

Aus der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Deutsches Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

*Vergleich natriuretischer Peptide bei Kindern mit angeborenen
Herzfehlern im perioperativen Verlauf*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Stückler, geb. Otto

aus Berlin, Deutschland

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. F. Berger
2. Prof. Dr. med. S. Dittrich
3. Prof. Dr. med. H. Eichstädt

Datum der Promotion: 20. November 2009

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	Angeborene Herzfehler	6
1.2	Fragestellung	7
1.3	Natriuretische Peptide	7
1.3.1	Die Familie der natriuretischen Peptide.....	7
1.3.2	Chemische Struktur, Synthese und Sekretion	8
1.3.2.1	Atrial Natriuretic Peptide (ANP)	9
1.3.2.2	Brain Natriuretic Peptide (BNP).....	10
1.3.2.3	C – type Natriuretic Peptide (CNP).....	11
1.3.3	Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen.....	11
1.3.4	Physiologische Wirkmechanismen und Rezeptoren	12
1.3.5	Systemische Effekte.....	13
1.3.5.1	Kardiovaskuläre Effekte.....	13
1.3.5.2	Renale Effekte.....	14
1.3.5.3	Effekte auf das zentrale Nervensystem	14
1.3.6	Bedeutung der natriuretischen Peptide im klinischen Alltag.....	15
1.4	Natriuretische Peptide im Kindesalter	16
1.4.1	Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide im Kindesalter	17
1.4.2	Herzinsuffizienz im Kindesalter.....	18
2	METHODE	19
2.1	Patienten und Patientendokumentation	19
2.2	Natriuretische Peptide – Probengewinnung und Bestimmung	20
2.3	Laborchemische und hämodynamische Messungen	21
2.4	Der chirurgische Eingriff und das postoperative Intervall	22
2.5	Kreislaufwirksame Medikation	22
2.6	Statistik	23

Inhaltsverzeichnis

3	ERGEBNISSE	24
3.1	Patientendaten	24
3.2	Natriuretische Peptide: perioperativer Verlauf	25
3.2.1	Nt-proBNP	25
3.2.2	BNP	27
3.2.3	mpANP.....	28
3.2.4	Korrelationsanalyse der natriuretischen Peptide.....	32
3.3	Nt-proBNP und der chirurgische Eingriff	35
3.4	Nt-proBNP und der postoperative Katecholaminbedarf.....	36
3.5	Nt-proBNP und der postoperative Verlauf.....	39
4	DISKUSSION	41
4.1	Präoperative Konzentrationen der natriuretischen Peptide	41
4.2	Postoperative Konzentrationen der natriuretischen Peptide	43
4.3	Operativer Eingriff	45
4.4	Katecholamine	47
4.5	Postoperativer Verlauf.....	48
4.6	Schlußfolgerung	49
4.7	Limitierende Faktoren	50
5	ZUSAMMENFASSUNG	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	55
7	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	62
7.1	Abbildungen.....	62
7.2	Tabellen.....	62
8	DANKSAGUNG	64

Inhaltsverzeichnis

9	LEBENS LAUF	65
10	ERKLÄRUNG.....	66

1 Einleitung

1.1 Angeborene Herzfehler

Die Inzidenz angeborener Herzfehler unter den Lebendgeborenen beträgt großen Statistiken zufolge ca. 0,2 – 1,1 % (1-4). Ausgehend von einer Häufigkeit von 8 angeborenen Herzfehlern auf 1000 Neugeborene werden in Deutschland jährlich rund 6000 Kinder mit einer kardialen Fehlbildung geboren, die sowohl das Herz als auch die großen Gefäße betreffen kann. Dabei reicht die Variabilität von sehr einfachen Herzfehlern, die das Herzkreislaufsystem wenig beeinträchtigen, bis zu schweren kardialen Fehlbildungen, die unbehandelt in den ersten Lebensstunden zum Tode führen. Dank moderner Diagnostik werden die meisten Herzfehler bereits pränatal oder im ersten Lebensjahr festgestellt und die große Mehrheit der betroffenen Kinder erreicht heute das Erwachsenenalter (5, 6). Angeborene Herzfehler sind neben kindlichen Myokarditiden und Kardiomyopathien die häufigste Ursache für eine progrediente Herzinsuffizienz im Kindesalter. Das frühzeitige und einfache Erkennen einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion, bevor sie symptomatisch wird, wäre wünschenswert. Für Kinder mit angeborenen Herzfehlern hat sich bisher noch kein einfacher laborchemisch spezifischer Marker bezüglich der Diagnose, Klassifikation, Prognose, Überwachung und Therapieplanung etabliert (7).

Laborparameter, die als biochemische Marker der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen haben, sind die natriuretischen Peptide, für die es im Kindesalter bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern – insbesondere im perioperativen Verlauf – kaum standardisierte Werte gibt.

In der Erwachsenenkardiologie spielen die natriuretischen Peptide in der Diagnostik, Prognosestellung und Therapieplanung eine zunehmend größere Rolle (8, 9). Verschiedene Untersuchungen in der pädiatrischen Kardiologie deuten einen ähnlichen Nutzen für diese Patientengruppe an. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl eine Druck- als auch eine Volumenbelastung auf Grund eines angeborenen Herzfehlers zu einer ausgeprägten Erhöhung der Plasmakonzentration führen kann (10-15). Die Daten für Kinder sind allerdings noch sehr limitiert (16).

Auch ein Nutzen hinsichtlich der Risikostratifizierung, der Referenzwerte als Grenze für die Entscheidung einer medikamentösen oder chirurgischen Intervention und die mögliche Erfolgskontrolle in der Therapie der kindlichen Herzinsuffizienz, sind noch zu verifizieren (10, 17).

1.2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wertigkeit verschiedener natriuretischer Peptide (Nt-proBNP, BNP und midregion proANP) im Kindesalter bezüglich der Diagnose und Prognose angeborener Herzfehler im perioperativen Verlauf zu überprüfen. Dabei sollten Alter, Geschlecht und die Unterschiedlichkeit der verschiedenen Herzfehler berücksichtigt werden.

1. Spiegeln die natriuretischen Peptide bei Kindern mit angeborenem Herzfehler das Ausmaß der perioperativen Herzinsuffizienz wieder?
2. Wie unterscheiden sich die verschiedenen natriuretischen Peptide Nt-proBNP, BNP und midregion proANP (mpANP) diesbezüglich?
3. Kann anhand perioperativer Verlaufskontrollen der natriuretischen Peptide das Therapiemanagement optimiert werden?

1.3 Natriuretische Peptide

1.3.1 Die Familie der natriuretischen Peptide

Bereits im Jahre 1956 entdeckten Kisch et al. elektronenmikroskopisch granuläre Strukturen im linken Vorhof, die denen endokriner Drüsen ähnelten (18).

1981 injizierten de Bold et al. Ratten intravenös den Überstand eines Homogenates aus atrialem Myokard, das eine massiv gesteigerte Diurese und Natriumausscheidung zur Folge hatte (19). Verantwortlich für diese Reaktionen war das atriale natriuretische Peptid („atrial natriuretic peptide“, ANP), ein Peptidhormon, dessen genaue Struktur 1984 von Kangawa und Matsuo identifiziert werden konnte (20). Vier Jahre später gelang es Sudoh et al. ein weiteres Peptid mit natriuretischen und diuretischen Eigenschaften, ähnlich denen des ANP, aus dem Gehirn von Schweinen zu isolieren,

Einleitung

das „brain natriuretic peptide“ (BNP). Jedoch stellte sich später heraus, dass der primäre Syntheseort das Ventrikelyokard ist (21, 22). Im gleichen Jahr wurde Urodilatin aus humanem Urin isoliert, analysiert und als weiteres Mitglied der Peptidfamilie identifiziert (23). Als ein weiteres Peptidhormon wurde 1990 das C – type natriuretic peptide (CNP) beschrieben (24). D – type natriuretic peptide (DNP) ist das jüngste der natriuretischen Peptide. Es konnte aus dem Gift der grünen Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) isoliert werden und hat strukturelle Ähnlichkeiten mit ANP, BNP und CNP (25, 26).

1.3.2 Chemische Struktur, Synthese und Sekretion

Allen fünf natriuretischen Peptiden ist die charakteristische Ringstruktur, bestehend aus 17 Aminosäuren und einer intramolekularen Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten, gemeinsam (siehe Abbildung 1 nach Hall et al. 2004) (27, 28). Die terminalen Amino- und Carboxylkettenlängen variieren dabei zwischen den verschiedenen Peptiden, was zu Polypeptiden mit 28 Aminosäuren (ANP), mit 32 Aminosäuren (Urodilatin und BNP), mit 53 Aminosäuren (CNP – 53) bzw. 22 Aminosäuren (CNP – 22) und mit 38 Aminosäuren (DNP) führt (23, 29, 30).

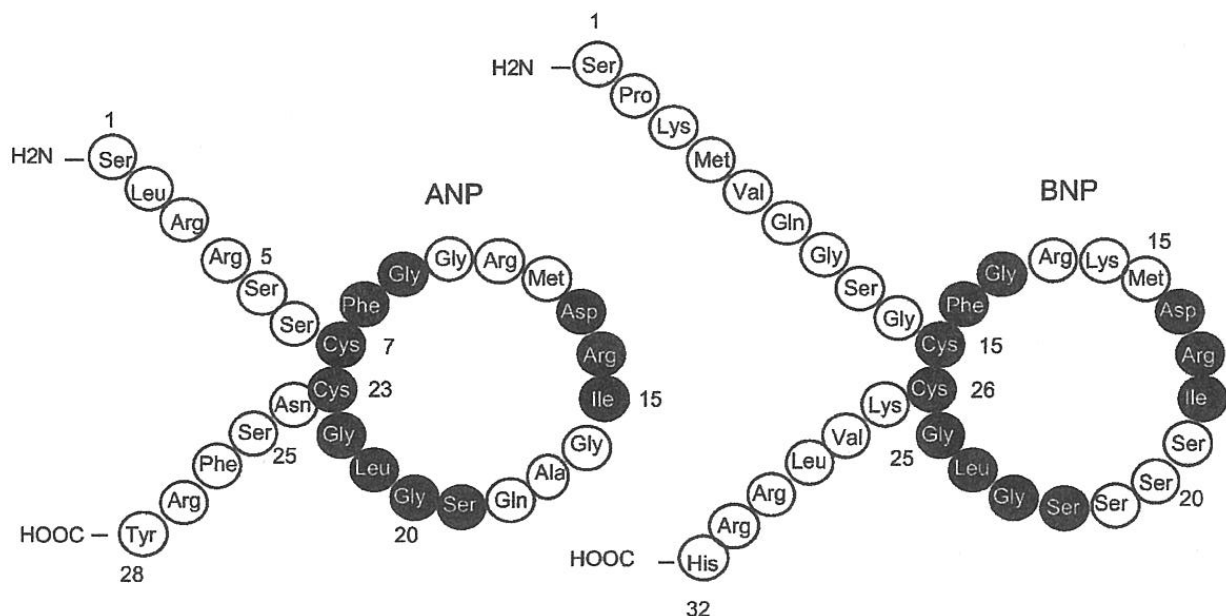


Abbildung 1: Ringstruktur. Nach: Hall et al. 2004 (28).

1.3.2.1 Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

ANP wird vornehmlich im rechten Vorhof gebildet. Geringere Konzentrationen lassen sich auch in den Ventrikeln, sowie in Niere, Lunge und Gehirn nachweisen (31). Die Vorstufe, das Prohormon (Pro-ANP), wird in atrialen Granula gespeichert und auf atriale und bei zunehmendem Schweregrad auch ventrikuläre Dehnungsreize in das aminoternale Fragment Nt-proANP (98 Aminosäuren) und das biologisch aktive ANP (28 Aminosäuren) gespalten und ins Plasma sezerniert (29). Die Gentranskription läuft relativ langsam, so dass der relative Anstieg bei Herzinsuffizienz nur gering ist. Von derselben Vorstufe wie das kardiale ANP stammt Urodilatin ab (23). Seine Synthese und Sekretion findet in distalen Tubuluszellen der Niere statt, wo es an der lokalen Regulation der Natrium- und Wasserreabsorption beteiligt ist (32).

Die Halbwertszeit von ANP, dem biologisch aktiven Hormon, beträgt eine bis fünf Minuten. Im Vergleich dazu ist sie bei Nt-proANP 8 bis 10 – fach verlängert, was zu einer höheren Plasmakonzentration der inaktiven Form führt (31). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Nt-proANP im Gegensatz zu ANP eine höhere Stabilität besitzt (33). Wegen seiner längeren Halbwertszeit und Stabilität im Vergleich zum reifen Hormon ist Nt-proANP und speziell sein mittregionales Peptidsegment (mpANP) als Parameter für Routineuntersuchungen möglicherweise besser geeignet (34, 35). Desweiteren wird das mittregionale Peptidsegment in der gleichen equimolaren Konzentration wie das reife Hormon produziert und spiegelt so die Produktion von ANP wieder (35). Es liegen von diesem neuen Marker jedoch erst sehr wenige Studien bei Erwachsenen vor. Bei Kindern ist mpANP bisher nicht untersucht. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf den mittleren Anteil des biologisch inaktiven Nt-proANP, dem midregion proANP (mpANP; Aminosäuren 53 – 90).

Zum Vergleich der natriuretischen Peptide dient Tabelle 1.

	ANP		BNP	
	ANP	mpANP	BNP	Nt-proBNP
Aminosäuren	28	38	32	76
Hormonaktivität	aktives Hormon	biologisch inaktiv	aktives Hormon	biologisch inaktiv
Halbwertszeit	1 – 5 min	Stunden	20 min	60 – 120 min
Stabilität	+	+++	+	+++
Lokalisation	atrial		atrial + ventrikulär	

Einleitung

	ANP	BNP
Atrialer Pool	+++	(+)
Basale kardiale Sekretion	++	(+)
Gentranskription	langsam	Schnell
Relativer Anstieg bei Herzinsuffizienz	+	+++
Freisetzung durch	Volumenbelastung	Druck- und Volumenbelastung

Tabelle 1: Charakteristika der natriuretischen Peptide ANP und BNP.

1.3.2.2 Brain Natriuretic Peptide (BNP)

BNP wird in erster Linie im linksventrikulären Myokard und in kleineren Mengen in Gehirn, Niere und Lungen synthetisiert (29). Wieder wird ein Prohormon, das Pro-BNP, in ein biologisch inaktives Fragment, das aminoterminal – Nt-proBNP (76 Aminosäuren), und ein biologisch aktives Fragment, das BNP (32 Aminosäuren), gespalten (siehe Abbildung 2 nach Hall et al. 2004) (28). Dies geschieht bei vermehrter ventrikulärer Druck – und/oder Volumenbelastung (28, 31, 36).

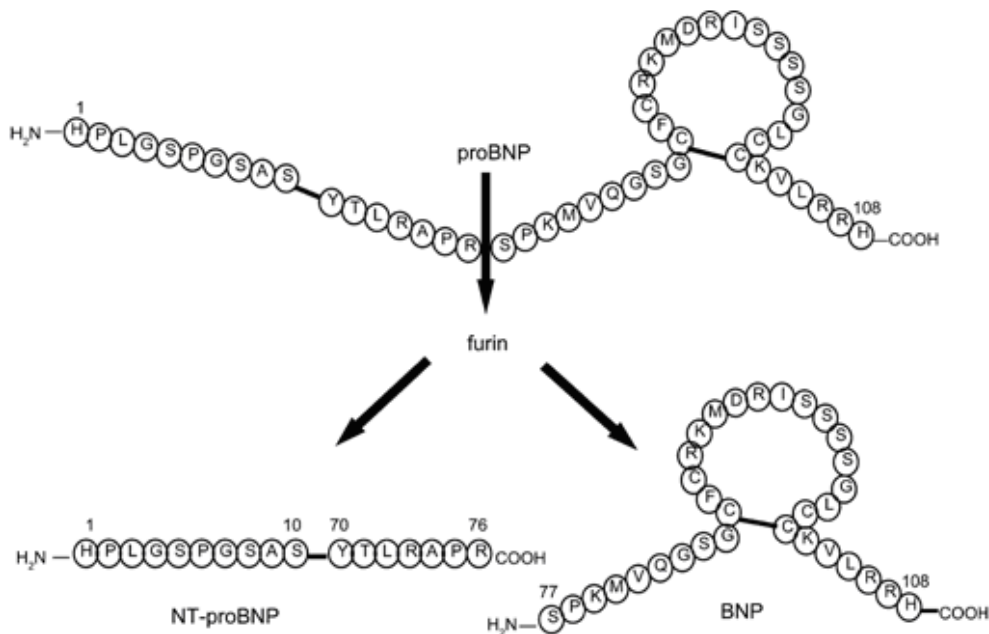


Abbildung 2: Spaltung von Pro-BNP. Nach: Hall et al. 2004 (28).

