

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des
Deutschen Herzzentrums München des Freistaates Bayern

**Stellenwert von BNP
als diagnostischer Marker
bei Erwachsenen
mit angeborenen Herzfehlern**

Stefanie Reichert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.
2. apl. Prof. Dr. M. Seyfarth

Die Dissertation wurde am 30.03.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.06.2009 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Humorale Aspekte der Herzinsuffizienz	1
1.2.	Das Natriuretische Peptidsystem.....	2
1.2.1.	Ursprung und Historie	2
1.2.2.	Struktur.....	4
1.2.3.	Wirkung und Bedeutung	4
1.2.4.	Rezeptoren.....	6
1.2.5.	Abbau.....	7
1.2.6.	BNP.....	7
1.2.6.1.	Pathophysiologie.....	9
1.2.6.1.1.	Freisetzung	9
1.2.6.1.2.	Aussagekraft	9
1.2.6.2.	Einflussgrößen auf die Plasmaspiegel von BNP/NT-proBNP	9
1.2.6.2.1.	Alter und Geschlecht.....	9
1.2.6.2.2.	Einschränkung der Nierenfunktion.....	10
1.2.6.2.3.	Endokrinologische Erkrankungen	10
1.2.6.2.4.	Probenentnahme.....	10
1.2.6.2.5.	Probenstabilität	10
1.2.6.3.	Stellenwert der NP als diagnostische Marker in der Kardiologie	11
1.2.6.3.1.	Systolische Funktionsstörungen	11
1.2.6.3.2.	Diastolische Funktionsstörungen	12
1.2.6.3.3.	Kombinierte systolische und diastolische Funktionsstörungen	12
1.2.6.3.4.	Rechtsherzbelastung	13
1.3.	Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	14
2.	METHODIK.....	15
2.1.	Studiendesign	15
2.2.	Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.3.	Datenerfassung (Fragebogen).....	15
2.3.1.	Einverständnis.....	16
2.3.2.	Datenschutz	16
2.3.3.	Funktionsklasse	16
2.3.4.	Klinischer Verlauf	17
2.4.	Verwendete Proben.....	17

2.5.	BNP-Messung	18
2.5.1.	Testprinzip.....	18
2.5.2.	Analytische Empfindlichkeit	18
2.6.	Statistische Auswertung	19
3.	ERGEBNISSE	21
3.1.	Deskriptive Analyse der Studiendaten	21
3.1.1.	Eingeschlossene Patienten und Nachbeobachtungszeitraum	21
3.1.2.	Diagnosen und Klassifizierung der Patienten	21
3.1.2.1.	Basisdaten des Gesamtkollektives und der einzelnen Diagnosegruppen.....	23
3.1.3.	Operationen	25
3.1.4.	Zuordnung zu klinischen Funktionsklassen	26
3.1.5.	Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie Zusammenhang mit klinischen Funktionsklassen	27
3.1.6.	Geschlechtsverteilung sowie deren Zusammenhang mit klinischen Funktionsklassen	31
3.2.	BNP-Plasma-Konzentrationen	32
3.2.1.	BNP-Plasmakonzentrationen und Alter	36
3.2.2.	BNP-Plasmakonzentrationen und Geschlecht.....	37
3.2.3.	BNP-Plasmakonzentrationen und Funktionsklasse.....	39
3.2.3.1.	Beziehung zwischen Funktionsklasse und BNP zum Zeitpunkt der Messung	39
3.3.	Prädiktiver Wert von BNP im klinischen Verlauf	42
3.3.1.	BNP als Prognosewert.....	42
3.3.2.	BNP und Dekompensation.....	45
3.3.3.	BNP und Herztransplantation	50
3.3.4.	BNP und Tod.....	52
3.3.4.1.	Multivariable Cox Regression für Endpunkt Überleben	58
3.3.4.2.	Multivariable Cox Regression für Endpunkt Ereignisfreies-Überleben	59
4.	DISKUSSION	60
4.1.	BNP bei EMAH	61
4.2.	BNP in Abhängigkeit von Patientenalter und Geschlecht	61
4.3.	BNP in Abhängigkeit von der klinischen Funktionsklasse	62
4.4.	BNP in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Herzerkrankung	63

4.5.	KNP bei speziellen angeborenen Herzfehlern	64
4.5.1.	AHF mit überwiegender Volumenbelastung des subpulmonalen Ventrikels	65
4.5.2.	AHF mit überwiegender Druckbelastung des subpulmonalen Ventrikels	67
4.5.3.	AHF mit überwiegender Volumenbelastung des Systemventrikels	68
4.5.4.	AHF mit überwiegender Druckbelastung des Systemventrikels	69
4.5.5.	AHF mit univentrikulärer Zirkulation	70
4.5.6.	AHF mit morphologisch rechtem Systemventrikel	71
4.6.	KNP zur Prognosebeurteilung.....	72
4.7.	Fazit	74
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	75
6.	ANHANG	78
6.1.	Fragebogen.....	78
6.2.	Systematik der AHF	84
6.3.	Literaturverzeichnis.....	85
6.4.	Tabellenverzeichnis.....	96
6.5.	Abbildungsverzeichnis.....	97
6.6.	Lebenslauf	98
6.7.	Danksagung.....	99

Abkürzungsverzeichnis

ACE	A ngiotensin C onverting E nzyme
ADH	A ntidiuretisches H ormon
AHF	A ngeborener H erzfehler
AT1	A ngiotensin 1
ANP	a triales n atriuretisches P eptid
AP-Fenster	a ortopulmonales F enster
AS	A minosäure/n
ASD	Vorhofseptumdefekt (engl. a trial s eptum d efect)
AVSD	a trioventrikulärer S eptum d efekt
AUC	Fläche unter der Kurve (engl. a rea u nder the c urve)
AV	a trioventrikulär
BNP	B -Typ n atriuretisches P eptid
BSI	B undesamt für S icherheit in der I nformationstechnik
cc	kongenital korrigiert (engl. c ongenitally c orrected)
CNP	C -Typ n atriuretisches P eptid
cGMP	c yclisches G uanosin-3`-5`- M onophosphat
DGK	D eutsche G esellschaft für K ardiologie
DHM	D eutsches H erzzentrum M ünchen
DILV	D ouble inlet left v entricle
DORV	D ouble outlet right v entricle
EDTA	E thylendiamintetraacetat
EKG	E lektrokardiogramm
EMAH	E rwachsene mit angeborenem H erzfehler
HTX	Herztransplantation (engl. h eart e xchange)
KI	K onfidenzintervall
KNP	K ardiales n atriuretisches P eptid
LV	linksventrikulär / linker V entrikel
LVEF	linksventrikuläre E jektionsfraktion
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion (engl. left v entricular o utflow tract o bstruction)
MI	M itralklappeninsuffizienz
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (engl. m essenger- RNA)
mrV	m orphologisch rechter S ystemventrikel

NP	N atriuretisches P eptid
NPR	N atriuretisches - P eptid - R ezeptor
NT-proANP	N-terminales Fragment des proANP
NT-proBNP	N-terminales Fragment des proBNP
NYHA	N ew Y ork H eart A ssociation
PAH	P ulmonale a rterielle H ypertonie
PAP	Pulmonaler arterieller Druck (engl. p ulmonary a rterial p ressure)
PDA	P ersistierender D uctus a rteriosus
PFO	P ersistierendes F oramen o vale
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand (engl. p ulmonary v ascular r esistance)
RAAS	R enin- A ngiotensin- A ldosteron- S ystem
RAP	Druck im rechten Vorhof (engl. r ight a trial p ressure)
ROC	R eceiver O perating C haracteristic
RV	r echts v entrikulär / r echter V entrikel
RVOTO	Rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion (engl. r ight v entricular o utflow t ract o bstruction)
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose (engl. t otal c avopulmonary c onnection)
TGA	T ransposition der g roßen A rterien
TOF	Fallot'sche Tetralogie (engl. T etralogy o f F allot)
VSD	V entrikelseptum d efekt
ZNS	Z entrales N ervensystem

1. Einleitung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte der Stellenwert des natriuretischen Peptids Typ B (BNP) als biochemischer Parameter zur Schweregradobjektivierung und Risikostratifizierung in der Verlaufskontrolle von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler untersucht werden. Möglicherweise könnte der gezielte Einsatz von BNP als Marker oder Kenngröße bei diesem Patientengut helfen, Diagnostik und Behandlung zu optimieren, insbesondere wenn eine Störung der Ventrikelfunktion oder eine Herzinsuffizienz vorliegen.

1.1. Humorale Aspekte der Herzinsuffizienz

Bei Herzinsuffizienz spielt die Aktivierung neurohumoraler Systeme eine wesentliche Rolle. Diese haben die Aufgabe, über endokrine, parakrine und autokrine Mechanismen die Auswurfleistung des Herzens den Bedürfnissen der Kreislaufperipherie anzupassen, um so eine optimale Sauerstoffversorgung der Organsysteme zu gewährleisten. Diverse Regelkreise beeinflussen dabei Gefäßtonus, Myokardkontraktilität, Volumensteuerung sowie die mitogene Aktivität. Abhängig vom Ausmaß der Herzinsuffizienz ermöglicht die Aktivierung dieser Regelkreise eine bessere Anpassung der Hämodynamik an die jeweiligen Bedürfnisse.

Während die kurzfristige Stimulation der Regelkreise eine sinnvolle Regulationsmaßnahme darstellt, kann eine langfristig erhöhte neurohumorale Aktivität eine Herzinsuffizienz verschlechtern und den Krankheitsprozess sogar beschleunigen.

Die jüngsten Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ermöglichten es, effektive Therapiestrategien zu etablieren, u.a.:

1. Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker und Aldosteronantagonisten
2. Hemmung des Sympathikus durch Beta-Blocker
3. Einsatz von Calciumsensitizern (z.B. Levosimendan®) oder BNP-Analoga (z.B. Nesiritide®).

Zudem bildet dieses Verständnis auch die Basis für die Entwicklung von Biomarkern für Erfassung, Schweregradeinstufung sowie Prognoseeinschätzung der

Herzinsuffizienz. Wesentliche Bedeutung kommt hierbei den natriuretischen Peptiden zu. Sie werden durch die Aktivierung der neurohumoralen und immunmodulierenden Systeme als Mediatoren in die Zirkulation freigesetzt. Im Gegensatz zu den übrigen neurohumoralen Parametern entstammen sie fast ausschließlich dem Herzen und sind daher als Marker für Herzinsuffizienz besonders geeignet.

Als Diagnoseparameter der Herzinsuffizienz haben sich inzwischen das natriuretische Peptid Typ-B (BNP) sowie das N-terminale Fragment des pro natriuretischen Peptids Typ-B (NT-ProBNP) gegenüber anderen biochemischen Markern - wie zum Beispiel Noradrenalin oder Angiotensin-, sowie dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) und dem N-terminalen Fragment des proANP (NT-proANP), als überlegen erwiesen (Bay, 2003; Richards, 2001).

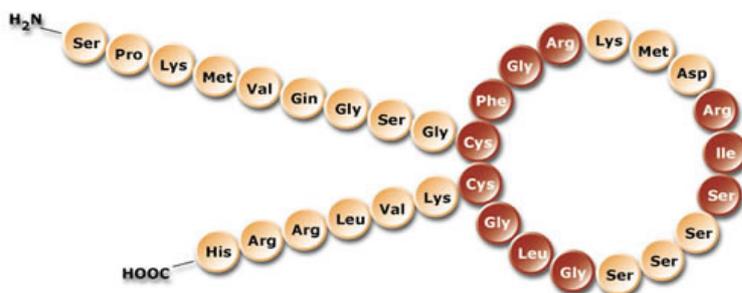


Abbildung 1 - Struktur des B-Typ natriuretischen Peptids
(aus <http://www.biosite.com/products/bnpbnp.aspx>)

1.2. Das Natriuretische Peptidsystem

1.2.1. Ursprung und Historie

Bereits 1956 entdeckten J.P. Henry und O.H. Gauer, dass die Ballondehnung des linken Vorhofes zur Diurese führte. Im selben Jahr fand B. Kisch dichte intrazelluläre Einschlüsse in Myokardzellen des Meerschweinchenherzens (Kisch, 1956). J.D. Jamieson und G.E. Palade postulierten 1964 sekretorische Eigenschaften für Vorhofmuskelzellen, die derartige Speichervesikel enthalten (Jamieson und Palade, 1964). 1976 beschrieben J.P. Marie und Mitarbeiter eine Beeinflussung dieser speziellen Granula der Vorhofmuskelzellen durch Veränderung des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Marie, 1976).

Indem A.J. de Bold und Mitarbeiter durch intravenöse Injektion von Vorhofmuskelextrakt eine diuretische Wirkung erzielten, konnten sie 1982 beweisen, dass das Herz eine endokrine Funktion besitzt und Hormone produziert, welche das Blutvolumen regulieren (de Bold, 1982).

Nach Entdeckung des Herzens als endokrines Organ gelang es erstmals in den 80er Jahren, ANP aus menschlichem und tierischem Gewebe und Blutplasma zu isolieren und seine Aminosäuren-Struktur zu identifizieren.

Während ANP primär aus Herzmuskelzellen isoliert wurde, folgte 1988 die Isolierung von BNP aus dem Gehirn von Meerschweinchen. Infolgedessen wurde die Substanz als „brain-natriuretic peptide“ bezeichnet (Sudoh, 1988). Erst in der Folge stellte sich heraus, dass BNP seinen eigentlichen Ursprung im Herzen hat.

Rasch wurde klar, dass es sich bei ANP nur um den zuerst entdeckten Vertreter einer ganzen Familie von Peptiden mit natriuretischen, diuretischen und vasodilatatorischen Eigenschaften handelte.

