

Diese Gruppe der Herzfehler ist sehr heterogen; der bekannteste Vertreter ist die Transposition der großen Arterien (TGA), bei der die Aorta aus dem morphologisch rechten, der Truncus pulmonalis aus dem morphologisch linken Ventrikel entspringt. Die Kreisläufe sind somit nicht in Reihe, sondern parallel geschaltet. Liegt keine intrakardiale Shuntverbindung, z.B. in Form eines Ventrikelseptumdefektes vor, ist diese Anomalie nicht mit dem Leben vereinbar.

1.3. Klinische Symptome der Herzinsuffizienz und Scoringssysteme

Der Verlauf angeborener Herzfehler ist je nach Art und Ausprägung sehr unterschiedlich. Der Zeitpunkt der ersten klinischen Symptome lässt nur bedingt Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung zu. So kann eine kritische Aortenstenose innerhalb der ersten Lebensstunden zu einem schwerwiegenden Krankheitsbild führen und durch eine vergleichsweise einfache interventionelle Maßnahme therapiert werden. Im Gegensatz dazu bleiben komplexe Herzfehler wie

die Fallot'sche Tetralogie häufig lange asymptomatisch und bedürfen aufwendigerer chirurgischer Interventionen.

Insgesamt führen Vitien mit Links-Rechts-Shunt vorwiegend zu einer Druck- und Volumenbelastung des Herzens mit dem Bild einer chronischen Herzinsuffizienz. Vitien mit einem Rechts-Links-Shunt treten früh durch eine Zyanose in Erscheinung. Die verminderte arterielle Sauerstoffsättigung eine reaktiven Polyglobulie zur Folge, die sekundär auch bei Vitien mit Rechts-Links-Shunt zu einer Volumenbelastung des Myokards führen kann.

Im Erwachsenenalter imponieren die bekannten Symptome wie Ödembildung, Lungenödem und Nykturie. Zur Abschätzung der Herzinsuffizienz im Erwachsenenalter hat sich seit Jahren der NYHA-Score bewährt, der in aktuellen Untersuchungen signifikant mit den Plasma-Werten der natriuretischen Peptide ANP und BNP korreliert. In **Tabelle 2** ist der Score der New York Heart Association dargestellt.

I. Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II. Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III. Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV. Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz [HOPPE 2005].

Klinische Symptome einer Herzinsuffizienz im Kindesalter sind Trinkschwäche, schnelle Ermüdbarkeit, Schwitzen bei Anstrengung oder Tachypnoe. Auch eine unzureichende Gewichtszunahme wird häufig beobachtet. Der modifizierte Score nach ROSS (1992), REITHMANN (1997) und LÄER (2002), der 2002 von MIR et al. publiziert wurde, erfasst diese Symptome (siehe **Tabelle 3**).

Klinischer Score			
Punkte (max.12)	0	1	2
Schwitzen	Kopf	An Kopf und Körper bei Anstrengung	An Kopf und Körper in Ruhe
Tachypnoe	Selten	Häufig	Regelmäßig
Atmung	Normal	Einziehungen	Dyspnoe
Atemfrequenz			
0-1 Jahre	<50	50-60	>60
1-6 Jahre	<35	35-45	>45
7-10 Jahre	<25	25-35	>35
11-14 Jahre	<18	18-28	>28
Herzfrequenz			
0-1 Jahre	<160	160-170	>170
1-6 Jahre	<105	105-115	>115
7-10 Jahre	<90	90-100	>100
11-14 Jahre u. älter	<80	80-90	>90
Hepatomegalie unter Rippenbogen	<2cm	2-3cm	>3cm
Mod. nach ROSS 1992, REITHMANN 1997, LÄER 2002			

Tabelle 3: Modifizierter Score nach ROSS

Ein weiteres Beispiel für ein solches Punktesystem ist der Score der New York University (New York University Pediatric Heart Failure Index; NYU PHFI) von CONNOLLY et al. (2001). Dieser Index erfasst klinische, medikamentöse und physiologische Parameter (siehe **Tabelle 4**).

Punkte	
Allgemein	
+2	Abnormale ventrikuläre Pumpfunktion in der Echokardiographie
+2	Ödeme, Pleuraerguß oder Aszites
+2	Wachstumsstörung oder Kachexie
+1	Kardiomegalie im Thoraxröntgen oder klinischer Untersuchung
+1	Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit und lange Fütterzeit
+2	Verminderte periphere Durchblutung
+1	Röntgenologisch oder auskultatorisch diagnostiziertes Lungenödem
+2	Sinustachykardie
Hepatomegalie	
+1	< 4 cm unter dem Rippenbogen
+2	> 4 cm unter dem Rippenbogen
Klinische Tachypnoe oder Dyspnoe	
+1	Leicht bis moderat
+2	moderat bis schwer
Medikamente	
+1	Digoxin
Diuretika	
+1	Geringe bis moderate Dosis
+2	Hohe Dosis oder mehr als ein Diuretikum
+1	ACE Inhibitoren, Vasodilatoren oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker
+1	β-Blocker
+2	Antikoagulanzen bei Nicht-Vorhandensein von Fremdmaterial
+2	Antiarrhythmika oder ICD
Physiologie	
+2	Univentrikuläres Herz
Punktzahl von 0 (keine Herzinsuffizienz) bis 30 (schwere Herzinsuffizienz).	

Tabelle 4: New York University Pediatric Heart Failure Index; NYU PHFI [CONNOLLY 2001].

1.4. Natriuretische Peptide

1.4.1 Übersicht

Die natriuretischen Peptide ANP (Atrial natriuretic peptide) und BNP (Brain oder b-type natriuretic peptide) sind Hormone, die bei Volumen- oder Druckbelastung des kardiovaskulären Systems von Vorhof- und Ventrikelmyokard ausgeschüttet werden. Bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts konnten Untersuchungen die endokrine Funktion des Herzens nachweisen. KISCH (1965) sah bei der elektronmikroskopischen Betrachtung granuläre Strukturen im Myokard. HENRY und PEARCE bewirkten durch mechanische Reizung des linken Vorhofs eine Steigerung der Diurese. Als eigentlicher Entdecker des atrialen natriuretischen Peptids gilt de BOLD, der das Hormon 1982 isolierte und dessen Struktur 1984 identifiziert wurde. Im Verlauf wurden weitere Hormone dieser Stoffklasse isoliert, die ebenfalls natriuretische und diuretische Wirkung hatten: 1988, zunächst nur im Schweinehirn, das Brain-natriuretic Peptid (B-type natriuretic peptide, BNP), mit dem linken Ventrikelmyokard als Hauptsyntheseort, 1990 das C-type natriuretic peptide (CNP) [SUDOH 1988, 1990] mit ähnlicher Wirkung und schließlich das Dendroaspis natriuretic peptide (DNP) aus Gefäßen der grünen Mamba durch SCHWEITZ (1992).

1.4.2 Synthese, Speicherung und Sekretion der natriuretischen Peptide

ANP- und BNP-Gene liegen in unmittelbarer Nachbarschaft auf dem kurzen Arm von Chromosom 1. Beide werden als Vorläuferproteine (prepro-ANP und prepro-BNP) synthetisiert. Das prepro-ANP ist 151 Aminosäuren lang und wird nach Abspaltung einer Signalsequenz als pro-ANP vor allem in atrialen Myozyten gespeichert. Bei Bedarf wird das pro-ANP durch eine Peptidase in NT-pro-ANP (N-terminales) und C-terminales ANP gespalten und freigesetzt.

Die mRNA von prepro-BNP erzeugt zunächst ein 134 Aminosäuren langes Molekül welches dann zum 108 Aminosäuren langen proBNP übersetzt wird. Auch dieses Molekül wird analog zum ANP in N-terminales BNP und das physiologisch aktive C-terminale BNP gespalten. BNP wird in seiner physiologisch aktiven Form in geringem

Ausmaß ebenfalls in Vesikeln gespeichert. Während ANP auch beim Herzgesunden vorliegt und relativ rasch ausgeschüttet werden kann, wird BNP erst nach Expression der entsprechenden mRNA synthetisiert. Die Ausschüttung von BNP findet also erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz statt. Der Aufbau der einzelnen natriuretischen Peptide ist schematisch in **Abbildung 1** dargestellt.

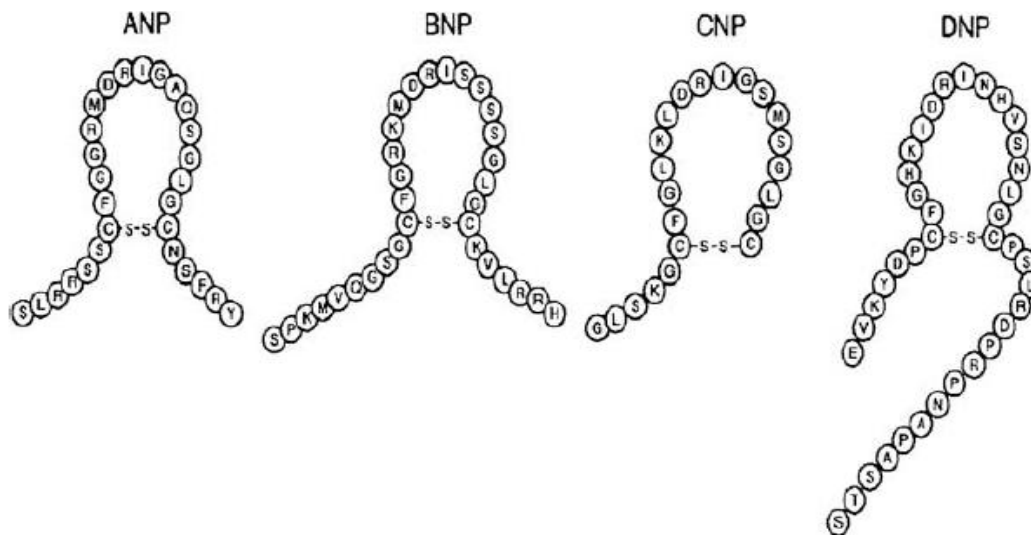


Abbildung 1: Biochemische Struktur der natriuretischen Peptide. ANP, atrial natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; CNP, C-type natriuretic peptide; DNP, dendroaspis natriuretic peptide [COWIE 2003]

1.4.3 Wirkmechanismen und Rezeptoren

Die wichtigsten Wirkungen von ANP und BNP sind die erhöhte Natriumausscheidung durch Hemmung des Natriumtransports in den Sammelrohren, die Steigerung der Diurese, sowie die Vasodilatation über den c-GMP-Pathway.

C-GMP als second messenger bewirkt eine Vasodilatation. Beide natriuretischen Peptide binden an spezifische Rezeptoren, von denen bisher drei identifiziert wurden (natriuretic peptide receptor-A (NPR-A), natriuretic peptide receptor-B (NPR-B) und natriuretic-peptide-receptor-C (NPR-C)) und die zur Gruppe der Guanylatcyclasen gehören [AHLUWAHLIA 2004]. NPR-A wird in Herz, Niere, Nebenniere, Kleinhirn, Fettgewebe, Hypophyse, Lunge und Auge exprimiert [DAVIDSON 1994]. NPR-B wird in Herz, Nebennieren, Kleinhirn und Hypophyse [YANDLE 1994] und NPR-C in Herz,

Niere, Nebenniere, Truncus sympathikus, Gefäßen, Gehirn und Hypophyse exprimiert [YANDLE 1994]. Wie die meisten Rezeptoren unterteilen sie sich in einen extrazellulären proteinbindenden, einen transmembranösen und einen intrazellulären Anteil (siehe **Abbildung 2**). Die aktivierte partikuläre Guanylatcyclase katalysiert die Bildung von c-GMP als intrazellulärem Mediator.

Neben der Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, einer peripheren Vasodilatation und einer verstärkten Natriuresis bewirken ANP und BNP auch eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems und des Endothelins. Renin spaltet Angiotensinogen in Angiotensin I, das wiederum durch das sogenannte Converting Enzym in Angiotensin II gespalten wird und die stärkste vasokonstriktorische Substanz im Körper darstellt. Die Hemmung dieses Mechanismus durch die natriuretischen Peptide bewirkt also eine Reduktion von Nachlast und Blutdruck.

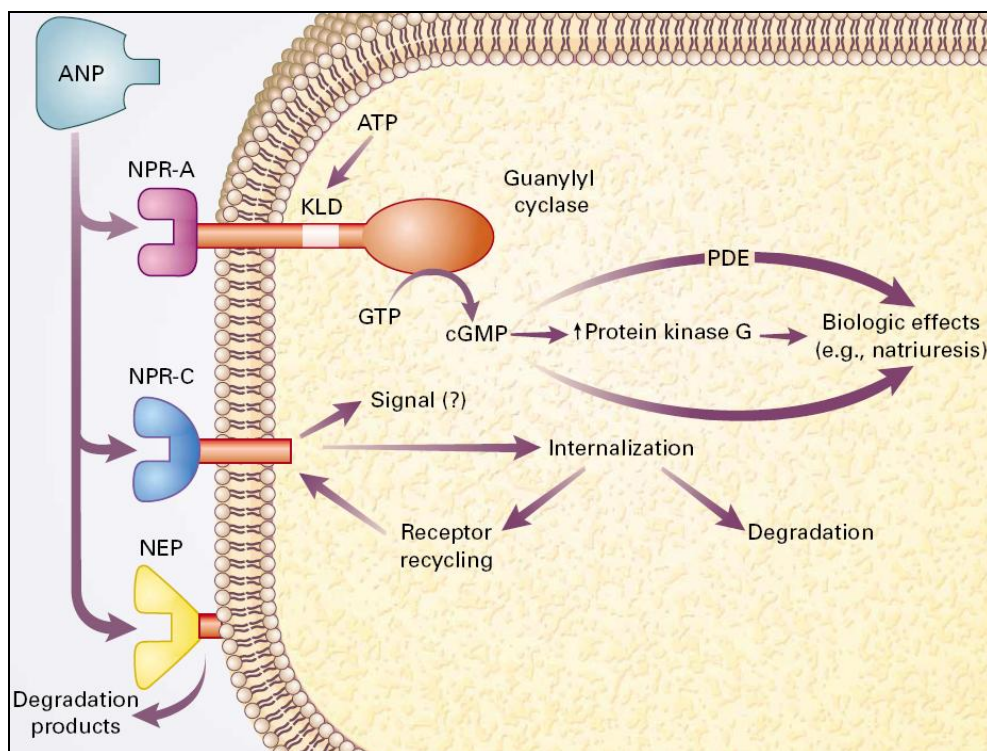


Abbildung 2: Aufbau der Rezeptoren für natriuretische Peptide [LEVIN 1998]

Unter physiologischen Bedingungen unterscheiden sich die Expressionsorte von ANP und BNP im Herzen. Die mRNA von ANP wird fast ausschließlich im Vorhofmyokard exprimiert während die Expression der mRNA für BNP überwiegend im Ventrikel stattfindet [YASUE 1994]. Desweiteren ist die Expression abhängig vom Lebensalter. Die Produktion der natriuretischen Peptide ist beim Neonaten deutlich erhöht und

fällt innerhalb der ersten Lebensmonate auf Werte des Erwachsenenalters ab [KOCH 2003].

Bei Druck- und/oder Volumenbelastung des Myokard kommt es zur Ausschüttung der Peptide. Dies führt letztlich durch Reduktion des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes (Nachlast) sowie des venösen Rückstroms (Vorlast) zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens im Sinne eines Kompensationsmechanismus [WILKINS 1997, LEVIN 1998].

1.4.4 Clearance

Die Inaktivierung der natriuretischen Peptide erfolgt zum einen über die Bindung an spezifische Clearance-Rezeptoren, zum anderen enzymatisch durch eine Endopeptidase (neutrale Endopeptidase-24.11). Die Bindung an Clearance-Rezeptoren bewirkt durch Endozytose die lysosomale Zersetzung, während die Endopeptidase die Ringstruktur des Enzyms öffnet [SOLEILHAC 1992]. ANP und BNP werden an C-Typ-Rezeptoren gebunden, wobei die Affinität von BNP deutlich geringer ist als die von ANP. Daneben findet auch der enzymatische Abbau durch die neutrale Endopeptidase bei ANP deutlich schneller statt, als bei BNP [MARDS 1993, CROZIER 1986]. Dies ist vermutlich der Grund für die längere Halbwertszeit von BNP gegenüber ANP (21 vs. 13 Minuten). Die Elimination findet in Leber, Lunge, vor allem aber in der Niere statt [HOLLISTER 1989].

2. Zielsetzung der Arbeit

Die folgenden Fragen sollten durch diese Untersuchung beantwortet werden:

Wie verhalten sich die ANP- und BNP-Werte im Plasma bei herzkranken Kindern verglichen mit einem herzgesunden Kontrollkollektiv?

Wie korrelieren die Werte von ANP und BNP im Plasma mit Symptomen der Herzinsuffizienz bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern?

Wie korreliert die genetische Expression dieser Peptide mit Symptomen der Herzinsuffizienz?

Wie korrelieren die Plasmawerte für ANP und BNP untereinander?

Wie korrelieren echokardiographische Parameter (AV-Klappeninsuffizienz) mit dem Grad der genetischen Expression und den ANP und BNP-Werten im Blutplasma?

Wie verhalten sich ANP- und BNP-Werte im Plasma nach einem korrektiven oder palliativen chirurgischen Eingriff?

3. Material und Methoden

3.1. Auswahl der Patienten und der Kontrollgruppe

Eingeschlossen wurden 76 Patienten mit Vitium cordis die zwischen Januar 2003 und Januar 2004 zur chirurgischen Therapie auf die kinderkardiologische Station aufgenommen wurden. Ausschlusskriterien waren infauste Prognose oder Verlegung in ein anderes Krankenhaus vor Abschluss der Intensivtherapie.

Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um 27 herzgesunde pädiatrische Patienten, die elektiv auf unsere allgemeinpädiatrische Station aufgenommen wurden. Diese Patienten wurden einem orthopädischen oder HNO-chirurgischen Eingriff unterzogen. Eine Herzinsuffizienz wurde aufgrund der Anamnese und der routinemäßigen Aufnahmeuntersuchung ausgeschlossen. Im Rahmen der präoperativen Routineblutentnahme wurden nach vorhergehender Einwilligung durch die Erziehungsberechtigten zusätzlich die Plasma- ANP und –BNP-Werte gemessen.

3.2. Entnahme und Aufbewahrung der Blut- und Myokardproben

In der kinderkardiologischen Einheit wurde bei insgesamt 76 Kindern mit angeborenen Herzfehlern unmittelbar vor einem korrekativen oder palliativen herzchirurgischen Eingriff 1,5ml EDTA-Blut im Rahmen von Routineblutentnahmen abgenommen und bis zur weiteren Untersuchung bei 2-8°C gelagert. Der Kontrollgruppe wurde ebenfalls 1,5ml EDTA-Blut zur Messung der natriuretischen Peptide entnommen.

Bei Entlassung von der Intensivstation wurde bei 45 dieser Patienten erneut eine Blutprobe entnommen. Dieser Zeitpunkt wurde bei allen Patienten für die postoperative Blutentnahme gewählt, da sich die Kinder hier in einem vergleichbaren klinischen Zustand befanden (Median nach 11 Tagen, Range 1-145 Tage).

Insgesamt wurden 27 Proben von Myokardgewebe aus Schnittrandbegradigungen im Bereich des rechten Vorhofs bzw. Ventrikels während der chirurgischen Intervention oder einer Herzkatheterintervention entnommen. Das Material wurde unmittelbar in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Die längerfristige Aufbewahrung bis zur

Untersuchung erfolgte in einem Stickstofftank bei etwa – 200° Celsius. 15 Proben stammen aus dem rechten Vorhof und fünf aus dem Ventrikel.