BNP wird in Abhängigkeit seiner Genexpression synthetisiert und nur in geringen Konzentrationen in Granula gespeichert. Tierstudien demonstrierten für BNP bei akuter Belastung eine schnellere Gentranskription und ventrikuläre Sekretion bei geringerer basaler Stimulation als für ANP, was zu einem deutlichen Anstieg von BNP bei herzinsuffizienten Patienten führt (28, 37, 38).

Schließlich zirkulieren alle drei Formen im Plasma (30). Die Halbwertszeit von Nt-proBNP beträgt 60 bis 120 Minuten, was erklärt, dass die Plasmakonzentrationen etwa sechsmal so hoch wie die von BNP sind, dessen Halbwertszeit 15 bis 20 Minuten beträgt, obwohl beide Moleküle in equimolaren Proportionen freigesetzt werden (37, 39). Während BNP durch eine Kombination von Rezeptoren, neutralen Endopeptidasen, proteolytischen Enzymen und der renalen Clearance abgebaut wird, ist der Abbau von Nt-proBNP, das nicht an Rezeptoren bindet, um metabolisiert zu werden, von der Clearancefunktion der Niere abhängig (40). Desweiteren weist Nt-proBNP im Vergleich zu BNP eine hohe Stabilität auf, die sich sowohl im zirkulierenden Blut als auch in den entnommenen Blutproben nachweisen lässt (39, 41, 42). Siehe dazu auch Tabelle 1.

1.3.2.3 C – type Natriuretic Peptide (CNP)

Wie Urodilatin ist auch CNP nicht kardialen Ursprunges und wird hauptsächlich im zentralen Nervensystem, der Niere und im Gefäßendothel expremiert (24, 29). Seine Freisetzung wird durch eine erhöhte Wandspannung und durch Interaktionen mit ANP und BNP getriggert (24). Die CNP – Plasmakonzentration ist sehr gering (29).

1.3.3 Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen

Auf die Plasmakonzentrationen der Peptidhormone wirken unabhängig vom Gesundheitszustand verschiedene Einflüsse wie Alter und Geschlecht (43, 44). Mit zunehmendem Alter steigen auch die natriuretischen Peptide, zum Beispiel ist Nt-proBNP mit einem fast 2 – fachen Zuwachs in jeder ansteigenden Lebensdekade assoziiert (45). Ursächlich dafür werden altersbedingte Veränderungen wie die Zunahme der kardialen Muskelmasse, Variationen in der Genexpression und die mögliche Reduktion der renalen Clearance der natriuretischen Peptide diskutiert (45).

Unabhängig vom Alter weisen Frauen höhere Plasmakonzentrationen von ANP, BNP und Nt-proBNP auf (43, 45, 46). Im Tierexperiment sahen Hong et al. einen stimulierenden Effekt der weiblichen Sexualhormone auf die natriuretische Genexpression als mögliche Ursache für diesen Unterschied (47).

Schließlich ist in der Interpretation der Peptidkonzentrationen auf die angewandte Messmethode zu achten, da die verschiedenen Assays nur mangelnd standardisiert sind und so verschiedene Grenzwerte berücksichtigt werden müssen (44).

1.3.4 Physiologische Wirkmechanismen und Rezeptoren

Natriuretische Peptide werden als Reaktion auf eine erhöhte Wandspannung zum Beispiel infolge einer erhöhten Druck- und/oder Volumenbelastung am Herzen sezerniert und lösen verschiedene physiologische Wirkungen im menschlichen Organismus aus: Im einzelnen handelt es sich um eine Vasodilatation mit dem damit verbundenen hypotensiven Effekt, eine Hemmung der Natriumrückresorption, die Forcierung der glomerulären Filtrationsrate und damit einen Anstieg der Diurese. Darüber hinaus kommt es zu einer Inhibition des sympathischen Nervensystems und des Renin – Angiotensin – Aldosteron – Systems (RAAS) sowie eine inhibitorische Wirkung auf die Plättchenaktivierung, Fibroblastenproliferation und die glatte Gefäßmuskulatur (17, 28, 31, 36, 37, 48). Siehe dazu auch Abbildung 3 nach de Denus et al. 2004 (37).

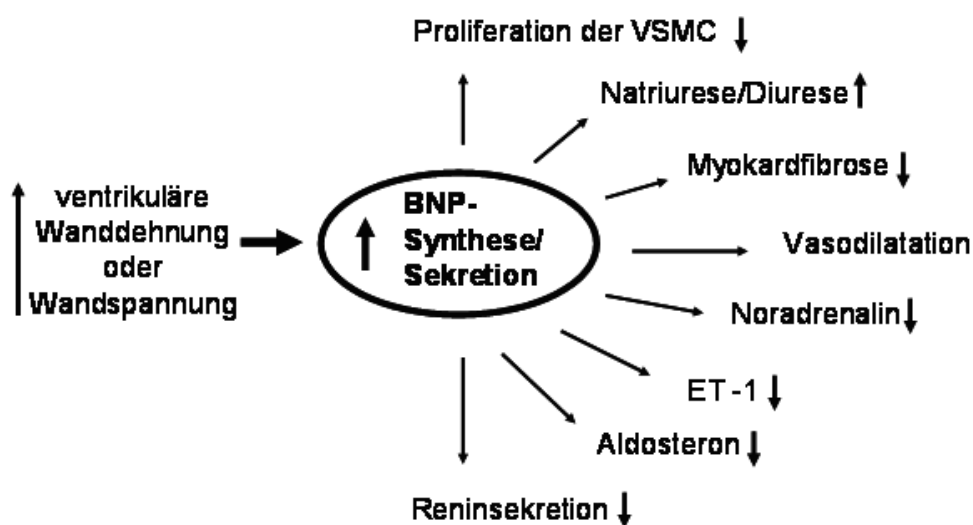


Abbildung 3: BNP: Physiologie bei kongestiver Herzinsuffizienz. Nach: de Denus et al. 2004 (37).

VSMC, vaskuläre, glatte Muskelzellen; ET – 1, Endothelin - 1.

Einleitung

Die Peptidhormone üben eine Reihe ihrer biologischen Einflüsse durch die Interaktion mit drei hoch affinen Rezeptoren (A, B und C) an der Oberfläche von Zielzellen aus (29). Die Rezeptoren sind in einer Vielzahl im vaskulären Endothelium, Myokard, Zentralnervensystem, Nebennierenrinde und der Niere verteilt. Durch die Ligandenbindung wird die membrangebundene Guanylatcyclase aktiviert und führt in den Zielgeweben zu erhöhten intrazellulären cGMP – Spiegel (Guanosin 3',5'-monophosphat) (17, 48-50). Dieser Anstieg bewirkt in den Arterien und Venen eine Relaxation der Muskelzellen und ist so für den vasodilatativen Effekt der natriuretischen Peptide verantwortlich (48).

Die Metabolisierung der natriuretischen Peptide geschieht über zwei verschiedene Wege: Zum einen durch Endozytose über Bindung an den natriuretischen Clearancerezeptor NPC-R (natriuretic peptide clearance receptor) und zum anderen durch enzymatischen Abbau mittels der neutralen Endopeptidase 24.11 (NEP) (28). Die Gruppe der NPC-R macht die Mehrheit der natriuretischen Rezeptoren aus und ist im Körper in verschiedenen Geweben einschließlich vaskulärem Endothelium, glatter Muskulatur, Herz, Nebenniere und Nieren zu finden (30). NEP 24.11 ist im ganzen Körper verteilt aber besonders im Bürstensaumepithel des proximalen Tubulus der Nieren lokalisiert (30). Unter physiologischen Plasmakonzentrationen sind beide Eliminationswege gleichermaßen am Abbau der Peptide beteiligt (30). Allerdings ist die Bindungsaffinität zum NPR-C in der Reihenfolge von ANP zu CNP und zu BNP abnehmend und erklärt so teilweise die längere Plasmahalbwertszeit von BNP mit etwa 20 Minuten im Vergleich zu ANP mit 1 bis 5 Minuten (31, 39, 51, 52).

1.3.5 Systemische Effekte

1.3.5.1 Kardiovaskuläre Effekte

Durch den Anstieg der Kapillarpermeabilität wird intravaskuläres Flüssigkeitsvolumen in den Interstitialraum verlagert und so das Plasmavolumen reduziert, was zu einem Absinken des Herzzeitvolumens führt. Die zusätzliche Hemmung des Renin – Angiotensin – Aldosteron – Systems (RAAS) bewirkt über die gesteigerte Natriuresis eine Verminderung der Vor- und Nachlast des Herzens, worauf ein Absinken des

Einleitung

Blutdruckes folgt. Sowohl ANP als auch BNP werden wichtige Effekte durch die Hemmung des peripheren und sympathischen Nervensystems zugeschrieben. Über das autonome und zentrale Nervensystem unterdrücken sie die Freisetzung von Katecholaminen. Die dadurch bedingte Dämpfung der Barorezeptoren bewirkt einen verminderten sympathischen Tonus in den peripheren Gefäßen. Zusätzlich setzt ANP die Reizschwelle der vagalen Afferenzen herab und unterdrückt auf diese Weise die Reflextachykardie und Vasokonstriktion, die mit der Reduktion der Nachlast einhergehen. So wird anhaltend eine Senkung des mittleren arteriellen Druckes gewahrt. Schließlich wird den Peptiden eine antifibrotische Funktion zugeschrieben. Sie hemmen das Wachstum der glatten Muskel- und Endothelzellen und regulieren auf diese Weise bei Erkrankungen wie Atherosklerose, Hypertension und postangioplastischen Restenosen das kardiale Remodeling vor Ort (29-31, 52).

1.3.5.2 Renale Effekte

An der Niere äußern sich die Effekte der natriuretischen Peptide in einer Stimulation der Natriuresis und Diuresis, primär an den Glomeruli und den Sammelrohren. Am Glomerulum bewirken sie eine Dilatation der afferenten und eine Vasokonstriktion der efferenten Arteriolen. Daraus folgt ein Druckanstieg in den glomerulären Kapillaren mit einer gesteigerten glomerulären Filtrationsrate (29). In den Sammelrohren wird die Natriumrückresorption vermindert, welche den Effekt der vermehrten Natriuresis hervorruft. Daneben hemmen sie die Freisetzung von Renin, Angiotensin II und Aldosteron und sind so an der indirekten Vasodilatation beteiligt. Dadurch wird insgesamt das Blutvolumen reduziert und der Blutdruck gesenkt (29, 30, 52).

1.3.5.3 Effekte auf das zentrale Nervensystem

ANP, BNP und besonders CNP werden auch im Gehirn produziert, überschreiten aber nicht die Blut – Hirn – Schranke, sondern binden direkt vor Ort an die jeweiligen Rezeptorsubtypen. Während der C – Rezeptor im gesamten zentralen Nervensystem verteilt ist, überwiegt der A – Rezeptor in Regionen, die an den dritten Ventrikel angrenzen und vermittelt die hemmende Wirkungen von ANP auf Durst und Appetit auf Salz. Der B – Rezeptor ist vermehrt im Hypothalamus und anderen rostralen

Hirnregionen expremiert, wo die Peptide die Sekretion von Vasopressin inhibieren und einen Effekt auf den sympathischen Tonus ausüben (29).

Die Aktivierung der natriuretischen Peptide im zentralen Nervensystem führt dadurch zu einer Verstärkung der Effekte der Peptide in der Peripherie. So ergänzt die zentrale Hemmung von Durst und Appetit auf Salz die renalen diuretischen Effekte der Peptide. Die Auswirkung auf die Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes setzt eine Koordination zwischen zentralen und peripheren Wirkungen voraus (29).

1.3.6 Bedeutung der natriuretischen Peptide im klinischen Alltag

Untersuchungen in der Vergangenheit demonstrierten, dass BNP und Nt-proBNP bei linksventrikulärer Dysfunktion und bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht sind und eine enge Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen und der Schwere der Erkrankung gemäß der New York Heart Association – Klassifikation (NYHA) besteht (8, 39). Darüber hinaus konnten auch bei symptomarmen Patienten mit einer milden linksventrikulären Dysfunktion eine Erhöhung der natriuretischen Peptide nachgewiesen werden (39, 53). Erhöhte Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide weisen auf die Aktivierung des neuroendokrinen Hormonsystems hin, das einen pathophysiologischen Mechanismus in der Progression der Herzinsuffizienz darstellt (53). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass im klinischen Alltag eine Differenzierung der akuten Herzinsuffizienz von einer Dyspnoe nicht kardialer Ursache anhand der Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide möglich ist (8, 54, 55). Auch in der längerfristigen Überwachung reflektieren die natriuretischen Peptide hämodynamische Veränderungen, liefern bei wiederholter Kontrolle Informationen über den Verlauf der Krankheit und ermöglichen so auch eine Therapiekontrolle. So erweist sich die Analyse der Peptidhormone heute als ein schneller, kostengünstiger und nicht invasiver Weg in der Diagnostik, Prognose, Risikostratifizierung und Therapiekontrolle der Herzinsuffizienz bei älteren Menschen (52, 56-58).

Auch bei Patienten mit primärer und sekundärer pulmonaler Hypertension (PHT) ist der ANP – und BNP – Anstieg ein Zeichen der akuten bzw. chronischen rechtsventrikulären Belastung (17, 59, 60). In der langfristigen Überwachung dieser Patienten reflektieren BNP – Werte hämodynamische Veränderungen, liefern bei wiederholter Kontrolle Informationen über den Verlauf der Krankheit und ermöglichen eine Therapiekontrolle

(59). Außerdem können sie eine prognostische Aussage über das Mortalitätsrisiko treffen (60).

Nach einem akuten Myokardinfarkt kommt es zu einem Anstieg der natriuretischen Peptide in Relation zur Größe des Infarktgeschehens (53). Darüber hinaus ist anhand der natriuretischen Peptide eine prognostische Aussage hinsichtlich der Morbidität und Mortalität nach einem akuten ischämischen Ereignis möglich (39).

Auch bei Erkrankungen der Herzklappen, die durch Insuffizienz oder Stenose zu einer gesteigerten Volumen- oder Druckbelastung des Herzens führen, scheinen die natriuretischen Peptide ein wertvoller Verlaufsparemeter und eine Entscheidungshilfe für den optimalen Zeitpunkt einer Korrekturoperation im Erwachsenenalter zu sein (39, 61). Anhand der valvulären Aortenstenose konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Erhöhung der natriuretischen Peptiden und der Schwere des Defektes, dem funktionellen Status und dem Fortschreiten der Erkrankung gezeigt werden. Nach erfolgreichem Klappenersatz kam es dann auch zu einem Abfall der Plasmakonzentrationen (39, 61).

Aufgrund der renalen Clearance der natriuretischen Peptide wirkt sich bereits eine milde bis moderate renale Dysfunktion in einer Erhöhung der Plasmakonzentration von BNP und Nt-proBNP aus (62). Ist die Niereninsuffizienz von einer (schweren) linksventrikulären Dysfunktion begleitet, steigt die Konzentration der natriuretischen Peptide weiter an, wobei der Effekt bei Nt-proBNP etwas stärker ausgeprägt ist. Eine Berücksichtigung der Nierenfunktion bei der medizinischen Beurteilung der Erhöhung der natriuretischen Peptide ist daher unumgänglich (62).

1.4 Natriuretische Peptide im Kindesalter

In den letzten Jahren haben die Untersuchungen an natriuretischen Peptiden im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter stetig zugenommen. Allerdings ist die Aussagekraft pädiatrischer Studien häufig limitiert, da sie sich auf kleine Patientenkollektive beziehen, die Patienten starke Altersunterschiede aufweisen, die angewandten Untersuchungsmethoden (Assays) nicht standardisiert und die anatomischen und hämodynamischen Erkrankungen breit gefächert sind (7, 16, 63).