Das natriuretische Peptid Typ C wurde 1990 gefunden (Hunt, 1994; Sudoh, 1990). Es wird aus dem Endothel und ZNS freigesetzt und wirkt als parakriner und autokriner Faktor vor allem gefäßrelaxierend sowie antiproliferativ auf die Gefäßstruktur, aber kaum natriuretisch bzw. diuretisch (Clavell, 1993; Hunt, 1994; Riegger, 1996).

Das natriuretische Peptid Typ D („Dendroaspis natriuretic peptide“) ist ein weiteres verwandtes Peptid, das erst vor wenigen Jahren identifiziert worden ist und zunächst aus der Schlange „Grüne Mamba“ (*Dendroaspis angusticeps*), und in der Folge aus menschlichem Myokard und Plasma isoliert wurde (Lisy, 1999; Schirger, 1999)

das Durstgefühl (Burrell, 1991). Neurohormone wie Endothelin, Arginin-Vasopressin und Phenylepinephrin stimulieren die Genexpression der NP sowie deren Sekretion. Die NP senken den systemischen und pulmonalen Widerstand (Steinhilper, 1990). Durch Verminderung des venösen Rückstroms sinken Vorlast, Vorhof- sowie enddiastolische Ventrikeldrücke und es kommt zur Verbesserung der Ventrikelfunktion sowie zur Erhöhung des Herzzeitvolumens. Die Reizschwelle der Vagusefferenzen sinkt und eine Reflextachykardie und Vasokonstriktion wird gehemmt (Yang, 1992). Koronarfluss, renaler Blutfluss, glomeruläre Filtrationsrate und Urinausscheidung steigen. Zudem kommt es zu einer direkten Wirkung auf Tubulus- und Sammelrohebene mit Hemmung des Natriumtransportes und dadurch verstärkter Natriumausscheidung (Forssmann, 2001; Holmes, 1993; Zeidel, 1995). Die NP hemmen die Renin- und Aldosteronausschüttung. Für ANP wurde zudem eine direkte Inhibierung der Aldosteronsynthese nachgewiesen (Goodfriend, 1984).

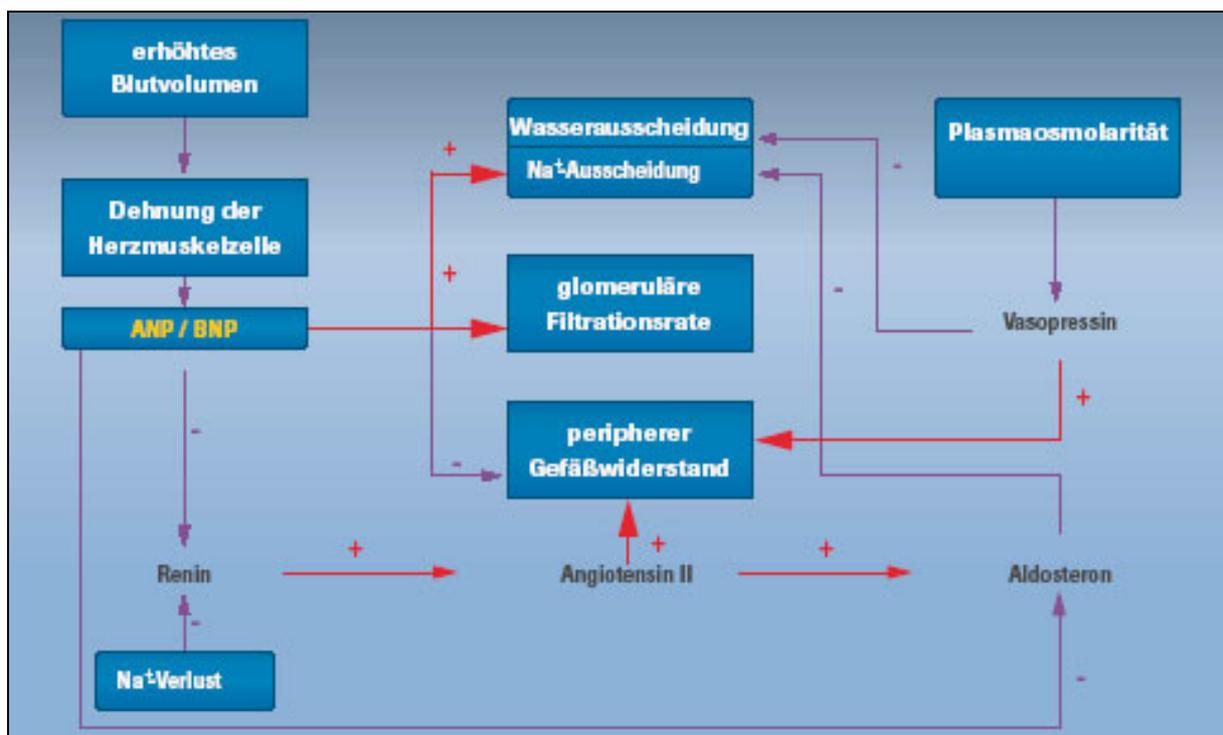


Abbildung 3 - Wirkung der NP (modifiziert nach McKie und Burnett, 2005)

Außerdem haben die NP antimitogene und antiproliferative Eigenschaften im kardiovaskulären System und beeinflussen Zellwachstum und -proliferation in kardialen Fibroblasten und Herzmuskelzellen (Cao und Gardner, 1995; Itoh, 1990; Knowles, 2001; Rosenkranz, 2003; Tamura, 2000).

1.2.4. Rezeptoren

Bis heute konnten vier verschiedene Rezeptoren für die NP identifiziert und in ihrer Sequenz analysiert werden: NPR-A, NPR-B, NPR-C und NPR-D. NPR-A und NPR-B sind weitgehend identisch aufgebaut. Es handelt sich um Transmembranproteine der Guanylatzyklase-Familie. Sie bestehen aus einer extrazellulären Hormonbindungs-Domäne, einer Transmembran-Domäne, welche die Extra- und Intrazellulär-Domäne verbindet, und einem intrazellulären Proteinanteil mit Guanylatzyklaseaktivität, die durch eine kinasehomologe Regulationsdomäne sensitiviert wird.

Bei der Aktivierung dieser Rezeptoren durch Bindung der NP wird cyclisches Guanodin-3`-5`-Monophosphat gebildet, das als second-messenger fungiert und über cGMP-regulierte Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanäle die entsprechende Hormonwirkung entfaltet.

NPR-A ist am häufigsten im Endothel der grossen Blutgefäße lokalisiert. Er hat die höchste Affinität zu ANP, eine zehnmal niedrigere Affinität zu BNP und eine noch niedrigere zu CNP. Seine Stimulation führt zu Vasodilatation, Natriurese und verminderter Aldosteronsynthese. So zeigte sich bei Knock-out-Mäusen, denen der NPR-A-Rezeptor fehlt und die dadurch nicht adäquat auf Volumenbelastung reagieren konnten, eine arterielle Hypertension sowie eine Myokardhypertrophie (Lopez, 1995).

Während die kardialen NP (KNP) vorwiegend über den NPR-A-Rezeptor wirken, besitzt CNP die höchste Affinität zum NPR-B-Rezeptor. Dieser kommt vor allem im Gehirn, außerdem in glatten Gefäßmuskelzellen vor.

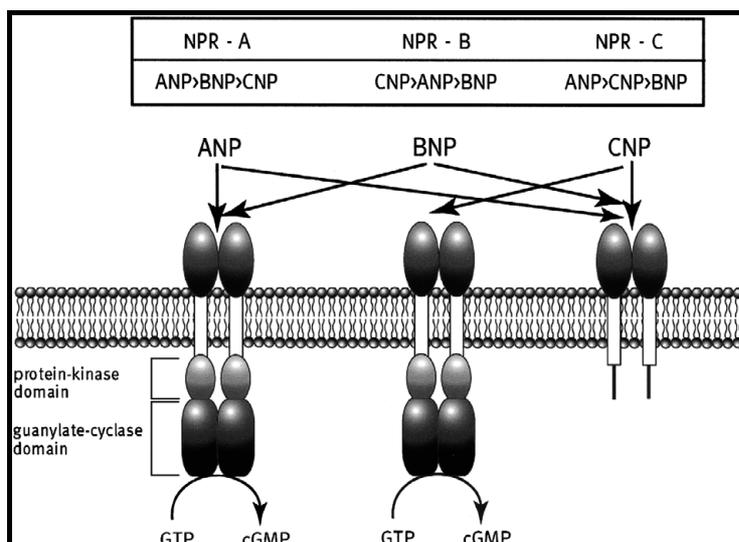


Abbildung 4 - Natriuretische-Peptid-Rezeptoren und ihre Affinitäten zu den NP (aus Schmitt, 2003)

NPR-C ist der am häufigsten vorkommende Rezeptor. Er findet sich vor allem in der Niere sowie im Gefäßendothel. Im Gegensatz zu NPR-A und NPR-B verfügt NPR-C über keine intrazelluläre Guanylatzyklaseaktivitätsregion mit kinasehomologer Regulationsdomäne. Es handelt sich um einen Clearance-Rezeptor (Almeida, 1989), der alle NP bindet.

NPR-D, der vierte Rezeptor der NP, wurde bis heute nur in Gehirnzellen des Aals nachgewiesen und ist, wie NPR-C, nicht an eine Guanylatzyklase gekoppelt. Seine physiologische Funktion ist bisher unbekannt (Kashiwagi, 1995).

1.2.5. Abbau

Durch Bindung der NP an den Clearance-Rezeptor NPR-C wird die Endozytose und der lysosomale Abbau eingeleitet, der die NP aus der Zirkulation entfernt. Der Rezeptor hingegen wird erneut auf der Zelloberfläche exprimiert.

BNP zeigt eine Affinität, die nur 7% von der des ANP beträgt. Dies erklärt seine siebenmal längere Halbwertszeit (20 gegenüber 3 Minuten). Darüber hinaus existiert ein zweiter direkter, enzymatischer Abbauweg über die neutrale Endopeptidase 24.11, die die Ringstruktur öffnet und so zur Inaktivierung der Hormone führt.

BNP hat im Vergleich zu ANP wiederum eine geringere Affinität zu den Endopeptidasen. CNP weist die höchste Affinität auf.

Außerdem werden die NP über die Niere ausgeschieden.

1.2.6. BNP

BNP wurde zunächst aus dem Gehirn von Meerschweinchen isoliert und deshalb zunächst als „brain-natriuretic peptide“ bezeichnet (Sudoh, 1988). Kurze Zeit später erkannte man jedoch die Kardiomyozyten als Hauptquelle (Kambayashi, 1990). Wie ANP wird auch BNP in den Vorhöfen gebildet und ausgeschüttet, hauptsächlich jedoch in den Herzmuskelzellen der Ventrikel, die für die Produktion von 77% der BNP-mRNA verantwortlich sind. Während die Menge an mRNA in der Herzkammer zehnmal höher als die des ANP ist, beträgt sie im Vorhof nur 7,5% der des ANP (Hosoda, 1991).

ANP und CNP haben eine hochkonservierte Aminosäuresequenz, während BNP eine speziesspezifische Struktur mit 32 AS aufweist (Kambayashi, 1990). Das biologisch aktive BNP entsteht nach mehrstufiger Prozessierung einer aus 134 AS bestehenden Vorstufe. Zunächst wird diese Vorstufe, das preproBNP, unter proteolytischer Abspaltung eines Signalpeptids zu proBNP (Kambayashi, 1990;

Sudoh, 1989). Während der Freisetzung aus der Herzmuskelzelle kommt es durch die membranständige Serinprotease erneut zur proteolytischen Spaltung. Dabei wird proBNP im Verhältnis 1:1 in das endokrin aktive, durch die essenzielle Ringstruktur charakterisierte BNP, und in das N-terminale, biologisch nicht-aktive NT-proBNP gespalten. Beide sind schließlich in der peripheren Zirkulation nachweisbar (Hunt, 1995; Yandle, 1993).

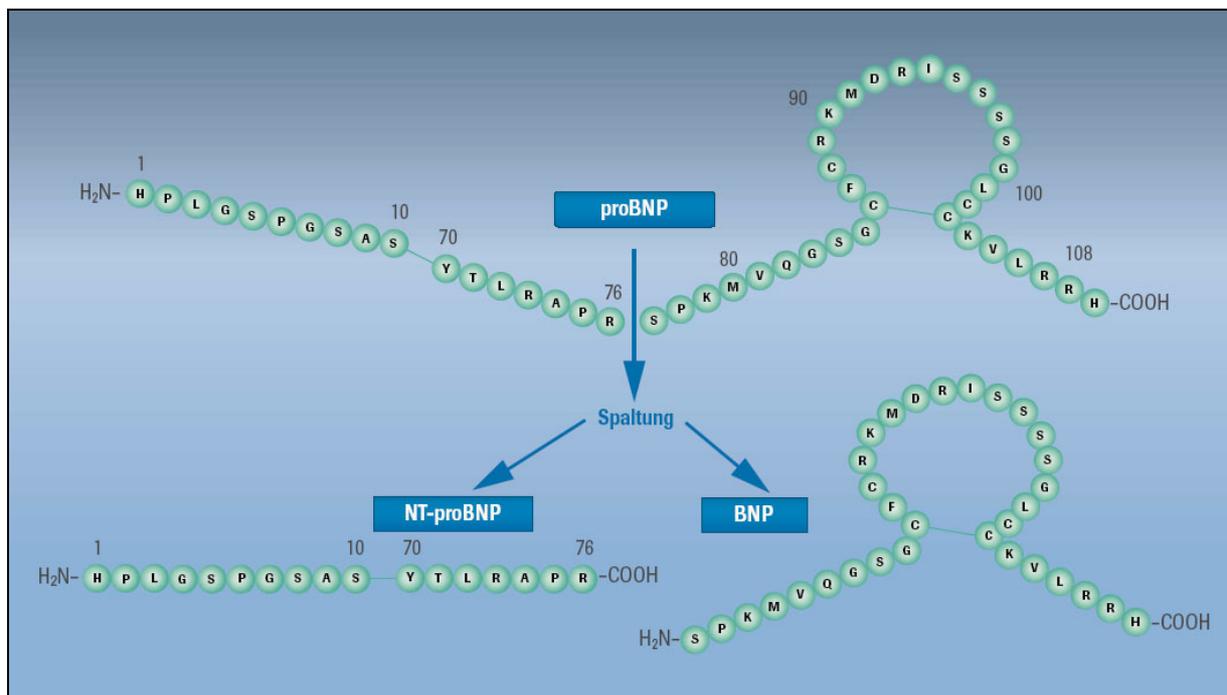


Abbildung 5 - Spaltung von proBNP in NT-proBNP und BNP
(modifiziert nach MCKIE und BURNETT, 2005)

ANP und NT-proANP entstehen ebenfalls in äquimolarer Konzentration aus einem preproPeptid. Die Plasmakonzentration wird jedoch nicht durch die Freisetzungsrates, sondern entscheidend durch die biologische Halbwertszeit beeinflusst. Sie ist bei den N-terminalen Fragmenten länger als bei ihren korrespondierenden C-terminalen Fragmenten und bei BNP länger als bei ANP nachweisbar (Mair, 2001).