Alle Gewebe- und Blutproben wurden an der Herzchirurgischen Klinik und der Abteilung für Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin im Klinikum Großhadern der Universität München gewonnen. Die Erziehungsberechtigten gaben zuvor ihr Einverständnis, dass Myokardgewebe und Blutproben zur wissenschaftlichen Analyse verwendet werden dürfen.

3.3. Untersuchung von ANP und BNP im Blutplasma

Im Plasma der Blutproben wurde BNP mittels eines etablierten immunoradiometrischen Assays gemessen. Wir verwendeten hier das in vitro Test Kit SHIONORIA BNP der Firma CIS bio international, Frankreich. Dieser Test verwendet zwei unterschiedliche monoklonale Antikörper, welche die C-terminale Region und die intramolekulare Ringstruktur der Peptide erkennen.

Die Bestimmung von ANP erfolgte ebenfalls immunoradiometrisch durch ein entsprechendes Test Kit der Firma CIS bio international, Frankreich.

3.4. Untersuchung der genetischen Expression der natriuretischen Peptide

3.4.1 Übersicht zur TaqMan-PCR

Die Polymerasekettenreaktion wurde in den achtziger Jahren [MULLIS 1987] entwickelt. Mit diesem Verfahren werden bestimmte DNA-Abschnitte mit Hilfe von sequenzspezifischen Primern in vitro so oft zu vervielfältigt, dass sie mit herkömmlichen Nachweismethoden detektierbar sind.

Der Ablauf gliedert sich in drei Abschnitte: Zunächst wird die Doppelstrang-DNA bei 94°C zu Einzelstrang-DNA denaturiert. Danach erfolgt bei 40-60°C die Anlagerung eines Primers. Der Primer bindet an beiden Enden am 5'-Ende des zu amplifizierenden Bereichs und bildet mit dem freiliegenden 3'-Ende den Startpunkt

für die Polymerase. Die Polymerase füllt bei 72°C die passenden komplementären Nukleotide auf und synthetisiert so identische Tochterstränge. Die verwendete Taq-Polymerase ist, im Gegensatz zur früher verwendeten E.coli-Polymerase I, äußerst temperaturstabil und erlaubt so die Durchführung mehrerer PCR-Zyklen hintereinander. Dies ermöglicht eine automatisierte und schnelle Produktion.

3.4.2 Extraktion der RNA

Für die Extraktion der RNA aus kleinen Mykordprobemengen (10-700 mg) wurde das TRI-REAGENT[®] Reagenzien-Set der Firma Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, USA, verwendet. Die gewonnene RNA wurde anschließend unter Verwendung des DNA-free-Kit[®] der Firma Ambion von kontaminierender genomischer DNA gereinigt und die Abwesenheit genomischer DNA mit Hilfe der PCR nachgewiesen. Die Qualität der isolierten RNA wurde gelelektrophoretisch überprüft. Durch reverse Transkription unter Verwendung der SuperScript[™] III Reverse Transcriptase (Invitrogen, USA) wurde die cDNA erzeugt, die schließlich der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zugeführt wurde.

3.4.3 Reinigung von genomischer DNA

Die isolierte RNA wurde mit einem kommerziell erhältlichen Set von genomischer kontaminierender DNA gereinigt. Hierfür wurde das Kit DNA-free[™] der Firma Ambion verwendet.

3.4.4 Qualitätsprüfung der isolierten RNA

Die Qualität der gewonnenen RNA wurde gelelektrophoretisch überprüft. Hierzu wurde eine kleine Menge isolierter RNA mit einem Puffer versetzt, verdünnt und in Agarosegel elektrophoretisch aufgetrennt. Eine scharf abgrenzbare Bande zeigte eine intakte RNA an.

3.4.5 Durchführung der reversen Transkription

Als Matrize für die Polymerasekettenreaktion wird komplementäre DNA (cDNA) benötigt, die durch einen Primer und das Enzym Reverse Transkriptase aus RNA gewonnen wird. In dieser Untersuchung wurde hierfür die SuperScript™ III Reverse Transkriptase der Firma Invitrogen verwendet. Die reverse Transkriptase wird nach Ablauf der Reaktion thermisch inaktiviert.

3.4.6 Durchführung der Polymerase-Kettenreaktion mittels Taq-Polymerase

Die PCR selbst wurde mit Hilfe der Taq-Polymerase durchgeführt, einem Enzym, das von einer freien OH-Gruppe startend einzelsträngige DNA zu einem Doppelstrang aufpolymerisiert. Wir verwendeten hier die Taq-DNA-Polymerase der Firma Fermentas Life Science sowie das TaqMan®-Universal PCR Master Mix Kit der Firma Applied Biosystems (Roche). Die mRNA der natriuretischen Peptide wurde quantifiziert und als endogene Kontrolle zur mRNA der TATA-Box ins Verhältnis gesetzt. Die TATA-Box wurde als Kontrollsequenz gewählt, da sie nach heutigem Kenntnisstand nicht durch Herzinsuffizienz reguliert wird.

3.5. Abschätzung der Herzinsuffizienz mit dem Score nach ROSS et al.

Bei allen Studienpatienten wurde die Herzinsuffizienz präoperativ mit einem klinischen Score und echokardiographischen Parametern abgeschätzt. Wir verwendeten hierzu einen modifizierten Score nach ROSS et al., der 2002 von MIR et al. publiziert und von unserer Arbeitsgruppe um die Schwere der AV-Klappeninsuffizienz erweitert wurde (siehe **Tabelle 5**). Bei dem verwendeten Scoringsystem wurden altersadaptiert und nach Schweregrad 0, 1 oder 2 Punkte für die Symptome einer Herzinsuffizienz im Kindesalter vergeben. Die minimale Punktzahl betrug 0 Punkte, die maximale Punktzahl 14. Je ausgeprägter die klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz waren, desto mehr Punkte wurden vergeben.

Klinischer Score			
Punkte (max.14)	0	1	2
Schwitzen	Kopf	An Kopf und Körper bei Anstrengung	An Kopf und Körper in Ruhe
Tachypnoe	Selten	Häufig	Regelmäßig
Atmung	Normal	Einziehungen	Dyspnoe
Atemfrequenz			
0-1 Jahre	<50	50-60	>60
1-6 Jahre	<35	35-45	>45
7-10 Jahre	<25	25-35	>35
11-14 Jahre	<18	18-28	>28
Herzfrequenz			
0-1 Jahre	<160	160-170	>170
1-6 Jahre	<105	105-115	>115
7-10 Jahre	<90	90-100	>100
11-14 Jahre u. älter	<80	80-90	>90
Hepatomegalie unter Rippenbogen	<2cm	2-3cm	>3cm
AV-Insuffizienz	0°-I°	I°-II°	>III°
Modifiziert nach ROSS			

Tabelle 5: Einschätzung der Schwere der Herzinsuffizienz nach klinischer Symptomatik.

3.6. Echokardiographische Untersuchung

Präoperativ wurde mittels zweidimensionaler Echokardiographie die Schwere der AV-Klappeninsuffizienz durch einen erfahrenen Kinderkardiologen bestimmt. Diese wurde in drei Schweregrade eingeteilt (siehe **Tabelle 6**) Die Schwere der AV-Klappeninsuffizienz wurde ebenfalls im modifizierten Score nach ROSS erfasst.

AV-Insuffizienz
0-1°
2-3°
>3°

Tabelle 6: Einteilung der AV-Klappeninsuffizienz

3.7. Statistische Analyse

Die Zusammenhänge zwischen der Anzahl der mRNA-Kopien für ANP und BNP, den Plasmawerten der natriuretischen Peptide und weiteren klinischen und laborchemischen Parametern wurden statistisch analysiert. Aufgrund kleiner Fallzahlen wurde die Rangkorrelation nach SPEARMAN verwendet. Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe wurden mit dem MANN-WHITNEY-U-Test bestimmt. Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten wurden nach WILCOXON bestimmt. Als Analyse-Software wurde SPSS V.15.0 verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten

Insgesamt wurden 76 Patienten untersucht. 49 % (n=37) waren männlich, 51 % (n=39) waren weiblich. Das mittlere Alter betrug 23,45 Monate (Range 0 – 180 Monate; SD 35,61).

Die Patienten wurden in 4 Altersgruppen eingeteilt (siehe **Tabelle 7**):

	Häufigkeit	Prozente
0-1 Jahre	45	59,2
1-6 Jahre	26	34,2
7-10 Jahre	3	3,9
11-14 Jahre und älter	2	2,6
Total	76	100,0

Tabelle 7: Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen

Das mittlere Körpergewicht betrug 7,91 kg (Median 5.9 kg, Range 2.6 – 26.2, SD 5.07), die mittlere KOF 0,39 m² (Median 0,33 m², Range 0.18 – 1.02, SD 0.18).

4.2. Unterteilung in Subgruppen

Aufgrund der diagnostizierten Herzfehler wurden die Patienten unterschiedlichen Subgruppen zugeteilt (siehe **Tabelle 8**). Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (TOF; n=12), Patienten mit Transposition der großen Gefäßes (TGA; n=7), Patienten mit ASD, VSD, AVSD oder einer Kombination mehrerer Septumdefekte (Septumdefekte; n=14), Patienten mit univentrikulärem Herz die im Rahmen der NORWOOD-Prozedur einen BT-Shunt (NORWOOD-I; n=5), eine cavopulmonale Anastomose (GLENN; n=9) oder eine FONTAN-Komplettierung erhielten (FONTAN; n=9), sowie zwei Patienten nach Herztransplantation (HTX; n=2). Weitere 18 Patienten hatten Diagnosen, die keiner dieser Gruppen zuzuordnen waren.

Subgruppen	n	%
TOF	12	15,8
TGA	7	9,2
Septumdefekte	14	18,4
GLENN	9	11,8
FONTAN	9	11,8
NORWOOD I	5	6,6
Sonstiges	18	22,4
HTX	2	2,6
Total	76	100,0

Tabelle 8: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Subgruppen.

4.3. Punktsumme im Herzinsuffizienz-Score

Bei einer maximal möglichen Punktsumme von 14 hatten die Patienten im modifizierten Score nach ROSS et al. im Mittel 3.5 Punkte (Median 3.0, Range 0-10).

4.4. Echokardiographische Untersuchung

In der echokardiographischen Untersuchung fand sich bei 72,2 % der Patienten eine geringgradige, bei 16,7 % eine mittelgradige und bei 11,1 % eine höhergradige AV-Klappeninsuffizienz. Die genauen altersadaptierten Ergebnisse finden sich in **Tabelle 9**.

		Altersgruppe			Total
		0-1 Jahre	1-6 Jahre	7-10 Jahre	n
AV-Insuffizienzgruppe	Grad 0-1	32	18	2	52
	Grad 2-3	8	4	0	12
	>3° oder bds.	3	4	1	8
Total n		43	26	3	72

Tabelle 9: Verteilung der Schwere der AV-Klappeninsuffizienz in den einzelnen Altersgruppen.

4.5. Ergebnisse der Blutuntersuchungen

4.5.1 Plasmawerte der natriuretischen Peptide in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnten die Plasmawerte für ANP und BNP bei 24 bzw. 25 herzgesunden Kindern bestimmt. Die Patienten waren im Mittel 106 Monate alt (Range 2 – 180 Monate; SD 56.23). Die gemessenen ANP-Werte betragen im Mittel 18,11 pg/ml (Range 5 – 89.9 pg/ml; SD 18.17). Die gemessenen BNP-Werte betragen im Mittel 9.1 pg/ml (Range 0.5 – 38) (siehe auch **Tabelle 10**). Dies ist etwas niedriger als die erhobenen Werte an herzgesunden Patienten in anderen Untersuchungen. Diese betragen für BNP in der Untersuchung von KOCH et al. 32.7 pg/ml und für ANP in der Untersuchung von ATIONU (1993) 27 pg/ml.

Plasmawerte und Alter im Kontrollkollektiv	ANP [pg/ml]	BNP [pg/ml]	Alter in Monaten
Mittelwert	18,113	9,100	106,16
Median	12,250	7,300	132,00
Standardabweichung	18,1733	8,0813	56,228
Minimum	5,0	0,5	2
Maximum	89,9	38,0	180

Tabelle 10: Daten der Kontrollgruppe.

4.5.2 Plasmawerte der natriuretischen Peptide in der Patientengruppe

In der Patientengruppe wurde ANP präoperativ bei 64 Patienten, postoperativ bei 43 Patienten bestimmt. BNP konnte präoperativ bei 68 Patienten gemessen werden, postoperativ bei 45 Patienten. ANP betrug präoperativ im Median 81.85 pg/ml (Range 6.2 pg/ml bis 2000 pg/ml; Standardabweichung 401.03 pg/ml) und postoperativ 140 pg/ml (Range 14.1 pg/ml bis 2000 pg/ml; Standardabweichung 380.77 pg/ml). BNP betrug präoperativ im Median 47.7 pg/ml (Range 4 pg/ml bis 4362 pg/ml; Standardabweichung 638.22 pg/ml) und postoperativ 174 pg/ml (Range 4 pg/ml bis 1049 pg/ml; Standardabweichung 274.15 pg/ml).

Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen sahen wir keinen Abfall der Plasmawerte nach herzchirurgischer Intervention [HSU 2007]. Der Vergleich der prä- und postoperativen ANP und BNP-Werte zeigt einen Trend hin zu postoperativ erhöhten Werten, ein signifikanter Unterschied fand sich jedoch nicht (Signifikanz ANP $p = 0.64$; BNP $p = 0.26$ WILCOXON, siehe **Abbildung 3**).

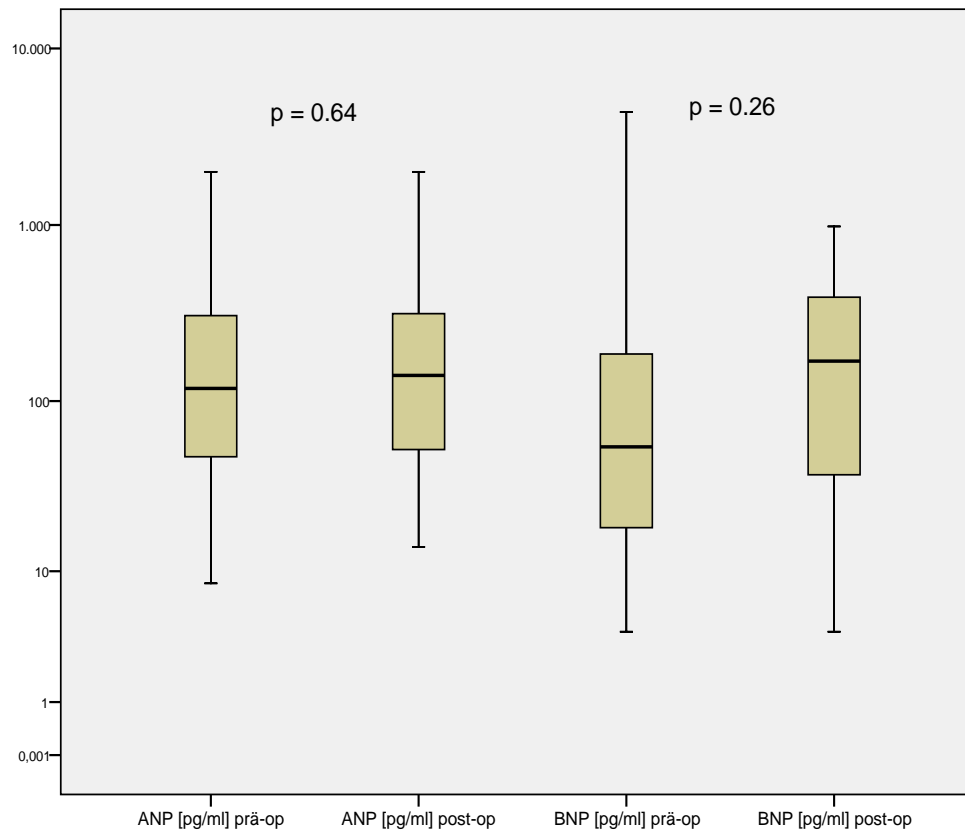


Abbildung 3: Plasmawerte der natriuretischen Peptide in der Patientengruppe.

Es fand sich außerdem eine negative Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den Werten für ANP und BNP im Serum. Dies zeigt, dass Neugeborene und Säuglinge höhere Werte hatten als ältere Patienten. Diese Korrelation war signifikant (ANP $r = -0.616$; BNP $r = -0.537$; SPEARMAN). Der Zusammenhang ist in **Abbildung 4** und **5** dargestellt.

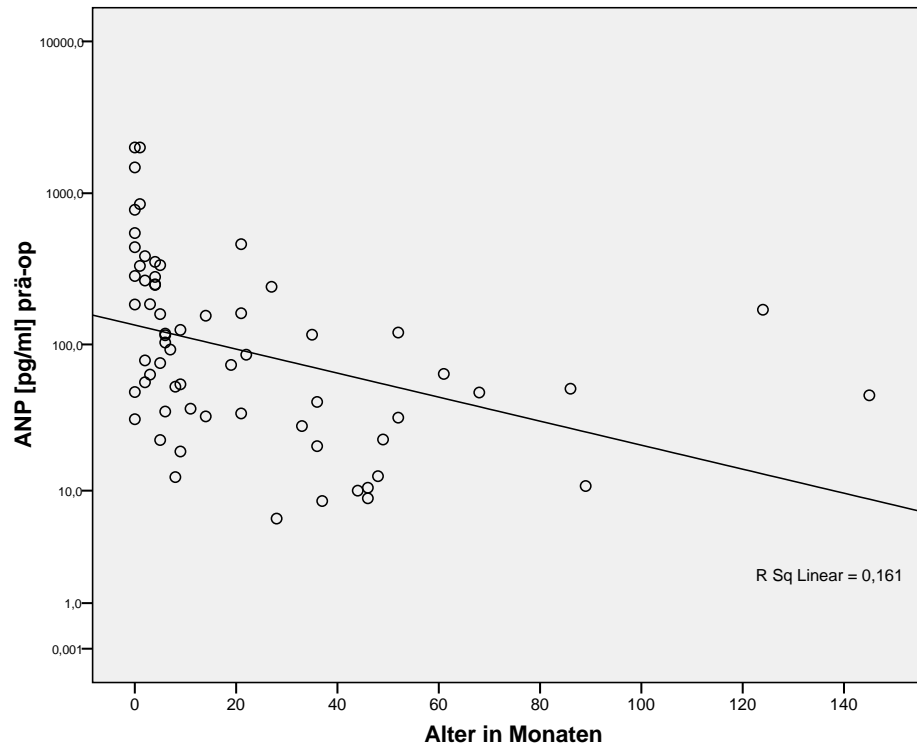


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen Patientenalter und präoperativem Plasma-ANP

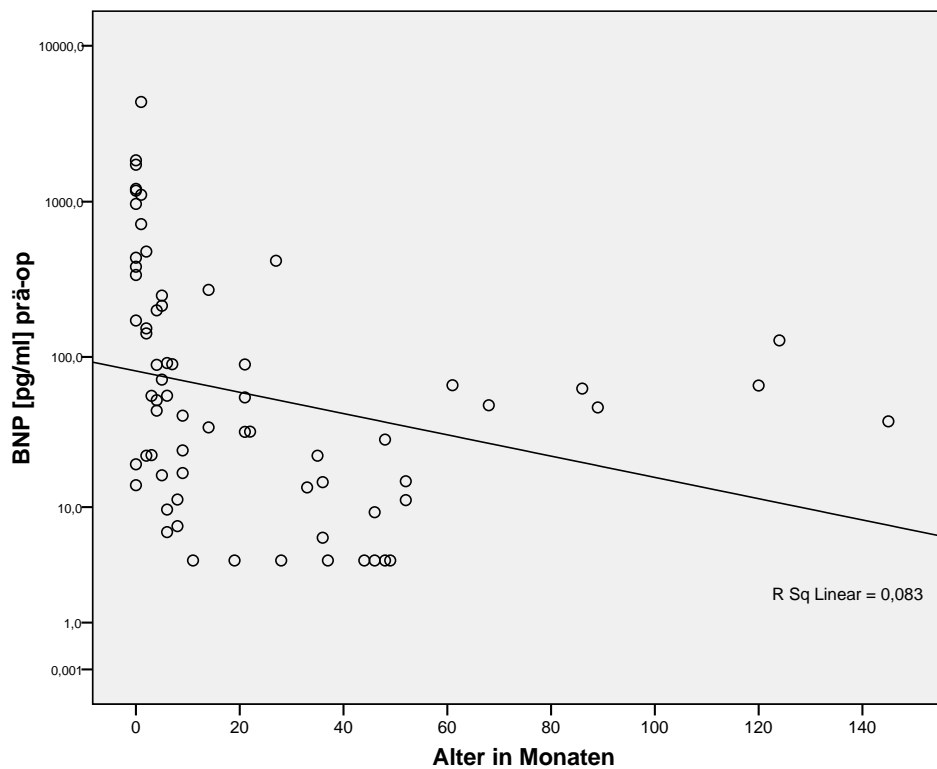


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Patientenalter und präoperativem Plasma-BNP

Im Vergleich der Werte für ANP und BNP fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang. Dies galt sowohl für die präoperativ gemessenen Blutwerte ($r = 0.85$; $p < 0.01$; SPEARMAN) als auch die postoperativen Werte ($r = 0.83$; $p < 0.01$; SPEARMAN). Graphisch ist dies in **Abbildung 6** und **7** dargestellt.