1.4.1 Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide im Kindesalter

Im Neugeborenen- und Säuglingsalter sind Plasmakonzentrationen der NP stark altersabhängig. Für eine korrekte Beurteilung sind daher altersspezifische Referenzwerte erforderlich. In den ersten Tagen nach der Geburt sind die Konzentrationen sowohl von Nt-proANP und BNP als auch von dem biologisch inaktiven Nt-proBNP deutlich erhöht und sinken dann in der ersten Lebenswoche wieder ab (16, 64-67). Diese Erhöhung ist durch die physiologischen Prozesse der postnatalen Adaptationphase verursacht. Mit den ersten Atemzügen des Neugeborenen steigt unter anderem die Lungendurchblutung an. Durch die perinatalen Kreislaufumstellungen nehmen Füllung und Druck im linken Herzen zu, was stimulierend auf die Synthese und Sekretion von ANP und BNP im rechten und linken Vorhof und Ventrikel wirkt und so einen Anstieg postnatal erklärt (64, 66, 68). Möglicherweise haben ANP und BNP so einen Anteil an dem physiologischen Flüssigkeitsverlust, der in der 1. Lebenswoche auftritt (13). Abbildung 4 nach Rauh et al. demonstriert am Beispiel von Nt-proBNP den postnatalen Verlauf der natriuretischen Peptide (67).

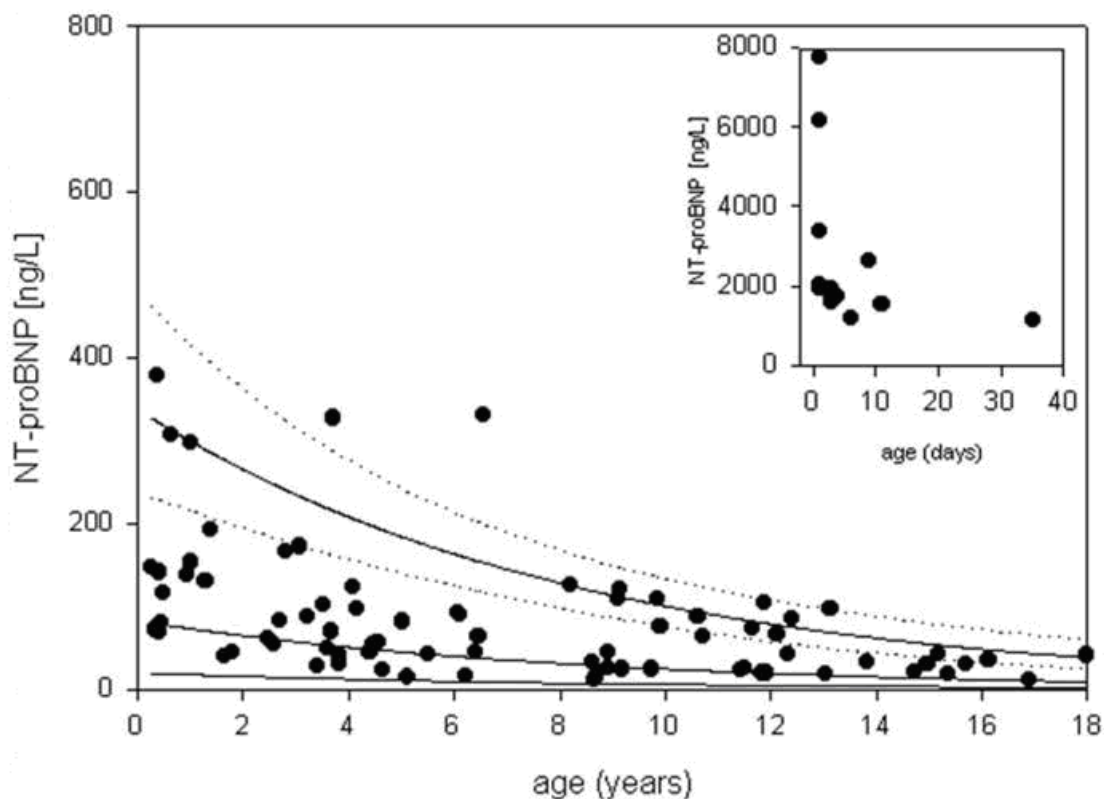


Abbildung 4: Nt-proBNP : Verlauf postnatal und im Kindesalter. Nach: Rauh et al. 2003 (67).

Nach der Schwankung in der Neonatalperiode fallen die Plasmakonzentrationen im Kindesalter langsam ab und erreichen bis zur Adoleszenz eine stabile und konstante Phase, in der die Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide niedriger als bei Erwachsenen sind (68). Allerdings sind geschlechtsabhängige Unterschiede in der 2. Lebensdekade aufgefallen. Dabei korrelieren die BNP-Werte bei Mädchen mit den Pubertätsstadien nach Tanner, was auf steigende Östrogenkonzentrationen in der Pubertät zurückzuführen sein könnte (68).

1.4.2 Herzinsuffizienz im Kindesalter

Kinder, die an einer Herzinsuffizienz, bedingt durch einen angeborenen Herzfehler oder auch durch eine Kardiomyopathie, leiden, haben höhere Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide als gesunde Kinder. Verschiedene Arbeiten konnten dabei eine Korrelation von ANP, BNP und Nt-proBNP sowohl mit den klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz als auch mit hämodynamischen Parametern zeigen (10, 16). Die reine Druck- oder Volumenbelastung eines Herzfehlers kann noch mit normalen Konzentrationen einhergehen und erst bei Auftreten einer systolischen oder diastolischen ventrikulären Funktionseinschränkung, ist ein signifikanter Anstieg zu vermerken, der dann mit der Schwere der Herzinsuffizienz assoziiert ist (10, 14, 15). Price et al. demonstrierten auch für die chronisch linksventrikuläre systolische Dysfunktion erhöhte BNP – Werte, die folglich eine Prognose für kardiale Mortalität und Morbidität darstellen könnten (69). Bei Kindern, die in der Vergangenheit an einer Myokarditis oder Kardiomyopathie litten, stellten Nasser et al. Nt-proBNP als guten Marker einer persistierenden linksventrikulären Dysfunktion heraus (63).

2 Methode

2.1 Patienten und Patientendokumentation

In einer prospektiven Studie wurden in einem Zeitraum von Dezember 2004 bis Dezember 2005 bei 86 Patienten (48 männlich, 38 weiblich) im Alter von drei Tagen bis 17,6 Jahren (Mittelwert 3,7 Jahre), die sich der Operation eines angeborenen Herzfehlers im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) unterzogen, serielle Messungen verschiedener natriuretischer Peptide vorgenommen. Die zuständige Ethikkommission befürwortete die Studie.

Entsprechend der von Jenkins et al. „Consensus- based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease“ erarbeiteten Risikoscores (RACHS – Score) wurden die Kinder anhand der Hauptdiagnosen und der unterschiedlichen Operationsverfahren in verschiedene Mortalitätsrisikogruppen zusammengefasst (70). Da für eine 4. und 6. Gruppe nur wenige Patienten zur Verfügung standen, teilten wir diese der 3. Gruppe (RACHS 3-6) zu. So entstanden drei Risikokategorien mit ansteigendem perioperativem Letalitätsrisiko (siehe Tabelle 2).

RACHS 1		RACHS 2		RACHS 3 – 6	
Operation	n	Operation	n	Operation	n
ASD/ SVD +/- PAPVD	10	TAPVD > 30d/ Lungenvenenpatcherweiterung	3	Switch +/- ASD +/- VSD +/- PDA	6
ISTA > 30d	2	ISTA < 30d	1	ISTA +/- VSD +/- LVOTO	4
		PKE	8	Ross	5
		TOF	9	cAVSD-Korrektur	2
		Glenn-Operation	5	AV-Rekonstruktion/ AVE	6
		VSD +/- ASD +/- PDA	10	Direkte Reimplantation der linken Koronararterie	1
		Aneurysma-Resektion	1	TCPC	6
		LVOTO/ supralvalv. AS-Res.	4	Norwood 1/ AP-Shunt	3
Summe:	12	Summe:	41	Summe:	33

Tabelle 2: Risikokategorien: RACHS 1 – 3-6.

Abkürzungen: RACHS, Risikokategorie; n, Anzahl; d, Lebensstage; Kat., Kategorie; ASD, Vorhofseptumdefekt; SVD, Sinus-venosus-Defekt; PAPVD, partielle Lungenvenenfehleimündung; ISTA, Aortenisthmusstenose; TAPVD, komplette Lungenvenenfehleimündung; PKE, Pulmonalklappenersatz; TOF, Fallot-Tetralogie; VSD, Ventrikelseptumdefekt; PDA, persistierender Ductus arteriosus; LVOTO, linksventrikuläre Ausflusstrakt-Obstruktion; supralvalv. AS-Res., supralvalvuläre Aortenstenosen-Resektion; Switch, arterielle Switch-Operation; Ross, Ross-Operation; cAVSD, kompletter atriovenöser

Methode

Septumdefekt; AV-Rekonstruktion, Artrioventrikularklappen-Rekonstruktion; AVE, Artrioventrikularklappen-Ersatz; TCPC, totale cavopulmonale Anastomose; Norwood 1, Norwood Stage 1-Operation; AP-Shunt, aortopulmonaler Shunt.

Die allgemeinen Patientendaten wurden dem Patientendokumentationssystem des DHZB entnommen. Auch der postoperative Verlauf mit eventuellen Komplikationen, kardiale und hämodynamische Untersuchungsbefunde, Nierenfunktion (Retentionswerte, Flüssigkeitsbilanz), Infektionsparameter sowie die Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme, postoperativ und zum Zeitpunkt der Entlassung ließen sich an Hand der vollelektronischen Patientenakten erfassen. Die Operationsdaten wurden durch Einsicht der Operationsberichte gewonnen.

2.2 Natriuretische Peptide – Probengewinnung und Bestimmung

Nt-proBNP-, BNP- und mpANP – Plasmaproben wurden im Rahmen der Routineblutentnahmen präoperativ, direkt postoperativ und im postoperativen Verlauf durch periphere Venenpunktion oder über den zentralen Venenkatheter gewonnen. Die genauen Zeitpunkte der Abnahme sind in Tabelle 3 dargestellt.

	Präoperativ	Postoperativ			
	Prä-op	Post-op	PoT 1	PoT 2/3	PoT 4/5
Nt-proBNP	X	X	X	X	X
BNP	X	X	X	X	X
mpANP	X	X	X	X	X

Tabelle 3: Abnahmezeitpunkte der natriuretischen Peptide.

Abkürzungen: Prä-op, präoperativ; post-op, postoperativ; PoT 1, 1.Tag postoperativ; PoT 2/3, 2. oder 3. Tag postoperativ; PoT 4/5, 4. oder 5. Tag postoperativ.

Die für die Bestimmung von mpANP und BNP verwendeten EDTA – Monovetten wurden auf Eis gelagert und innerhalb von 20 Minuten bei Raumtemperatur für 10 Minuten mit 4000 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abpipetiert und bei -80°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

Methode

Nt-proBNP wurde unmittelbar nach Abnahme im Routinelabor des DHZB mit Hilfe des vollautomatischen Elektrochemilumineszenz – Immunoassay Elecsys® proBNP der Firma ROCHE gemessen.

Die Bestimmung von BNP erfolgte im hauseigenen Labor mit dem ADVIA Centaur® BNP – Test von Bayer HealthCare, ein vollautomatischer Zweistufen – Sandwich – Immunoassay.

Midregion pro ANP (mpANP) wurde mit einem neuen Sandwich – Immunoassay, dem BRAHMS Seristra® LIA, durch die BRAHMS AG, Berlin – Henningsdorf, bestimmt.

Wurden an den geplanten Abnahmetagen keine Blutentnahmen durchgeführt oder hatten die Patienten keinen zentralvenösen Zugang, der eine problemlose Blutentnahme ermöglicht hätte, konnten keine natriuretischen Peptide bestimmt werden. Auch führten Verlegungen in andere Kliniken und frühe Entlassungen dazu, dass nicht für jeden Patienten zu allen geplanten Zeitpunkten Laboruntersuchungen erfolgen konnten. Bei einem längeren stationären Aufenthalt der Kinder erfolgten im Verlauf und vor der Entlassung weitere Bestimmungen im Rahmen von Routineblutentnahmen.

2.3 Laborchemische und hämodynamische Messungen

Neben den natriuretischen Peptiden wurden im Rahmen der Routineblutentnahmen unter anderem CRP als Entzündungsparameter, Kreatinin als Nierenfunktionsparameter sowie die zentralvenöse Sättigung (ZVS) als kardialer Funktionsmarker bestimmt.

Neben den Laborparametern wurden zahlreiche Parameter der klinischen Routine erhoben, unter anderem:

- periphere transkutane Sauerstoffsättigung (TcSO₂)
- Elektrokardiogramm (EKG): Den EKG – Befunden wurden Rhythmus, Rhythmusstörungen sowie der Einsatz eines Herzschrittmachers entnommen.
- Echokardiographie (ECHO): Aus transthorakalen echokardiographischen Messungen wurden sowohl Ergebnisse über die Dimension des linken Ventrikels (enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels, LVEDd) als auch über die Beurteilung der LV – Funktion (Verkürzungsfraction = fractional shortening, FS;

Methode

Ejektionsfraktion, EF) und Informationen über bestehende Restdefekte gewonnen.

Die folgende Tabelle zeigt den zeitlichen Ablauf der verschiedenen Untersuchungen.

	Präoperativ	Postoperativ				
	Prä-op	Post-op	PoT 1	PoT 2/ 3	PoT 4/ 5	Entlassung
Routinelabor	X	X	X	X	X	
TcSO ₂	X					X
EKG	X	X	X	X	X	
ECHO	X		X			X

Tabelle 4: Weitere Routineuntersuchungen.

2.4 Der chirurgische Eingriff und das postoperative Intervall

Als operative Eckdaten wurden die Dauer des Einsatzes der Herzlungenmaschine, die Aortenklemmzeit, Kardioplegie, die tiefste Körpertemperatur und gegebenenfalls Hypothermie mit Herz- Kreislaufstillstand sowie der Einsatz der modifizierten Ultrafiltration ermittelt. In der postoperativen Phase wurden unter anderem die Dauer einer medikamentösen Kreislaufunterstützung, die Flüssigkeitsbilanz in den ersten 48 Stunden nach Operation (Definition: Kapillarleck – Syndrom = Positivbilanz um mindestens 15% des Körpergewichtes), die Dauer der Beatmung sowie des Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltes erfasst.

2.5 Kreislaufwirksame Medikation

Während des postoperativen Intensivstationsaufenthaltes wurden Dauer und Konzentration der Katecholamingabe (Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) sowie der Einsatz anderer kreislaufrelevanter Medikamente (Milrinone, Digoxin, ACE – Hemmer, β - Blocker, Minprog und Diuretika) dokumentiert. Dabei erfolgte die quantitative Einteilung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin nach der Dosierung $< 0,1$

$\mu\text{g/kg/min}$ („low dose“) oder $> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ („high dose“) für mindestens vier Stunden im postoperativen Verlauf.

2.6 Statistik

Alle gesammelten Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL archiviert. Die Auswertung erfolgte in SPSS für Windows (Nr.12.0). Für verschiedene perioperative Patientendaten wie Alter bei Operation, Körpergewicht, Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, Aortenklemmzeit, tiefste Körpertemperatur während der Operation, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder Beatmungsdauer aber auch für die Messwerte der natriuretischen Peptide Nt-proBNP, BNP und mpANP wurden die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt.

Einen Überblick über die Streuung der Parameter ergab die Errechnung des Median sowie die Ermittlung des 95% – Konfidenzintervalls.

Zur Beurteilung der Signifikanz beobachteter Ergebnisse und Tendenzen wurde der Student – t – Test genutzt. Zur Analyse der Abhängigkeit verschiedener Studieninhalte untereinander diente der Pearson'sche Korrelationskoeffizient. Für die Verlaufsbeurteilung der natriuretischen Peptide wurde eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen unter Berücksichtigung des Alters als Kovariable durchgeführt.