Die Ausschüttung von BNP erfolgt fortwährend. ANP hingegen wird in den Granula der Herzmuskelzellen des Vorhofs zwischengespeichert. Während ANP vor allem aus diesen Granula freigesetzt wird, spielt diese Zwischenlagerung bei BNP nur eine untergeordnete Rolle (Nakamura, 1991). BNP wird im Gegensatz zu ANP überwiegend neu synthetisiert.

1.2.6.1. Pathophysiologie

1.2.6.1.1. Freisetzung

Stimuli für die Freisetzung von BNP/NT-proBNP sind vor allem eine vermehrte enddiastolische Dehnung, beziehungsweise eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung.

Die Plasmakonzentrationen der KNP reflektieren somit

1. den Volumenhaushalt, wobei hier ANP/NT-proANP dominieren und
2. die myokardiale Belastung, bei der BNP/NT-proBNP stärker ansteigen.

Folglich führt eine Herzinsuffizienz mit zunehmenden kardialen Füllungsdrücken und erhöhter Wandspannung des Myokards zu vermehrter Sekretion der NP. BNP/NT-proBNP steigen bei primär linksventrikulärer Herzinsuffizienz stärker an als ANP/NT-proANP. Letzteres wird durch Reexpression des fötalen Genmusters in geringem Maße aus dem linken Ventrikel, vor allem aber aus dem Vorhofmyokard freigesetzt.

1.2.6.1.2. Aussagekraft

Die Plasmakonzentration von ANP/NT-proANP weist vor allem auf eine Vorhofbelastung hin, während die des BNP und NT-proBNP eher die Wandspannung der Ventrikel reflektiert.

1.2.6.2. Einflussgrößen auf die Plasmaspiegel von BNP/NT-proBNP

Zu den potenziellen Einflussgrößen, die mit einer erhöhten Plasmakonzentration von BNP/NT-proBNP assoziiert sind, zählen Alter und Geschlecht, extrakardiale Erkrankungen (z.B. Nierenfunktionsstörungen, pulmonale Erkrankungen, Leberzirrhose mit Aszites, endokrinologische Erkrankungen, erhöhter intrakranieller Druck, Sepsis) und Schwangerschaft. Adipositas führt demgegenüber eher zu niedrigeren BNP/NT-proBNP-Konzentrationen (Bando, 1999; Irons, 1996; Luchner, 2002; McCord, 2004; Nagaya, 2000; Nageh, 2002; Wang, 2004).

1.2.6.2.1. Alter und Geschlecht

Die Konzentrationen von BNP/NT-proBNP steigen beim Herzgesunden im Alter - unabhängig vom Geschlecht - kontinuierlich an (McDonagh, 2004; Redfield, 2002). Diese Zunahme scheint bei NT-proBNP ausgeprägter als bei BNP zu sein.

Frauen weisen, am ehesten hormonell bedingt, im Vergleich zu Männern höhere Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP auf (Hess, 2005; Hong, 1992).

Außerdem ist eine strukturelle und hämodynamische Veränderung des Herzens mit zunehmenden Alter und darüber hinaus ein genetischer Einfluss auf die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide zu vermuten (Wang, 2003).

1.2.6.2.2. Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Nierenfunktionsstörungen mit Einschränkung der Clearance nehmen die Plasmaspiegel von BNP/NT-proBNP zu (Cowie und Mendez, 2002). Dabei wird NT-proBNP stärker beeinflusst als BNP (Chenevier-Gobeaux, 2005; McCullough, 2003). Im Allgemeinen kann ein Serumkreatinin $>2,0$ mg/dl zu falsch hohen Plasmakonzentrationen führen. Dies erschwert die Interpretation der BNP/NT-proBNP-Spiegel, insbesondere wenn Nierenerkrankungen mit kardialen Erkrankungen kombiniert sind (Chenevier-Gobeaux, 2005; Mueller, 2005).

1.2.6.2.3. Endokrinologische Erkrankungen

Bei endokrinologischen Erkrankungen, z.B. Hyperkortizismus, Hyperthyreose und Hyperaldosteronismus, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von BNP/NT-proBNP beschrieben (Cowie und Mendez, 2002).

1.2.6.2.4. Probenentnahme

Sokoll et al konnten keine signifikante Beeinflussung der Plasmaspiegel durch die Blutentnahmebedingungen ausmachen. So hatten weder die Körperposition, noch eine vorausgegangene submaximale Belastung, wie zum Beispiel im Rahmen eines 6-min-Gehtests, Einfluss auf die Plasmaspiegel von BNP/NT-proBNP. Allerdings kam es nach maximaler Belastung bei BNP zu einer 25%igen und bei NT-proBNP zu einer 10%igen Steigerung der Plasmakonzentration (Sokoll, 2004).

Außerdem unterliegt das NP auch keinen tageszeitlichen Schwankungen.

1.2.6.2.5. Probenstabilität

Die Probenstabilität ist für NT-proBNP besser als für BNP, das im Vollblut bei mehrstündiger Lagerung durch einen Abfall von ca. 20% gekennzeichnet ist. NT-proBNP ist hingegen im Vollblut bei Raumtemperatur mehrere Tage stabil, sodass der Versand unkompliziert und ohne Kühlung oder Zentrifugation möglich ist (Yeo, 2003). Gefroren ist jedoch auch BNP über ein Jahr gut lagerungsfähig (Pereira, 2007).

1.2.6.3. Stellenwert der NP als diagnostische Marker in der Kardiologie

Biomarker liefern wichtige Informationen über Diagnose, Schweregrad, Verlauf und Prognose einer kardialen Erkrankung.

In den „Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) wird betont, dass sich BNP und NT-proBNP zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Herzinsuffizienz bei unklarer klinischer Symptomatik eignen, und zudem eine Hilfestellung bei der Objektivierung klinischer Situationen und zur Überprüfung medikamentöser Einstellungen bieten.

Im Gegensatz zu anderen potenziellen Herzinsuffizienzmarkern (wie Noradrenalin, Endothelin usw.) eignen sich BNP/NT-proBNP sogar zur Identifizierung einer linksventrikulären Funktionseinschränkung bei noch asymptomatischen Patienten, wobei die Plasmaspiegel von NT-proBNP schon bei Patienten in der NYHA-Klasse I um ein Vielfaches über denen herzgesunder Kontrollpersonen liegen (Hammerer-Lercher, 2004; Pereira, 2007; Yeo, 2003; Zaphiriou, 2005).

1.2.6.3.1. Systolische Funktionsstörungen

BNP und NT-ProBNP erwiesen sich als die besten Marker unter den NP, um eine systolische LV-Dysfunktion (LVEF < 45%) oder eine linksventrikuläre Hypertrophie (Herzmuskelmasse > 120 g/m²) zu erkennen (Hammerer-Lercher, 2001; Hunt, 1997; Yamamoto, 1996). Beide zeigen eine mäßige Korrelation mit der LVEF (Groenning, 2001; Hammerer-Lercher, 2001; Hammerer-Lercher, 2004; Hunt, 1997; Williams, 2004; Yamamoto, 1996) und einer diastolischen LV-Dysfunktion. Es besteht ein direkter Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad einer Herzinsuffizienz. Mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz steigen die NP an (Pfister, 2004; Prontera, 2004; Seino, 2004; Wu, 2004). Für BNP konnte dieser Anstieg schon bei milder systolischer, aber auch bei diastolischer Dysfunktion gezeigt werden (Redfield, 2004).

BNP und NT-proBNP-Bestimmungen erlauben es, Patienten mit geringgradiger Herzinsuffizienz von gesunden Personen zu unterscheiden (Hammerer-Lercher, 2004; Hunt, 1997; Zaphiriou, 2005). Wu et al konnten mit hohem negativen prädiktiven Wert (>98%) bei einem cut-off-Wert von 100 pg/ml für BNP Patienten mit Herzinsuffizienz von gesunden Vergleichspersonen abgrenzen (Wu, 2004).

1.2.6.3.2. Diastolische Funktionsstörungen

Die BNP- und NT-proBNP-Konzentrationen im Plasma sind auch bei diastolischer Herzinsuffizienz erhöht. Die Höhe der BNP-Spiegel lässt jedoch nicht sicher zwischen systolischer und diastolischer Insuffizienz unterscheiden (Krishnaswamy, 2001; Lubien, 2002; Maisel, 2001; Tschope, 2005). In der Regel werden allerdings bei isolierter diastolischer Funktionsstörung niedrigere BNP-Spiegel als bei isolierter systolischer Funktionsstörung beobachtet (Hammerer-Lercher, 2004; Krishnaswamy, 2001).

Maisel et al. untersuchten bei 400 Patienten den Zusammenhang zwischen echokardiographisch beurteilter linksventrikulärer Funktion und Plasma-BNP-Konzentration. Bei normaler linksventrikulärer Funktion lag der BNP-Mittelwert bei 30 pg/ml. Ein Plasma-Spiegel ≥ 75 pg/ml konnte mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 97% eine ventrikuläre Dysfunktion vorhersagen, jedoch nicht zwischen systolischer oder diastolischer Dysfunktion differenzieren. Bei Patienten mit echokardiographisch normaler Ventrikelfunktion identifizierte ein Plasma-BNP-Wert ≥ 57 pg/ml Patienten mit isolierter abnormaler diastolischer Funktion (positiv prädiktiver Wert von 100%) (Maisel, 2001).

In einer echokardiographischen Untersuchung fand Lubien bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion signifikant höhere Plasma-BNP-Werte (im Mittel 286 pg/ml) als bei Patienten ohne diastolische Dysfunktion (Mean-BNP-Level 33 pg/ml) (Lubien, 2002). Die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion konnte ab einem BNP-Spiegel von 62 pg/ml mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 83% gestellt werden.

1.2.6.3.3. Kombinierte systolische und diastolische Funktionsstörungen

Bei Patienten mit kombinierter systolischer und diastolischer linksventrikulärer Funktionsstörung finden sich die relativ höchsten BNP-Werte. Bei Patienten mit verminderter LVEF und zusätzlicher diastolischer Funktionsstörung wurden doppelt so hohe Plasmaspiegel von NT-proBNP nachgewiesen als bei Patienten mit isolierter systolischer Funktionsstörung.

1.2.6.3.4. Rechtsherzbelastung

Die klinische Bedeutung der NP ist bei isolierter rechtsventrikulärer Volumenbelastung weniger gut belegt als bei linksventrikulärer Volumenbelastung.

Bei pulmonaler Hypertonie steigen die NP in Abhängigkeit vom Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion (Adnot, 1987; Nagaya, 1998; Pruszczyk, 2003).

Insgesamt liegen die BNP-Konzentrationen bei rechtsventrikulärer Druckbelastung signifikant höher als bei rechtsventrikulärer Volumenbelastung.

Plasma-BNP-Konzentrationen korrelieren mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck, dem pulmonalen Gefäßwiderstand, sowie dem mittleren rechtsatrialen und dem rechtsventrikulären enddiastolischen Druck (Leuchte, 2004; Nagaya, 1998). Sie korrelieren invers mit der rechtsventrikulären Auswurffraktion (Tulevski, 2001). BNP korreliert besser als ANP mit hämodynamischen Markern der rechtsventrikulären Belastung und der rechtsventrikulären Muskelmasse. Der Anstieg von ANP fällt geringer aus als der von BNP (Nagaya, 1998). BNP stellt außerdem bei primärer pulmonaler Hypertonie einen unabhängigen Prognosefaktor zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos dar (Nagaya, 2000).

1.3. Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

- Wie verhält sich die Plasmakonzentration von BNP bei Erwachsenen mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern?
- Ist BNP bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) ein geeigneter biochemischer Parameter für die Graduierung einer Herzinsuffizienz?
- Ist BNP bei EMAH ein geeigneter biochemischer Parameter zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten (bezüglich kardialer Dekompensation, Herztransplantation, Herztod), die einer intensivierten kardiologischen Überwachung bedürfen, einer prophylaktischen Behandlung oder einer speziellen Therapie zugeführt werden sollten?
- Ist BNP geeignet, die Prognose bei EMAH-Patienten einzuschätzen?

2. METHODIK

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung an EMAH, die in der Ambulanz für EMAH des Deutschen Herzzentrums München (DHM) betreut wurden. Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Patientenstatus zu erfassen und den prognostischen Wert des BNP in Hinblick auf den Eintritt kritischer Ereignisse im Langzeitverlauf zu untersuchen. Hierzu wurde das BNP im Rahmen erforderlich gewordener Laboruntersuchungen mitbestimmt. In keinem Fall erfolgte die Blutentnahme allein wegen einer BNP-Bestimmung.