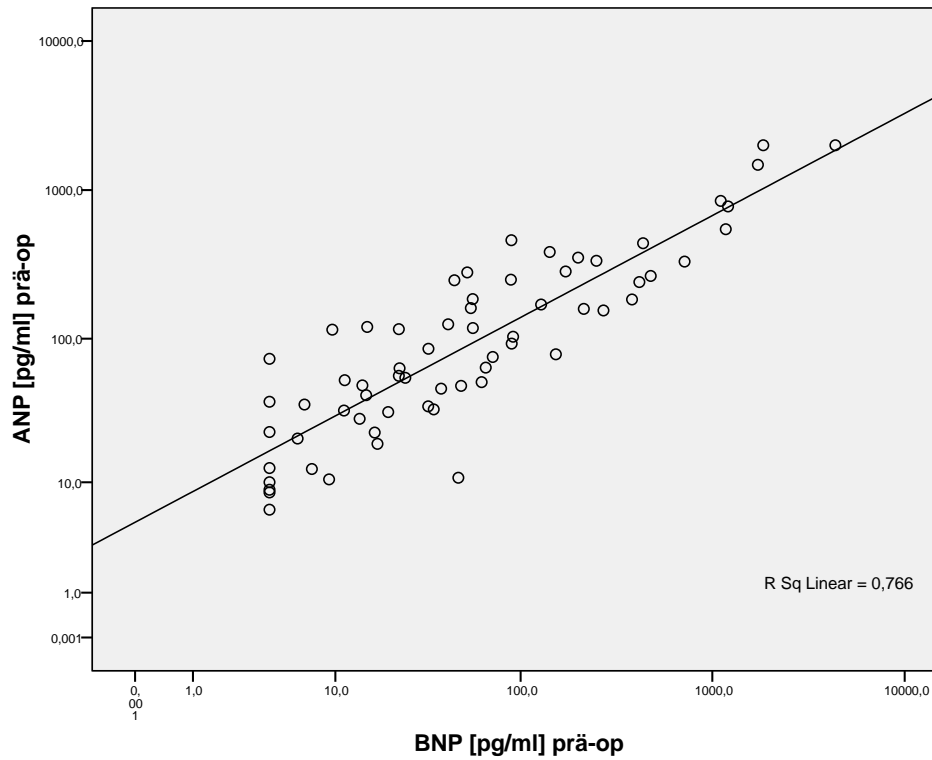


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen präoperativen Plasma-ANP und –BNP-Werten

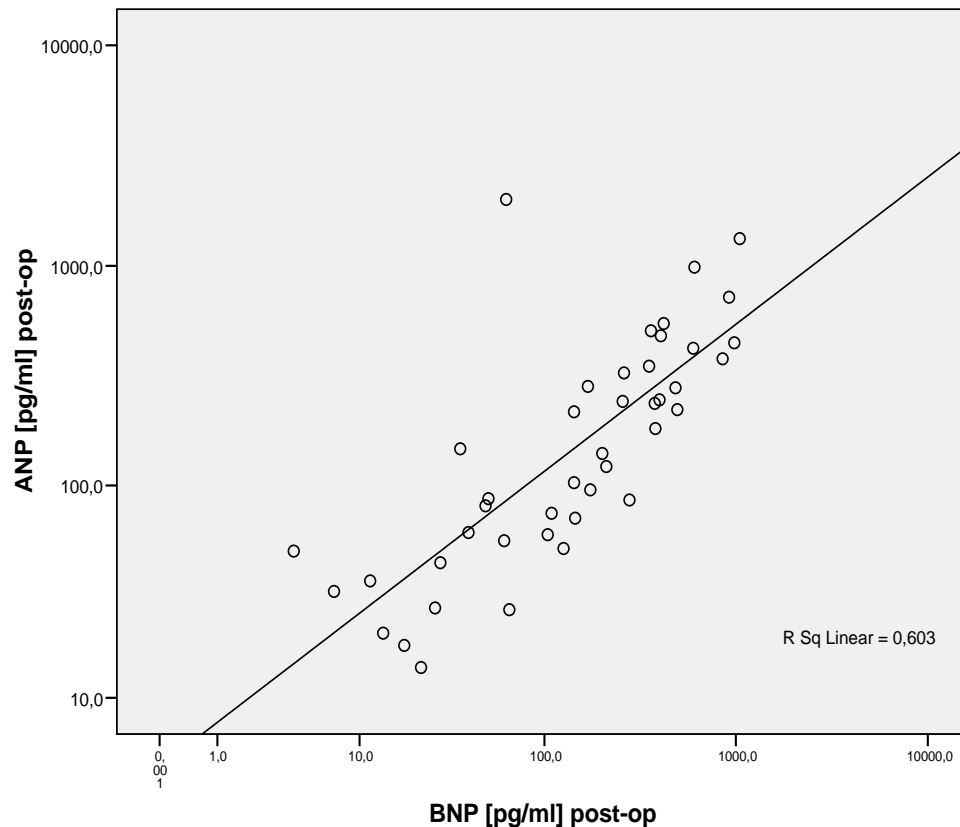


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen postoperativen Plasma-ANP- und –BNP-Werten

Im Vergleich der prä- und postoperativ erhobenen Werte fand sich für die ANP-Werte ein schwach signifikanter Zusammenhang ($r = 0.4$; $p < 0.05$; SPEARMAN). Im Falle der BNP-Werte sah man keine signifikante Korrelation ($r = 0.25$; $p = 0.134$; SPEARMAN). Rückschlüsse zwischen prä- und postoperativen Werten waren somit nicht zu ziehen.

Die Korrelationen zwischen präoperativen ANP-/BNP-Werten und der Punktschwere im Herzinsuffizienzscore nach ROSS et al. erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang. Der Grad der klinischen Herzinsuffizienz stand somit in keinem Zusammenhang mit den laborchemisch gemessenen Parametern (ANP \rightarrow Score $r = 0.073$; BNP \rightarrow Score $r = 0.119$; SPEARMAN). Dies galt sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch die einzelnen Subgruppen. Der klinische Grad der Herzinsuffizienz korrelierte somit nur bedingt mit der myokardialen Belastung, die sich durch die Erhöhung der natriuretischen Peptide im Serum nachweisen ließ. Dies widerspricht Untersuchungen bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz, deren

NYHA-Grad signifikant mit den natriuretischen Peptiden korrelierte [MAEDA 1998; MAISEL 2003]. Auch bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen präoperativen Peptidwerten und echokardiographisch gemessener AV-Klappeninsuffizienz fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge.

4.5.3 Vergleich der Peptidwerte der Kontrollgruppe mit Peptidwerten in der Patientengruppe

Die herzkranken Kinder der Patientengruppe hatten bereits präoperativ deutlich höhere ANP- und BNP-Werte als die herzgesunde Kontrollgruppe. ANP betrug im Median 12.25 pg/ml in der Kontrollgruppe versus 81.85 pg/ml im Patientenkollektiv. BNP betrug im Median 7.3 pg/ml in der Kontrollgruppe versus 47.7 pg/ml im Patientenkollektiv. Dieser Unterschied war sowohl für ANP als auch für BNP hoch signifikant ($p < 0.001$ Mann-Whitney-U). Graphisch ist die in **Abbildung 8** dargestellt.

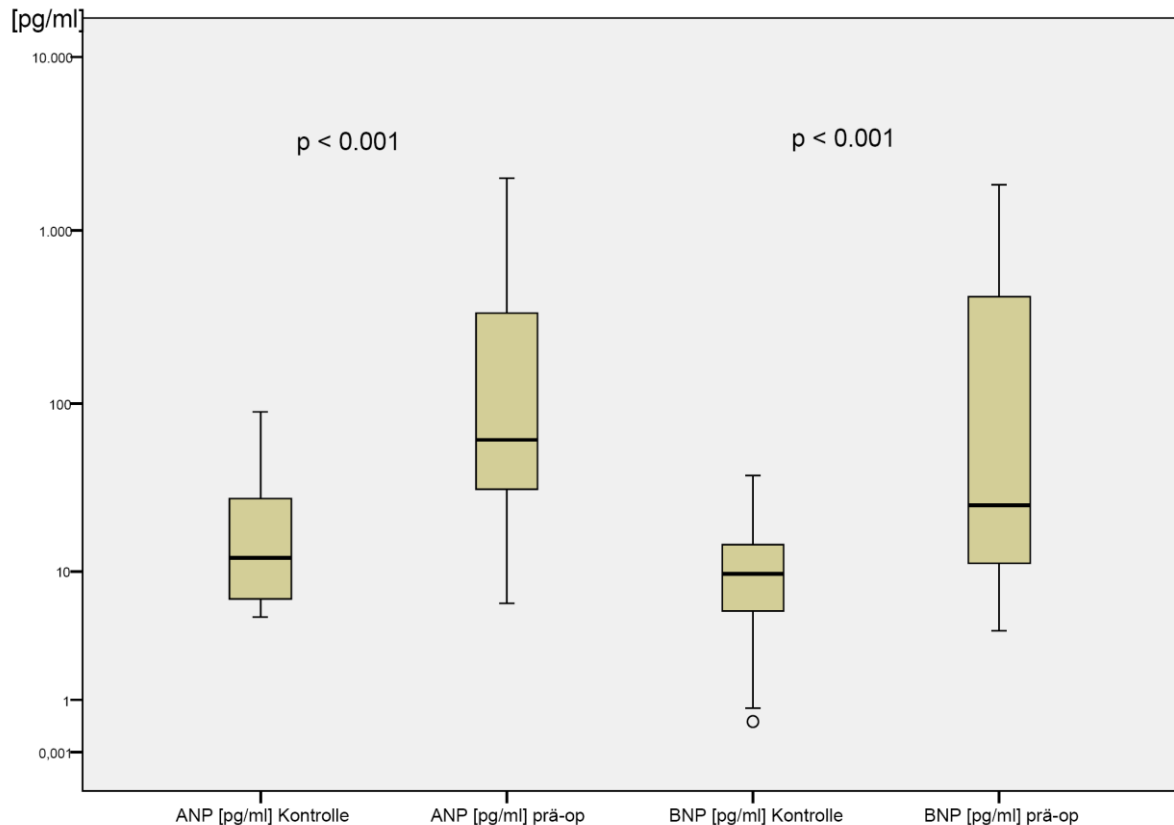


Abbildung 8: Natriuretische Peptide in der Kontroll- und Patientengruppe

Im Folgenden wird auf die ANP- und BNP-Werte einiger ausgewählter Patientengruppen eingegangen.

4.6. Ergebnisse der Blutuntersuchungen der einzelnen Subgruppen

4.6.1 Peptidwerte bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

Bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (n=12) sah man tendenziell erhöhte postoperative Werte. Der Vergleich ergab aber keine Signifikanz (ANP $p = 0.11$; BNP $p = 0.07$; WILCOXON). Dies ist in **Abbildung 9** dargestellt.

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv waren die Peptidwerte erhöht. Die Werte für ANP betragen präoperativ im Median 103 pg/ml bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie versus 81.2 pg/ml im Gesamtkollektiv. Die postoperativen ANP-Werte betragen median 262.5 pg/ml versus 140 pg/ml im Gesamtkollektiv. Ähnliches galt für die BNP-Werte. Hier betrug der Median 89.7 pg/ml bei den Patienten mit Fallot'scher Tetralogie gegenüber 47.7 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ ergab sich ein Median von 403.5 pg/ml gegenüber 174 pg/ml im Gesamtkollektiv (siehe **Tabelle 11**).

Die beiden natriuretischen Peptide korrelierten wie auch beim Gesamtkollektiv untereinander gut. ANP zu BNP präoperativ mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.81$; postoperativ mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.86$ nach SPEARMAN.

	ANP [pg/ml] prä-op	ANP [pg/ml] post-op	BNP [pg/ml] prä-op	BNP [pg/ml] post-op
Mittel	158,155	294,300	174,227	337,490
Median	103,000	262,500	89,700	403,500
Standardabweichung	124,4197	239,5862	217,8475	301,2764
Range	352,5	683,7	697,3	911,5
Minimum	31,5	36,3	19,7	11,5
Maximum	384,0	720,0	717,0	923,0

Tabelle 11: Plasmapeptidwerte bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (n=12)

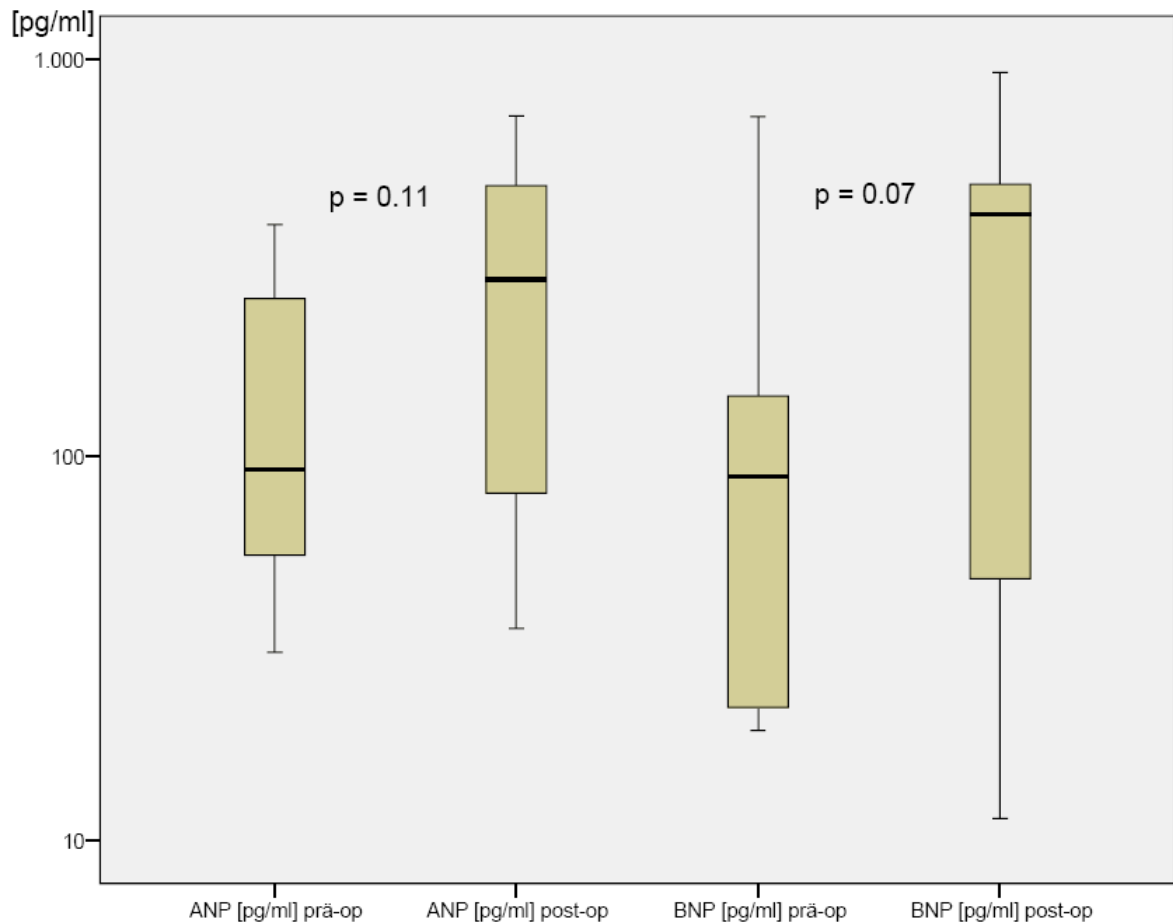


Abbildung 9: Prä- und postoperative ANP- und BNP-Werte bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie

4.6.2 Peptidwerte bei Patienten mit NORWOOD-I-Operation

Bei fünf Patienten mit hypoplastischem Linksherz und einem Patienten mit Trikuspidalatresie, die mit einem Blalock-Taussig-Shunt (NORWOOD-I) versorgt wurden, zeigte sich ein Abfall der natriuretischen Peptide. ANP betrug in dieser Gruppe präoperativ im Median 847 pg/ml versus 236 pg/ml postoperativ. BNP fiel von median von 1175 pg/ml auf 136.9 pg/ml ab (siehe **Tabelle 12**). Graphisch ist dies in **Abbildung 10** dargestellt. Dieser Abfall war statistisch nicht signifikant (ANP $p = 0.109$; BNP $p = 0.144$; WILCOXON).