Als signifikant wurden Unterschiede mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

Es wurden 86 Kinder (48 männlich, 38 weiblich) im Alter von drei Tagen bis 17,6 Jahren (Mittelwert 3,7 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich der Operation eines angeborenen Herzfehlers. Bei 52 Patienten handelte es sich um die erste (korrigierende oder pallierende) Operation, bei 34 Patienten um Folgeoperationen. 81 Operationen wurden unter Einsatz der Herzlungenmaschine durchgeführt. Die Dauer der Herzlungenmaschine, Aortenklemmzeit etc. sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Alter bei Operation (Jahre)*	3,7 ± 4,5
Körpergewicht (kg)*	15,5 ± 15,2
Geschlecht: m / w	48 / 38
Zyanose (TcSO ₂ < 90%): ja / nein	30 / 56
Herzlungenmaschine: ja / nein	81 / 5
Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (Minuten)*	122 ± 100
Aortenklemmzeit (Minuten)*	46 ± 41
Kardioplegie: ja / nein	63 / 23
Herzkreislaufstillstand: ja / nein	6 / 80
Tiefste Körpertemperatur (Grad Celsius)*	31 ± 5,6
Hypothermie: ja / nein	30 / 56
Modifizierte Ultrafiltration: ja / nein	23 / 57
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Tagen)*	3,8 ± 3,8
Beatmungsdauer (Tagen)*	2 ± 2,9

Tabelle 5: Perioperative Patientendaten.

* Angabe der Daten in Mittelwert ± Standardabweichung. TcSO₂, Transkutane Sauerstoffsättigung.

In der präoperativen Phase ließ sich bei keinem Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) feststellen. Postoperativ entwickelte ein Kind ein beginnendes und zwei Kinder ein gesichertes Kapillarleck – Syndrom, was auf eine gesteigerte Kapillarpermeabilität bei Schädigung des Endothels zurückzuführen ist. Drei Kinder erhielten eine Peritonealdialyse. Insgesamt lagen die Kreatininkonzentrationen dabei im Normbereich, so dass nicht von einer Beeinflussung der natriuretischen Peptide durch eine schlechte Nierenfunktion ausgegangen werden kann.

3.2 Natriuretische Peptide: perioperativer Verlauf

3.2.1 Nt-proBNP

Die gesamten präoperativ gemessenen Nt-proBNP – Werte zeigen eine große Streuung von minimal 5 pg/ml bis maximal 33345 pg/ml (Mittelwert: $707,26 \pm 1,27$ pg/ml, Median: 356,95 pg/ml). Postoperativ steigen die Konzentrationen am Operationstag an (Mittelwert: $1049,95 \pm 1,29$ pg/ml). Am PoT 1 zeigt sich ein weiterer starker Anstieg der Nt-proBNP – Werte (Mittelwert: $3911,20 \pm 1,20$ pg/ml). Die Konzentrationen schwanken im weiteren Verlauf und nehmen an PoT 2/3 leicht ab (Mittelwert: $2278,56 \pm 1,26$ pg/ml). Bei den wieder angestiegenen Werten an PoT 4/5 (Mittelwert: $6525,68 \pm 1,27$ pg/ml) ist zu berücksichtigen, dass die Plasmaproben überwiegend von Kindern mit komplexen Herzfehlern stammen, die aufgrund der Komplexität und der Schwere der Operation für einen längeren Zeitraum einen zentralen Venenkatheter hatten, der eine problemlose Blutentnahme ermöglichte. Bei den anderen Kindern wird der zentrale Venenkatheter am 3. postoperativen Tag routinemäßig entfernt.

Analysiert man die Werte anhand der Aufteilung der Kinder in Risikokategorien (RACHS 1, RACHS 2, RACHS 3-6) wird deutlich, dass die niedrigsten Konzentrationen in der Gruppe mit dem geringsten Mortalitätsrisiko erzielt werden (Mittelwert: $298,06 \pm 1,60$ pg/ml). Während Nt-proBNP direkt postoperativ in Gruppe 1 (RACHS 1) leicht abnimmt, steigen die hohen Ausgangskonzentrationen in Gruppe 2 (RACHS 2) und besonders in Gruppe 3 (RACHS 3-6) an. Im weiteren postoperativen Verlauf nimmt Nt-proBNP in allen drei Risikokategorien an PoT 1 deutlich zu. Am PoT 2/3 sinken die Konzentrationen erneut und erreichen dann an PoT 4/5 in Gruppe 2 und 3 die höchsten Konzentrationen (Mittelwert: $7476,35 \pm 1,24$ pg/ml, RACHS 2; $7303,43 \pm 1,45$ pg/ml, RACHS 3-6). Am letzten Messtag stand uns in RACHS 1 der Nt-proBNP – Wert nur eines Patienten zur Verfügung, so dass sich kein repräsentativer Mittelwert ermitteln ließ.

Die prä- und postoperativen Mittelwerte einschließlich ihrer Standardfehler und Konfidenzintervalle sowie der Signifikanzniveaus, die sich unter Berücksichtigung des

Ergebnisse

Alters bei Operation als Kofaktor ergeben, sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Die Angaben erfolgen in pg/ml Nt-proBNP im Plasma.

Die Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor) zeigt signifikante Unterschiede im Verlauf von Nt-proBNP ($p = 0,048$).

Betrachtet man ausschließlich die Patienten, bei denen bis PoT 2/3 alle Werte vorliegen (unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor), haben Patienten in RACHS 1 die niedrigsten NT-proBNP – Werte, jedoch keine signifikanten Unterschiede im Verlauf.

In allen drei Gruppen steigt Nt-proBNP postoperativ bis PoT 1 an und fällt dann wieder ab. Im weiteren zeitlichen Verlauf sind die Konzentrationen in den Risikogruppen unterschiedlich, jedoch bestehen keine Signifikanzen zwischen den einzelnen Risikokategorien ($p = 0,310$). Siehe dazu auch Abbildung 5.

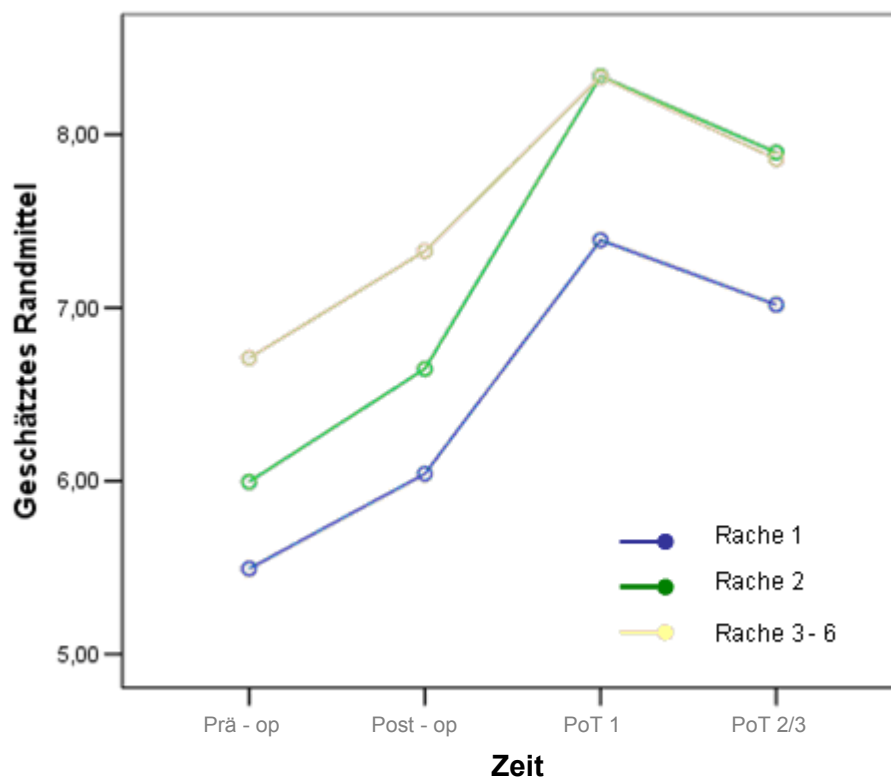


Abbildung 5: Perioperativer Verlauf von Nt-proBNP (geschätztes Randmittel) anhand RACHS 1, RACHS 2 und RACHS 3-6 unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.

3.2.2 BNP

Präoperativ liegen die BNP – Konzentrationen insgesamt zwischen minimal 3,93 pg/ml und maximal 4076,52 pg/ml (Mittelwert: $45,47 \pm 1,22$ pg/ml, Median: 32,22 pg/ml). Bei der ersten postoperativen Messung lässt sich ein Anstieg der Ergebnisse gegenüber den präoperativen Werten ermitteln (Mittelwert: $87,15 \pm 1,24$ pg/ml). An PoT 1 steigen die Konzentrationen weiter an (Mittelwert: $199,06 \pm 1,15$ pg/ml). Wie bereits Nt-proBNP erfährt nun auch BNP im weiteren Verlauf Schwankungen. Nach einer BNP – Abnahme an PoT 2/3, folgt PoT 4/5 ein drastischer Anstieg der Konzentrationen, die hier ihren Höchststand erreichen (Mittelwerte: $124,67 \pm 1,19$ pg/ml, POT 2/3; $358,60 \pm 1,22$ pg/ml, POT 4/5).

Auch in der Analyse der BNP – Konzentrationen der einzelnen Risikokategorien zeigen alle drei Gruppen diese Schwankungen. Präoperativ werden die höchsten Konzentrationen in RACHS 2 gemessen (Mittelwert: $67,99 \pm 1,30$ pg/ml). BNP erfährt in RACHS 3-6 postoperativ den stärksten Anstieg und erreicht in dieser Hochrisikogruppe auch den maximalen Mittelwert an PoT 4/5 (Mittelwert: $389,94 \pm 1,46$ pg/ml).

Für BNP konnte in RACHS 1 an PoT 4/5 kein Mittelwert errechnet werden, da uns überwiegend Plasmaproben von Kindern mit komplexen Herzerkrankungen (RACHS 2 und 3-6) zur Verfügung standen.

Auch unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor lassen sich Konzentrationsschwankungen nachvollziehen. Siehe hierzu die tabellarische Zusammenfassung der Mittelwerte einschließlich ihrer Standardfehler und Konfidenzintervalle sowie der Signifikanzniveaus unter Berücksichtigung des Alters als Kofaktor in Tabelle 6. Die Angaben erfolgen in pg/ml BNP im Plasma.

Die Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor) ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten im Verlauf ($p = 0,058$).

Bei der alleinigen Betrachtung der Patienten, bei denen bis PoT 2/3 alle Werte vorliegen (unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor), lassen sich für Patienten in RACHS 1 die niedrigsten BNP – Ergebnisse ermitteln. In den Risikogruppen steigen

Ergebnisse

die Konzentrationen im postoperativen Verlauf an, bis sie POT 2/3 erneut sinken. Auch bei unterschiedlichen BNP – Ergebnissen in den drei Risikokategorien lassen sie keinerlei Signifikanzen untereinander erkennen ($p = 0,073$).

3.2.3 mpANP

Die präoperativen Ausgangswerte für mpANP betragen minimal 20 pmol/l und maximal 2440 pmol/l (Mittelwert: $137,63 \pm 1,14$ pmol/l, Median: 113,00 pmol/l). Am Operationstag kommt es postoperativ zu einem Anstieg der Werte (Mittelwert: $171,33 \pm 1,13$ pmol/l). PoT 1 nimmt die mpANP – Konzentration wieder ab (Mittelwert: $148,26 \pm 1,14$ pmol/l). PoT 2/3 setzt sich diese Entwicklung fort, so dass mpANP dabei geringfügig niedrigere Konzentrationen als zur präoperativen Messung und so seinen Tiefststand im gesamten Verlauf erreicht (Mittelwert: $136,41 \pm 1,13$ pmol/l). PoT 4/5 steigen die Ergebnisse schließlich drastisch an (Mittelwert: $286,40 \pm 1,25$ pmol/l). Wieder sind die Werte der letzten Messung überwiegend Kindern mit komplexen Herzfehlern zuzuordnen.

Bei der Analyse der einzelnen Risikogruppen und ihren mpANP – Konzentrationen lassen sich in RACHS 1 sowohl präoperativ als auch postoperativ bis PoT 2/3 eindeutig die niedrigsten Werte messen (Mittelwert: $79,17 \pm 1,27$ pmol/l, präoperativ). Auch lassen sich in dieser Gruppe nur geringfügige Konzentrationsschwankungen vermerken. Für PoT 4/5 war kein Messergebnis zu ermitteln. MpANP in RACHS 2 und 3-6 zeigt bei hohen Einstiegskonzentrationen im postoperativen Verlauf deutliche Veränderungen und erreicht nach einer zeitweiligen Zunahme an PoT 2/3 wieder präoperative Ausgangskonzentrationen. An PoT 4/5 erreicht mpANP seine Maximalwerte mit der höchsten Konzentration in RACHS 3-6. Hier kam es im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt insgesamt zu einer Verdoppelung der Messergebnisse (Mittelwerte, RACHS 3: $148,61 \pm 1,27$ pmol/l, präoperativ; $308,06 \pm 1,48$ pmol/l, POT 4/5).

Tabelle 6 fasst die gewonnenen Mittelwerte der Messergebnisse unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor einschließlich ihrer Standardfehler und Konfidenzintervalle sowie der Signifikanzniveaus in einer Übersicht zusammen. Die Angaben erfolgen in pmol/l ANP im Plasma.

Ergebnisse

Die Varianzanalyse mit wiederholten Messungen (unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor) zeigt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen prä- und postoperativen Zeitpunkten ($p = 0,005$).

Bei der Analyse der Patienten, bei denen bis PoT 2/3 alle Werte vorliegen (unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor), lassen sich die niedrigsten mpANP – Konzentrationen bei Patienten der niedrigsten Risikokategorie nachweisen. MpANP erlebt in RACHS 1, RACHS 2 und RACHS 3-6 in der postoperativen Überwachung einen unterschiedlichen Verlauf mit einem Maximum POT 2/3 in RACHS 2. Untereinander lassen sich keinerlei Signifikanzen zwischen den RACHS – Kategorien feststellen ($p = 0,237$).

Ergebnisse

Variable	Prä-op	Post-op	POT 1	POT 2/3	POT 4/5	
Nt-proBNP *	880,95 ± 2,08 (168,34 ; 4605,47) n = 74	2399,46 ± 1,67 (748,45 ; 7692,49) n = 54	9720,57 ± 1,40 (4545,99 ; 20806,06) n = 58	5658,99 ± 1,36 (2838,41 ; 11282,41) n = 46	5727,30 ± 1,35 (2889,97 ; 11361,66) n = 27	p = 0,048
RACHS 1*	243,23 ± 2,37 (41,14 ; 1436,55) n = 9	420,31 ± 2,13 (88,5 ; 1998,2) n = 10	1621,33 ± 1,92 (421,15 ; 6241,65) n = 9	1116,55 ± 1,73 (360,32 ; 3459,92) n = 7	n = 1	p = 0,310
RACHS 2*	401,42 ± 1,56 (160,29 ; 1004,25) n = 38	770,47 ± 1,48 (344,47 ; 1723,31) n = 24	4175,54 ± 1,40 (2081,82 ; 8374,95) n = 24	2689,20 ± 1,33 (1498,17 ; 4822,27) n = 22	n = 13	
RACHS 3-6*	820,57 ± 1,78 (250,39 ; 2689,20) n = 27	1520,81 ± 1,66 (537 ; 4307,01) n = 20	4150,57 ± 1,55 (1687,49 ; 10218,96) n = 25	2588,93 ± 1,44 (1215,61 ; 5508,24) n = 17	n = 13	
BNP*	35,34 ± 1,84 (7,99 ; 156,33) n = 75	66,42 ± 1,76 (16,63 ; 265,6) n = 56	283,16 ± 1,52 (101,29 ; 791,56) n = 53	247,40 ± 1,38 (111,72 ; 548,40) n = 21	301,57 ± 1,43 (125,34 ; 725,60) n = 18	p = 0,058
RACHS 1*	13,26 ± 2,01 (3,09 ; 56,88) n = 12	21,26 ± 1,74 (6,73 ; 67,15) n = 9	107,02 ± 1,53 (44,12 ; 259,56) n = 9	45,92 ± 1,59 (17,58 ; 120,06) n = 7	n = 0	p = 0,073
RACHS 2*	37,11 ± 1,77 (11,35 ; 121,51) n = 35	43,64 ± 1,57 (17,12 ; 111,39) n = 26	211,88 ± 1,41 (103,03 ; 436,16) n = 23	151,71 ± 1,46 (69,41 ; 331,96) n = 19	n = 10	
RACHS 3-6*	45,88 ± 1,72 (14,91 ; 141,17) n = 28	115,70 ± 1,53 (47,61 ; 281,18) n = 21	162,55 ± 1,39 (82,02 ; 322,47) n = 21	133,75 ± 1,43 (63,69 ; 280,90) n = 13	n = 8	

Variable	Prä-op	Post-op	POT 1	POT 2/3	POT 4/5	
MpANP*	116,28 ± 1,38 (54,27 ; 249,14) n = 74	182,18 ± 1,18 (123,72 ; 268,54) n = 56	178,57 ± 1,17 (122,73 ; 259,82) n = 53	181,82 ± 1,20 (117,92 ; 280,62) n = 39	212,51 ± 1,25 (125,46 ; 359,60) n = 18	p = 0,005
RACHS 1*	72,46 ± 1,42 (34,78 ; 151,11) n = 12	98,79 ± 1,32 (55,09 ; 177,33) n = 9	100,69 ± 1,23 (65,50 ; 154,93) n = 9	85,29 ± 1,24 (54,49 ; 133,49) n = 7	n = 0	p = 0,237
RACHS 2*	102,21 ± 1,33 (56,15 ; 186,05) n = 35	184,75 ± 1,26 (114,66 ; 297,38) n = 26	146,06 ± 1,18 (102,82 ; 207,47) n = 23	171,23 ± 1,19 (118,74 ; 246,90) n = 19	n = 9	
RACHS 3-6*	128,51 ± 1,31 (72,82 ; 226,78) n = 27	139,63 ± 1,24 (88,85 ; 219,42) n = 21	138,10 ± 1,17 (99,09 ; 192,67) n = 21	113,07 ± 1,18 (80,00 ; 159,97) n = 13	n = 9	

Tabelle 6: Nt-proBNP, BNP und mpANP im Verlauf unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.
 * Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM), (Konfidenzintervall). Mittelwert, SEM und Konfidenzintervalle ln – transformiert und retransformiert; p, Signifikanzniveau; n, Anzahl der Patienten.