In Folge der Nachbeobachtung der Patienten wurde der Krankheitsverlauf bezüglich der kritischen Ereignisse komplikationsfreies Überleben, kardiale Dekompensation, Herztransplantation (HTX) sowie Tod mittels Fragebogen erfasst.

2.2. Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden alle EMAH, bei denen BNP zwischen 2001, dem Einführungsjahr der BNP-Bestimmung am DHM, und 2004 bestimmt worden war und die zum Zeitpunkt der Probenentnahme das 18. Lebensjahr oder einen entsprechenden Entwicklungsstand erreicht hatten.

2.3. Datenerfassung (Fragebogen)

Zur Ermittlung dieser Patienten wurden die Unterlagen der EMAH-Ambulanz sowie des Instituts für Labormedizin des DHM eingesehen.

Die 306 erfassten EMAH erhielten einen Fragebogen bezüglich des subjektiven Befindens und ihrer Leistungsfähigkeit sowie der Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der BNP-Bestimmung. Zudem wurden Details zum klinischen Verlauf von den Patienten oder gegebenenfalls von Angehörigen erfragt (stationäre Aufenthalte, Dekompensation, Herztransplantation/-planung, Versterben). Meldeten sich die Patienten nicht innerhalb von 6 Wochen zurück, wurden sie telefonisch kontaktiert.

2.3.1. Einverständnis

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs oder durch eine schriftliche Information detailliert über die geplante Untersuchung informiert. Das Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an der Untersuchung wurde schriftlich gegeben.

2.3.2. Datenschutz

Datenerhebung und -verarbeitung erfolgten unter Beachtung der jeweiligen Bundes- und Landesdatenschutzgesetze. Die hierfür notwendigen EDV-technischen Verfahrens- und Kontrollmaßnahmen wurden in Orientierung an die BSI-Richtlinien vor Studienbeginn detailliert geregelt.

2.3.3. Funktionsklasse

Anhand anamnestischer Angaben und der klinischen Bewertung durch den behandelnden Arzt zum Zeitpunkt der BNP-Bestimmung konnten die Patienten zum Zeitpunkt der Probenentnahme sowie zum Nachbeobachtungszeitpunkt einer von vier Funktionsklassen zugeordnet werden (Perloff, 2008). Diese Funktionsklassen wurden speziell für EMAH entwickelt. Sie erlauben, je nach Rückwirkung der Erkrankung auf die Lebensaktivitäten, eine Klassifizierung, ähnlich dem Herzinsuffizienzindex der New York Heart Association (Tabelle 1).

Die beiden Funktionsklassen 1 und 2 wurden, da sie klinisch nicht exakt zu unterscheiden sind, für die statistische Auswertung zu einer gemeinsamen Vergleichsgruppe 1/2 zusammengefasst und der Gruppe 3 sowie der Gruppe 4 gegenübergestellt.

Tabelle 1 - Funktionelle Klassifizierung angeborener Herzfehler (nach Perloff 2008)

Funktionsklasse 1	<ul style="list-style-type: none">• keine Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens• vollständige Arbeitsfähigkeit erhalten
Funktionsklasse 2	<ul style="list-style-type: none">• Arbeitsfähigkeit erhalten• intermittierend auftretende Symptome• Beeinträchtigung des Alltagslebens aufgrund der Beschwerden
Funktionsklasse 3	<ul style="list-style-type: none">• Arbeitsunfähigkeit• Beeinträchtigung aller Lebensaktivitäten
Funktionsklasse 4	<ul style="list-style-type: none">• extreme Beeinträchtigung sämtlicher Aktivitäten• Pflegebedürftigkeit

2.3.4. Klinischer Verlauf

Den klinischen Verlauf betreffend machten die Patienten Angaben bezüglich stationärer Aufenthalte, kardialer Dekompensation oder Transplantation.

Unklarheiten in der Krankengeschichte oder in den Angaben der Patienten wurden im direkten Gespräch mit den Patienten oder gegebenenfalls auch mit Angehörigen geklärt.

2.4. Verwendete Proben

Die Blutproben wurden dem Patienten aus einer peripheren Armvene in liegender Position und ohne vorhergehende körperliche Anstrengung entnommen. Je Probe wurde 0,5-1ml Vollblut in ein EDTA-Röhrchen abgefüllt und BNP entweder sofort oder nach entsprechender Kühlung innerhalb von 8 h gemessen.

Da sich BNP in Glas- weniger stabil als in Plastikröhrchen verhält, wurden in dieser Untersuchung Plastikröhrchen verwendet (Shimizu, 1999; Shimizu, 2001).

2.5. BNP-Messung

Die BNP-Messung im Plasma erfolgte durch einen quantitativen Immunfluoreszenztest, den Triage BNP-Test der Firma Biosite, San Diego, Kalifornien.

2.5.1. Testprinzip

Beim Triage BNP-Test handelt es sich um einen Fluoreszenz-Immunoassay. Für die BNP-Messung wurden 250µl EDTA-antikoaguliertes Plasma mittels einer Transferpipette in den Probenport des Testinstrumentes gegeben und so in das Triage-Meter eingeführt. Nachdem die Erythrozyten vom Plasma abgefiltert wurden, wird das Plasma durch Kapillarwirkung in die Reaktionskammer gezogen, wo spezifische murine polyklonale AK, die mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert sind, BNP binden. Diese Komplexe gelangen in einem weiteren Schritt in einen Detektionskanal, der Regionen mit festphasengebundenen monoklonalen murinen AK gegen BNP enthält. Dort werden die markierten AK-BNP-Komplexe gebunden. Der Überschuss gelangt in ein Abfallreservoir. Das Laser-Fluoreszenzgerät des Triage-Messgeräts registriert schließlich die Fluoreszenzstärke und kann die dazu direkt proportionale Konzentration von BNP berechnen. Die Dauer der Messung beträgt zirka 15-20 Minuten.

Die Analysen wurden im Institut für Labormedizin des DHM durchgeführt.

2.5.2. Analytische Empfindlichkeit

BNP wird in einer Konzentration von 0 – 1300 pg/ml gemessen. Werte unter 5 pg/ml können nicht sicher von 0 unterschieden werden bzw. sind schlechter reproduzierbar als Werte über der funktionellen Nachweisgrenze von 5. Einige Labore geben daher Werte zwischen 0 und 5 als <5 an. Konzentrationen, die 1300 pg/ml übersteigen sind nicht mehr quantifizierbar und deshalb als >1300 pg/ml angegeben.

Die für die BNP-Messung verwendeten AK binden an die Ringstruktur des BNP, die auch für die Bindung an den Hormonrezeptor verantwortlich ist. Daher ist dieses Verfahren spezifisch für die Messung des biologisch aktiven BNP. Die N-terminalen Fragmente des proBNP, die keine Disulfidbrücke zur Ausbildung eines Ringes besitzen, interferieren bis zu einem Spiegel von 1000 pg/ml nicht mit der BNP Messung. Für die übrigen NP ANP, proANP, CNP sowie Urodilatin konnte keine signifikante Kreuzreaktivität eruiert werden (www.biosite.com/products/bnp.aspx).

2.6. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS für Windows Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) durchgeführt.

Quantitative Merkmale sind als Median und Spannweite (Minimum, Maximum) angegeben. Für den BNP-Wert wurde zusätzlich der Interquartilsbereich (25. und 75. Perzentile) angegeben. Für den Vergleich stetiger Merkmale zwischen zwei unabhängigen Patientengruppen wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet, bei Mehrgruppenvergleichen wurde zunächst der Kruskal-Wallis Test durchgeführt und bei signifikanten Unterschieden post-hoc paarweise Vergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test vorgenommen. Im Falle multipler post-hoc Gruppenvergleiche wurde eine Bonferroni Korrektur auf die resultierenden p-Werte angewandt, um der multiplen Testproblematik gerecht zu werden. Der monotone Zusammenhang zweier kontinuierlicher Variablen wurde mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten quantifiziert und mit Hilfe von Streudiagrammen visualisiert.

Boxplots wurden verwendet, um die Verteilung stetiger Merkmale zu illustrieren. Aus diesen können die Quartile (25., 50. {Median} und 75. Perzentile) sowie die Spannweite abgelesen werden. Ausreißer sind als Werte definiert, die betragsmäßig zwischen 1,5 - und 3-fachen Interquartilsbereich vom oberen/unteren Quartil entfernt liegen, und werden mit „o“ gekennzeichnet. Extremwerte, die mit „*“ gekennzeichnet sind, liegen mehr als 3 Interquartilsdifferenzen vom unteren/oberen Quartil entfernt.

In der Darstellung der BNP-Werte wurde aufgrund der extremen rechtschiefen Verteilung (keine Normalverteilung) eine Logarithmierung der Achsenskalierung vorgenommen, zudem wurde zur besseren visuellen Erfassung eine Referenzlinie bei 100 pg/ml abgetragen. Die in dieser Arbeit verwendete Einheit des BNP beträgt, wenn nicht anders angegeben, pg/ml.

In sogenannten ROC-Analysen (Receiver-Operating-Characteristic analyses) wurde der Parameter BNP hinsichtlich seines Erklärungsgehaltes für das Auftreten der kritischen Ereignisse Tod, Herztransplantation (HTX) und Dekompensation, sowie des daraus resultierenden kombinierten Endpunktes ‚Ereignisfrei‘ (keines der drei Ereignisse) untersucht. ROC-Kurven wurden dargestellt und die Fläche unter der Kurve (AUC - area under curve) als Gütemaße angegeben. Werte der AUC größer 0.5 sprechen für einen überzufälligen Erklärungsgehalt des betrachteten quantitativen Merkmals. Je näher der Wert am erreichbaren Maximum von 1 liegt, desto besser ist die Gesamtprädiktion (hohe Sensitivität und Spezifität), die der

entsprechende Parameter ermöglicht. Um optimale cut-off-Werte für den BNP hinsichtlich der Prädiktion der kritischen Ereignisse zu berechnen, wurde wie folgt vorgegangen: Als klinisch relevante Mindestgrenze für die Sensitivität wurde ein Wert von $\geq 80\%$ festgesetzt. Aus den in der ROC-Analyse resultierenden BNP-cut-off-Werten wurde dann jeweils jener BNP-Wert ausgewählt, welcher bei der gegebenen Restriktion (Sensitivität $\geq 80\%$) die höchste Spezifität aufweist.

Alternativ wurde der statistisch optimale cut-off-Wert nach dem Youden-Index berechnet und angegeben. Der Youden-Index ist durch die Summe von Sensitivität und Spezifität (minus eins) gegeben, so dass dieser die Gesamtprädiktionsgüte maximiert, wenn ein cut-off-Wert gewählt wird, für welchen der Youden-Index den größten Betrag annimmt. Ein Nachteil des Youden-Index besteht allerdings darin, dass das Verhältnis von Sensitivität und Spezifität zu Gunsten einer etwas besseren "Gesamtvorhersage", unausgewogen ausfallen kann (vergleichsweise hohe Spezifität bei geringer Sensitivität (und umgekehrt)). Eine Optimierungsregel unter Berücksichtigung klinisch relevanter Mindestanforderungen, wie sie in der vorliegenden Arbeit verfolgt wurde, stellt daher insbesondere für die Übertragbarkeit und Anwendung, den praxisnäheren Ansatz dar. Anhand der sich aus den BNP-cut-off-Werten ergebenden Klassifikationstabellen wurden Sensitivität und Spezifität berechnet, sowie positiv- und negativ prädiktive Werte angegeben.

Die Analyse von Ereigniszeiten (Überleben, Herztransplantation, Dekompensation) erfolgte deskriptiv unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven. Im Zuge dieser Analysen wurde jeder Patient bis zu seinem letzten Beobachtungszeitpunkt (Todesdatum oder letztes Follow Up) berücksichtigt. Der statistische Vergleich von Ereignisraten zwischen Patientensubgruppen wurde mittels log-Rang-Test vorgenommen. Im Zuge multivariabler Ereignisanalysen wurden Cox-Regressionsmodelle mit Rückwärts-Variablenselektion berechnet, um signifikante unabhängige Prädiktoren für die definierten kritischen Ereignisse zu selektieren.

Alle Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Deskriptive Analyse der Studiendaten

3.1.1. Eingeschlossene Patienten und Nachbeobachtungszeitraum

In einem Zeitraum von 35 Monaten wurden 306 EMAH in die Studie eingeschlossen, die das 18. Lebensjahr vollendet oder einen entsprechenden Entwicklungsstand erreicht hatten und bei denen BNP im Rahmen einer klinischen Kontrolluntersuchung bestimmt worden war.

Aus dem Kollektiv der 306 identifizierten Patienten waren bei Studienbeginn 15 bereits verstorben und 24 auch nach intensiven Nachforschungen nicht ausfindig zu machen. Für die Ereignisauswertung nach BNP-Messung konnten demnach 24 Patienten wegen fehlender Daten nicht einbezogen werden.

Insgesamt konnten 267 (90%) Patienten direkt kontaktiert und befragt werden. Zusammen mit den 15 bereits verstorbenen EMAH konnten demnach 282 EMAH in die Ereignisauswertung miteinbezogen werden. Die übrigen fünf der insgesamt 20 Toten verstarben im Verlauf der Studie.

Der **Nachbeobachtungszeitraum** lag zwischen drei und 46,5 Monaten (Median 16,2 Monate).