	ANP [pg/ml] prä-op	ANP [pg/ml] post-op	BNP [pg/ml] prä-op	BNP [pg/ml] post-op
Mittelwert	1088,220	624,775	1699,640	163,250
Median	847,000	236,000	1175,000	136,900
Standardabweichung	879,8757	926,7763	1626,0771	149,6196
Minimum	48,1	27,1	14,2	26,2
Maximum	2000,0	2000,0	4362,0	353,0

Tabelle 12: Plasmapeptidwerte bei Patienten mit NORWOOD-I-Operation (n=5)

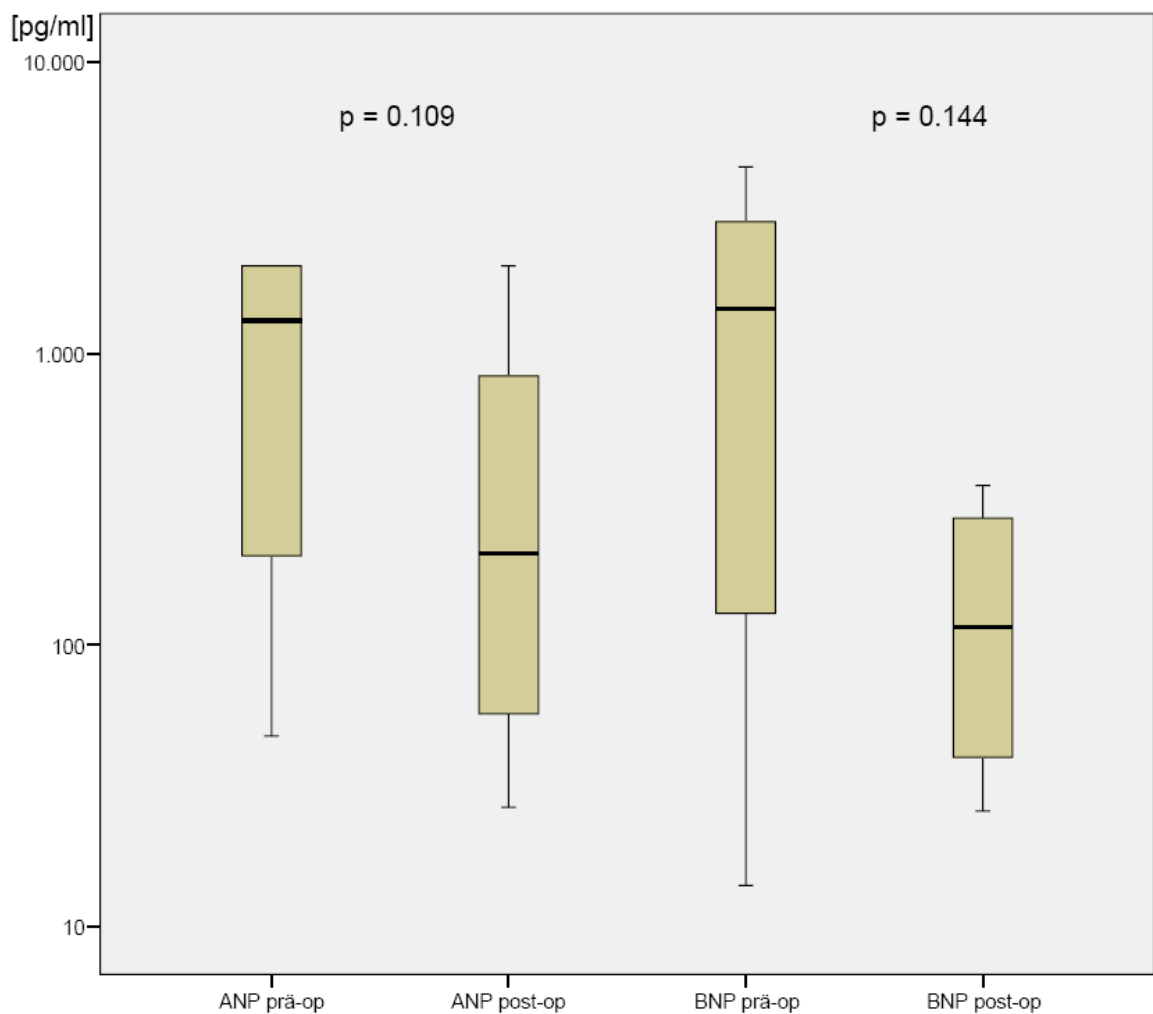


Abbildung 10: Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit NORWOOD-I-Operation

4.6.3 Peptidwerte bei Patienten mit GLENN-Anastomose

Bei 9 Patienten, die im Rahmen der NORWOOD-Prozedur mit einer Glenn-Anastomose versorgt wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Peptidwerten (ANP präoperativ/postoperativ $p = 0.686$; BNP präoperativ/postoperativ $p = 0.249$; WILCOXON). ANP betrug in dieser Gruppe präoperativ im Median 35.5 pg/ml versus 20.6 pg/ml postoperativ. BNP betrug in dieser Gruppe präoperativ im Median 24.4 pg/ml versus 41.65 pg/ml postoperativ (siehe **Tabelle 13**). Es fand sich keine Korrelation der prä- oder postoperativen ANP- bzw. BNP-Werten (ANP/BNP präoperativ $r = 0.317$; ANP/BNP postoperativ $r = 0.6$; SPEARMAN). Graphisch ist dies in **Abbildung 11** dargestellt.

	ANP [pg/ml] prä-op	ANP [pg/ml] post-op	BNP [pg/ml] prä-op	BNP [pg/ml] post-op
Mittelwert	46,878	65,080	31,411	86,283
Median	35,500	20,600	24,400	41,650
Standardabweichung	33,3324	86,5471	22,1561	98,1057
Range	107,2	202,9	64,7	246,4
Minimum	10,8	14,1	6,6	13,6
Maximum	118,0	217,0	71,3	260,0

Tabelle 13: Plasmapeptidwerte bei Patienten mit GLENN-Anastomose (n=9)

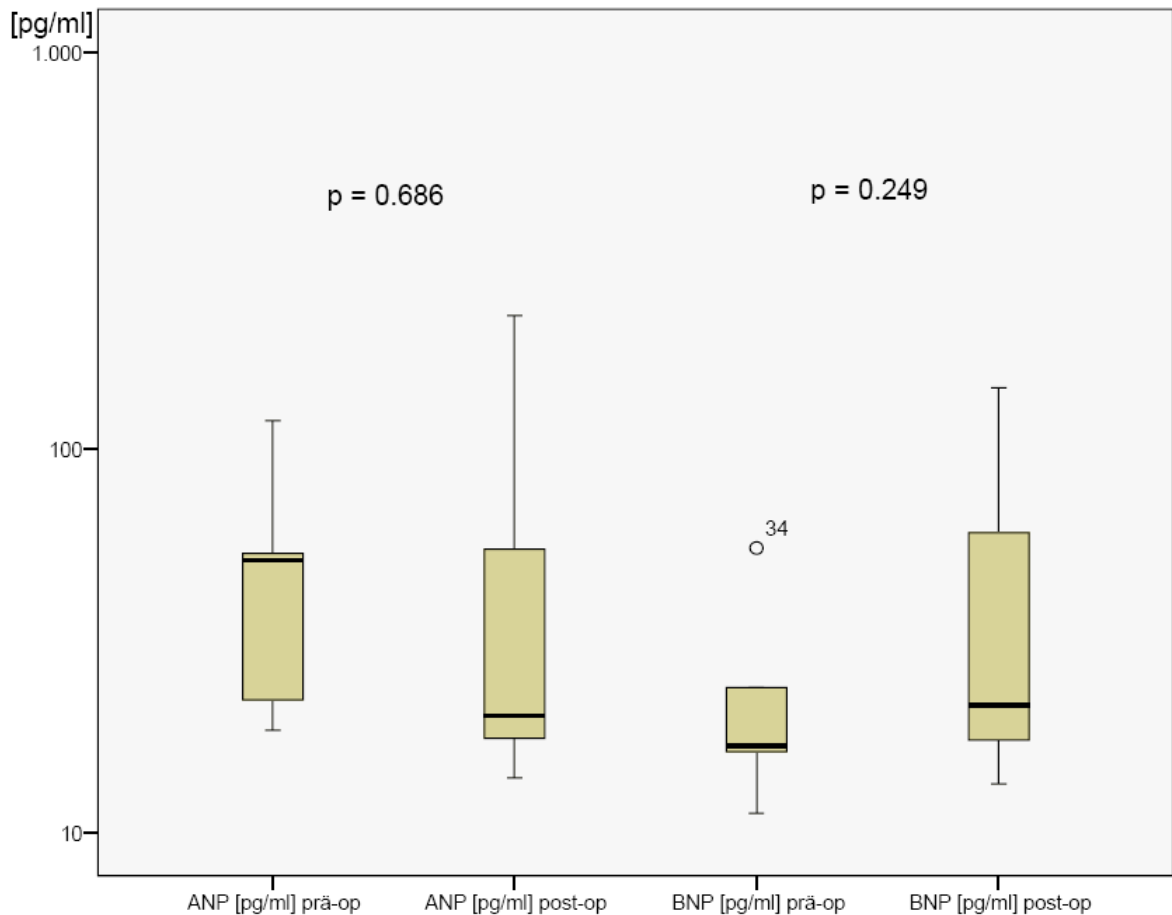


Abbildung 11: Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit GLENN-Anastomose

4.6.4 Peptidwerte bei Patienten mit FONTAN-Operation

Bei den 9 Patienten mit funktionell univentrikulärem Herz, die im Rahmen der NORWOOD-Prozedur mit einer Fontan-Komplettierung behandelt wurden, sah man ebenfalls postoperativ erhöhte Werte. Es war keine signifikante Unterscheidung möglich ($p = 0.068$; WILCOXON). Dies ist in **Abbildung 12** dargestellt. Sowohl die prä- als auch postoperativen Werte waren deutlich niedriger als im Gesamtkollektiv. Die präoperativen ANP-Werte betragen im Median 10.5 pg/ml bei den Fontan-Patienten versus 81.85 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ betrug ANP im Median 46.6 pg/ml versus 140 pg/ml im Gesamtkollektiv. Für BNP fand sich präoperativ bei den Fontan-Patienten ein Median von 4 pg/ml versus 47.7 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ betrug BNP median 52.45 pg/ml versus 174 pg/ml im Gesamtkollektiv (siehe **Tabelle 14**). Präoperativ korrelierten die beiden

natriuretischen Peptide wie auch beim Gesamtkollektiv untereinander gut, während dieser Zusammenhang postoperativ nicht zu sehen war. Der Korrelationskoeffizient von ANP zu BNP betrug präoperativ 0.68, postoperativ 0.40 (SPEARMAN).

	ANP [pg/ml] prä-op	ANP [pg/ml] post-op	BNP [pg/ml] prä-op	BNP [pg/ml] post-op
Mittelwert	15,567	48,575	6,456	55,250
Median	10,500	46,600	4,000	52,450
Standardabweichung	9,6545	22,8480	3,8520	43,0248
Range	26,1	47,9	9,7	101,9
Minimum	6,2	26,6	4,0	7,1
Maximum	32,3	74,5	13,7	109,0

Tabelle 14: Plasmapeptidwerte bei Patienten mit FONTAN-Operation (n=9)

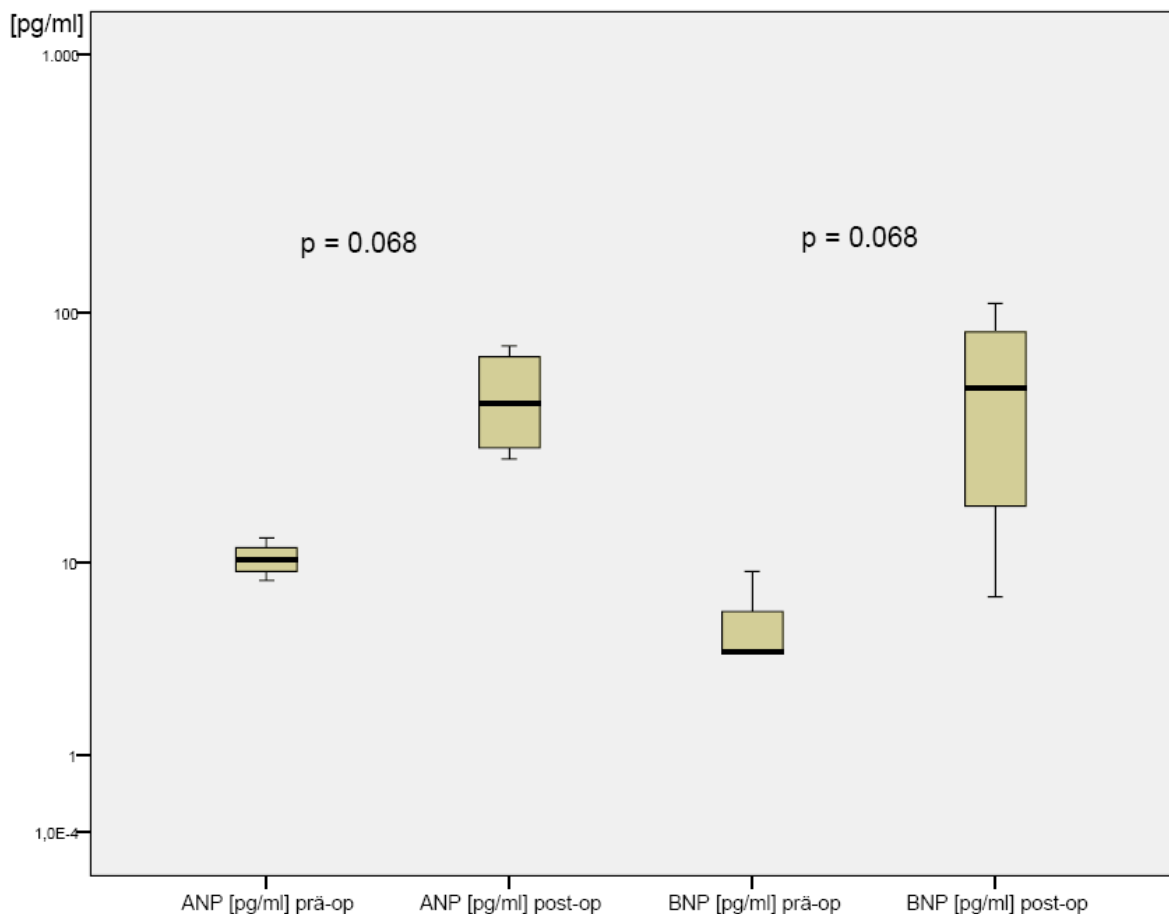


Abbildung 12: Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit FONTAN-Operation

4.6.5 Peptidwerte bei Patienten mit Septumdefekten (ASD, VSD, AVSD)

In der Gruppe der Patienten mit ASD, VSD oder AVSD (n = 14) sah man im Vergleich zum Gesamtkollektiv prä- und postoperativ keine signifikant unterschiedlichen Plasmapeptidwerte. ANP betrug präoperativ median 120 pg/ml bei den Patienten mit Septumdefekten versus 81.85 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ betrug ANP bei diesen Patienten median 147 pg/ml versus 147 pg/ml im Gesamtkollektiv. BNP betrug präoperativ im Median 49.65 pg/ml in der Gruppe der Septumdefekte versus 47.7 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ fand sich bei BNP ein Median von 201 pg/ml versus 185 pg/ml im Gesamtkollektiv (siehe **Tabelle 15**). Der Unterschied zwischen prä- und postoperativen Peptidwerten war ebenfalls nicht signifikant (ANP p = 0.917; BNP p = 0.028; WILCOXON). Graphisch ist dies in **Abbildung 13** dargestellt. Die statistische Analyse ergab zwischen präoperativen ANP- und BNP-Werten eine Korrelation, bei den postoperativen Werten war dieser Zusammenhang statistisch knapp nicht signifikant (ANP/BNP präoperativ r = 0.709; ANP/BNP postoperativ r = 0.679; SPEARMAN).

	ANP [pg/ml] prä-op	ANP [pg/ml] post-op	BNP [pg/ml] prä-op	BNP [pg/ml] post-op
Mittelwert	158,208	192,114	64,257	253,543
Median	120,000	147,000	49,650	201,000
Standardabweichung	127,7505	149,4783	76,0322	162,9646
Range	448,5	455,7	245,0	460,2
Minimum	12,5	51,3	4,0	35,8
Maximum	461,0	507,0	249,0	496,0

Tabelle 15: Plasmapeptidwerte bei Patienten mit Septumdefekten (n=14)

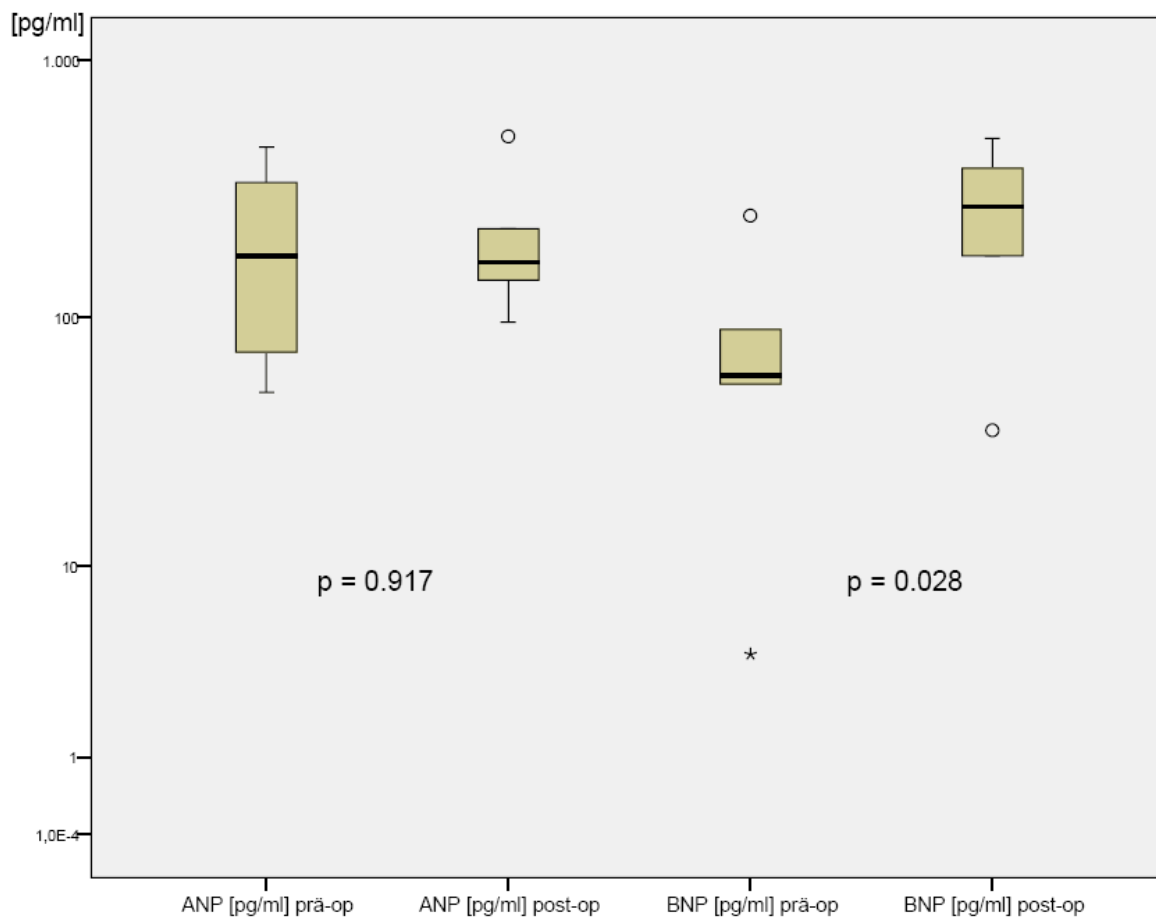


Abbildung 13: Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit Septumdefekten

4.6.6 Peptidwerte bei Patienten mit Transposition der großen Gefäße

Bei 7 Patienten mit Transposition der großen Gefäße sah man keine signifikante Änderung von prä- zu postoperativ gemessenen Peptidwerten (ANP $p = 0.273$; BNP $p = 0.5$; WILCOXON). Die Werte waren jedoch insgesamt deutlich höher als im Gesamtkollektiv. ANP betrug präoperativ im Median 318 pg/ml in der TGA-Gruppe versus 81.85 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ betrug ANP im Median 242 pg/ml versus 147 pg/ml im Gesamtkollektiv. Bei BNP fand sich präoperativ ein Median von 200 pg/ml bei den TGA-Patienten versus 47 pg/ml im Gesamtkollektiv. Postoperativ fand sich ein Median von 257 pg/ml in der TGA-Gruppe versus 185 pg/ml im Gesamtkollektiv (siehe **Tabelle 16**). Die Korrelation von ANP und BNP war in dieser Gruppe hochsignifikant. Der präoperative Korrelationskoeffizient für ANP zu BNP betrug 1.0 und postoperativ 0.857 (SPEARMAN).