3.2.4 Korrelationsanalyse der natriuretischen Peptide

Die Korrelationsanalyse der präoperativ gemessenen natriuretischen Peptide zeigt statistische Zusammenhänge zwischen Nt-proBNP, BNP- und mpANP.

Nach dem Pearson'schen Korrelationskoeffizient (r) besteht zwischen allen natriuretischen Peptiden eine hohe Korrelation.

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse der präoperativen natriuretischen Peptide zusammengefasst und Abbildung 6 stellt beispielhaft die Korrelation von Nt-proBNP zu BNP zum präoperativen Zeitpunkt graphisch dar.

	<i>NT-pro BNP</i>	<i>BNP</i>	<i>mpANP</i>
NT-pro BNP		$r = 0,889$ $p < 0,001$	$r = 0,877$ $p < 0,001$
BNP	$r = 0,889$ $p < 0,001$		$r = 0,870$ $p < 0,001$
mpANP	$r = 0,877$ $p < 0,001$	$r = 0,870$ $p < 0,001$	

Tabelle 7: Korrelation der präoperativen natriuretischen Peptide.
r, Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

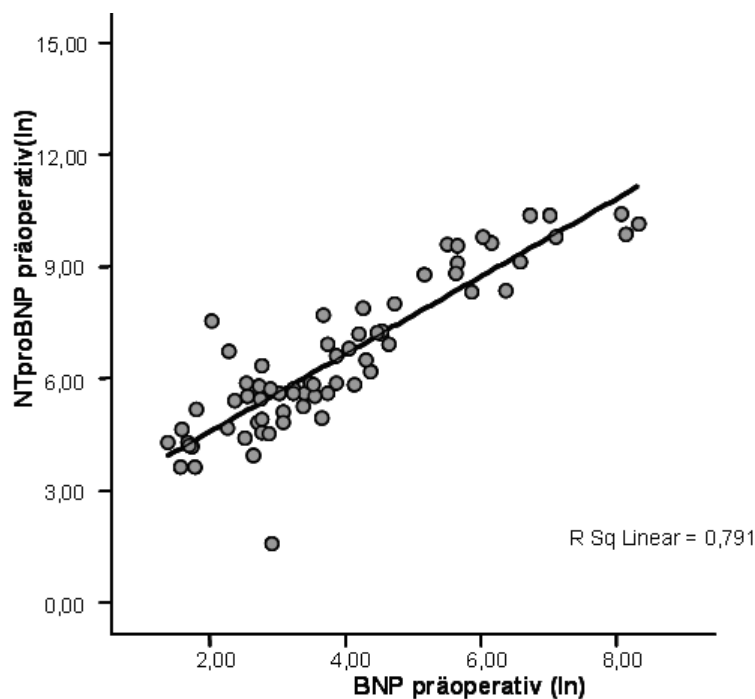


Abbildung 6: Präoperative Korrelation von Nt-proBNP zu BNP.

Ergebnisse

Auch die einzelnen natriuretischen Peptide korrelieren im perioperativen Verlauf positiv untereinander. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der Korrelationsanalyse für Nt-proBNP, BNP und mpANP zusammen.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind mit $p \leq 0,01$ hoch signifikant.

Ergebnisse

	<i>Prä-op</i>	<i>Post-op</i>	<i>PoT 1</i>	<i>PoT 2/3</i>	<i>PoT 4/5</i>
Nt-proBNP					
Prä-op		r = 0,828 p < 0,001	r = 0,575 p < 0,001	r = 0,416 p = 0,009	r = 0,676 p = 0,001
Post-op	r = 0,828 p < 0,001		r = 0,786 p < 0,001	r = 0,635 p < 0,001	r = 0,809 p < 0,001
PoT 1	r = 0,575 p < 0,001	r = 0,786 p < 0,001		r = 0,904 p < 0,001	r = 0,829 p < 0,001
PoT 2/3	r = 0,416 p = 0,009	r = 0,635 p < 0,001	r = 0,904 p < 0,001		r = 0,902 p < 0,001
PoT 4/5	r = 0,676 p = 0,001	r = 0,809 p < 0,001	r = 0,829 p < 0,001	r = 0,902 p < 0,001	
BNP					
Prä-op		r = 0,713 p < 0,001	r = 0,392 p = 0,006	r = 0,092 p = 0,616	r = 0,402 p = 0,123
Post-op	r = 0,713 p < 0,001		r = 0,565 p < 0,001	r = 0,449 p = 0,009	r = 0,505 p = 0,055
PoT 1	r = 0,392 p = 0,006	r = 0,565 p < 0,001		r = 0,666 p < 0,001	r = 0,695 p = 0,012
PoT 2/3	r = 0,092 p = 0,616	r = 0,449 p = 0,009	r = 0,666 p < 0,001		r = 0,815 p = 0,002
PoT 4/5	r = 0,402 p = 0,123	r = 0,505 p = 0,055	r = 0,695 p = 0,012	r = 0,815 p = 0,002	
MpANP					
Prä-op		r = 0,900 p < 0,001	r = 0,877 p < 0,001	r = 0,593 p < 0,001	r = 0,780 p = 0,001
Post-op	r = 0,900 p < 0,001		r = 0,921 p < 0,001	r = 0,837 p < 0,001	r = 0,818 p < 0,001
PoT 1	r = 0,877 p < 0,001	r = 0,921 p < 0,001		r = 0,860 p < 0,001	r = 0,921 p < 0,001
PoT 2/3	r = 0,593 p < 0,001	r = 0,837 p < 0,001	r = 0,860 p < 0,001		r = 0,937 p < 0,001
PoT 4/5	r = 0,780 p = 0,001	r = 0,818 p < 0,001	r = 0,921 p < 0,001	r = 0,937 p < 0,001	

Tabelle 8: Korrelationen von Nt-proBNP, BNP und mpANP im perioperativen Verlauf.
r, Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

3.3 Nt-proBNP und der chirurgische Eingriff

Bei der Untersuchung der Zusammenhänge von perioperativen Nt-proBNP – Konzentrationen mit der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (HLM) und der Aortenklemmzeit (AKZ) während des operativen Eingriffes lassen sich nach dem Pearson’schen Korrelationskoeffizient (r) statistisch positive Korrelationen feststellen.

Tabelle 9 fasst die einzelnen Ergebnisse zusammen und die Abbildungen 7 und 8 stellen die Korrelationsanalysen am Beispiel der präoperativen Nt-proBNP – Konzentrationen mit der HLM – Dauer sowie der AKZ dar.

	Nt-proBNP				
	Prä-op	Post-op	PoT 1	PoT 2/3	PoT 4/5
HLM	r = 0,428 p < 0,001	r = 0,533 p < 0,001	r = 0,424 p = 0,001	r = 0,277 p = 0,068	r = 0,524 p = 0,005
AKZ	r = 0,064 p = 0,629	r = 0,355 p = 0,017	r = 0,369 p = 0,011	r = 0,269 p = 0,113	r = 0,092 p = 0,701

Tabelle 9: Korrelationen von Nt-proBNP mit dem chirurgischen Eingriff. HLM, Dauer des kardiopulmonalen Bypasses; AKZ, Aortenklemmzeit; r, Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

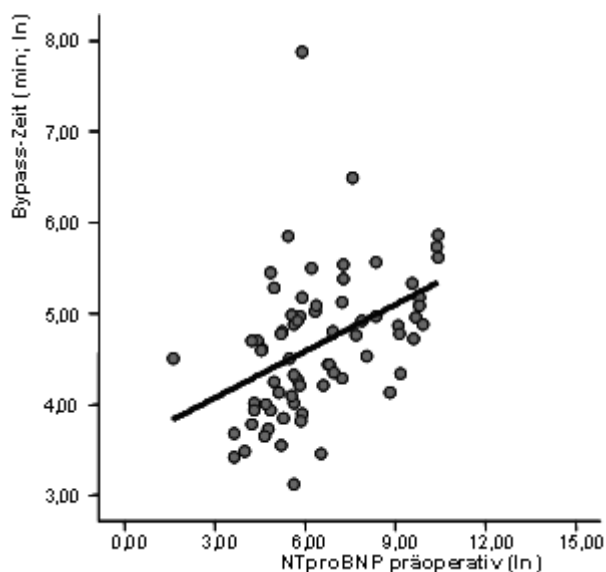


Abbildung 7: HLM – Dauer und präoperative Nt-proBNP – Konzentrationen.

Ergebnisse

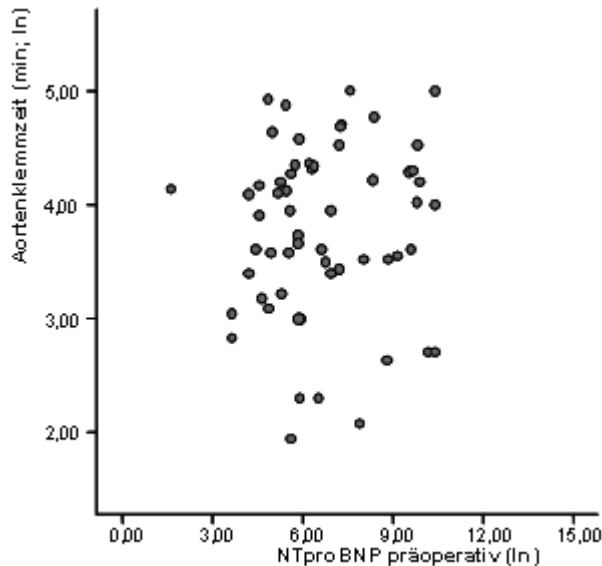


Abbildung 8: AKZ und präoperative Nt–proBNP – Konzentrationen.

3.4 Nt–proBNP und der postoperative Katecholaminbedarf

In der postoperativen Phase erhielten die Patienten als kreislaufwirksame Medikation Adrenalin und/oder Noradrenalin. Adrenalin wurde 61 Patienten mit einer Dauer bis zu 20 Tagen verabreicht. Noradrenalin erhielten 10 Kinder für maximal vier Tage. Zusätzlich wurde Dopamin in geringer Dosierung (maximal 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) in wenigen Fällen gegeben. Insgesamt erhielten 18 Kinder keine Katecholamine und sieben Kinder erhielten ausschließlich Dopamin mit weniger als 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Beim Vergleich der Nt–proBNP – Konzentrationen zwischen der Patientengruppe mit Adrenalin und/oder Noradrenalin (Katecholamingruppe; $n = 61$) und der Patientengruppe ohne Katecholamingaben ($n = 25$) lassen sich für die Katecholamingruppe sowohl präoperativ als auch im postoperativen Verlauf bis zum PoT 4/5 erhöhte natriuretische Peptide messen.

In beiden Gruppen kommt es postoperativ zu einem Anstieg der Werte, die dann an PoT 2/3 wieder sinken. Am letzten Messtag (PoT 4/5) ist für die Katecholamingruppe, ein erneuter Anstieg mit maximalem Mittelwert zu verzeichnen. Da in der Gruppe ohne Katecholamine an PoT 4/5 nur ein Wert bestimmt werden konnte, ist zu diesem Zeitpunkt ein Vergleich beider Gruppen nicht möglich.

Bezieht man in den obigen Vergleich die Risikoklassifikation (RACHS 1, RACHS 2, RACHS 3-6) mit ein, lassen sich der Katecholamingruppe wie in Tabelle 10 ersichtlich

Ergebnisse

vor allem Kinder mit einem höheren Mortalitätsrisikoscore zuweisen. Dagegen befinden sich in der Gruppe ohne Katecholamintherapie die Hälfte der Patienten in RACHS 1, der Gruppe mit dem niedrigsten perioperativen Letalitätsrisiko, während die andere Hälfte den Risikogruppen 2 und 3-6 zuzuordnen ist.

	<i>Katecholamine</i>	<i>Keine Katecholamine</i>
RACHS 1	0	12
RACHS 2	34	7
RACHS 3-6	27	6
Summe	61	25

Tabelle 10: Katecholaminbedarf der einzelnen Mortalitätsrisikogruppen (RACHS 1, RACHS 2, RACHS 3-6).

Katecholamine: postoperative Therapie mit Adrenalin und/oder Noradrenalin; Keine Katecholamine: keine postoperative Therapie mit Adrenalin und/oder Noradrenalin.

Betrachtet man Nt-proBNP im zeitlichen Verlauf, lassen sich Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Katecholaminbedarf feststellen. Jedoch zeigt die Varianzanalyse unter Berücksichtigung des Alters als Kofaktor keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne Katecholamingaben hinsichtlich der Nt-proBNP – Werte ($p = 0,299$).

Hinsichtlich der Beurteilung dieser Daten muss jedoch das kleine Patientenkollektiv, das uns für diese Analyse zur Verfügung stand, berücksichtigt werden.

Ergebnisse

Die Mittelwerte einschließlich ihrer Standardfehler und Konfidenzintervalle sind aus Tabelle 11 ersichtlich. Die Angaben erfolgen in pg/ml Nt-proBNP im Plasma. Die graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 9.

	Nt-proBNP		p = 0,299
	Katecholamine n = 22	Keine Katecholamine n = 6	
Prä-op	518,01 ± 1,45 (240,57 ; 1115,44)	329,31 ± 2,07 (73,48 ; 1475,87)	
Post-op	1017,39 ± 1,39 (519,05 ; 1994,20)	515,94 ± 1,89 (138,24 ; 1923,69)	
PoT 1	4272,69 ± 1,32 (2413,90 ; 7555,27)	2026,37 ± 1,72 (663,81 ; 6185,73)	
PoT 2/3	2570,87 ± 1,27 (1576,56 ; 4196,47)	1662,37 ± 1,59 (638,422 ; 4328,60)	

Tabelle 11: Nt-proBNP und der postoperative Katecholaminbedarf unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.

Katecholamine: postoperative Therapie mit Adrenalin und/oder Noradrenalin; Keine Katecholamine: keine postoperative Therapie mit Adrenalin und/oder Noradrenalin. Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM), (Konfidenzintervall). Mittelwert und SEM ln – transformiert und retransformiert; p, Signifikanzniveau; n, Anzahl der Patienten.