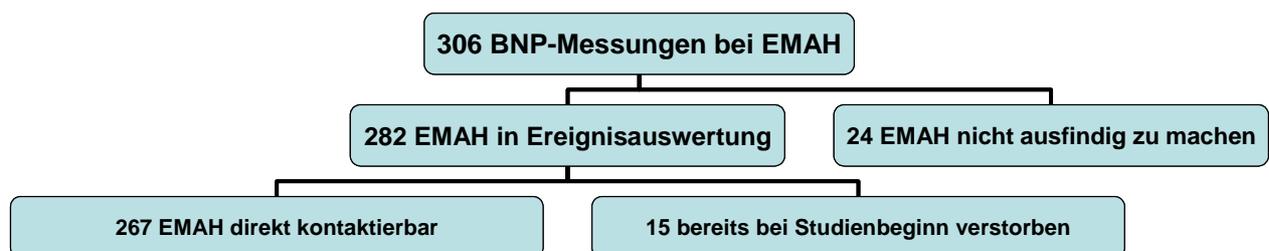


Abbildung 6 - Flussdiagramm eingeschlossener EMAH

3.1.2. Diagnosen und Klassifizierung der Patienten

In Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Herzfehler wurden die Patienten einer von sechs Hauptdiagnosegruppen zugeordnet.

Die meisten Patienten ließen sich der Gruppe mit komplexen Herzfehlern (178 / 58%) zuordnen, weniger den Obstruktionen des rechten Herzens bzw. Pulmonalklappenanomalien (66 / 22%), posttrikuspidalen Shunts (21 / 7%), prätrikuspidalen Shunts (17 / 6%), Obstruktionen des linken Herzens bzw.

Aortenklappenanomalien (13 / 4%) oder sonstigen angeborenen Herzfehlern (11 / 4%).

Zu den komplexen Herzfehlern zählen Anomalien mit Malposition der großen Gefäße (komplette Transposition, kongenital korrigierte Transposition, DORV-TGA, Truncus arteriosus), hypoplastisches Linksherz, Trikuspidalatresie, Mitralatresie, Double-inlet-Ventrikel oder Pulmonalatresie mit intaktem Septum.

Die Gruppe mit Obstruktion des linken Herzens bzw. Aortenklappenanomalien beinhaltet Aortenisthmusstenose, unterbrochener Aortenbogen, Aortenklappenstenose, Subaortenstenose, supra-avalvuläre Aortenstenose, sowie Aortenklappeninsuffizienz.

In die Gruppe mit Obstruktion des rechten Herzens bzw. Pulmonalklappenanomalien gehören Pulmonalklappenstenose, Pulmonalarterienstenose bzw. RVOTO, Pulmonalatresie mit VSD, Fallot'sche Tetralogie und DORV vom Fallot-Typ.

ASD, partieller AVSD, PFO, partielle und totale Lungenvenenfehlmündung werden der Gruppe der prätrikuspidalen Shunts zugeordnet.

Zu den posttrikuspidalen Shunts zählen kompletter AVSD, VSD, PDA oder das AP-Fenster.

Seltenere oder nicht näher klassifizierbare Anomalien werden der Gruppe sonstige Herzfehler zugewiesen.

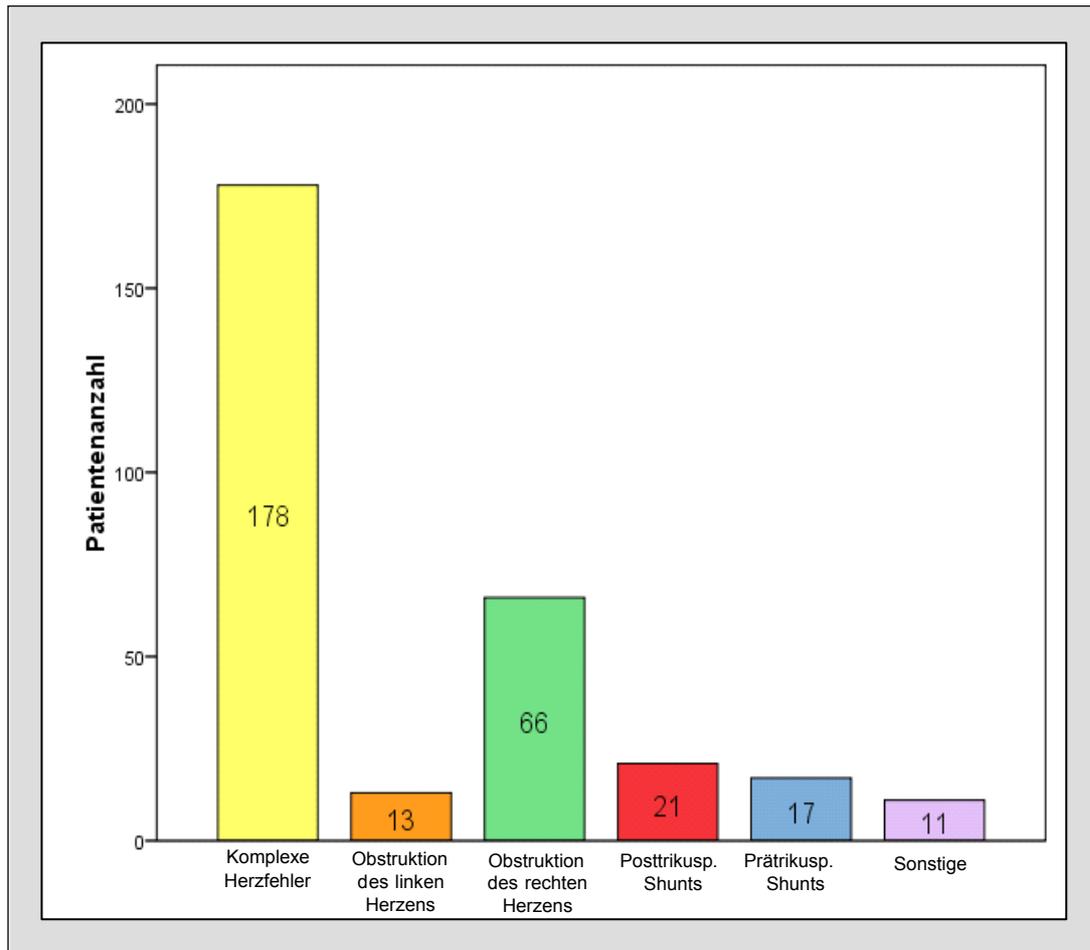


Abbildung 7 - Patientenzahl in den Diagnosegruppen

3.1.2.1. Basisdaten des Gesamtkollektives und der einzelnen Diagnosegruppen

Tabelle 2 fasst die Basisdaten der 306 in die Untersuchung eingeschlossenen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zusammen.

3.1.3. Operationen

15% der Patienten (n = 46) hatten einen AHF in seiner nativen Form.

260 der 306 Patienten (85%) sind im Laufe Ihres Lebens mindestens einmal wegen ihres angeborenen Herzfehlers **operiert** worden. Von diesen erhielten 221 (72%) eine Korrektur-Operation, 39 (13%) lediglich eine Palliativoperation oder einen interventionellen Verschluss.

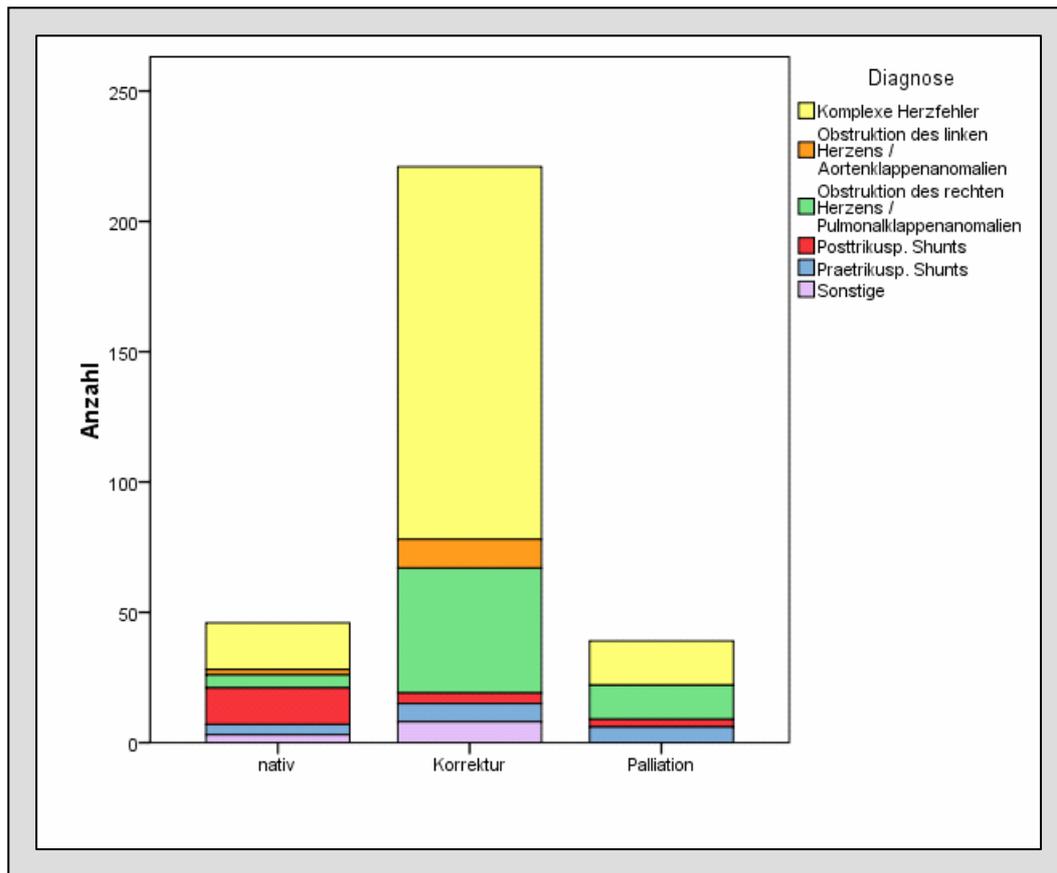


Abbildung 8 - Patientenzahl in den Behandlungstypen und Diagnosegruppen

Die Erwachsenen mit posttrikuspidalen Shunts waren zu einem Drittel, jene mit prätrikuspidalen Shunts gut zur Hälfte, solche mit Linksherzobstruktion zu knapp 85%, die mit komplexem Herzfehler zu etwa 90% und jene mit Rechtsherzobstruktion zu über 90% operativ behandelt worden.

Fasst man die operativ behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Operation zusammen, so ergeben sich drei **Sondergruppen**:

- Zustand nach Vorhofumkehr-Operation (n = 89)
- Zustand nach Fontan-OP (n = 41)
- Zustand nach Fallot-Korrektur (n = 61)

3.1.4. Zuordnung zu klinischen Funktionsklassen

Aufgrund anamnestischer Angaben und der klinischen Einschätzung zum Zeitpunkt der BNP-Bestimmung wurden die Patienten den **Funktionsklassen** 1/2, 3 oder 4 zugeordnet. Dabei entfielen 79,4% der Patienten (n = 243) auf Funktionsklasse 1/2, 16% (n = 49) auf Funktionsklasse 3 und 4,6% (n =14) auf Funktionsklasse 4.

Beurteilt man die Verteilung auf die einzelnen **Funktionsklassen in Abhängigkeit von der Art der Behandlungsart**, so fanden sich die meisten Patienten sowohl der nativen (33 vs. 13), als auch der palliativ (27 vs. 12) oder korrigierend operierten (183 vs. 38) Herzfehler in einer niedrigen, d.h. günstigen Funktionsklasse.

In einer hohen, d.h. ungünstigen Funktionsklasse (3 oder 4) waren 17 % (n = 38) der korrigierend operierten, immerhin 28 % (n = 13) der nativen und sogar 31% (n = 12) der palliativ operierten Herzfehler.

Tabelle 3 - Verteilung der Funktionsklassen in den OP-Gruppen

OP	Funktionsklasse			Total
	1/2	3	4	
Nativ	33	12	1	46
	13,6%	24,5%	7,1%	15,0%
Korrektur	183	26	12	221
	75,3%	53,1%	85,7%	72,2%
Palliation	27	11	1	39
	11,1%	22,4%	7,1%	12,7%
Total	243	49	14	306
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

In den **Sondergruppen** (Z.n. Vorhofumkehr-Operation, Fontan-Operation, Fallot-Korrektur) befanden sich die meisten Patienten in einer niedrigen Funktionsklasse (1/2). Nach Fallot-Korrektur waren es 39 von 61, nach VHU 83 von 89 und nach Fontan-OP 36 von 41. Dementsprechend fanden sich in Funktionsklasse 3 oder 4 nach Fallot-Korrektur immerhin 36%, aber nur 7% nach VHU und 12% nach Fontan-Operation.

Tabelle 4 - Verteilung der Funktionsklassen in den Sondergruppen

Sondergruppe	Funktionsklasse			Total
	1/2	3	4	
TOF	39 24,7%	13 56,5%	9 90,0%	61 31,9%
VHU	83 52,5%	5 21,7%	1 10,0%	89 46,6%
Fontan	36 22,8%	5 21,7%	0 0%	41 21,5%
Total	158 100,0%	23 100,0%	10 100,0%	191 100,0%

3.1.5. Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie Zusammenhang mit klinischen Funktionsklassen

Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug im Gesamtkollektiv zwischen 15 und 71 Jahren (Median 27,4 Jahre).