	ANP [pg/ml] prä-op	ANP [pg/ml] post-op	BNP [pg/ml] prä-op	BNP [pg/ml] post-op
Mittelwert	339,000	378,043	239,660	420,571
Median	318,000	242,000	200,000	257,000
Standardabweichung	75,0022	440,4200	149,5616	423,6456
Range	160,0	1278,1	383,7	1045,0
Minimum	280,0	49,9	52,3	4,0
Maximum	440,0	1328,0	436,0	1049,0

Tabelle 16: Plasmapeptidwerte bei Patienten mit TGA (n=7)

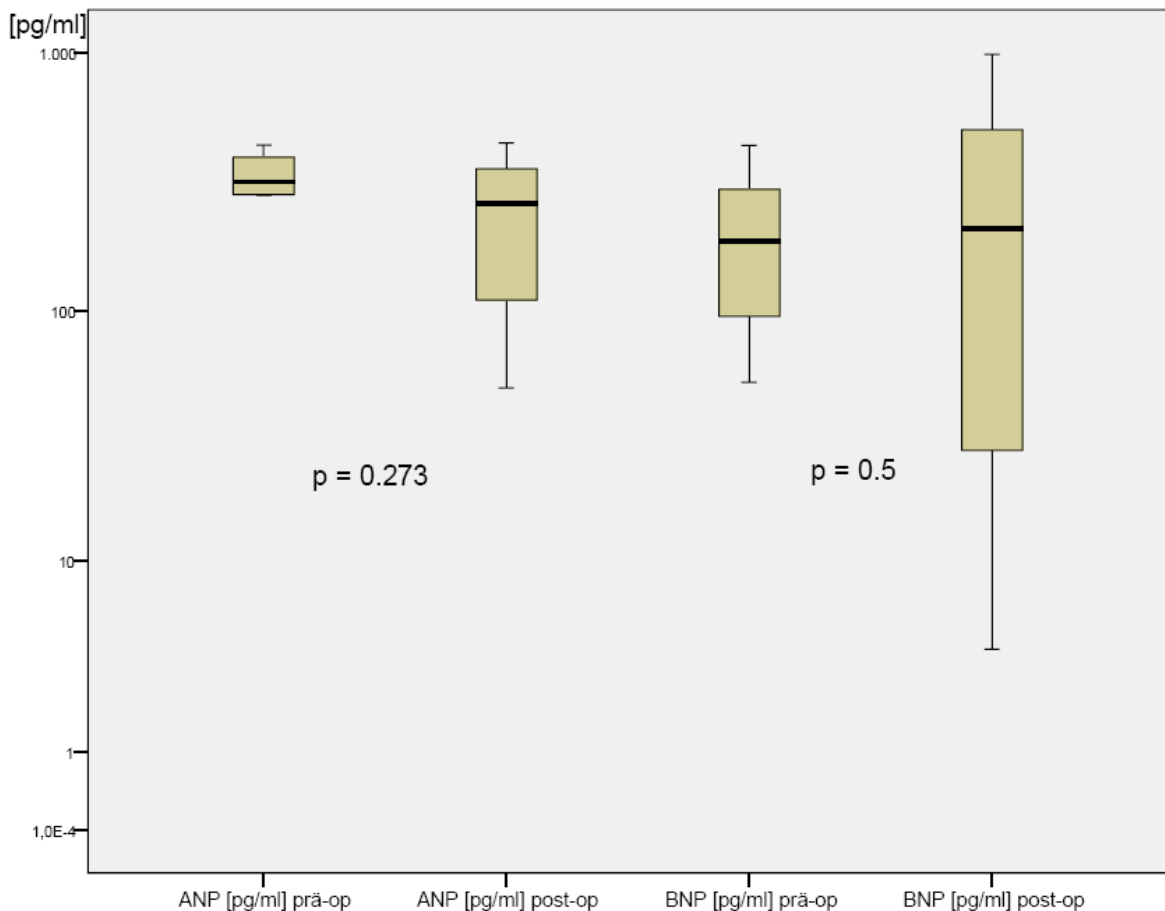


Abbildung 14: Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit TGA

4.7. Zusammenhänge zwischen Peptidwerten und Schwere der Herz- und AV-Klappeninsuffizienz

Die Analyse der präoperativen Peptidwerte und der Punktschwere im Herzinsuffizienzscore ergab keine signifikanten Zusammenhänge. Ebenso fand sich

kein Zusammenhang zwischen präoperativen Peptidwerten und dem Grad der AV-Klappeninsuffizienz. Auch für die Punktsumme im Herzinsuffizienzscore und der AV-Klappeninsuffizienz fand sich kein signifikanter Zusammenhang. Dies galt sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die einzelnen Subgruppen.

4.8. Ergebnisse der genetischen Analyse

Bei 25 Patienten konnten insgesamt 27 Myokardproben entnommen werden. Die Patienten waren im Mittel 24.8 Monate alt (Median 7 Monate; Range 0 bis 180 Monate; Standardabweichung 40.55 Monate). Die Zugehörigkeit zu den Subgruppen ergab sich wie folgt: Vier Patienten mit Fallot´scher Tetralogie, vier Patienten mit Septumdefekten, zwei Patienten nach Glenn-Anastomose, zwei Patienten nach Fontan-Komplettierung, drei Patienten nach NORWOOD-I-Prozedur, zwei Patienten nach Herztransplantation und acht Patienten mit sonstigen Diagnosen (siehe **Tabelle 17**).

<i>Diagnose</i>	<i>n</i>
Aortapulmonales Fenster	1
AV-Kanal	2
DILV, VSD	1
DORV, VSD	1
TOF	2
TOF, infundibuläre Pulmonalstenose	2
HLHS	3
Trikuspidalatresie, hypoplastischer rechter Ventrikel	1
Mitralinsuffizienz	1
Mitralklappenprolaps	1
Partielle Lungenvenenfehlöffnung	1
Pulmonalatresie	2
Trikuspidalatresie	1
Trikuspidalatresie und TGA	1
TGA, VSD, ASD, PaV	1
VSD, Absent-pulmonary-valve	1
Total	25

Tabelle 17: Diagnosen der 25 Patienten mit Myokardproben

Das Ausmaß der mRNA-Expression sowie das Verhältnis zwischen TATA-Box und ANP bzw. BNP ist in **Tabelle 18** dargestellt

	mRNA ANP	mRNA BNP	TATA-ANP Verhältnis	TATA-BNP- Verhältnis
N Proben	27	27	27	27
Mittelwert	6672953,00	825452,70	3137,3233	178,7311
Median	1415000,00	41330,00	1735,0000	15,6000
Standardabweichung	10460861,593	3065770,421	7182,03845	449,49049
Range	45349654	15859973	37749,09	1770,95
Minimum	346	27	0,91	0,05
Maximum	45350000	15860000	37750,00	1771,00

Tabelle 18: mRNA-Expression (Kopien) in 27 Myokardproben

Die statistische Analyse ergab keine Zusammenhänge der genetischen Expression mit der präoperativ erhobenen Punktschwere im Ross-Score. Auch fand sich keine Korrelation zur präoperativ gemessenen AV-Klappeninsuffizienz.

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge fand sich eine signifikante Korrelation zwischen mRNA-ANP und mRNA-BNP ($r = 0.685$), mRNA-ANP und TATA-ANP-Verhältnis ($r = 0.765$) sowie mRNA-ANP und TATA-BNP-Verhältnis ($r = 0.598$). Desweiteren eine signifikante Korrelation zwischen mRNA-BNP und TATA-ANP-Verhältnis ($r = 0.562$), TATA-ANP- und TATA-BNP-Verhältnis ($r = 0.712$) sowie zwischen mRNA-BNP und TATA-BNP-Verhältnis ($r = 0.87$) (alle Korrelationskoeffizienten SPEARMAN). Die Zusammenhänge sind graphisch in den **Abbildungen 15 bis 20** dargestellt.

Im Vergleich von Plasmapeptidwerten und genetischer Expression fand sich kein signifikanter Zusammenhang.

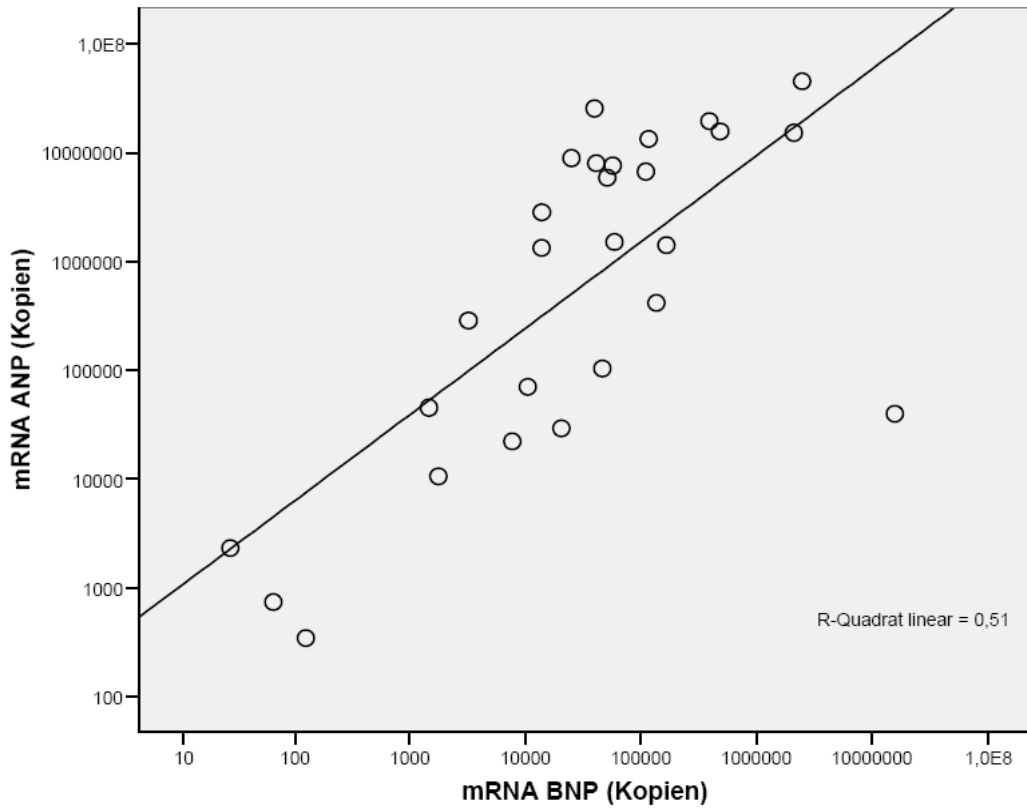


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen mRNA-ANP und mRNA-BNP

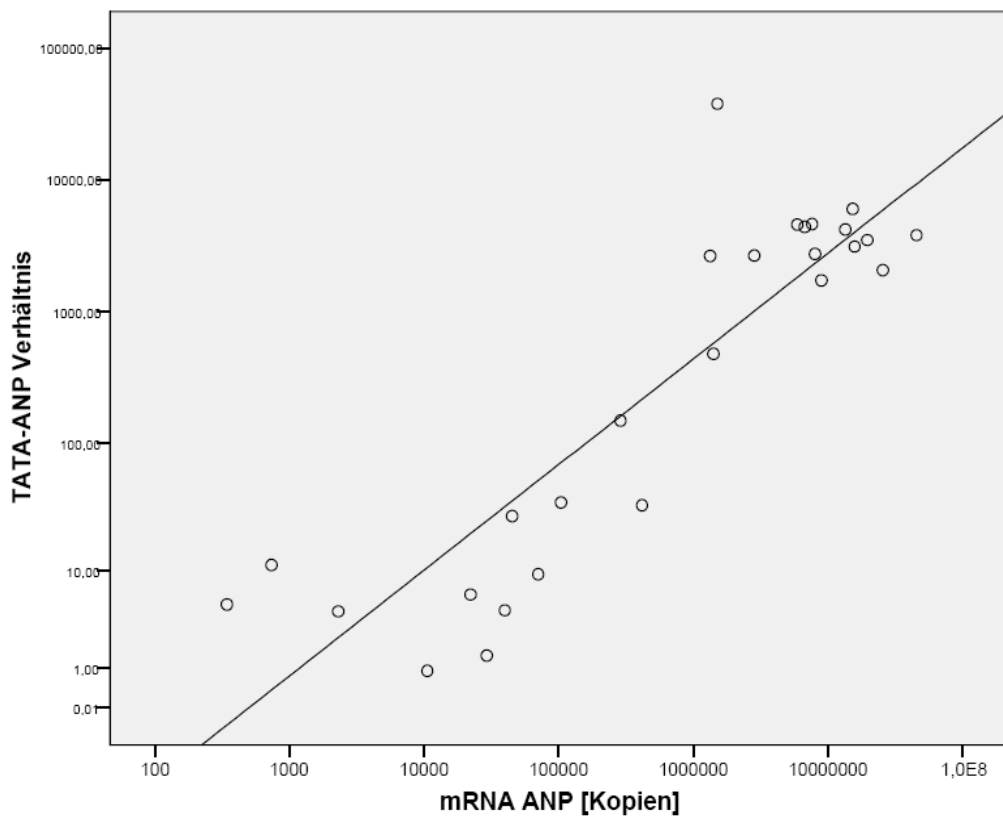


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen mRNA-ANP und TATA-ANP-Verhältnis

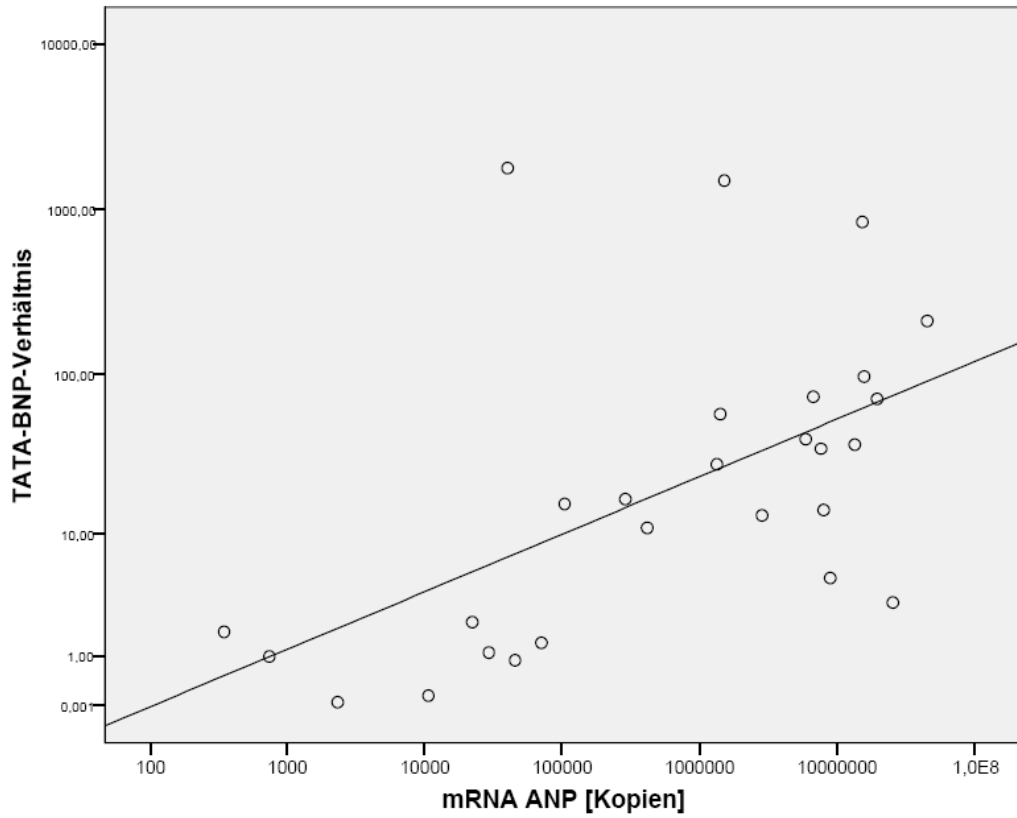


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen mRNA-ANP und TATA-BNP-Verhältnis

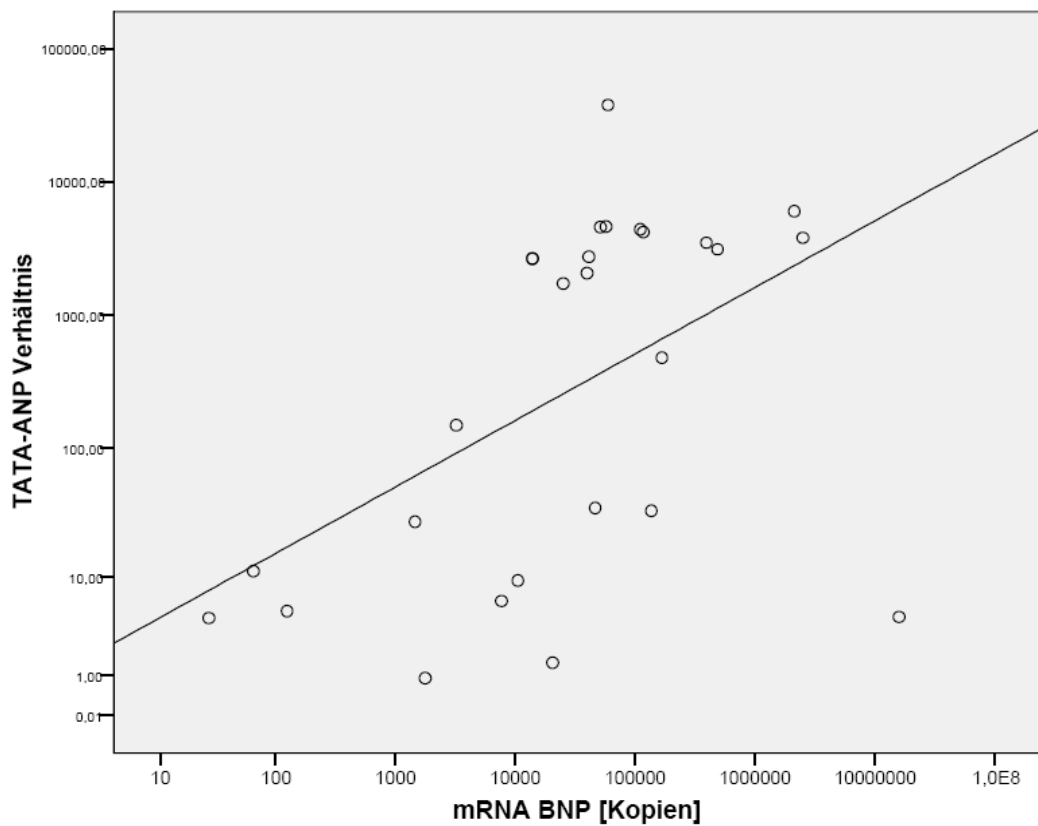


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen mRNA-BNP und TATA-ANP-Verhältnis