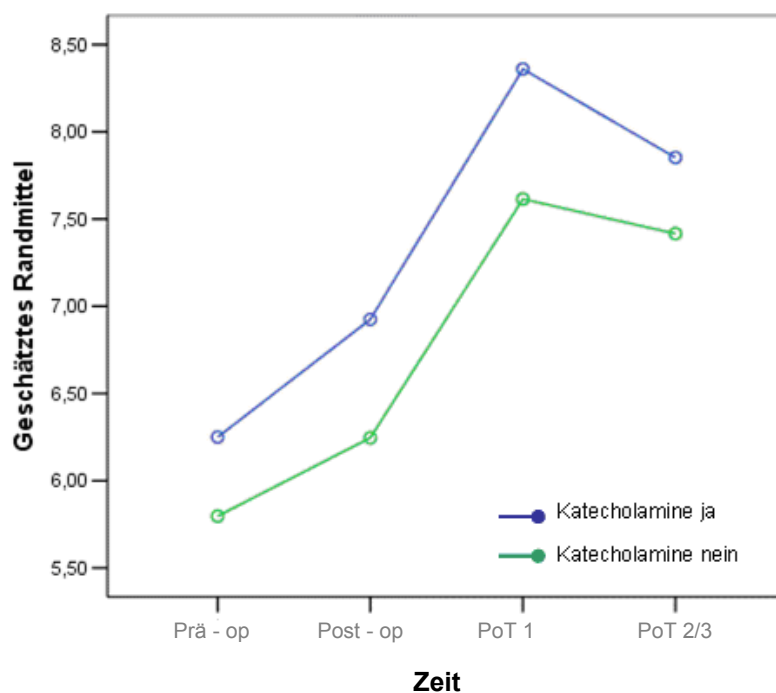


Abbildung 9: Nt-proBNP (geschätztes Randmittel) und der postoperative Katecholaminbedarf unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.

3.5 Nt-proBNP und der postoperative Verlauf

Die Korrelationsanalyse der Nt-proBNP – Werte mit der Dauer des postoperativen Intensivstationsaufenthaltes sowie der Beatmungsdauer ergibt statistische Zusammenhänge, die in Tabelle 12 gezeigt werden.

	Nt-proBNP				
	Prä-op	Post-op	PoT 1	PoT 2/3	PoT 4/5
IPS – Dauer	r = 0,370 p = 0,001	r = 0,585 p < 0,001	r = 0,614 p < 0,001	r = 0,555 p = 0,001	r = 0,469 p = 0,014
Beatmungsdauer	r = 0,500 p < 0,001	r = 0,661 p < 0,001	r = 0,685 p < 0,001	r = 0,584 p < 0,001	r = 0,456 p = 0,017

Tabelle 12: Korrelationen von Nt-proBNP mit der IPS – Dauer und der Beatmungsdauer. IPS, Intensivpflegestation. r, Korrelationskoeffizient; p, Signifikanzniveau.

Der Aufenthalt auf der Intensivstation (IPS) von der Operation bis zur Verlegung dauerte im Mittel 3,83 Tage (Standartabweichung: $\pm 3,8$) und korreliert positiv mit den präoperativen ($r = 0,370$; $p = 0,001$) und postoperativen ($r = 0,585$; $p < 0,001$) Nt-proBNP – Konzentrationen. Auch an PoT 1 ($r = 0,614$; $p < 0,001$), an PoT 2/3 ($r = 0,555$; $p < 0,001$) und an PoT 4/5 ($r = 0,469$; $p = 0,014$) korreliert Nt-proBNP positiv mit der IPS – Aufenthaltsdauer. Mit $p \leq 0,001$ sind alle Korrelationsergebnisse hoch signifikant bzw. an PoT 4/5 mit $p \leq 0,05$ signifikant.

Beispielhaft für den Verlauf zeigt Abbildung 10 in graphischer Darstellung den linearen Zusammenhang der IPS – Aufenthaltsdauer mit den postoperativen Nt-proBNP – Konzentrationen.

Die mittlere Beatmungsdauer von der Operation bis zur endgültigen Extubation betrug 2 Tage (Standartabweichung: $\pm 2,9$). Es lassen sich positive Korrelationen von der Dauer der Beatmung mit dem gesamten prä- und poststationären Nt-proBNP – Verlauf messen. Präoperativ bis zum PoT 2/3 sind alle Ergebnisse mit $p \leq 0,001$ hoch signifikant. Am PoT 4/5 ist das Korrelationsergebnis mit $p \leq 0,05$ signifikant.

Drei Kinder wurden im intubierten Zustand verlegt und konnten in unsere Untersuchung nicht mit eingeschlossen werden.

Ergebnisse

In Abbildung 11 ist der Zusammenhang von Nt-proBNP und der Dauer der Beatmung graphisch dargestellt.

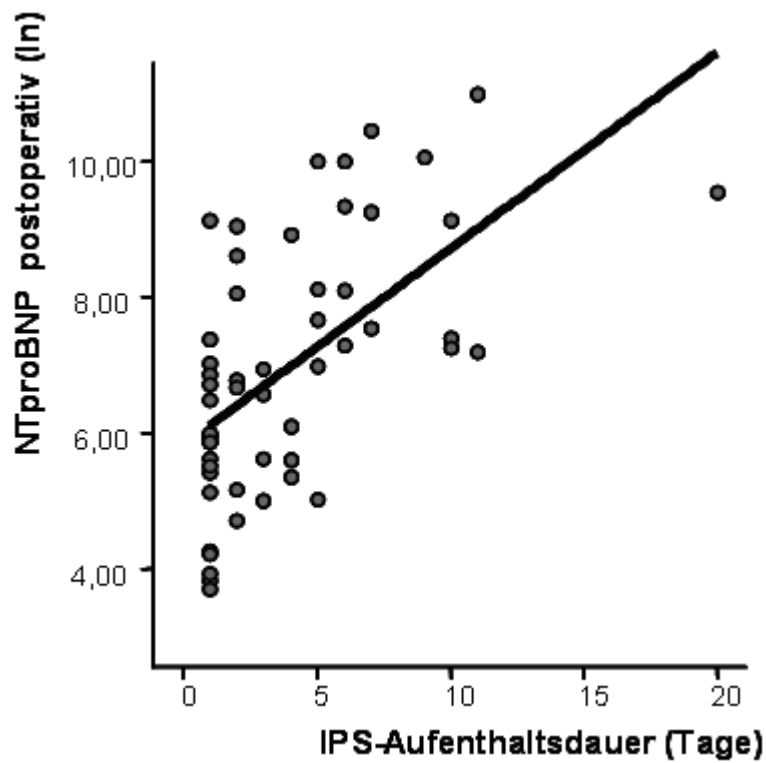


Abbildung 10: Nt-proBNP und Dauer des Intensivstationsaufenthaltes (Operation bis Verlegung).

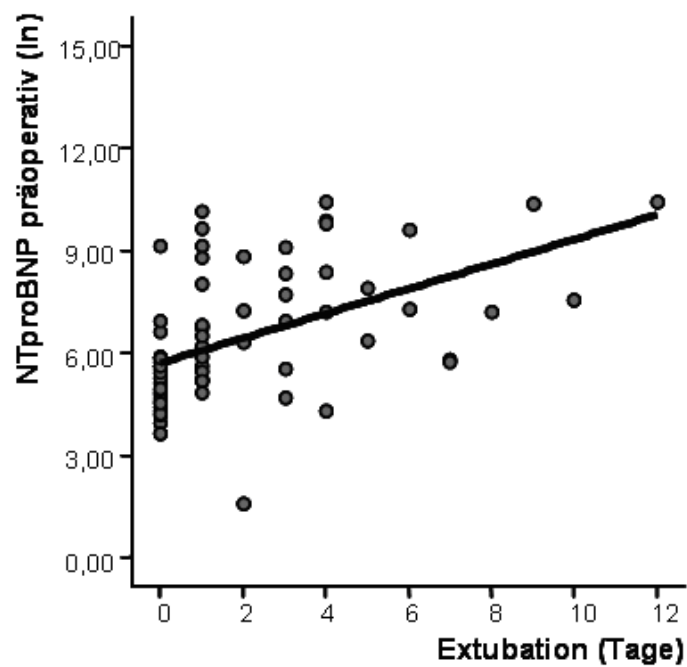


Abbildung 11: Nt-proBNP und Beatmungsdauer.

4 Diskussion

Die bislang gewonnenen Daten über den perioperativen Verlauf der natriuretischen Peptide in der Kinderkardiologie sind limitiert und beziehen sich auf kleine Patientenkollektive (17, 71). Trotzdem konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einem angeborenen Herzfehler erhöhte Konzentrationen aufweisen, die sich in der postoperativen Phase nach einem kardialen Eingriff verändern.

Um den Konzentrationsverlauf der Peptidhormone bei Kindern beurteilen zu können, ist die Kenntnis der altersabhängigen Normwerte unumgänglich, da sie in den ersten zwei Lebensdekaden starken Schwankungen unterliegen. Pädiatrische Referenzwerte für Nt-proBNP wurden von Mir et al. und Schwachtgen et al. und für BNP von Koch et al. und Yoshiyashi et al. publiziert (65, 66, 68, 72). Für mpANP wurden bislang keine diesbezüglichen Studien veröffentlicht.

4.1 Präoperative Konzentrationen der natriuretischen Peptide

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern präoperativ für alle drei natriuretischen Peptide erhöhte Plasmakonzentrationen. Auch bestehen signifikante Unterschiede zwischen den präoperativen Werten und den Werten von Nt-proBNP und mpANP im postoperativen zeitlichen Verlauf, wenn zusätzlich das Alter bei Operation als Kofaktor in die Analyse miteinbezogen wird. Lediglich BNP zeigt hier eine Ausnahme und ist nicht signifikant ($p = 0,058$), was eventuell durch die niedrige Patientenzahl bedingt ist.

Dem Geschlecht der Kinder konnte in der vorliegenden Studie kein eindeutiger Einfluss auf die natriuretischen Peptide nachgewiesen werden.

Teilt man die Kinder den entsprechenden RACHS – Scores zu, können den Patienten, die der niedrigsten Risikogruppe (RACHS 1) angehören, auch die niedrigsten Werte zugeordnet werden. Allerdings lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Risikokategorien feststellen, wenn man den kompletten Verlauf von Patienten betrachtet, von denen bis zum PoT 2/3 alle Werte vorliegen. Hierfür könnte die geringe Zahl an Patienten in den jeweiligen Risikogruppen verantwortlich sein.

Diskussion

In einer vergleichbaren Studie mit kleinerem Patientenkollektiv (n = 40) und einer Einteilung der Kinder in sechs Risikokategorien waren in der präoperativen Phase bei stark erhöhten Nt-proBNP – Werten auch keine signifikanten Unterschiede innerhalb der RACHS – Unterteilung zu erkennen (73).

Vertreter der RACHS 1 wurden überwiegend an einem Vorhofseptumdefekt oder einem Sinus – venosus – Defekt operiert, kardiale Fehlbildungen, die durch einen Links – Rechts – Shunt mit einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels einhergehen und so die Erhöhung der natriuretischen Peptide bewirken könnten. Unsere Ergebnisse gleichen denen von Koch et al. (16), die einen BNP – Anstieg in Korrelation zum Shuntvolumen bei Kindern feststellten. Eine weitere Studie zeigte, dass neben BNP auch ANP die Volumen- und Druckbelastung der Pulmonalarterien und des rechten Ventrikels reflektiert (11). Die erhöhten mpANP – Werte in unserer Untersuchung sprechen dafür, dass möglicherweise auch dem biologisch inaktiven Fragment eine vergleichbare Rolle zu steht.

Nir et al. (13) konnten eine ansteigende Nt-proBNP – Konzentration bei Kindern mit einem Links – Rechts – Shunt auf Vorhofebene (niedriger Druck) und besonders auf Ebene der Ventrikel und der großen Arterien (hoher Druck) untersuchen. Dies steht wiederum mit unserer Aufteilung in Risikokategorien in Einklang.

Neben Ventrikelseptumdefekten stellen Kinder mit einer Fallot – Tetralogie und einem Pulmonalklappenersatz die Mehrheit der RACHS 2 Patienten dar. Koch et al. konnten weder bei Kindern mit einer isolierten Rechtsherzobstruktion, ausgelöst durch eine Pulmonalklappenstenose, noch bei Kindern vor einer Fallot – Korrektur einen signifikanten Anstieg der BNP – Werte nachweisen (16). Dagegen beobachteten Mir et al. bei Kindern mit einer linksventrikulären Ausflusstrakt – Obstruktion und einer Fallot’schen Tetralogie im Vergleich zu den altersabhängigen Referenzwerten erhöhte Nt-proBNP – Werte, was unseren Ergebnissen gleicht (71).

In unserer Studie sind unter Berücksichtigung des Alters der 2. Risikogruppe mit den komplexeren Herzerkrankungen wesentlich höhere Konzentrationen an natriuretischen Peptiden als in RACHS 1 zuzuordnen.

In RACHS 3-6, der Gruppe mit dem höchsten Mortalitätsrisiko, haben Nt-proBNP, BNP und mpANP unter Berücksichtigung des Alters bei Operation als Kofaktor ihren

präoperativen Gipfel. Dieser Gruppe gehören unter anderem Kinder mit einer univentrikulären Zirkulation an, denen auch in anderen Studien erhöhte natriuretische Peptide nachgewiesen wurden (16, 71).

Eine weitere große Gruppe der Kinder in Risikokategorie 3-6 stellen die Patienten mit einer Transposition der großen Arterien (TGA) dar; eine Diagnose, die einer Korrektur in den ersten Lebenstagen bedarf. In diesem Lebensalter lassen sich auch bei gesunden Neugeborenen die höchsten Konzentrationen der natriuretischen Peptide messen, was einen Einfluss auf die hohen Werte in RACHS 3-6 haben kann. Im Gegensatz dazu werden die Eingriffe am Vorhofseptumdefekt elektiv zu einem späteren Zeitpunkt am hämodynamisch stabilen Kind durchgeführt, wenn die natriuretischen Peptide auch bei gesunden Kindern in deutlich geringeren Konzentrationen vorliegen.

4.2 Postoperative Konzentrationen der natriuretischen Peptide

In der Vergangenheit konnte der Einfluss einer Intervention auf die Konzentration der natriuretischen Peptide an verschiedenen Herzfehlern demonstriert werden.

Eine Intervention, die sich reduzierend auf die Vorhofdehnung und den ventrikulären Wandstress auswirkt, vermindert die Konzentration der natriuretischen Peptide. So ist im Anschluss einer ersten palliativen Operation am univentrikulären Herzen, ein Anstieg der Peptide zu verzeichnen, dagegen liegen die Werte wenige Monate nach bidirektionaler Glennanastomose bereits im Normbereich (15). Auch nach interventionellem Vorhofseptumverschluss ließen sich abfallende Konzentrationen messen und mit dem Shuntvolumen positiv korrelieren (16, 74, 75). Andere Untersuchungen zeigten, dass Frühgeborene mit einem persistierenden Ductus arteriosus erhöhte natriuretische Peptide aufweisen, die mit der Größe des Defektes korrelieren und nach Verschluss desselbigen wieder absinken (76, 77).

Bereits 1993 untersuchten Ationu et al. neun Kinder mit unterschiedlichen Herzfehlern, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen und stellte erhöhte präoperative ANP – und BNP – Konzentrationen fest. Schon während der extrakorporalen Zirkulation kam es zu einem starken Abfall der Werte, der sich für ANP auch postoperativ fortsetzte, wohingegen BNP nach der Operation wieder anstieg mit einem Maximalwert nach 12 Stunden. Insgesamt lagen die postoperativen Werte aber weit unter den

Diskussion

präoperativen Ausgangskonzentrationen, worin Ationu ein Zeichen der durch den operativen Eingriff verbesserten kardialen Funktion sieht (78).

Unsere Ergebnisse gleichen nicht eindeutig denen Ationus und seiner Kollegen. Bei einem größeren Patientenkollektiv stellten wir unter Berücksichtigung des Alters als Kofaktor postoperativ insgesamt höhere Konzentrationen der natriuretischen Peptide als die präoperativen Ausgangswerte fest. Dabei wurden mit ansteigender RACHS – Gruppe auch ansteigende maximale Mittelwerte erreicht, was sich mit den bereits geschilderten Daten deckt.

Bei der genaueren Nt–proBNP –, BNP – und mpANP – Analyse für Patienten mit allen vorliegenden Werten bis einschließlich PoT 2/3 zeigte sich postoperativ zwar ein Anstieg der Konzentrationen, allerdings im Verlauf ohne Signifikanzen zwischen den einzelnen RACHS – Kategorien. Ein Grund dafür könnte abermals das kleine Patientenkollektiv mit komplettem Datensatz sein.