Mit Ausnahme der Patienten mit prätrikupidalem Shunt, die zum Untersuchungszeitpunkt signifikant ($p < 0,001$) älter als alle anderen waren (Median 52, 20-71), fanden sich bezüglich der Altersverteilung zwischen den Anomalie-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5 - Alter in Diagnosegruppen, aufgeteilt in OP-Gruppen

Diagnose		Anzahl	Alter	
		N	Median	(Min-Max)
Komplexe Herzfehler	Gesamt	178	25	15-60
	Nativ	19	32	22-60
	Korrektur	143	25	15-42
	Palliation	16	28	18-56
Obstruktion des linken Herzens / Aortenklappenanomalien	Gesamt	13	22	17-51
	Nativ	2	26	21-31
	Korrektur	11	22	17-51
	Palliation	0		
Obstruktion des rechten Herzens / Pulmonalklappenanomalien	Gesamt	66	33	16-62
	Nativ	5	34	28-44
	Korrektur	48	33	16-62
	Palliation	13	34	18-50
Posttrikuspidale Shunts	Gesamt	21	24	17-52
	Nativ	14	29	18-52
	Korrektur	4	19	17-21
	Palliation	3	22	19-29
Prätikuspidale Shunts	Gesamt	17	52	20-71
	Nativ	8	62	28-71
	Korrektur	5	40	20-55
	Palliation	4	44	28-63
Sonstige	Gesamt	11	28	22-52
	Nativ	4	25	22-52
	Korrektur	7	32	22-44
	Palliation	0		

Innerhalb der Funktionsklassen bestanden bezüglich der **Altersverteilung** signifikante Unterschiede (Kruskal-Wallis Test: $p = 0.001$). Die post-hoc Paarvergleiche im Mann-Whitney-U Test ergaben signifikant unterschiedliche Altersverteilungen zwischen den Funktionsklasse 1/2 und 3 ($p < 0.001$). Patienten der Funktionsklasse 3 waren demnach überzufällig älter als Patienten aus den niedrigeren Funktionsklassen (Altersunterschied im Median 6 Jahre). Die Altersunterschiede zwischen den Funktionsklassen 1/2 und 4 ($p = 0.906$) sowie zwischen den Funktionsklassen 3 und 4 ($p = 0.059$) waren nicht signifikant.

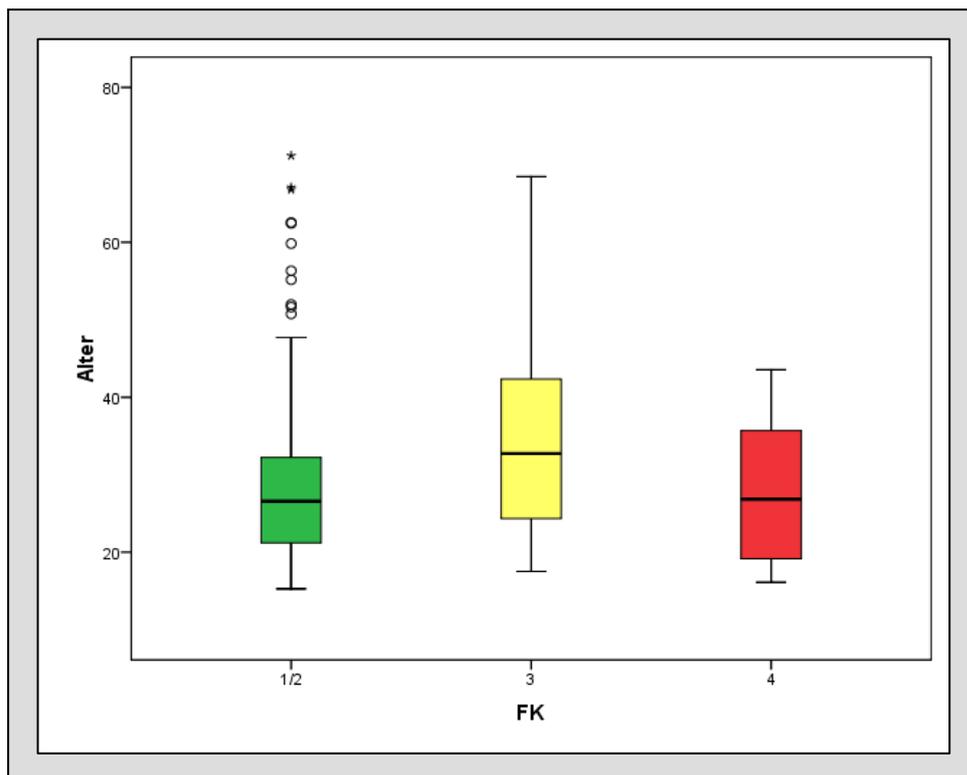


Abbildung 9 - Alter in Funktionsklassen

Tabelle 6 - Altersverteilung in den Funktionsklassen

Alter				
FK	N	Minimum	Maximum	Median
1/2	243	15,3	71,2	26,6
3	49	17,5	68,5	32,7
4	14	16,1	43,6	26,8
Insgesamt	306	15,3	71,2	27,4

Dieser Sachverhalt fand sich auch in den **Sondergruppen** nach Vorhofumkehr-Operation sowie nach Fallot-Korrektur, in denen die Patienten in Funktionsklasse 3 ebenfalls älter waren als in Funktionsklasse 1 bzw. 2.

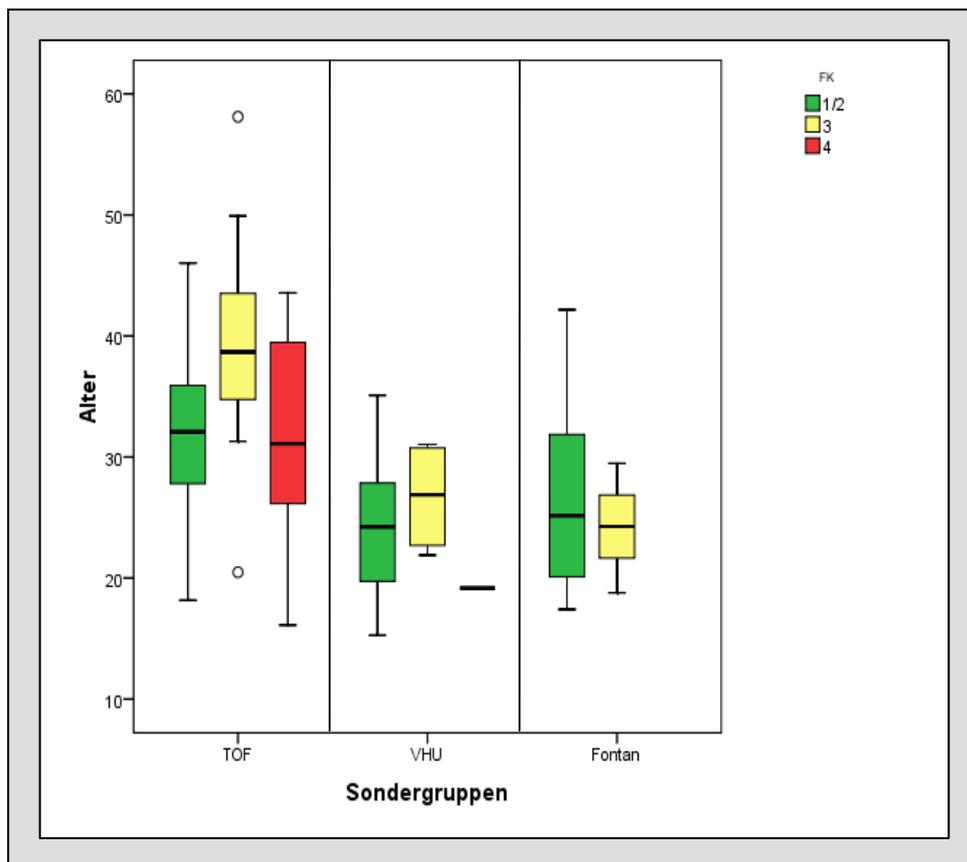


Abbildung 10 - Altersverteilung in den Sondergruppen und Funktionsklassen

Tabelle 7 - Altersverteilung in den Sondergruppen und Funktionsklassen

Alter					
Sondergruppe	Funktionsklasse	N	Minimum	Maximum	Median
TOF	1/2	39	18,2	46,0	32,1
	3	13	20,5	58,1	38,7
	4	9	16,1	43,6	31,1
	Insgesamt	61	16,1	58,1	33,4
VHU	1/2	83	15,3	35,1	24,2
	3	5	21,9	31,0	26,9
	4	1	19,2	19,2	19,2
	Insgesamt	89	15,3	35,1	24,2
Fontan	1/2	36	17,4	42,2	25,1
	3	5	18,8	29,5	24,3
	Insgesamt	41	17,4	42,2	24,9
Insgesamt	1/2	158	15,3	46,0	26,5
	3	23	18,8	58,1	31,3
	4	10	16,1	43,6	29,3
	Insgesamt	191	15,3	58,1	26,7

3.1.6. Geschlechtsverteilung sowie deren Zusammenhang mit klinischen Funktionsklassen

Von den 306 erfassten Patienten waren 167 männlich (55 %) und 139 (45 %) weiblich. In der Gruppe mit posttrikuspidalen Shunts überwog das weibliche Geschlecht mit über 70%, während in der Gruppe mit Linksherzobstruktion/Aortenklappenanomalien, Frauen nur mit 8 % vertreten waren. In den übrigen Gruppen lag die Prozentzahl weiblicher Patienten zwischen 41 und 48%.

Zwischen den Merkmalen **Geschlecht und Funktionsklasse** zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (p-Wert im Chi²-Test: 0,165).

3.2. BNP-Plasma-Konzentrationen

Die gesamten gemessenen **BNP-Werte** lagen zwischen 0 und > 1300 pg/ml (Median 53 pg/ml, 25. Perzentile = 23 pg/ml, 75. Perzentile = 149 pg/ml).

Tabelle 8 zeigt die BNP-Werte innerhalb der unterschiedlichen Diagnosegruppen in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus.

Tabelle 8 - BNP in den Diagnose- und OP-Gruppen

Diagnose		Anzahl	BNP	
		N	Median	(Min-Max)
Komplexe Herzfehler	Gesamt	178	51	3-1150
	Nativ	19	38	15-549
	Korrektur	143	48	3-1150
	Palliation	16	79	20-661
Obstruktion des linken Herzens / Aortenklappenanomalien	Gesamt	13	33	3->1300
	Nativ	2	44	5-83
	Korrektur	11	33	3->1300
	Palliation	0		
Obstruktion des rechten Herzens / Pulmonalklappenanomalien	Gesamt	66	58	6->1300
	Nativ	5	41	26->1300
	Korrektur	48	76	6->1300
	Palliation	13	37	7->1300
Posttrikuspidale Shunts	Gesamt	21	42	0-1030
	Nativ	14	30	0-576
	Korrektur	4	96	25-1030
	Palliation	3	44	30-54
Prätrikuspidale Shunts	Gesamt	17	62	5-344
	Nativ	8	74	7-281
	Korrektur	5	71	11-344
	Palliation	4	12	5-25
Sonstige	Gesamt	11	124	5-425
	Nativ	4	97	5-225
	Korrektur	7	167	49-425
	Palliation	0		

Der Median des BNP liegt in allen **Hauptdiagnosegruppen** in einem niedrigen Bereich und überschritt, mit Ausnahme der Gruppe der heterogenen Anomalien, die keiner anderen Gruppe zuzuordnen waren, den Referenzbereich von 0 bis 100 pg/ml nicht.

Hervorzuheben ist, dass in der Gruppe der prätrikuspidalen Shunts, sowie den sonstigen Herzfehlern lediglich BNP-Werte bis maximal 425 pg/ml gefunden wurden.

In allen anderen Gruppen waren Patienten enthalten, die Maximalwerte > 1000 pg/ml aufwiesen.