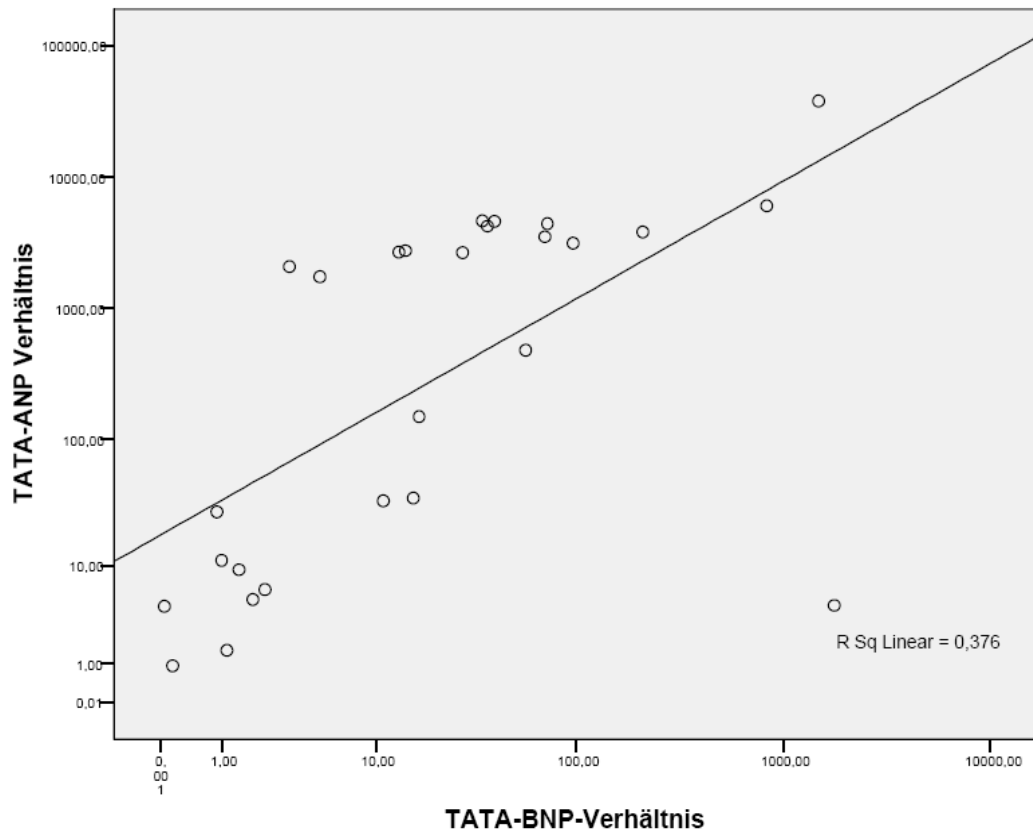


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen TATA-ANP- und TATA-BNP-Verhältnis

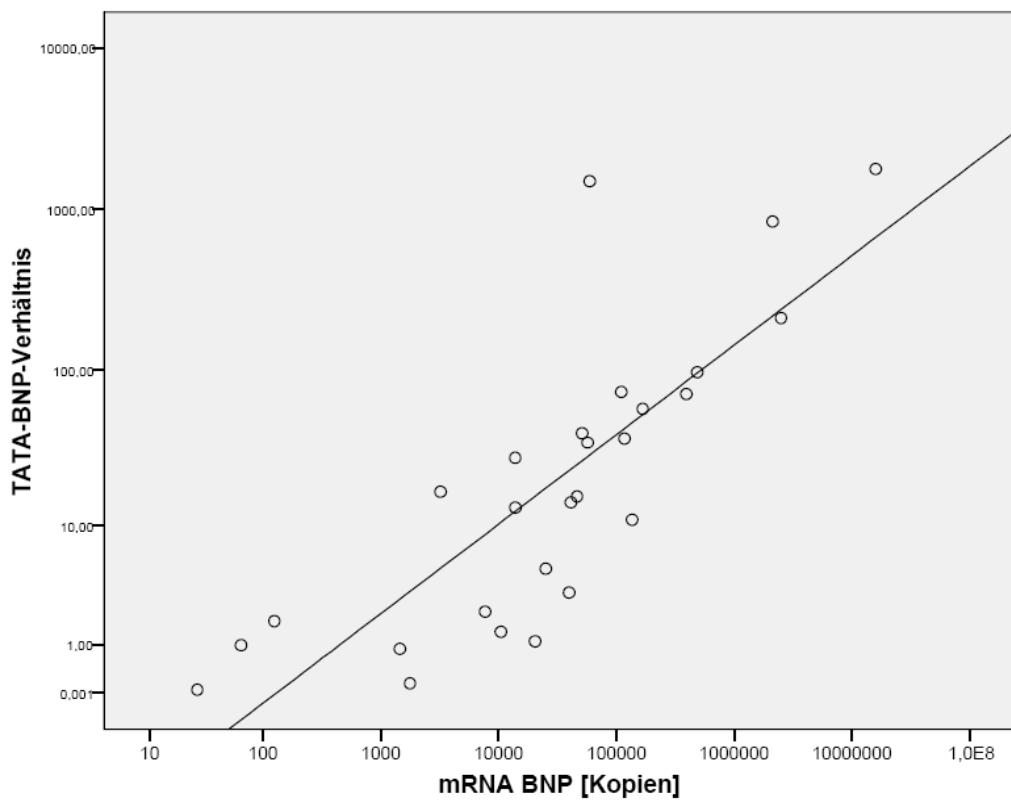


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen mRNA-BNP und TATA-BNP-Verhältnis

5. Diskussion

5.1. Systeme zur Validierung der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen und Kindern

Die Abschätzung der Ausprägung einer Herzinsuffizienz anhand klinischer Parameter wird bei Erwachsenen seit Jahrzehnten mit der NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz vorgenommen. Dieser Score hat sich in der Praxis etabliert, da er sich auf wenige Punkte beschränkt, einfach durchzuführen und reliabel ist. Allerdings ist der NYHA-Score unspezifisch, da er nur die Belastbarkeit erfasst. Rückschlüsse auf die Grunderkrankung sind nicht möglich. So kann eine reduzierte Belastbarkeit Folge einer Herzinsuffizienz, aber auch einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einer renalen Erkrankung sein. Daher erfolgt bei Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz in der Regel eine genauere körperliche Untersuchung in Hinblick auf zusätzliche Symptome einer Herzinsuffizienz. STEVENSON et al. untersuchten klinische Untersuchungsbefunde bei 50 Patienten mit diagnostizierter chronischer Herzinsuffizienz und korrelierten diese mit apparativ erhobenen hämodynamischen Parametern. Sie fanden, dass Rasselgeräusche, Ödeme und Jugularvenenstauung bei 18 von 43 Patienten mit einem erhöhten Wedge-Druck nicht vorhanden waren. Allerdings wies das Vorhandensein aller drei Symptome mit einer Sensitivität von 58 % und einer Spezifität von 100 % auf einen erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck ≥ 22 mmHg hin [STEVENSON 1989].

REMES et al. untersuchten die Validität klinisch, anamnestisch und apparativ erhobener Parameter zur Diagnosefindung einer Herzinsuffizienz. In diese Studie wurden 88 erwachsenen Patienten eingeschlossen, bei denen eine Herzinsuffizienz anhand der Boston-Kriterien entweder sicher, möglich oder unwahrscheinlich war. Bei den Boston-Kriterien handelt es sich um einen Punktscore, der anamnestische, klinische und apparative Befunde erfasst, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen. Anhand der Punktscore werden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt („definite“, „possible“ und „unlikely heartfailure“). Die erhobenen Parameter wurden anschließend mit der echokardiographisch gemessenen Verkürzungsfraktion (FS) und dem ergometrisch bestimmten Sauerstoffverbrauch

(VO₂) verglichen. Die Autoren fanden eine Vielzahl falsch-positiver Befunde. Dies war besonders ausgeprägt bei Frauen, Adipositas und Lungenerkrankungen [REMES 1991].

Auch andere Untersucher konnten nachweisen, dass durch die NYHA-Klassifikation die tatsächliche Herzinsuffizienz nur unzureichend bestimmt werden kann [THOMAS 2002].

Weitaus schwieriger ist die Abschätzung kindlicher Herzinsuffizienz anhand klinischer Befunde. Neonaten, Säuglinge, Kleinkinder und Schulkinder unterscheiden sich erheblich in Konstitution und Physiologie und aktivieren daher auch gänzlich unterschiedliche Kompensationsmechanismen als Erwachsene mit einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz. Daher hat sich im Kindesalter bisher auch kein Scoringssystem, ähnlich dem NYHA-Score etablieren können. Vielmehr bedarf es einer gründlichen körperlichen Untersuchung unter Zuhilfenahme apparativer Diagnostik um die Krankheitsausprägung zu erfassen. Dennoch wurde vereinzelt versucht, Scoringssysteme im Kindesalter zu validieren. Sowohl der in dieser Untersuchung verwendete Score nach ROSS, REITHMANN und LÄER [MIR 2002], als auch der New York University Pediatric Heart Failure Index (NYU PHFI) nach CONNOLLY et al. (2001) sind Beispiele hierfür.

Der modifizierte Score nach ROSS et al., wie er von MIR 2002 publiziert wurde, erfasst die klassischen Symptome einer Herzinsuffizienz im Kindesalter. In der Originalarbeit von ROSS 1992 sollten klinische Parameter definiert werden, die auf eine kindliche Herzinsuffizienz hinwiesen und reliabel waren. Hierzu wurden 41 Kinder (medianes Alter 2.5 Monate) von vier Kinderkardiologen auf die Präsenz und Schwere einer Herzinsuffizienz untersucht. Verschiedenste Parameter wie Trinkschwäche, Dyspnoe, Wachstumsretardierung, Schwitzen, Rekapillarierungszeit, Herzfrequenz oder Ödeme wurden hierbei erfasst. Anhand der Parameter, die die höchste Reliabilität aufwiesen, erstellten die Autoren das erwähnte Scoring-System aus den Symptomen Trinkmenge, Trinkdauer, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Atemmechanik, drittem Herzton und Hepatomegalie. Diese Symptome wiesen zwar eine hohe Reliabilität auf, sie wurden jedoch nicht mit weiterführenden Befunden, beispielsweise der myokardialen Pumpfunktion, validiert. Das tatsächliche Ausmaß der Herzinsuffizienz der Patienten war also unklar.

In unserer Studie fanden wir keine Zusammenhänge zwischen Peptidwerten und der klinischen Herzinsuffizienz oder AV-Klappeninsuffizienz. Auch Patienten mit deutlich erhöhten Peptidwerten hatten im Score nach ROSS eine niedrige Punktzahl (im Mittel 3.5 Punkte von maximal 14). Dies deutet darauf hin, dass klinische Parameter nur unzureichend Schlussfolgerungen auf die myokardiale Beeinträchtigung zulassen. Zur Diagnosefindung einer Herzinsuffizienz können die natriuretischen Peptide hier einen wichtigen Beitrag leisten. Sie detektieren eine myokardiale Störung mit höherer Genauigkeit, als dies klinische Befunde leisten.

5.2. Zusammenhänge der natriuretischen Peptide untereinander

Unter physiologischen Bedingungen ist die Synthese und Sekretion von ANP und BNP zeitlich und räumlich deutlich different. ANP wird überwiegend im Vorhofmyokard produziert und konstitutiv kaum sezerniert. BNP dagegen wird hauptsächlich im Ventrikel-, aber auch im Vorhofmyokard konstant produziert. Unter Druck- und Volumenbelastung verhält sich dies anders: sowohl ANP, als auch BNP können in allen vier Herzhöhlen exprimiert und ausgeschüttet werden. Während ANP in Vesikeln gespeichert wird und daher rasch sezerniert werden kann, wird BNP erst nach Stimulation der mRNA produziert und weist daher eine gewisse zeitliche Latenz auf. In der vorliegenden Untersuchung fand sich jedoch kein Unterschied der gemessenen ANP- und BNP-Werte, sondern sogar ein hochsignifikanter Zusammenhang der beiden Peptide (präoperativ $r = 0.85$, $p < 0.01$; postoperativ $r = 0.83$, $p < 0.01$; SPEARMAN). Der unterschiedliche zeitliche Ablauf von Expression und Sezernierung scheint also in der Praxis keine wesentliche Rolle zu spielen. Der signifikante Zusammenhang fand sich unabhängig von Alter, Diagnose und Absolutwerten im Gesamtkollektiv. Im klinischen Alltag kann man sich daher auf einen der beiden Parameter für das Monitoring der myokardialen Belastung beschränken. In jüngster Zeit wird meist BNP durch kommerziell erhältliche Labor-Sets routinemäßig bestimmt.

5.3. Untersuchungen zur Rolle der natriuretischen Peptide im Erwachsenenalter

Bei Erwachsenen werden die natriuretischen Peptide ANP und BNP seit geraumer Zeit als diagnostische Marker einer Herzinsuffizienz diskutiert und sind in den letzten Jahren genau untersucht worden. Es zeigt sich, dass insbesondere BNP ein hochsensitiver Marker für die Herzinsuffizienz ist und sogar gefährdete Patienten bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome identifizieren kann [MCDONAGH 1998].

Beide natriuretischen Peptide korrelieren gut mit der Schwere der Erkrankung und wurden auch als prognostische Parameter diskutiert [RICHARDS 1998, 2001; McDONAGH 2001, ANAND 2003, BERGER 2001, CHENG 2001, FISHER 2003]. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die regelmäßige Messung der natriuretischen Peptide zur Erfolgskontrolle und Steuerung der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz beiträgt [RICHARDS 1999, TROUGHTON 2000, KAWAI 2001].

Die bettseitig durchgeführte BNP-Messung kann mit hoher Genauigkeit Patienten mit Herzinsuffizienz identifizieren. In einer Untersuchung von DAO (2001) war ein BNP-Wert über 80 pg/ml in 95% der Fälle mit einer Herzinsuffizienz verbunden, während Werte unter 80 pg/ml einen negativen Vorhersagewert von 98% hatten.

Die größte Studie, die sich mit dem diagnostischen Wert von BNP befasst hat, ist die „Breathing Not Properly Multinational Study“ (BNP-Study), die 1586 Patienten untersuchte, die mit den Symptomen einer Dyspnoe in eine Notaufnahme eingewiesen wurden [McCULLOUGH 2002, MALCOLM 2006]. Ein bettseitig durchgeführter BNP-Test war mit höherer Genauigkeit als klinische oder andere laborchemische Parameter in der Lage ein Herzversagen als Ursache der Dyspnoe zu identifizieren. Ein BNP-Wert größer als 100 pg/ml hatte eine Genauigkeit von über 83 %; ein Wert unter 50 pg/ml einen negativen Vorhersagewert von 96 %.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die PRIDE-Studie (N-terminal-Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department study) [BAYES-GENIS 2004, JANUZZI 2005]. In diese prospektive Studie wurden 600 Patienten eingeschlossen, die mit einer

akuten Dyspnoe aufgenommen wurden. Untersucht werden sollte die Fähigkeit klinischer Tests sowie die Messung von NT-pro-BNP zur Erkennung einer Herzinsuffizienz. Bei 209 Patienten mit gesichertem Herzversagen war der Median für NT-pro-BNP 4054 pg/ml verglichen mit 131 pg/ml bei 390 Patienten ohne kardiale Ursache. NT-pro-BNP zeigte sowohl eine hohe Spezifität wie auch Sensitivität, ein kardiales Versagen zu diagnostizieren. Ein Wert unter 300 pg/ml war mit einem negativen Vorhersagewert von 99 % geeignet, eine kardiale Ursache der Dyspnoe auszuschließen.

Eine Arbeit von SODIAN et al. (2001) beschäftigte sich mit dem Verlauf der BNP-Werte bei einem gemischten Kollektiv (Alter 3 Monate bis 60 Jahre), die aufgrund eines Pumpversagens mit einem ventrikulären „assist device“ (Berlin Heart oder NOVACOR) therapiert wurden. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Patienten die unter VAD-Therapie verstarben (Gruppe I; n = 9), Patienten die transplantiert wurden (Gruppe II; n = 8) und Patienten die erfolgreich vom VAD entwöhnt werden konnten (Gruppe III; n = 4). Erwartungsgemäß fielen in allen Gruppen nach Implantation des „assist devices“ die BNP-Werte signifikant zu den Ausgangswerten ab ($p = 0.017$). Desweiteren sahen die Autoren einen schnelleren Abfall der BNP-Werte in der Gruppe III, die vom VAD entwöhnt werden konnte, verglichen mit den Gruppen I und II. Die vorsichtige Schlussfolgerung der Arbeitsgruppe war, dass ein früher Abfall der BNP-Werte ein prognostischer Faktor für eine erfolgreiche Entwöhnung vom „assist device“ sein könnte.

5.4. Untersuchungen zur Rolle der natriuretischen Peptide im Kindesalter

Während die natriuretischen Peptide sich bei Erwachsenen als Parameter für Therapie und Prognose der Herzinsuffizienz etabliert haben, gibt es im Bereich der Pädiatrie bisher nur wenige größere Untersuchungen mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Dennoch zeigt sich auch hier die Tendenz, insbesondere BNP als diagnostisches Tool einzusetzen.

5.4.1 Untersuchungen an gesunden Probanden

Um Aussagen über erhobene Messwerte an kranken Patienten treffen zu können, bedarf es zunächst einer Referenz an gesunden Probanden. KOCH et al. (2003) untersuchten daher die BNP-Werte von insgesamt 195 Säuglingen, Kindern und Adoleszenten (98 weiblich, 97 männlich) im Alter von einem Tag bis 17.6 Jahren um einen Normbereich zu definieren. Die gemessenen BNP-Werte bei den Neugeborenen waren deutlich erhöht, variierten stark und fielen innerhalb der ersten Lebenswochen rapide ab. BNP sank bis zum Ende der ersten Lebenswoche von im Mittel 231 ng/l ($SD \pm 198$) auf 48 ng/l ($SD \pm 49$) ab. Kinder die älter als 2 Wochen waren, hatten im Mittel BNP-Konzentrationen von 32.7 ng/l, und lagen damit unter dem Normbereich der Erwachsenen. In unserer herzgesunden Kontrollgruppe waren keine Neugeborenen vertreten (Alter im Median 132 Monate; Range 2 Monate bis 180 Monate). Dementsprechenden sahen wir hier keine erhöhten BNP-Werte, wie sie KOCH et al. gemessen haben. Die BNP-Werte unserer Kontrollen waren mit den Werten der älteren Probanden in der Untersuchung von KOCH vergleichbar (BNP Mittel 9.1 ng/ml versus 32.7 ng/ml in der Untersuchung von KOCH).

RASCHER et al. untersuchten 1987 die ANP-Konzentrationen im Plasma von 192 gesunden pädiatrischen Probanden im Alter zwischen einem Tag und 18 Jahren. Bei 96 Probanden zwischen 4 Monaten und 18 Jahren fand sich kein Unterschied der ANP-Werte im Vergleich zu den Werten von 7 gesunden erwachsenen Freiwilligen (23.9 ± 11.9 vs. 25.7 ± 4.6 fmol/ml; entsprechend 7.8 ± 3.9 vs. 8.3 ± 1.5 pg/ml). Jedoch sahen die Autoren zweifach erhöhte ANP-Werte in den ersten drei bis vier Lebenstagen bei reifen Neugeborenen [RASCHER 1987]. In unserer Untersuchungen hatte die gesunden Probanden im Median eine ANP-Konzentration von 12.3 pg/ml.

MIR et al. untersuchten 2003 die Konzentrationen von N-terminalem ANP und BNP im postpartalen Verlauf bei 153 gesunden Neugeborenen. Ziel der Untersuchung war es, einen Normbereich für die Peptide zu etablieren. Sie maßen hierzu ANP und BNP im peripheren ($n = 116$) und Nabelschnurblut ($n = 37$) vom Tag der Geburt bis zum 30. Lebenstag. Die erhobenen Messwerte für ANP und BNP waren am ersten Lebenstag am höchsten (N-terminales ANP im Mittel 96700 fmol/ml; N-terminales BNP im Mittel 641 fmol/ml). Die Peptide fielen im Verlauf auf Mittelwerte von 5232 fmol/ml (ANP) bzw. 246 fmol/ml (BNP) ab. Dieser Abfall war für ANP am fünften Tag,

für BNP am dritten Tag vollzogen. Ab diesem Zeitpunkt blieben die Peptidwerte stabil [MIR 2003].

Andere Untersucher sahen ebenfalls eine deutliche Altersabhängigkeit sowohl für ANP als auch für BNP [ATIONU 1993, YOSHIBAYASHI 1995].