Der Anstieg in RACHS 1 mit maximalen Mittelwerten an PoT 1 und anschließendem Abfall scheint die myokardiale Belastung durch die Operation und die darauf folgende hämodynamische Verbesserung wiederzuspiegeln und gleicht den Veränderungen, wie sie nach interventionellem Verschluss eines Vorhofseptumdefektes beobachtet wurden. MpANP zeigt ebenfalls diese Entwicklung.

Auch in RACHS 2 und RACHS 3-6 lässt sich dieser postoperative Verlauf für Nt–proBNP und BNP mit einem postoperativen Gipfel an PoT 1 nachvollziehen. MpANP dagegen erreicht bereits direkt postoperativ die höchsten Konzentrationen und zeigt in RACHS 3-6 im postoperativen Verlauf nur geringfügige Veränderungen. Seine Eignung als Verlaufsparemeter für diese Patientengruppe in der postoperativen Phase erscheint limitiert.

Betrachtet man die drei Peptidhormone unter Berücksichtigung des Alters aber unabhängig ihrer Zugehörigkeit zu den drei Risikokategorien können auch die Ergebnisse des PoT 4/5 miteinbezogen werden und es fällt ein biphasischer Verlauf mit dem ersten Gipfel an PoT 1 und dem zweiten an PoT 4/5 auf. MpANP unterscheidet sich hier, da es seine erste Spitze direkt postoperativ am Operationstag hat.

Der 1. Gipfel könnte auch hier in Zusammenhang mit der Beanspruchung des Herzens durch den kardiochirurgischen Eingriff gesehen werden. Die Studie von Costello et al., die bei Kindern in postoperativ erhöhten BNP – Konzentrationen einen Zusammenhang

mit der Länge der kardiopulmonalen Bypasszeit untersuchte, unterstützt unsere Vermutung (79).

BNP und mpANP erreichen am letzten Messtag die höchsten Mittelwerte während der gesamten Messung. Allerdings standen uns hauptsächlich die Daten von Kindern mit schweren Herzerkrankungen und komplexen operativen Eingriffen zur Verfügung.

Unsere Ergebnisse ähneln denen von Koch et al., die an 65 Kindern mit verschiedenen kardialen Defekten vor und im anschließenden Verlauf nach einem herzchirurgischen Eingriff BNP – Plasmawerte bestimmten (80). Alle postoperativen BNP – Konzentrationen waren in den ersten 10 Tagen nach der Operation im Vergleich zu präoperativen Ergebnissen signifikant erhöht. Der Anstieg stellte sich mit einer ersten Spitze am 1. und der zweiten Spitze am 5. postoperativen Tag dar. Dieses biphasische Muster ließ sich nicht nur bei komplexen Herzerkrankungen sondern auch bei Patienten mit einem Vorhofseptumdefekt erkennen und stand in Korrelation zur kardiopulmonalen Bypasszeit und gemessenen Laktatkonzentrationen im Serum. Koch verglich den biphasischen Anstieg mit dem BNP – Anstieg nach Myokardinfarkt, der jeweils nach 16 Stunden und nach fünf Tagen eine Spitze zeigt, und wies auf die Einflüsse BNP's auf Zellwachstum, Fibroblasenproliferation, glatter Gefäßmuskelzellen und kardialen Myozyten hin. Er deutete die zytoprotektiven Eigenschaften des Peptids als mögliche Erklärung für die Zusammenhänge mit Laktatwerten und Bypasszeit sowie für die ähnlichen Muster der BNP – Freisetzung nach einem kardialen Eingriff und nach erfolgter myokardialer Ischämie.

4.3 Operativer Eingriff

Der Einsatz der Herzlungenmaschine bei einer Korrekturoperation bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler und einer Herzinsuffizienz bewirkt entscheidende Veränderungen im natriuretischen Hormonsystem (17, 71, 78). Kinder unterschiedlichen Alters und kardialer Fehlbildung zeigten präoperativ erhöhte BNP – Konzentrationen, die sich in der postoperativen Phase zunächst steigerten, bis sie zum Teil unter die Ausgangswerte sanken. Es ließen sich dabei Zusammenhänge zwischen der Höhe des BNP und der kardiopulmonalen Bypasszeit erkennen (80). Auch unsere Untersuchung spiegelt diese Zusammenhänge im perioperativen Verlauf für Nt–proBNP wieder.

Diskussion

Der Einsatz der Herzlungenmaschine führt bei Kindern zu einem erhöhten Widerstand des Gefäßsystems und einer Flüssigkeitsretention, Veränderungen, wie sie auch bei der Herzinsuffizienz zu beobachten sind (17). Gleichzeitig variiert die kardiopulmonale Bypasszeit je nach Komplexität der kardialen Fehlbildungen und der damit verbundenen Druck- und Volumenbelastung des Herzens. Der postoperative Anstieg der natriuretischen Peptide und ihre signifikant positiven Korrelationen sowohl prä- als auch postoperativ mit der Dauer der Herzlungenmaschine könnten so die Schwere der zugrunde liegenden Herzinsuffizienz wiedergeben. Desweiteren kann in dem postoperativen Anstieg auch der Einfluss der intraoperativen Maßnahmen auf die kardiale Funktion gesehen werden.

Einen Zusammenhang zwischen der Aortenklammzeit und den natriuretischen Peptiden konnten wir nur postoperativ und an PoT 1 feststellen. Diese positiven Korrelationen stimmen mit der Untersuchung von Berendes et al. (81) überein. An erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersuchten sie 24 Stunden nach erfolgter kardialer Operation maximale BNP – Konzentrationen, die im Zusammenhang mit der Länge der Aortenklammzeit standen, und machten für diese Beobachtung die myokardiale Ischämie, ausgelöst durch die Abklemmung der Aorta, als Induktor für die BNP – Sekretion verantwortlich. Ebenso beobachteten Mair et al., die den perioperativen Verlauf von BNP vor und unmittelbar nach Öffnen der Aortenklamme untersuchten, BNP – Spitzen nach Abklemmung der Aorta, die signifikant höher als die Ausgangswerte und mit der Schwere der Ischämie assoziiert waren (82).

Auch beim akuten Koronarsyndrom wird die myokardiale Ischämie für den Anstieg der natriuretischen Peptide verantwortlich gemacht. Selbst nach einer temporären myokardialen Ischämie, induziert durch die Balloninflation während einer koronaren Intervention, konnte ein BNP – Anstieg beobachtet werden (39).

In unserer Studie sprechen die fehlenden Korrelationen zwischen den ansteigenden natriuretischen Peptiden und der temporären Ischämie, ausgelöst durch die Abklemmung der Aorta, allerdings gegen diese Theorie. Vielmehr könnte die angewandte Kardioplegie durch ihre myokardiale Protektion einen weiteren Anstieg der Peptide verhindern.

4.4 Katecholamine

Im Anschluss an einen chirurgischen Eingriff ist häufig eine positiv inotrope Therapie mit Katecholaminen zur Unterstützung des Kreislaufs nötig. Auch 68 unserer Patienten erhielten in verschiedenen Kombinationen und Konzentrationen Adrenalin und/oder Noradrenalin zur kardialen Funktionsunterstützung. Es zeigte sich, dass die Patienten mit der Notwendigkeit einer inotropen Therapie das gleiche Muster im perioperativen Verlauf bei insgesamt höheren Konzentrationen an Nt-proBNP hatten.

Unter Berücksichtigung des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Operation konnten allerdings keine Signifikanzen zwischen den Gruppen mit und ohne Katecholamintherapie festgestellt werden. Auch die Varianzanalyse der natriuretischen Peptide ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Als Ursache könnte hierfür die geringe Patientenzahl, die uns zur Verfügung stand, in Betracht gezogen werden.

In einer Studie von Gessler et al. (73) wurde an 40 Kindern mit einem angeborenen Herzfehler, die sich einer elektiven kardialen Operation unterzogen, vor, während und ein bis drei Stunden nach Ende des kardiopulmonalen Bypasses Nt-proBNP gemessen und in Bezug zur postoperativen inotropischen Therapie der Kinder gesetzt. Bei deutlich erhöhten Ausgangskonzentrationen (unabhängig vom zu Grunde liegenden kardialen Defekt und Alter der Kinder) konnten positive Korrelationen der präoperativen Werte mit der postoperativen inotropen Therapie festgestellt werden.

Gegensätzlich dazu konnten Mir et al. (71) in einer ähnlichen Studie keine statistischen Zusammenhänge zwischen der postoperativen Dauer und der maximalen Konzentration einer Katecholamintherapie mit der perioperativen Nt-proBNP – Konzentration messen. Ein Grund dafür könnte das deutlich kleinere Patientenkollektiv (23 Kinder) und die folglich limitierte Zahl an verschiedenen kardialen Fehlbildungen sein.

Im Tierversuch konnte eine myokardiale Ischämie, ausgelöst durch endogene oder exogen zugeführte Katecholamine, demonstriert werden (83, 84). Nicht auszuschließen ist daher ein iatrogen verursachter Anstieg der natriuretischen Peptide durch den Schaden, den Katecholamine am Herzen bewirken.

Deutet man allerdings die medikamentöse Kreislaufunterstützung als Zeichen der kardialen Insuffizienz, spiegelt Nt-proBNP in unserer Studie diese Insuffizienz anhand erhöhter Konzentrationen in der gesamten perioperativen Phase unabhängig vom Alter

der Patienten wieder. Die bereits präoperativ angestiegenen Werte könnten eine Vorhersage für die postoperativen Folgen und den damit verbundenen Bedarf an kreislaufrelevanter Medikation treffen.

4.5 Postoperativer Verlauf

Kinder erholen sich nach einem kardialen Eingriff oft schneller als Erwachsene. Trotzdem kann sich der postoperative Verlauf durch das Auftreten von Komplikationen wie Blutungen, Kreislaufinstabilität, Herzrhythmusstörungen, Funktionsstörungen der Organe, Infektionen und neurologischen Komplikationen ausdehnen. Besonders schwere und komplexe Korrekturoperationen machen einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation in Verbindung mit einer verlängerten Beatmungszeit nötig.

Die signifikant positiven Korrelationen von Nt-proBNP des gesamten prä- und postoperativen Verlaufes mit der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes bis zur Verlegung deuten darauf hin, dass anhand des natriuretischen Peptids bereits präoperativ eine prognostische Aussage über den Verlauf nach dem kardialen Eingriff zu treffen ist.

Auch die Analyse der Korrelationen von Nt-proBNP und der Beatmungsdauer ergab signifikant positive Ergebnisse und könnte die Rolle Nt-proBNP's als prognostisches Werkzeug in der perioperativen Periode belegen. Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Mir et al. (71), die in ihrem kleinen Patientenkollektiv weder prä- noch postoperativ Zusammenhänge zwischen Nt-proBNP und der Länge der Beatmungszeit feststellen konnten.

Auch in BNP – Studien wurden unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Während Koch et al. (80) keine statistischen Zusammenhänge zwischen postoperativen BNP – Konzentrationen und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Länge der Beatmungszeit untersuchten, sahen Shih et al. (85) nicht nur eine Verbindung zwischen den beiden Variablen BNP und Beatmungszeit, sondern wiesen auch auf die Qualität BNP's als prognostischer Marker nach einer kardialen Operation für die Länge der mechanischen Ventilation und dem Auftreten eines Low Cardiac Output – Syndroms hin.

4.6 Schlußfolgerung

In Übereinstimmung mit anderen Autoren konnten wir bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler erhöhte natriuretische Peptide feststellen. Der Anstieg der Plasmakonzentrationen betrifft sowohl Nt-proBNP, BNP als auch mpANP und lässt sich präoperativ genauso wie im postoperativen Verlauf auch in Abhängigkeit vom Alter darstellen.

Dabei sind die prä- und postoperativen Konzentrationen der natriuretischen Peptide mit den zu Grunde liegenden Herzerkrankungen assoziiert. Auch in diesem Punkt gleichen unsere Ergebnisse den gewonnenen Daten anderer Untersuchungen.

Niereninsuffiziente Patienten weisen erhöhte Konzentrationen an natriuretischen Peptiden auf. In unserer Studie war kein Kind von einer Niereninsuffizienz betroffen, so dass weder prä- noch postoperativ von einer Beeinflussung der Konzentrationen durch eine schlechte Nierenfunktion ausgegangen werden konnte.

Unter Berücksichtigung pädiatrischer Referenzwerte, die sich von denen erwachsener Patienten unterscheiden, und des ursächlichen kardialen Defektes sind wir der Meinung, dass Nt-proBNP und BNP das Ausmaß der präoperativen Herzinsuffizienz im Kindesalter widerspiegeln.

Auch in der postoperativen Periode geben diese beiden natriuretischen Peptide einen Hinweis auf die ventrikuläre Dysfunktion der Kinder. Jedoch ist ein Anstieg der Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt, nicht allein auf die kardiale Situation zurückzuführen. Vielmehr haben der Einsatz und die Länge eines kardiopulmonalen Bypasses einen entscheidenden Einfluss.

Studien über mpANP sind limitiert und pädiatrische Referenzwerte bislang nicht erhoben. Trotzdem lassen sich für komplexe Herzerkrankungen ähnliche Muster im perioperativen Verlauf erkennen. Um mpANP als geeigneten Marker für eine Herzinsuffizienz im klinischen Alltag zu etablieren, sind weitere Studien nötig.

Wir konnten eine extrem große Spannbreite der gemittelten Werte von Nt-proBNP, BNP und auch mpANP in der perioperativen Zeit nachweisen und halten daher ihre Interpretation nur für sinnvoll, wenn neben den pädiatrischen Referenzwerten auch risikoadjustierte Normwerte für die einzelnen Herzfehler zugrunde gelegt werden.

Der physiologische Status nach einer Operation mit kardiopulmonalem Bypass ist charakterisiert mit einem Anstieg des Gefäßwiderstandes und einer Flüssigkeitsretention, wie sie auch bei der kongestiven Herzinsuffizienz beobachtet werden (17). Die signifikanten Ergebnisse der Korrelationsanalysen mit Nt-proBNP deuten auf die prognostische Eignung des Peptidhormons im perioperativen Verlauf bezüglich der kardialen Situation nach einem kardiochirurgischen Eingriff hin. Desweiteren könnte Nt-proBNP ein Hilfsmittel in der Risikostratifizierung vor einer Operation darstellen.

Die Analyse der Korrelationen von Nt-proBNP im perioperativen Verlauf und der Dauer der verabreichten Katecholamintherapie mit Adrenalin und Noradrenalin gleicht den Ergebnissen anderer Autoren. Nach unserer Meinung lässt sich anhand der Bestimmung von Nt-proBNP eine Vorhersage über die postoperative ventrikuläre Dysfunktion und den damit verbundenen Bedarf an kreislaufrelevanter Medikation treffen. So könnte es ein wichtiges Hilfsmittel im klinischen Alltag bei der Entscheidung für die weitere Therapie darstellen und diese so optimieren.

Im postoperativen Verlauf wurden bislang unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der natriuretischen Peptide und sowohl der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation als auch der Dauer der Beatmung erzielt. Unsere Untersuchung zeigt Zusammenhänge mit beiden Variablen, so dass wir auch hier an die Rolle von Nt-proBNP als Hilfsmittel für eine Therapieoptimierung denken.

4.7 Limitierende Faktoren

Die Daten, die uns für unsere Studie zur Verfügung standen, stammen wie in fast allen kinder-kardiologischen Studien von einem heterogenen Krankengut: Kindern aller Altersstufen mit verschiedenen kardialen Diagnosen, Varianz der Herzfehler und unterschiedlich angewandter Operationstechniken. Trotz der relativ umfangreichen Zahl an Patienten stellt die große Heterogenität der verschiedenen kardialen Defekte der Kinder, die zur Zusammenfassung zu kleinen Patientenkollektiven führte, eine Einschränkung in der Untersuchung dar.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die begrenzte Zahl an Messergebnissen. Entsprechend des Ethikvotums durften Werte ausschließlich bei Routineuntersuchungen entnommen und Kinder nicht eigens für die Studie punktiert

Diskussion

werden. Auch frühe Entlassungen oder Verlegungen schränkten die Vollständigkeit der Messungen ein. So konnte nicht für alle Patienten eine komplette postoperative Datenerhebung erfolgen. Die Ergebnisse von PoT 4/5 stammen häufig von Kindern mit einer komplexen Herzerkrankung, die aufgrund der Schwere und Komplexität ihrer Erkrankung noch ihren zentralen Venenkatheter zur Blutentnahme besaßen.