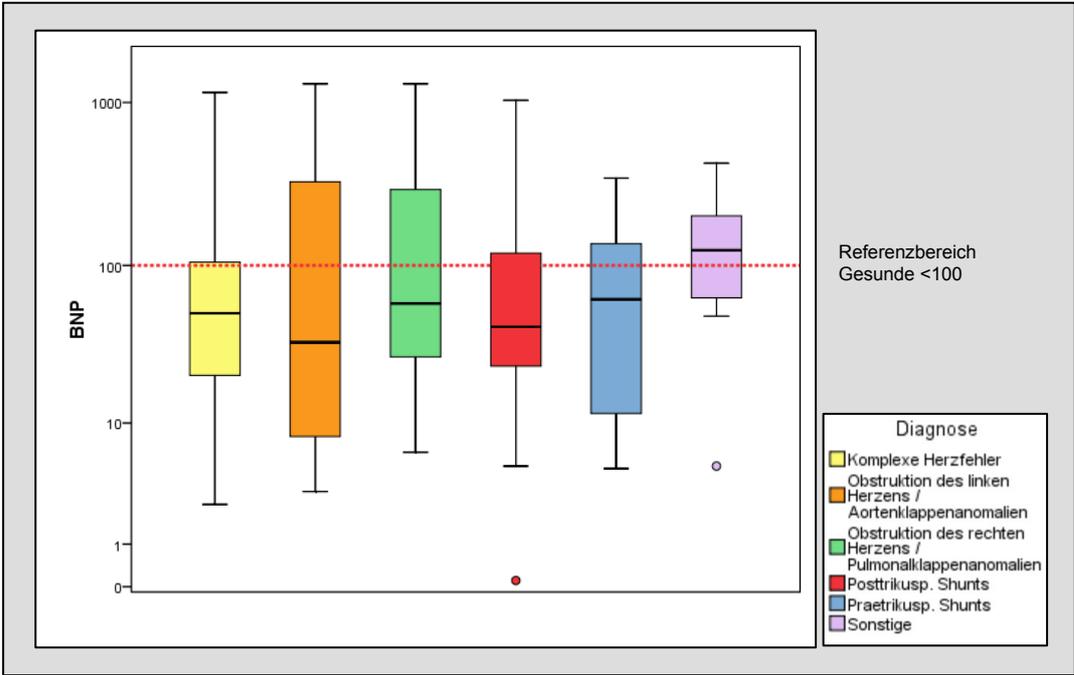


Abbildung 11 - BNP in den Diagnosegruppen

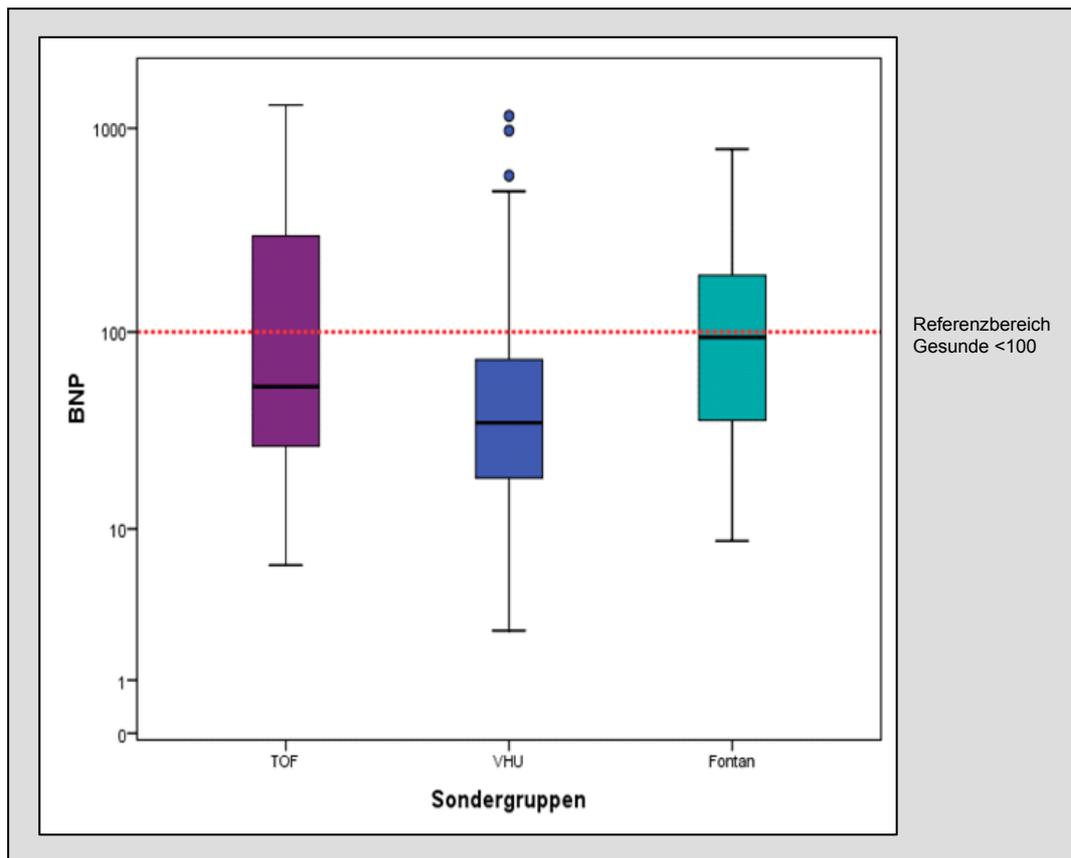


Abbildung 12 - BNP in den Sondergruppen

In den **Sondergruppen** fällt auf, dass sowohl in der Fallot-Gruppe, als auch in der VHU-Gruppe Patienten mit Extremwerten > 1100 pg/ml vorhanden waren. Derartige Extremwerte fanden sich nach Fontan-Operation nicht. Hier lagen die höchsten Werte bei 790 pg/ml.

Tabelle 9 - BNP in den Sondergruppen

Sondergruppen	BNP					
	N	Minimum	Maximum	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
TOF	61	6	>1300	54	27	297
VHU	89	3	1150	35	19	73
Fontan	41	9	790	94	36	190
Total	191	3	>1300	51	22	149

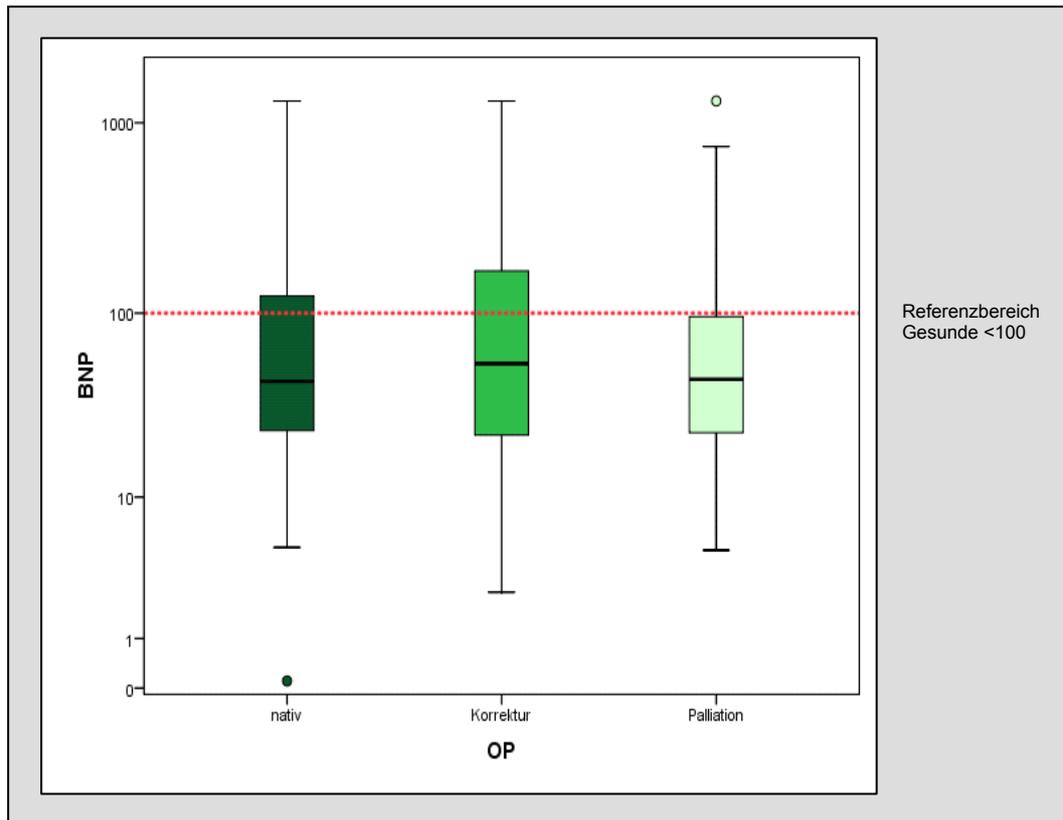


Abbildung 13 - BNP in den OP-Gruppen

Tabelle 10 - BNP in den OP-Gruppen

OP	BNP					
	N	Minimum	Maximum	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
nativ	46	0	>1300	43	24	123
Korrektur	221	3	>1300	54	22	167
Palliation	39	5	>1300	45	22	96
Gesamt	306	0	>1300	53	23	149

3.2.1. BNP-Plasmakonzentrationen und Alter

Die BNP-Werte steigen tendenziell mit zunehmendem **Patientenalter** geringfügig an. Eine sichere positive lineare Beziehung zwischen BNP und Patientenalter lässt sich aber nicht ausmachen, hierfür ist die Streuung der BNP-Werte über alle Altersausprägungen zu hoch. Gemäß einem Korrelationskoeffizienten (nach Spearman) von $r=0.257$ mit $p < 0,001$ besteht nur eine schwache Korrelation.

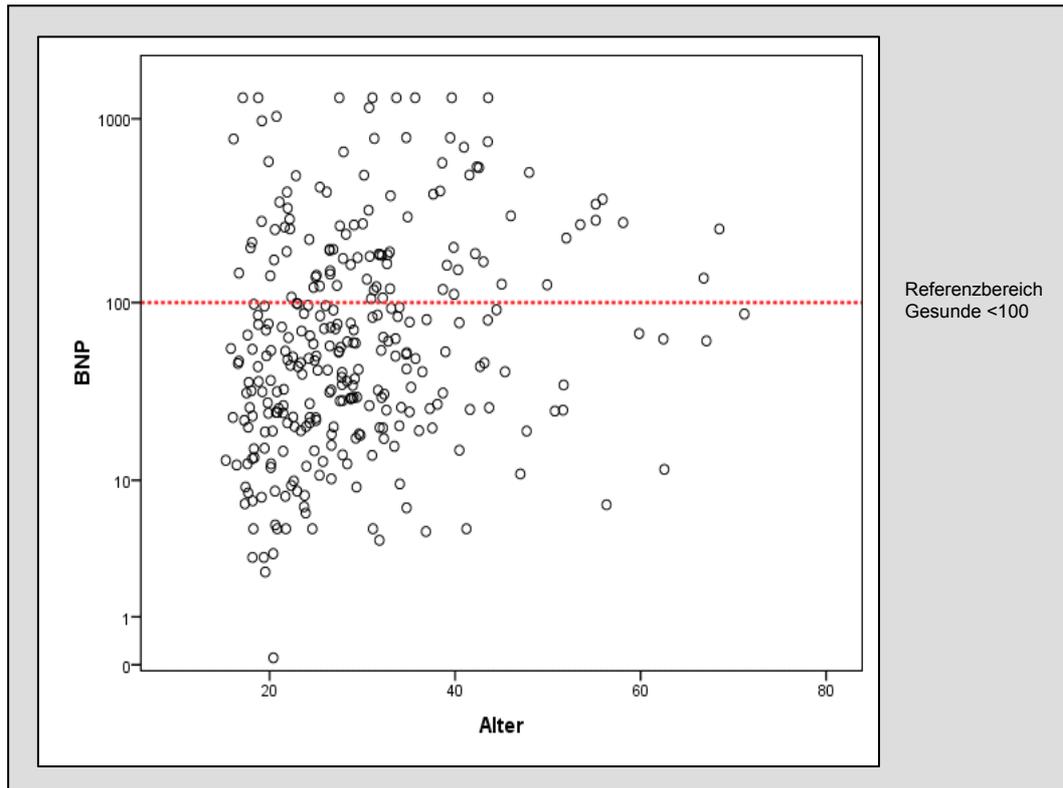


Abbildung 14 - Zusammenhang zwischen BNP-Wert und Lebensalter

Nachdem bereits die Auswertung des Gesamtkollektivs eine nur schwache Korrelation zwischen BNP und Patientenalter zeigte, konnte auch in keiner Untergruppe eine relevante Beziehung zwischen BNP und Patientenalter nachgewiesen werden.

3.2.2. BNP-Plasmakonzentrationen und Geschlecht

Im Gesamtkollektiv lagen die BNP-Werte bei Frauen (Median 66 pg/ml, 5. - >1300 pg/ml, 25. Perzentile = 26 pg/ml, 75. Perzentile = 171 pg/ml) signifikant ($p=0.048$) höher als bei Männern (Median 43 pg/ml, 0 - >1300 pg/ml, 25. Perzentile = 20 pg/ml, 75. Perzentile = 125 pg/ml).

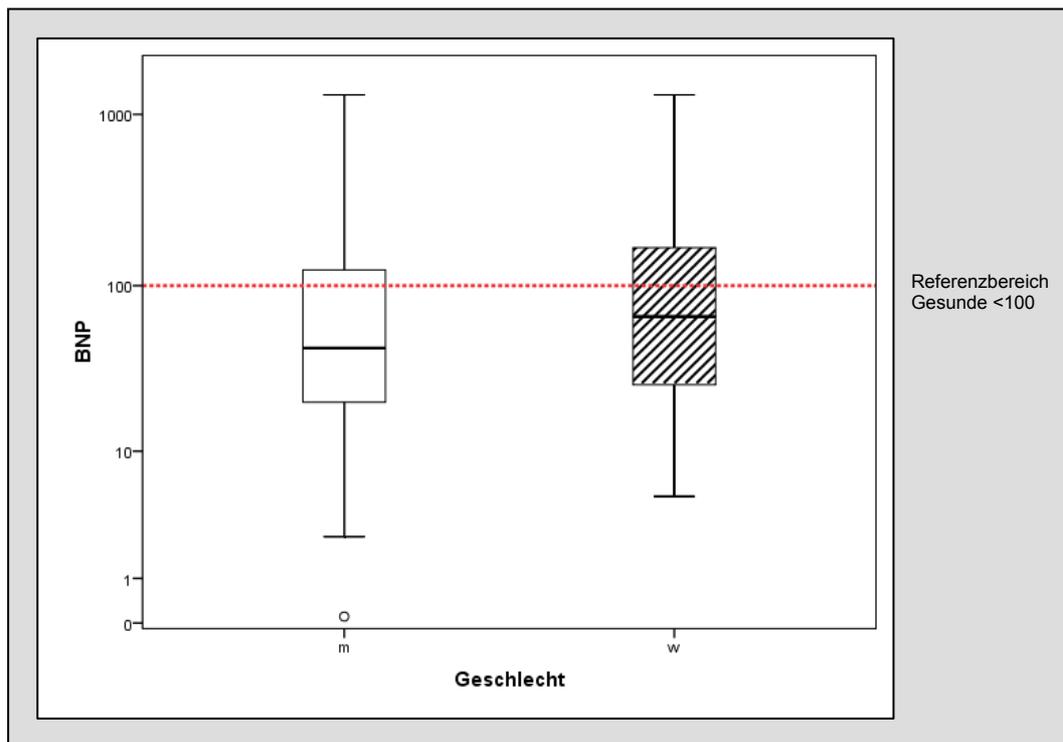


Abbildung 15 - Zusammenhang zwischen BNP-Spiegeln und Geschlecht

Tabelle 11 - BNP-Spiegel im Geschlechtervergleich

Geschlecht	BNP					
	N	Minimum	Maximum	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
m	167	0	>1300	43	20	125
w	139	5	>1300	66	26	171

Auch in den Diagnosegruppen, im Behandlungsstatus sowie in den Sondergruppen ließ sich dieser Sachverhalt darstellen.