5.4.2 Untersuchungen an herzkranken Patienten

MIR et al. (2002) untersuchten die NT-pro-BNP-Werte von 133 herzgesunden Probanden vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter und verglichen diese mit den Werten von 31 Kinder mit Herzinsuffizienz. Sie fanden keine signifikanten altersabhängigen Schwankungen der Werte (im Mittel 311 fmol/mL (Range: 74–654 fmol/mL)), jedoch signifikant höhere Werte bei den herzkranken Patienten (Mittel: 846 fmol/mL; Range: 219-2718 fmol/mL; $p < 0.05$). Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass in dieser Studie keine Neonaten in den ersten 10 Lebenstagen untersucht wurden. Die Peptidwerte unseres Patientenkollektiv waren ebenfalls signifikant höher, als die Werte des gesunden Kontrollkollektivs (ANP Median 12.25 pg/ml versus 81.85 pg/ml; BNP Median 7.3 pg/ml versus 47.7 pg/ml; $p < 0.001$). Im Gegensatz zur Arbeit von MIR et al. waren in unserer Studie Neonaten im Patientenkollektiv vertreten. Wie auch bei den gesunden Neugeborenen in der Arbeit von MIR 2003, zeigten sich bei den kranken Neonaten unserer Studie signifikant höhere Peptidwerte im Vergleich zu den älteren Patienten ($p < 0.0001$). Studien, die Peptidwerte gesunder und herzkranker Neugeborener unter Berücksichtigung des Herzfehlers miteinander verglichen haben, wurden bislang nicht durchgeführt.

Für die postpartal deutlich erhöhten Peptide lassen sich verschiedene Erklärungen finden. Die Umstellung der fetalen auf die neonatale Zirkulation geht mit einer Druck- und Volumenbelastung des Myokards einher. Im Zuge der Entfaltung der Lunge mit der Aufnahme der Atemtätigkeit kommt es zu einem Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes und zu einer Zunahme des pulmonalen Blutflusses. Mit funktionellem Verschluss des Foramen ovale und später auch des Ductus botalli gibt es keinen Rechts-Links-Shunt mehr. Der rechte Ventrikel muss nun plötzlich aktive Pumpfunktion übernehmen. Parallel kommt es zu einem Anstieg des systemvaskulären Widerstandes und damit zu einer Erhöhung der linksventrikulären

Nachlast. Diese Widerstandsänderung wird durch Mediatoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Katecholamine vermittelt. Die veränderten Druck- und Volumenbelastungen führen zu einer reflektorischen Ausschüttung natriuretischer Peptide, welche durch ihre diuretische und vasodilatierende Wirkung der gesteigerten Nachlast entgegenwirken. Zusätzlich zu den ohnehin erhebliche physiologischen Veränderungen bei der normalen postpartalen Adaptation, litten unsere neonatalen Patienten unter Herzfehlern verschiedenster Art. Stenosen und Shuntflüsse führten zu einer Aggravierung der Druck- und Volumenbelastung und damit zu einer pathologischen Erhöhung der Peptidwerte über den Normbereich gesunder Neugeborener hinaus.

Bereits 1989 wurde in einer Untersuchung an 102 pädiatrischen herzkranken Patienten die prognostische Relevanz von ANP untersucht [GOTTLIEB 1989]. Die Autoren korrelierten das natriuretische Peptid mit weiteren kreislaufwirksamen Hormonen und dem Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen, akuten hämodynamischen Instabilitäten und dem Gesamtüberleben nach 25 Monaten. Es fanden sich signifikant höhere Level an Plasma-Renin und Plasma-Norepinephrin ($p < 0.05$), ein häufigeres Auftreten der oben genannten kardialen Ereignisse ($p < 0.05$), sowie ein deutlich geringeres Gesamtüberleben bei den Patienten mit Plasma-ANP-Werten über dem Median von 125 pg/ml ($p = 0.01$).

In einer Untersuchung von PRICE et al. (2006) an 53 pädiatrischen Patienten zeigte sich BNP als guter prognostischer Faktor ($p < 0.0001$) für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses. Diese wurden durch Pumpversagen, plötzlicher Herztod, erneutes Auftreten von Symptomen einer Herzinsuffizienz oder der Listung für eine Organtransplantation in einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen definiert (siehe **Abbildung 21**).

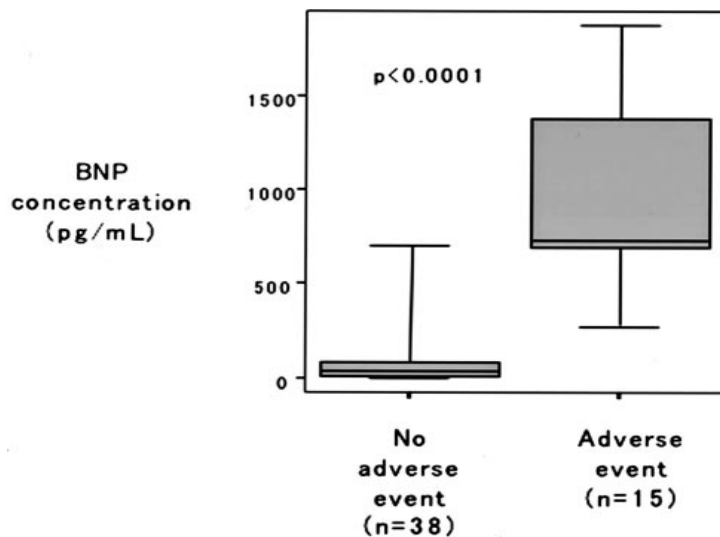


Abbildung 21: BNP-Konzentration bei 53 Patienten mit Herzinsuffizienz [PRICE 2006]

In einer neueren Untersuchung von KOCH et al. (2006) wurden an einem heterogenen pädiatrischen Patientenkollektiv mit angeborenen Herzfehlern BNP-Werte gemessen und mit echokardiographischen und interventionell erhobenen Parametern verglichen. BNP korrelierte signifikant mit dem Auftreten eines Links-Rechts-Shunts, dem Shuntvolumen, den systolischen rechtsventrikulären und mittleren pulmonalarteriellen Drücken und dem pulmonalvaskulären Widerstand. Keine Korrelation fand sich zwischen BNP und dem Druckgradienten oder dem Ausmaß der ventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit Links- oder Rechtsherzobstruktion. Patienten mit Fallot'scher Tetralogie hatten keine signifikant erhöhten Plasma-Werte. Bei Kindern mit funktionell univentrikulärem Herz zeigte sich kein Abfall der BNP-Werte nach Volumenentlastung durch eine cavopulmonale Anastomose. Die Autoren schlossen hieraus, dass BNP sehr wohl mit der ventrikulären Funktion korreliert, jedoch nicht direkt das Ausmaß der ventrikulären Druck- oder Volumenbelastung zeigt.

Im Gegensatz hierzu hatten die Patienten mit Fallot'scher Tetralogie in unserer Untersuchung höhere Peptidwerte als das Gesamtkollektiv (ANP präoperativ 103 pg/ml versus 81.2 pg/ml; ANP postoperativ 262.5 pg/ml versus 140 pg/ml; BNP präoperativ 89.7 pg/ml versus 47.7 pg/ml; BNP postoperativ 403.5 pg/ml versus 174 pg/ml; alle Werte median). Zusätzlich zeigte sich eine Tendenz zu postoperativ höheren Werten, die aber nicht signifikant war. Eine mögliche Erklärung ist die

obligate Kardioplegie, die zur chirurgischen Therapie der Fallot'schen Tetralogie eingesetzt wird.

Einen deutlichen Abfall der Peptidwerte sah man in der Gruppe der Patienten, die im Sinne einer NORWOOD-I-Prozedur behandelt wurden. Aufgrund der kleinen Fallzahl war dies jedoch statistisch nicht signifikant.

Wie KOCH et al. sahen auch wir keinen Abfall der Peptidwerte nach Anlage einer cavopulmonalen Anastomose bei den Patienten mit funktionell oder anatomisch univentrikulärem Herz. Dies galt sowohl für den Schritt der GLENN-Anastomose, als auch für die FONTAN-Komplettierung. Der Verlauf der Peptide in diesen beiden Subgruppen zeigte eine Tendenz zu postoperativ erhöhten Werten, die jedoch nicht signifikant war. Es zeigt sich also, dass trotz eines mehrschrittigen operativen Vorgehens im Sinne der NORWOOD-Prozedur eine erhebliche myokardiale Belastung vorliegt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der schrittweisen Adaptation des univentrikulären Herzens an die neuen Fluss- und Druckverhältnisse.

In einer neueren Untersuchung von GEIGER et al. (2007) wurde NT-proBNP bei 102 herzkranken Kindern gemessen und mit den Werten von 65 akut erkrankten, aber herzgesunden Kindern verglichen. Es zeigten sich deutlich erhöhte Werte bei den herzkranken Kindern im Vergleich zu den herzgesunden Patienten (Median 224.9 ng/l, 108.7 ng/l–945.6 ng/l (25. bis 75. Perzentile) versus Median 76.7 ng/l, 35.0 ng/l–122.4 ng/l (25. bis 75. Perzentile); $p < 0.0001$) (siehe **Abbildung 22**). Die Fähigkeit von NT-proBNP zur Identifizierung herzkranker Patienten war signifikant mit einer „area-under-the-curve“ von 0.81.

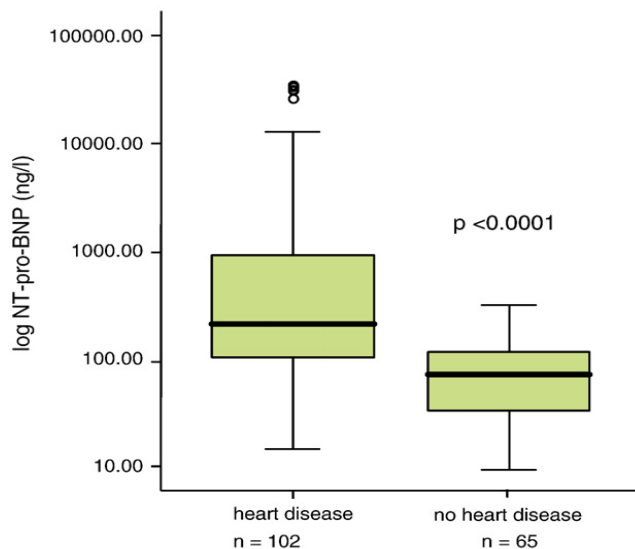


Abbildung 22: NT-pro-BNP bei herzkranken und herzgesunden Kindern [GEIGER 2007]

In einer weiteren Studie von KOULOURI et al. (2004) wurde die Rolle von BNP zur Unterscheidung kardialer und pulmonaler Ursachen einer Dyspnoe untersucht. Kinder mit Herzinsuffizienz (n=23) zeigten hier deutlich höhere Werte als Kinder mit pulmonalen Erkrankungen (n=23) (693 ± 502 ng/L vs. 45 ± 64 ng/L). Ein BNP-Wert > 40 pg/ml hatte einen positiven Vorhersagewert von 84 % bei der Differenzierung einer kardialen von einer nicht-kardialen Erkrankung.

Auch in unserer Untersuchung waren die präoperativen Peptidwerte der kardial erkrankten Patienten signifikant höher als bei den herzgesunden Kontrollpatienten (ANP Median 81.85 pg/ml versus 12.25; BNP Median 47.7 pg/ml versus 7.3 pg/ml; $p < 0.001$). Insofern bestätigen unsere Ergebnisse die Erkenntnisse anderer Autoren und unterstützen die Rolle der natriuretischen Peptide als diagnostisches Tool zur schnellen Identifizierung einer kardialen Erkrankung. ANP und BNP stehen mittlerweile in vielen Häusern als Routinelaborparameter zur Verfügung und können somit bei unklarer Ursache einer Dyspnoe zur schnellen Diagnosefindung beitragen.

In einer Untersuchung von WESTERLIND (2004) wurde BNP bei 26 herzkranken Kindern bestimmt und mit klinischen Symptomen korreliert. Zeichen einer Herzinsuffizienz fanden sich bei allen 6 Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie, 5 von 11 Kindern mit Ventrikelseptumdefekt und keinem der 9 Kinder mit Coarctation

der Aorta. Die mittleren Plasma-BNP-Werte (SHIONORIA BNP Assay) waren bei den Kindern mit klinischer Herzinsuffizienz deutlich höher als bei den Kindern ohne Symptomatik (263 ng/L versus 12.3 ng/L).

KUNII et al. (2003) bestimmte Plasma-BNP bei 154 Patienten mit angeborenem Herzfehler aber normaler Herzfunktion (VSD n = 91, ASD n = 34, PDA n = 29). Plasma-BNP korreliert in dieser Untersuchung mit der Qp/Qs-Ratio und dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen bei den Patienten mit ASD. Bei den Patienten mit PDA und VSD korrelierte BNP ebenfalls mit der Qp/Qs-Ration sowie dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Das Ausmaß der Qp/Qs-Ratio war entscheidend für die Stellung einer Operationsindikation bei diesen Herzfehlern. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass die Messung von BNP im Plasma potentiell als nichtinvasiver Parameter mit in die Entscheidung einer chirurgischen Therapie einfließen könnte.

In einer retrospektiven Studie von LAW et al. (2005) wurde Plasma-BNP bei 62 Patienten mit komplexen Herzfehlern gemessen. Eine ventrikuläre Dysfunktion wurde echokardiographisch oder interventionell (Gruppe I), bzw. anhand klinischer Parameter (Gruppe II) diagnostiziert. Patienten mit gesicherter ventrikulärer Dysfunktion hatten deutlich höhere Plasma-BNP-Werte als eine Kontrollgruppe mit primär pulmonalen Erkrankungen. In einer Subgruppe von 6 Patienten mit Fontan-Zirkulation fanden sich widersprüchliche Ergebnisse. Drei dieser Patienten hatten klinisch keine Anzeichen einer ventrikulären Funktionsstörung, jedoch deutlich erhöhte BNP-Werte im Plasma, während drei der Patienten bei niedrigen BNP-Werten klinisch auffällig waren. Eine sekundär durchgeführte genauere Untersuchung ergab, dass bei diesen drei Patienten die ventrikuläre systolische Pumpfunktion normal war und der Klinik eine andere Ursache zugrunde lag. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass BNP weniger von der klinischen Herzinsuffizienz als vielmehr von der ventrikulären myokardialen Belastung abhängig ist. Diese Ergebnisse unterstützen die Schlussfolgerungen, die sich aus unserer Studie ziehen lassen. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigten sich die natriuretischen Peptide als sensitivere Parameter zur Detektion einer myokardialen Störung als der klinische Score. Im Gesamtkollektiv wie auch in den Subgruppen korrelierten Peptidwerte und

klinische Symptome nicht. Dies war auch dann nicht der Fall, wenn eine schwere myokardiale Belastung vorlag, beispielsweise bei den Patienten mit hypoplastischem Linksherz oder Trikuspidalatresie.

In einer Untersuchung von SUN et al. (2005) wurden 27 Kinder mit univentrikulären und 27 Kinder mit biventrikulären kardialen Defekten eingeschlossen. In beiden Gruppen wurde ANP, BNP, ADH, Aldosteron und cGMP gemessen und verglichen. Die Korrelation zwischen cGMP und ANP ($r = 0.42$) und BNP ($r = 0.44$) war bei den Kindern mit biventrikulärer Anatomie signifikant, nicht jedoch bei den Kindern mit univentrikulären Herzfehlern (ANP $r = 0.19$; BNP $r = 0.13$). Außerdem sahen die Autoren einen signifikanten Anstieg von Plasma-BNP bei den biventrikulären Herzfehlern, jedoch nicht bei den univentrikulären. Einen signifikanten Anstieg von Plasma-Aldosteron jedoch nur bei den Patienten mit univentrikulären Herzfehlern. Die Autoren schlussfolgerten aus diesen widersprüchlichen Ergebnissen auf eine abnormale natriuretische Peptidsekretion und -funktion bei Patienten mit univentrikulären Defekten und eine Abhängigkeit der Menge an sezerniertem BNP von der Ventrikelmasse.

HSU et al. (2007) untersuchten die BNP-Werte von 39 Neonaten mit angeborenem Herzfehler unmittelbar präoperativ und 2, 12 und 24 Stunden nach einem herzchirurgischen Eingriff und korrelierten diese mit dem postoperativen Outcome. Von den untersuchten Patienten erhielten 16 eine NORWOOD-Operation und 23 eine biventrikuläre Korrektur. 24 Stunden postoperativ waren die Werte bei 29 Patienten (81 %) niedriger als präoperativ, bei 7 Patienten (19 %) höher als präoperativ. Ein 24-Stunden-postop/prä-op-BNP Wert größer 1 war signifikant assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz eines Low-cardiac-output-syndrome (100% vs. 34%, $p = 0.002$) und weniger beatmungsfreien Tagen (17 ± 13 Tage vs. 26 ± 3 Tage, $p = 0.002$). Außerdem war es möglich die Ereignisse Tod nach 6 Monaten, ungeplante Herzoperation oder Herztransplantation vorherzusagen (57% vs. 3%, $p = 0.003$). Die 24-Stunden-postop/präop-BNP-Ratio war mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 90 % in der Lage ein schlechtes postoperatives Outcome vorherzusagen ($p = 0.003$). Wir sahen in der vorliegenden Untersuchung im Gesamtkollektiv keinen postoperativen Abfall der Peptidwerte. Anders verhält es sich

in der Gruppe der Patienten, die mit einer NORWOOD-I-Operation behandelt wurden. Hier zeigte sich ein deutlicher Abfall der Peptide (ANP präoperativ zu postoperativ 847 pg/ml versus 236 pg/ml; BNP präoperativ zu postoperativ 1175 pg/ml versus 136.9 pg/ml). Diese Gruppe mit schwersten Herzfehlern scheint also von der Anlage eines Blalock-Taussig-Shunts und der damit verbundenen Entlastung des Myokards profitiert zu haben. Aufgrund der geringen Fallzahl war jedoch keine weitere statistische Auswertung möglich.

Die Analyse der genetischen Expression der natriuretischen Peptide unterstreichen die Erkenntnisse der Blutuntersuchungen. Auch hier fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der mRNA für ANP und BNP. Ebenso fand sich, wie auch in der Blutuntersuchung, kein Zusammenhang zwischen der Expression und dem Grad der klinischen Herzinsuffizienz gemessen mit dem Score nach ROSS et al.

5.5. Einschränkungen der Untersuchung

Bei der Betrachtung der Daten muss berücksichtigt werden, dass es sich um ein gemischtes Patientenkollektiv handelt. Bei allen Patienten lag ein interventionsbedürftiges Vitium cordis vor, die Art der Herzfehler und die klinische Symptomatik waren jedoch sehr unterschiedlich. Viele der Patienten hatten schwerste Herzfehler, teilweise univentrikuläre Herzen und erhielten dementsprechend aufwendige operative Therapiemaßnahmen. Daneben waren aber auch Patienten mit „einfachen“ Septumdefekten vertreten, die klinisch kaum auffällig waren. Die erhobenen Parameter waren in den meisten Fällen nicht normalverteilt, was die Anwendung bestimmter statistischer Tests erschwerte. Dennoch konnten in Rücksprache mit unserer statistischen Abteilung Signifikanz- und Korrelationswerte im Gesamtkollektiv berechnet werden. Bei der Betrachtung einzelner Subgruppen zeigten sich bestimmte Trends zwar ausgeprägter als im Gesamtkollektiv, aufgrund der geringen Fallzahl war diese Tendenz jedoch meist statistisch nicht signifikant. Auf wiederholte Blutentnahmen im postoperativen Verlauf wurde bewusst verzichtet. Die postoperative Blutentnahme wurde zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation durchgeführt. Die Patienten befanden sich also in einem

vergleichbaren klinischen Zustand. Da BNP erst nach Stimulation der mRNA exprimiert und ausgeschüttet wird, kann es als langfristiger Verlaufsparemeter betrachtet werden.