5 Zusammenfassung

Natriuretische Peptide sind als Marker der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen gut etabliert. Auch Kinder, die bedingt durch einen angeborenen Herzfehler an einer Herzinsuffizienz leiden oder noch klinisch kompensiert eine Volumen – oder Druckbelastung des Herzens aufweisen, zeigen im Vergleich zu gesunden Kindern erhöhte Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide. Wenig ist jedoch über den perioperativen Verlauf der Kinder mit angeborenem Herzfehler bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, drei verschiedene natriuretische Peptide (das neue midregion proANP, das etablierte BNP und das etablierte Nt–proBNP) in ihrer Korrelation untereinander zu messen. Ferner sollte bei Kindern mit angeborenem Herzfehler perioperativ durch serielle Messungen der verschiedenen natriuretischen Peptide geprüft werden, ob sich einer dieser Marker dazu eignet, bereits präoperativ das zu erwartende Risikoprofil abschätzen zu lassen oder früh postoperativ den Erfolg des Therapiemanagements zu überprüfen.

Zu diesem Zweck wurden in dieser prospektiven Studie die Datensätze von 86 Patienten im Alter von drei Tagen bis 17,6 Jahren (Mittelwert 3,7Jahre), die sich der Operation eines angeborenen Herzfehlers im DHZB unterzogen, erhoben. Die seriellen Messungen der drei natriuretischen Peptide erfolgten jeweils präoperativ, direkt postoperativ und im postoperativen Verlauf am 1. (PoT1), 2. oder 3. (PoT2/3) und am 4. oder 5. (PoT4/5) postoperativen Tag.

Die Auswertungen erfolgten in multiplen Regressionsanalysen unter Beachtung der unterschiedlichen Herzfehler, der hämodynamischen Situation der Patienten in der perioperativen Phase, der Art des chirurgischen Eingriffes, der gegebenen kreislaufwirksamen Medikation als auch des postoperativen Zeitintervalles. Zur besseren Risikoabschätzung wurden die Kinder anhand ihres Herzfehlers und der kardialen Hauptdiagnose in international anerkannte Risikokategorien der RACHS-Scores (RACHS 1, RACHS 2 und RACHS 3-6) eingeteilt.

- Untereinander korrelierten die drei natriuretischen Peptide (jeweils $p \leq 0,01$) hoch signifikant.
- Es ließen sich erhöhte Konzentrationen aller drei natriuretischen Peptide sowohl prä- als auch postoperativ (Mittelwert präoperativ: Nt–proBNP $707,26 \pm 1,27$ pg/ml; BNP $45,47 \pm 1,22$ pg/ml, mpANP $137,63 \pm 1,14$ pmol/l) feststellen. Die niedrigsten

Zusammenfassung

Konzentrationen wurden in RACHS 1, der Risikogruppe mit dem geringsten Mortalitätsrisiko, gemessen. Betrachtet man ausschließlich Patienten, bei denen bis PoT 2/3 alle Werte vorliegen (unter Berücksichtigung des Alters als Kofaktor) bestehen allerdings keine Signifikanzen zwischen den einzelnen Risikokategorien (Nt–proBNP $p = 0,310$; BNP $p = 0,073$; mpANP $p = 0,237$).

- Der präoperative Wert des Nt–proBNP korrelierte signifikant mit der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses ($p < 0,001$). Der direkt postoperative Wert korrelierte mit der Aortenklammzeit ($p = 0,017$).

- Patienten, die postoperativ Katecholamine erhielten ($n = 61$), haben im gesamten perioperativen Verlauf höhere Nt–proBNP – Konzentrationen als Patienten ohne Katecholaminbedarf ($n = 25$). Jedoch bestehen zwischen beiden Patientengruppen in der Varianzanalyse unter Berücksichtigung des Alters als Kofaktor keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,299$).

- Die Korrelationsanalysen von Nt–proBNP und der Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation ($p = 0,001$; PoT 1) sowie der Beatmungsdauer ($p < 0,001$; PoT 1) ergeben statistisch positive Zusammenhänge.

Aus den erhobenen Daten wird die Assoziation der Höhe der natriuretischen Peptide mit dem Alter der Kinder, mit den zugrunde liegenden Herzerkrankungen und mit den angewandten Operationsverfahren deutlich. Bei jungen Säuglingen oder Kindern mit langer Bypasszeit spiegeln die sehr hohen natriuretischen Peptide die perioperative Herzinsuffizienz auch im Kindesalter sehr deutlich wieder. Sicher ist die Länge der Bypasszeit überwiegend als Ausdruck der Schwere des Herzfehlers und nicht nur als Ursache für den Anstieg der natriuretischen Peptide zu sehen.

Die Zusammenhänge von Nt–proBNP und der Notwendigkeit der Katecholamingaben sowie der Dauer des Intensivstationsaufenthaltes und der Beatmungszeit im postoperativen Verlauf lassen auf die Eignung der natriuretischen Peptide, allen voran Nt–proBNP und BNP, in Prognose, Risikostratifizierung, Therapieplanung und Therapieoptimierung schließen. Ein hohes natriuretisches Peptid sollte bis zum Beweis des Gegenteiles bei jedem einzelnen Kind mit angeborenem Herzfehler im perioperativen Verlauf als Hinweis auf ein noch nicht genügend gelöstes kardiales Problem gewertet werden und zu weiterer Diagnostik und/oder herzunterstützender Therapie führen. Bereits präoperativ kann in der Planung der zeitlichen Aufent-

Zusammenfassung

haltdauer bei Kindern mit präoperativ sehr hohen natriuretischen Peptiden die Bettenbelegung auf der Intensivstation deutlich länger eingeplant werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995 May-Jun;16(3):103-13.
2. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol.* 1995 Jul-Aug;16(4):155-65.
3. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007 Jan 16;115(2):163-72.
4. Knowles R, Griebisch I, Dezateux C, Brown J, Bull C, Wren C. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2005 Nov;9(44):1-152, iii-iv.
5. Bauer U, Niggemeyer E, Lange PE. [The competence network for congenital heart defects. Networking instead of isolated efforts for optimized research and care]. *Med Klin (Munich).* 2006 Sep 15;101(9):753-8.
6. Chiappa E. The impact of prenatal diagnosis of congenital heart disease on pediatric cardiology and cardiac surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007 Jan;8(1):12-6.
7. Albers S, Mir TS, Haddad M, Laer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(1):80-5.
8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):161-7.
9. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002 Jan-Feb;44(4):293-321.
10. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002 Dec;110(6):e76.
11. Suda K, Matsumura M, Matsumoto M. Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect. *Pediatr Int.* 2003 Jun;45(3):249-54.
12. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2004 Jul-Aug;25(4):336-40.
13. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at

Literaturverzeichnis

birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr.* 2004 May;93(5):603-7.

14. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2005 Feb 15;95(4):474-8.
15. Wahlander H, Westerlind A, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Increased levels of brain and atrial natriuretic peptides after the first palliative operation, but not after a bidirectional glenn anastomosis, in children with functionally univentricular hearts. *Cardiol Young.* 2003 Jun;13(3):268-74.
16. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(7):861-6.
17. Costello JM, Goodman DM, Green TP. A review of the natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2006 Jul;7(4):308-18.
18. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg.* 1956;14(2-3):99-112.
19. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981 Jan 5;28(1):89-94.
20. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun.* 1984 Jan 13;118(1):131-9.
21. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988 Mar 3;332(6159):78-81.
22. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension.* 1991 Jun;17(6 Pt 2):1152-5.
23. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr.* 1988 Sep 1;66(17):752-9.
24. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 3:S22-8.
25. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, Lisy O, Jougasaki M, Wennberg PW, et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc.* 1999 Feb;74(2):126-30.

Literaturverzeichnis

26. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem*. 1992 Jul 15;267(20):13928-32.
27. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992 Oct;10(10):1111-4.
28. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):257-60.
29. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):321-8.
30. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):261-8.
31. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Oct;10(5):336-41.
32. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2001 Aug 15;51(3):450-62.
33. Hall C, Aaberge L, Stokke O. In vitro stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):911.
34. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem*. 2004 Jan;50(1):234-6.
35. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Muller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care*. 2005 Feb;9(1):R37-45.
36. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Sep;24(3):481-509.
37. de Denu S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone. *Chest*. 2004 Feb;125(2):652-68.
38. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*. 1995 Sep;96(3):1280-7.
39. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006 Jun;92(6):843-9.

40. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15;6(3):355-8.
41. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15;6(3):295-300.
42. Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 1999 Sep;97(3):255-8.
43. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002 Aug 1;90(3):254-8.
44. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Sep 4;40(5):976-82.
45. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003 Jul;89(7):745-51.
46. Clark BA, Elahi D, Epstein FH. The influence of gender, age, and the menstrual cycle on plasma atrial natriuretic peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb;70(2):349-52.
47. Hong M, Yan Q, Tao B, Boersma A, Han KK, Vantghem MC, et al. Estradiol, progesterone and testosterone exposures affect the atrial natriuretic peptide gene expression in vivo in rats. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1992 Apr;373(4):213-8.
48. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1998 May;135(5 Pt 1):914-23.
49. Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin HM, Goeddel DV, et al. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature.* 1989 Mar 2;338(6210):78-83.
50. Song DL, Kohse KP, Murad F. Brain natriuretic factor. Augmentation of cellular cyclic GMP, activation of particulate guanylate cyclase and receptor binding. *FEBS Lett.* 1988 May 9;232(1):125-9.
51. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology.* 1992 Jan;130(1):229-39.

Literaturverzeichnis

52. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003 Jul 26;362(9380):316-22.
53. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem*. 2004 Jan;50(1):33-50.
54. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):647-54.
55. Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem*. 2006 May;52(5):827-31.
56. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001 Mar;141(3):367-74.
57. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1934-41.
58. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):359-63.
59. Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2368-74.
60. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):865-70.
61. Weber M, Hausen M, Arnold R, Nef H, Moellman H, Berkowitsch A, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart*. 2006 Nov;92(11):1639-44.
62. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):118-23.
63. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jan-Feb;27(1):87-90.

Literaturverzeichnis

64. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):896-9.
65. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol*. 2005 Jun;94(6):399-404.
66. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol*. 1995 Aug;133(2):207-9.
67. Rauh M, Koch A. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem*. 2003 Sep;49(9):1563-4.
68. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart*. 2003 Aug;89(8):875-8.
69. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1063-9.
70. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):110-8.
71. Mir TS, Haun C, Lilje C, Laer S, Weil J. Utility of N-terminal brain natriuretic peptide plasma concentrations in comparison to lactate and troponin in children with congenital heart disease following open-heart surgery. *Pediatr Cardiol*. 2006 Mar-Apr;27(2):209-16.
72. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jan-Feb;27(1):73-7.
73. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr*. 2006 Mar;148(3):372-6.
74. Zeevi B, Gil-Ad I, Zabreski R, Berant M, Laron Z, Weizman A, et al. Interventional catheterization decreases plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in children with congenital heart defects. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1998 Sep;45(1):27-32.
75. Muta H, Ishii M, Maeno Y, Akagi T, Kato H. Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):649-52.

Literaturverzeichnis

76. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001 Feb;90(2):184-91.
77. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond).* 2002 Jul;103(1):75-7.
78. Ationu A, Singer DR, Smith A, Elliott M, Burch M, Carter ND. Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc Res.* 1993 Aug;27(8):1538-41.
79. Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Effect of cardiopulmonary bypass and surgical intervention on the natriuretic hormone system in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Sep;130(3):822-9.
80. Koch A, Kitzsteiner T, Zink S, Cesnjevar R, Singer H. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2007 Jan 18;114(3):339-44.
81. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, Hartlage MG, Rothenburger M, Wirtz S, et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg.* 2004 Jan;98(1):11-9, table of contents.
82. Mair P, Mair J, Bleier J, Hormann C, Balogh D, Puschendorf B. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta.* 1997 May 6;261(1):57-68.
83. Neri M, Cerretani D, Fiaschi AI, Laghi PF, Lazzerini PE, Maffione AB, et al. Correlation between cardiac oxidative stress and myocardial pathology due to acute and chronic norepinephrine administration in rats. *J Cell Mol Med.* 2007 Jan-Feb;11(1):156-70.
84. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol.* 1985 Apr;17(4):291-306.
85. Shih CY, Sapru A, Oishi P, Azakie A, Karl TR, Harmon C, et al. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Mar;131(3):632-8.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungen

- Abbildung 1: Ringstruktur. Nach: Hall et al. 2004.
- Abbildung 2: Spaltung von Pro-BNP. Nach: Hall et al. 2004.
- Abbildung 3: BNP: Physiologie bei kongestiver Herzinsuffizienz. Nach: de Denus et al. 2004.
- Abbildung 4: Nt-proBNP : Postnataler Verlauf. Nach: Rauh et al. 2003.
- Abbildung 5: Perioperativer Verlauf von Nt-proBNP (geschätztes Randmittel) anhand RACHS 1, RACHS 2 und RACHS 3-6 unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.
- Abbildung 6: Präoperative Korrelation von Nt-proBNP zu BNP.
- Abbildung 7: HLM – Dauer und präoperative Nt-proBNP –Konzentrationen.
- Abbildung 8: AKZ und präoperative Nt-proBNP –Konzentrationen.
- Abbildung 9: Nt-proBNP (geschätztes Randmittel) und der postoperative Katecholaminbedarf unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.
- Abbildung 10: Nt-proBNP und Dauer des Intensivstationsaufenthaltes (Operation bis Verlegung).
- Abbildung 11: Nt-proBNP und Beatmungsdauer.

7.2 Tabellen

- Tabelle 1: Charakteristika der natriuretischen Peptide ANP und BNP.
- Tabelle 2: Risikokategorien: RACHS 1 – 3-6.
- Tabelle 3: Abnahmezeitpunkte der natriuretischen Peptide.
- Tabelle 4: Weitere Routineuntersuchungen.
- Tabelle 5: Perioperative Patientendaten.
- Tabelle 6: Nt-proBNP, BNP und mpANP im Verlauf unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.
- Tabelle 7: Korrelation der präoperativen natriuretischen Peptide.
- Tabelle 8: Korrelationen von Nt-proBNP, BNP und mpANP im

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

perioperativen Verlauf.

Tabelle 9: Korrelationen von Nt-proBNP mit dem chirurgischen Eingriff.

Tabelle 10: Katecholaminbedarf der einzelnen Mortalitätsrisikogruppen (RACHS1, RACHS 2 und RACHS 3-6).

Tabelle 11: Nt-proBNP und der postoperative Katecholaminbedarf unter Berücksichtigung des Alters bei Operation.

Tabelle 12: Korrelationen von Nt-proBNP mit der IPS – Dauer und der Beatmungsdauer.

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Felix Berger, Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin, für die Überlassung des Themas.

Meiner Betreuerin Frau Professor Dr. med. Brigitte Stiller, ärztliche Direktorin der Klinik für Angeborene Herzfehler/Pädiatrische Kardiologie am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg, danke ich für Ihre über das normale Maß hinausgehende Förderung und Geduld.

Frau Dr. med. Julia Lemmer hat mich bei dieser Arbeit unterstützt. Sie stand mir in vielen Gesprächen mit Anregungen zur Seite. Dafür danke ich ihr herzlich.

Desweiteren möchte ich Frau Otterpohl und Herrn Dr. Berg aus dem Labor des DHZB danken, die freundlicherweise die BNP - Messungen für diese Studie durchgeführt haben.

Der Firma BRAHMS AG Berlin – Henningsdorf danke ich für die Bestimmung der mpANP – Werte.

Frau Peters vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, war in statistischen Fragen eine große Hilfe.

Mein ganz besonderer Dank gilt den an der Studie teilnehmenden Kindern und ihren Eltern.

Schlussendlich danke ich meinen Eltern Christel und Hans Peter Otto für ihre liebevolle Unterstützung und meinem Ehemann Christian Stückler, der während der Entstehung der Arbeit auf viele gemeinsame Stunden verzichten musste.

9 Lebenslauf

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

10 Erklärung

„Ich, Susanne Stückler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vergleich natriuretischer Peptide bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern im perioperativen Verlauf“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 13. Dezember 2008

Susanne Stückler