Die echokardiographisch gemessenen Parameter, die in dieser Untersuchung erfasst wurden, beschränkten sich auf den Grad der AV-Klappeninsuffizienz. Weitere Parameter wie die Verkürzungsfraction (FS), Ejektionsfraction (EF), Ausprägung der Myokardhypertrophie oder die Ausprägung des transvalvulären Gradienten wurden nicht miterfasst.

Weitere Untersuchungen sollten folgen, die den längerfristigen postoperativen Verlauf natriuretischer Peptide nach herzchirurgischer Intervention im Kindesalter zum Gegenstand haben. Diese Untersuchungen sollten sich außerdem auf ein möglichst homogenes Patientenkollektiv beschränken, um eindeutige Aussagen treffen zu können.

6. Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft

Die Validierung der kindlichen Herzinsuffizienz ist trotz der Entwicklung altersadaptierter Scoringssysteme ein Problem in der klinischen Praxis. Auch unter Zuhilfenahme apparativ erhobener Parameter lässt sich der Grad der myokardialen Belastung nur unzureichend messen. Die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützen hier die Erkenntnisse anderer Autoren. Die Erhebung klinischer und echokardiographischer Messwerte allein ist nicht geeignet, das tatsächliche Ausmaß der Herzinsuffizienz zu bestimmen. Hier können die natriuretischen Peptide einen wichtigen Beitrag leisten. ANP und BNP zeigen sich als valide und schnell zu erhebende Laborparameter bei der Abschätzung der kindlichen Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse unserer Arbeit unterstreichen die Bedeutung der kardialen Peptide im klinischen Alltag. Sie sind sensitiver bei der Erfassung der myokardialen Belastung, als die körperliche Untersuchung allein. Der parallel gemessene Grad der mRNA-Expression und der signifikante Zusammenhang mit den Plasmapeptidwerten unterstreichen diese Befunde. Mit ANP und BNP stehen dem klinisch tätigen Mediziner wertvolle Parameter zur Verfügung, die in Zusammenschau mit klinischen und apparativen Befunden ein präziseres Bild der kindlichen Herzinsuffizienz ermöglichen. Desweiteren können Verlaufskontrollen der natriuretischen Peptidwerte dazu beitragen, z.B. bei mehrschrittigen oder elektiven operativen Eingriffen, den optimalen Interventionszeitpunkt zu finden. Dies ist insofern von Bedeutung, als der präoperative Zustand des Patienten maßgeblich das postoperative Ergebnis mit beeinflusst. Doch nicht nur bei der Verlaufsbeobachtung herzkranker Kinder sind die natriuretischen Peptide hilfreich. Auch zur schnellen Diagnosefindung und Beurteilung der Myokardfunktion bei akut erkrankten Patienten können die natriuretischen Peptide beitragen. Die signifikant erhöhten Peptidwerte bei den herzkranken Patienten im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe zeigen dies. Ein bettseitig verfügbarer Test für BNP ist für den ambulant tätigen Arzt ein elegantes „Tool“ um schnell zwischen einer pulmonalen und einer kardialen Ursache einer Dyspnoe zu unterscheiden.

Die deutlichen quantitativen Unterschiede der Peptidwerte und des postoperative Verlaufs in den einzelnen Subgruppen unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen an selektionierten Patientenkollektiven. Interessant wären

beispielweise Studien bei Patienten mit univentrikulärem Herz, die in unserer Arbeit einen deutlichen Abfall der Peptidwerte zeigten.

7 Literatur

1. Ahluwalia A, MacAllister RJ, Hobbs AJ (2004) **Vascular actions of natriuretic peptides: cyclic GMP-dependent and independent mechanisms.** Basic Res Cardiol 99:83–9
2. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT (2003) **Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT).** Circulation 107:1278–1283
3. Ationu A, Carter ND (1993) **Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children.** Br J Biomed Sci 50: 533-539
4. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E (2004) **N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction.** Eur J Heart Fail 6:301–308
5. Berger R, Stanek B, Frey B (2001) **B-type natriuretic peptides (BNP and PROBNP) predict longterm survival in patients with advanced heart failure treated with atenolol.** J Heart Lung Transplant 20:251
6. Bold de AJ (1982) **Atrial natriuretic factor of the rat heart studies on isolation and properties.** Proc Soc Exp Biol Med 170:133-138
7. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A (2001) **A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study.** J Am Coll Cardiol 37:386–391
8. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M (2001) **The New York University Pediatric Heart Failure Index: A new method of**

- quantifying chronic heart failure severity in children.** J Pediatr 138:644-8
9. Cowiea MR, Mendez GF (2003) **BNP and Congestive Heart Failure.** Curr Probl Cardiol 44:264
 10. Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H (1986) **Atrial natriuretic peptide in humans: Production and clearance by various tissues.** Hypertension 8:II-11-II-15
 11. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R (2001) **Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting.** J Am Coll Cardiol 37:379–385
 12. Davidson NC, Struthers AD (1994) **Brain natriuretic peptide.** J Hypertens 12:329–36
 13. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J (2003) **N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure.** Heart 89:879–881
 14. Geiger R, Hammerer-Lercher A, Url C, Schweigmann U, Puschendorf B, Sommer R, Stein JI, Mair J (2007) **NT-proBNP concentrations indicate cardiac disease in pediatric patients.** Int J Cardiol doi:10.1016/j.ijcard.2006.11.087
 15. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M (1989) **Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure.** J Am Coll Cardiol 13:1534-1539

16. Hollister AS, Rodeheffer RJ, White FJ (1989) **Clearance of atrial natriuretic factor by lung, liver and kidney in human subjects and the dog.** J Clin Invest 83:623-628
17. Holmström H, Thaulow E, Stokke O, Lindberg H, Hall C (1996) **Serum N-terminal proatrial natriuretic factor in children with congenital heart disease.** Eur Heart J 17: 1737-1746
18. Hoppe UC et al. (2005) **Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.** Z Kardiol 94:488–509.
19. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H (1991) **Expression of Brain Natriuretic Peptide Gene in Human Heart Production in the Ventricle.** Hypertension 17:1152-1156
20. Hsu JH, Keller RL, Chikovani O, Cheng H, Hollander SA, Karl TR, Azakie A, Adatia I, Oishi P, Fineman JR (2007) **B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery.** J Thorac Cardiovasc Surg 134(4): 939 – 945
21. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S (2005) **The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study.** Am J Cardiol 95:948–954
22. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M (2001) **Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during -blocker therapy: A potential of hormone-guided treatment.** Am Heart J 141: 925–32
23. Kisch B (1965) **Further studies about the microbodies in the atria of the heart.** Exp Med Surg 23(1):1-12

24. Koch A, Singer H (2003) **Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children and adolescents.** Heart 89:875–8.
25. Koch A, Zink S, Singer H (2006) **B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease.** Eur Heart J 27: 861–866
26. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC (2004) **Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress.** Pediatr Cardiol 25:341–6
27. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S (2003) **Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease.** Acta Med Okayama 57:191–7
28. Läer S, Mir TS, Behn F, Eiselt M, Scholz H, Venzke A, Meibohm B, Weil J (2002) **Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters.** Am Heart J 143:916–922
29. Law Y, Keller B, Feingold B (2005) **Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease.** Am J Cardiol 95:474–8
30. Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) **Natriuretic Peptides.** N Eng J Med 339(5):321-28
31. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW (2009) **Angeborene Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland und deren Assoziation mit demographischen, genetischen und Peripartalparametern - Ergebnisse der PAN-Studie.** Clin Res Cardiol 98:597

32. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M (1998) **Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular enddiastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction.** Am Heart J 135: 825–32
33. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators (2003) **Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the breathing not properly multinational study.** J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2010–7
34. Malcolm JAO, Liu P, Demers C (2002) **Canadian Cardiovascular Society consensus recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management.** Can J Cardiol 22:23–45
35. Mards AM, Crozier IG, Yandle TG (1993) **Brain natriuretic factor: Regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease.** Br Heart J 69:414-417
36. McCullough PA, Nowak RM, McCord J (2002) **B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study.** Circulation 106: 416–422
37. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJV, Ford I, Morton JJ (2001) **Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population.** Heart 86:21–6

38. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE (1998) **Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction.** Lancet 1998; 351: 9–13
39. Mir TS, Marohn S, Läer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J (2002) **Plasma concentrations of N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure.** Pediatrics 110: 76
40. Mir TS, Laux R, Hellwegge HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, Läer S, Weil J (2003) **Plasma Concentrations of Aminoterminal Pro Atrial Natriuretic Peptide and Aminoterminal Pro Brain Natriuretic Peptide in Healthy Neonates: Marked and Rapid Increase After Birth.** Pediatrics 2003;112;896-899
41. Mullis KB, Faloona FA (1987) **Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase catalyzed chain reaction.** Meth Enzymol 255:335-50
42. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H (1992) **Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors.** J Hypertension 10:1111-1114
43. Norwood WI, Kirklin JK, Sanders SP (1980) **Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery.** Am J Cardiol 45:87–91
44. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, Smith EO, Denfield SW, Towbin JA, Dreyer WJ (2006) **B-Type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction.** Circulation 114:1063-1069
45. Rascher W, Bald M, Kreis J, Tulassay T, Heinrich U, Schärer K. (1987) **Atrial natriuretic peptide in infants and children.** Horm Res. 28(1):58-63.

46. Reithmann C, Reber D, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Pilz G, Welz A, Werdan K (1997) **A post-receptor defect of adenylyl cyclase in severely failing myocardium from children with congenital heart disease.** Eur J Pharmacol 330:79–86
47. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K (1991) **Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care.** Eur Heart J 12:315–321
48. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N (1999) **Neurohumoral prediction of benefit from Carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction.** Circulation 99: 786–92
49. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Mac-Mahon S, Sharpe N, Murphy J (2001) **Plasma Nterminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: Prognostic utility and prediction of benefit from Carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction.** J Am Coll Cardiol 37: 1781–7
50. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG (1998) **Plasma Nterminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction.** Circulation 97: 1921–9
51. Ross RD (1992) **Grading the severity of congestive heart failure in infants.** Pediatr Cardiol 13:72–75
52. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M (1992) **A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*).** J Biol Chem 267(20):13928-32

53. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Müller J, Hausmann H, Zurbrugg HR, Weng Y, Roland Hetzer R (2001) **Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems.** J Am Coll Cardiol 38: 1942–9
54. Soleilhac JM, Lucas E, Beaumont A (1992) **A 94-kDa protein, identified as neutral endopeptidase-24.11, can inactivate atrial natriuretic peptide in the vascular endothelium.** Mol Pharmacol 41:609-614
55. Stevenson LW, Perloff JK (1989) **The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure.** JAMA 261:884–888
56. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) **A new natriuretic peptide in porcine brain.** Nature 332:78–81
57. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990) **C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain.** Biochem Biophys Res Commun 168:863–870
58. Sun L, Dominguez C, Mallavaram N (2005) **Dysfunction of atrial and Btype natriuretic peptides in congenital univentricular defects.** J Thorac Cardiovasc Surg 129:1104–10
59. The Criteria Committee of the New York Heart Association (1964) **Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis.** 6th ed. Boston: Little, Brown and Co; p. 112
60. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ (2002) **Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure.** Am J Med 112:437–445

61. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM (2000) **Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal natriuretic peptide (N-BNP) concentrations.** Lancet 355: 1126–30
62. Westerlind A, Wåhlander H, Lindstedt G (2004) **Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy.** Acta Paediatr 93:340–5
63. Wilkins M, Redondo J, Brown L (1997) **The natriuretic-peptide family.** Lancet 349:1307-1310
64. Yandle TG (1994) **Biochemistry of natriuretic peptides.** J Intern Med 235:561–76
65. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K (1994) **Localization and Mechanism of Secretion of B-Type Natriuretic Peptide in Comparison With Those of A-Type Natriuretic Peptide in Normal Subjects and Patients With Heart Failure.** Circulation 90;195-203
66. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, Itoh H, Shirakami G, Matsuo H (1995) **Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth.** Eur J Endocrinol 133: 207-209

8 Abkürzungsverzeichnis

ANP	atriales natriuretisches Peptid
AoV	Aortenklappenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
AV	atrioventrikulär
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BNP	B-type natriuretic peptide
BT	Blalock-Taussig
CCT	Korrigierte Transposition der großen Gefäße
c-GMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-type natriuretic peptide
DILV	Double inlet left ventricle
DNA	Desoxyribonucleic acid
DNP	Dendroaspis natriuretic peptide
DORV	Double outlet right ventricle
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HOCM	Hypertroph obstruktive Kardiomyopathie
HTX	Herztransplantation
ISTA	Aortenisthmusstenose
KOF	Körperoberfläche
mRNA	messenger ribonucleic acid
NPR-A	natriuretic peptide receptor-A
NPR-B	natriuretic peptide receptor-B
NPR-C	natriuretic peptide receptor-C
NYHA	New York Heart Association
NYU PHFI	New York University Pediatric Heart Failure Index
PA	Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt
PA+VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
PaV	Pulmonalklappenstenose
PCR	Polymerase chain reaction
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus (Botalli)
Suprav. AS	Supravalvuläre Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom)

TAC	Truncus arteriosus communis
TATA	Thymin-Adenin-Thymin-Adenin
TGA	Transposition der großen Gefäße
TOF	Fallot´sche Tetralogie
TrA	Trikuspidalatresie
VAD	ventricular assist device
VSD	Ventrikelseptumdefekt

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Biochemische Struktur der natriuretischen Peptide.....	10
Abb. 2:	Aufbau der Rezeptoren für natriuretische Peptide.....	11
Abb. 3:	Plasmawerte der natriuretischen Peptide in der Patientengruppe.....	23
Abb. 4:	Zusammenhang zwischen Patientenalter und präoperativem Plasma-ANP	24
Abb. 5:	Zusammenhang zwischen Patientenalter und präoperativem Plasma-BNP	24
Abb. 6:	Zusammenhang zwischen präoperativen Plasma-ANP und -BNP-Werten.....	25
Abb. 7:	Zusammenhang zwischen postoperativen Plasma-ANP- und -BNP-Werten.....	26
Abb. 8:	Natriuretische Peptide in der Kontroll- und Patientengruppe.....	27
Abb. 9:	Prä- und postoperative ANP- und BNP-Werte bei Patienten mit Fallot´scher Tetralogie.....	29
Abb. 10:	Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit NORWOOD-I-Operation.....	30
Abb. 11:	Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit GLENN-Anastomose	32
Abb. 12:	Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit FONTAN-Operation.....	33
Abb. 13:	Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit Septumdefekten,..	35
Abb. 14:	Verlauf der Plasmapeptidwerte bei Patienten mit TGA.....	36
Abb. 15:	Zusammenhang zwischen mRNA-ANP und mRNA-BNP.....	39
Abb. 16:	Zusammenhang zwischen mRNA-ANP und TATA-ANP-Verhältnis.....	39
Abb. 17:	Zusammenhang zwischen mRNA-ANP und TATA-BNP-Verhältnis.....	40
Abb. 18:	Zusammenhang zwischen mRNA-BNP und TATA-ANP-Verhältnis.....	40
Abb. 19:	Zusammenhang zwischen TATA-ANP- und TATA-BNP-Verhältnis.....	41
Abb. 20:	Zusammenhang zwischen mRNA-BNP und TATA-BNP-Verhältnis.....	41
Abb. 21:	BNP-Konzentration bei 53 Patienten mit Herzinsuffizienz.....	50
Abb. 22:	NT-pro-BNP bei herzkranken und herzgesunden Kindern.....	51

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Häufigkeit angeborener Herzfehler.....	3
Tab. 2:	NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz.....	6
Tab. 3:	Modifizierter Score nach ROSS.....	7
Tab. 4:	New York University Pediatric Heart Failure Index.....	8
Tab. 5:	Einschätzung der Schwere der Herzinsuffizienz nach klinischer Symptomatik.....	18
Tab. 6:	Einteilung der AV-Klappeninsuffizienz.....	19
Tab. 7:	Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen.....	20
Tab. 8:	Verteilung der Patienten auf die einzelnen Subgruppen.....	21
Tab. 9:	Verteilung der Schwere der AV-Klappeninsuffizienz in den einzelnen Altersgruppen.....	21
Tab. 10:	Daten der Kontrollgruppe.....	22
Tab. 11:	Plasmapeptidwerte bei Patienten mit Fallot´scher Tetralogie.....	28
Tab. 12:	Plasmapeptidwerte bei Patienten mit NORWOOD-I-Operation.....	30
Tab. 13:	Plasmapeptidwerte bei Patienten mit GLENN-Anastomose.....	31
Tab. 14:	Plasmapeptidwerte bei Patienten mit FONTAN-Operation.....	33
Tab. 15:	Plasmapeptidwerte bei Patienten mit Septumdefekten.....	34
Tab. 16:	Plasmapeptidwerte bei Patienten mit TGA.....	36
Tab. 17:	Diagnosen der 25 Patienten mit Myokardproben.....	37
Tab. 18:	mRNA-Expression (Kopien) in 27 Myokardproben.....	38

11 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Netz für die Unterstützung und Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen, danken.

Den Eltern, die der Untersuchung ihrer schwerkranken Kinder und der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben, danke ich ebenfalls.

Mein größter Dank gebührt meinen Betreuern, Frau Dr. S. Zysk und PD Dr. R. Kozlik-Feldmann, die mich wissenschaftlich geführt haben und mir durch ihr unermüdliches Korrekturlesen geholfen haben, diese Untersuchung erfolgreich zu Ende zu bringen.

Des Weiteren danke ich Frau Bianca Hildebrand für die Durchführung der genetischen Analysen.

Danken möchte ich auch den Kollegen der Herzchirurgie, namentlich Frau Prof. S. Däbritz und ihrem Team, für die bereitwillige Mitarbeit an dieser Untersuchung.

Und nicht zuletzt gilt mein Dank den Pflegekräften der kinderkardiologischen Intensivstation im Klinikum Großhadern, die sich immer in besonderer Weise um ihre kleinen Patienten gekümmert und von denen ich so viel gelernt habe.

12 Lebenslauf

Name	Kammerer	
Vornamen	Tobias Alexander	
Geburtsdatum	21.06.1975	
Geburtsort	Mönchengladbach	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Familienstand	ledig	
Kinder	Benedikt Maria Kammerer	
Ausbildung	1982-1986	Grundschule Denzlingen
	1986-1992	Realschule Freiburg, Abschluss Mittlere Reife
	1992-1995	Ernährungswissenschaftliches Gymnasium Freiburg, Abschluss der allgemeinen Hochschulreife
	1996-1997	Zivildienst an der Universitätskinderklinik Freiburg
	1997-2000	Ausbildung zum Kinderkrankenpfleger an der Akademie für Pflegeberufe des Universitätsklinikums Freiburg
	2000-2006	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der LMU München
	März 2002	Ärztliche Vorprüfung
	März 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	März 2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Mai 2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

Publikationen und Vorträge

Kammerer T. **Betreuung von Frühgeborenen.** intensiv 2001; 8: 42-57

Kammerer T, Fuchs A, Mendonca M, Däbritz SH, Kozlik-Feldmann R. **Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als kardiales Unterstützungssystem in der Pädiatrie.** Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2003; 38:514-521

Tagung des Förderprogramms für Forschung und Lehre (FöFoLe) an der Medizinischen Fakultät der LMU München 2005. **Molekulares und serologisches Staging der Herzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern mittels natriuretischer Peptide** (Posterpräsentation)

37.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie im Weimar 2005. **Molekulares und serologisches Staging der Herzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern mittels natriuretischer Peptide** (Freier Vortrag)