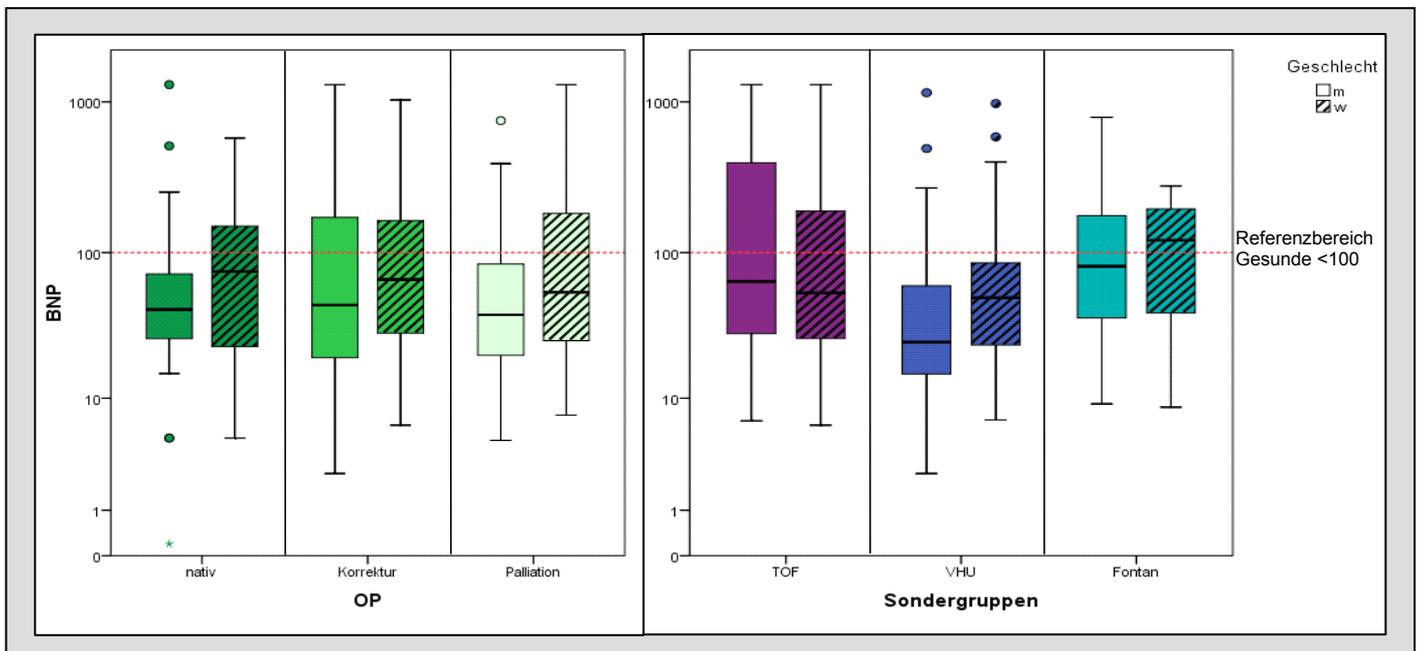
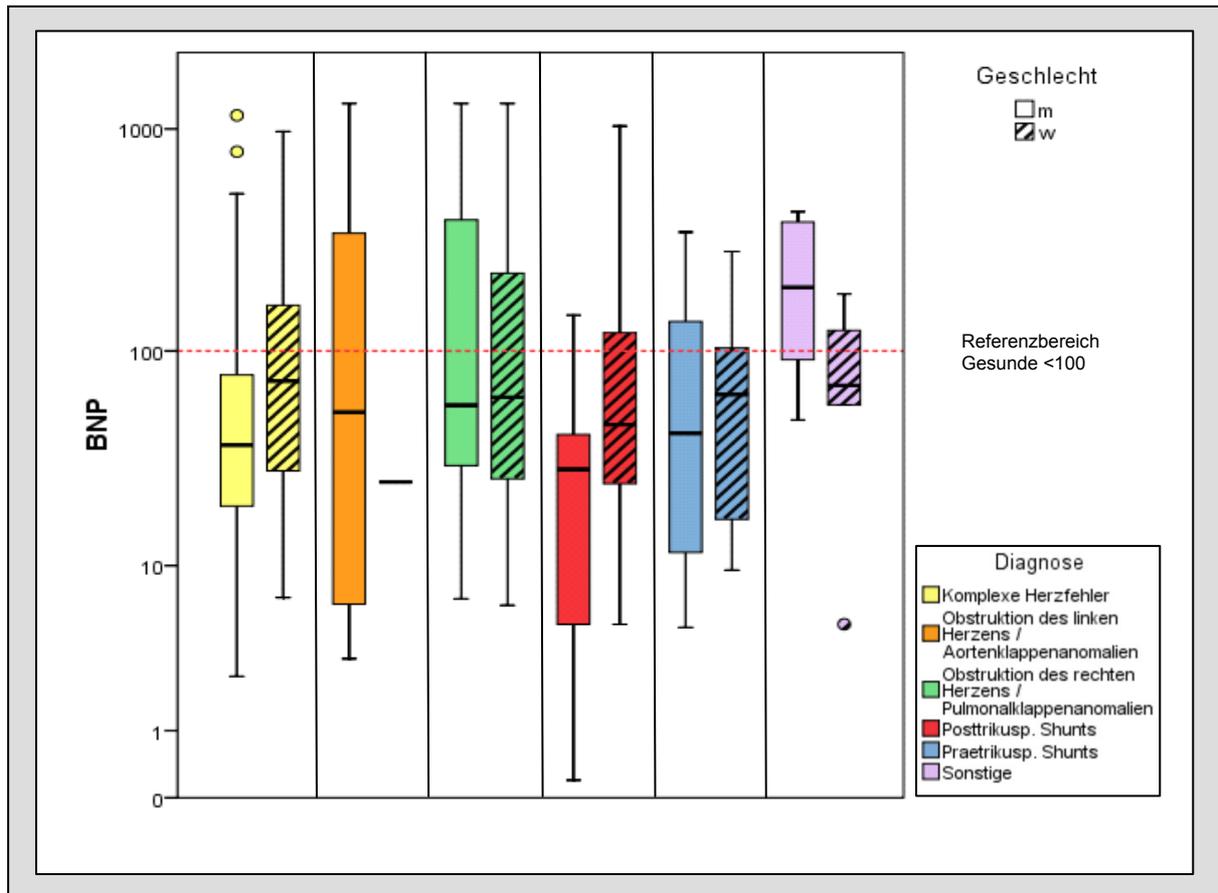


Abbildung 16 - BNP in den Diagnose-, OP- und Sondergruppen im Geschlechtervergleich

Ausnahmen bilden die Patienten mit Fallotscher Tetralogie sowie die Diagnosegruppen Obstruktion des linken Herzens/Aortenklappenanomalien und die sonstigen Herzfehler.

3.2.3. BNP-Plasmakonzentrationen und Funktionsklasse

3.2.3.1. Beziehung zwischen Funktionsklasse und BNP zum Zeitpunkt der Messung

Die Plasmakonzentrationen von BNP zeigten deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der Funktionsklasse (Tabelle 12).

In der Funktionsklasse 1/2 war der BNP-Wert mit einem Median von 41 pg/ml (0 – 790 pg/ml, 25. Perzentile = 19 pg/ml, 75. Perzentile = 85 pg/ml) am niedrigsten. Dieser Wert stieg zu den Funktionsklassen 3 (Median 182 pg/ml, 7-1150 pg/ml, 25. Perzentile = 80 pg/ml, 75. Perzentile = 366 pg/ml) und 4 (Median >1300 pg/ml, 327->1300 pg/ml, 25. Perzentile = 789 pg/ml, 75. Perzentile = >1300 pg/ml) kontinuierlich und signifikant an (jeweils $p < 0.001$).

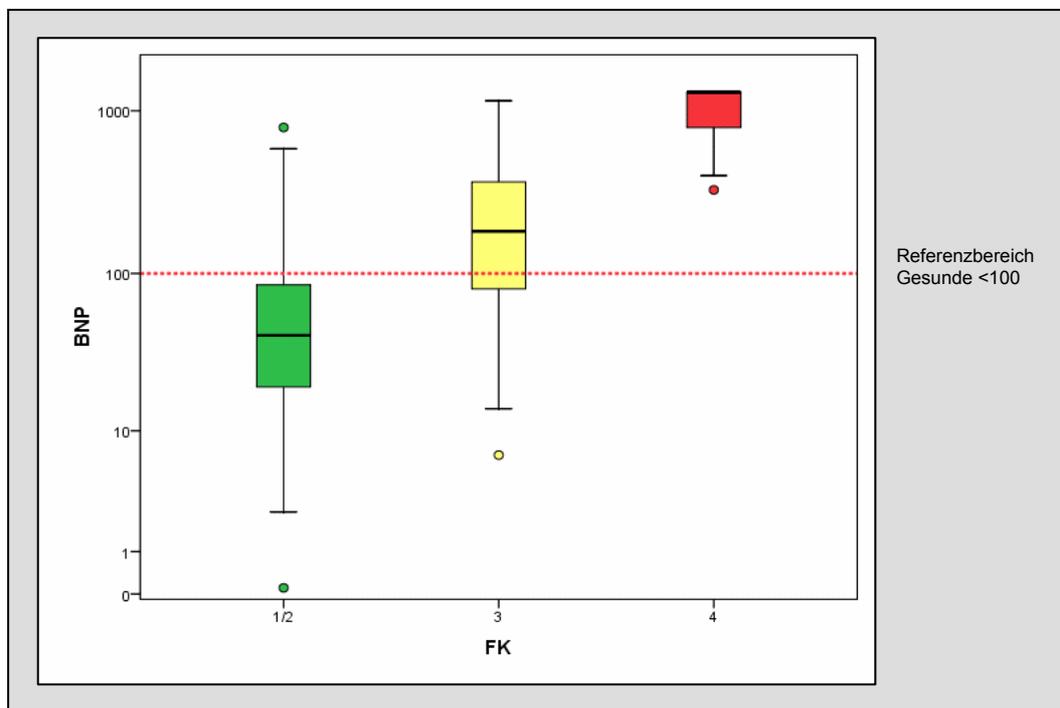


Abbildung 17 - BNP in den Funktionsklassen

Tabelle 12 - BNP in den Funktionsklassen

	BNP						
		N	Minimum	Maximum	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Funktions- klasse	1/2	243	0	790	41	19	85
	3	49	7	1150	182	80	366
	4	14	327	>1300	>1300	789	>1300

Beim paarweisen Vergleich bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Funktionsklassen 1 und 3 bzw. 4, zwischen 2 und 3 bzw. 4, sowie zwischen 3 und 4, nicht aber zwischen 1 und 2 (jeweils $p < 0.001$).

Ähnlich signifikante Unterschiede zeigten sich ebenfalls in den einzelnen Diagnosegruppen in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus sowie in den Sondergruppen:

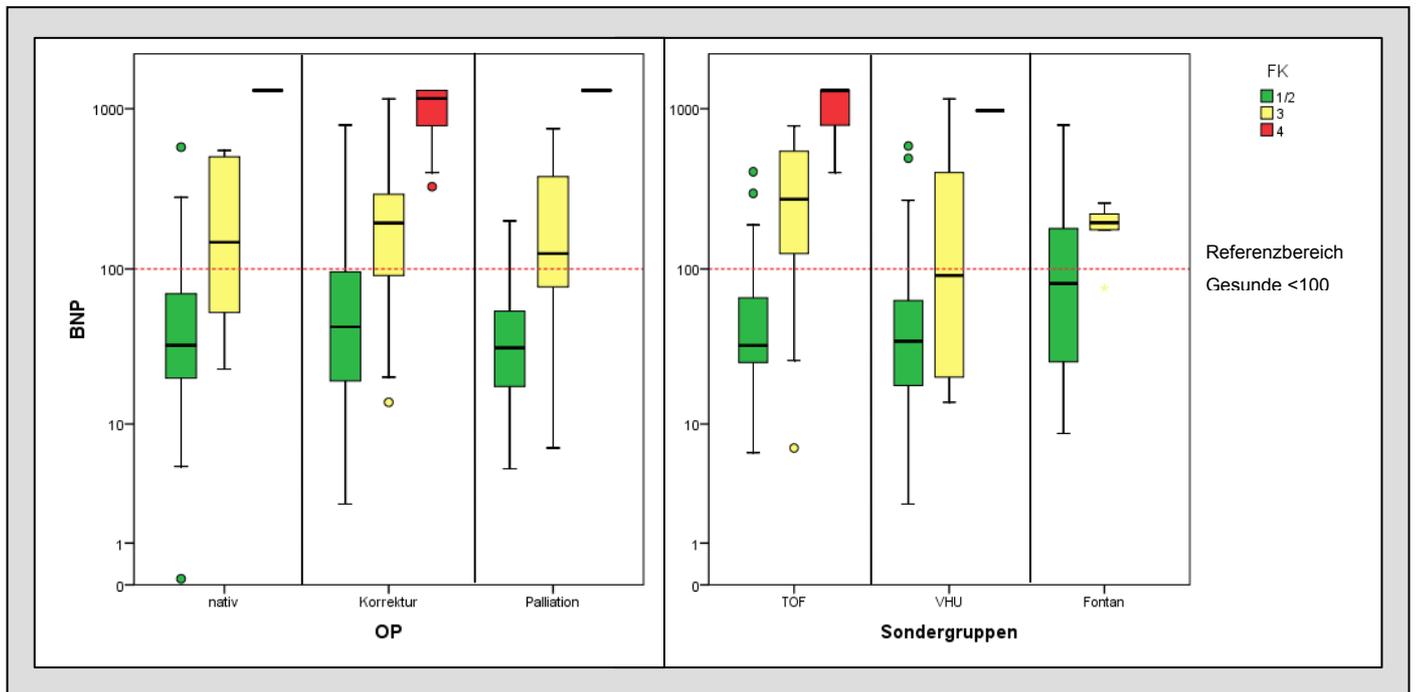
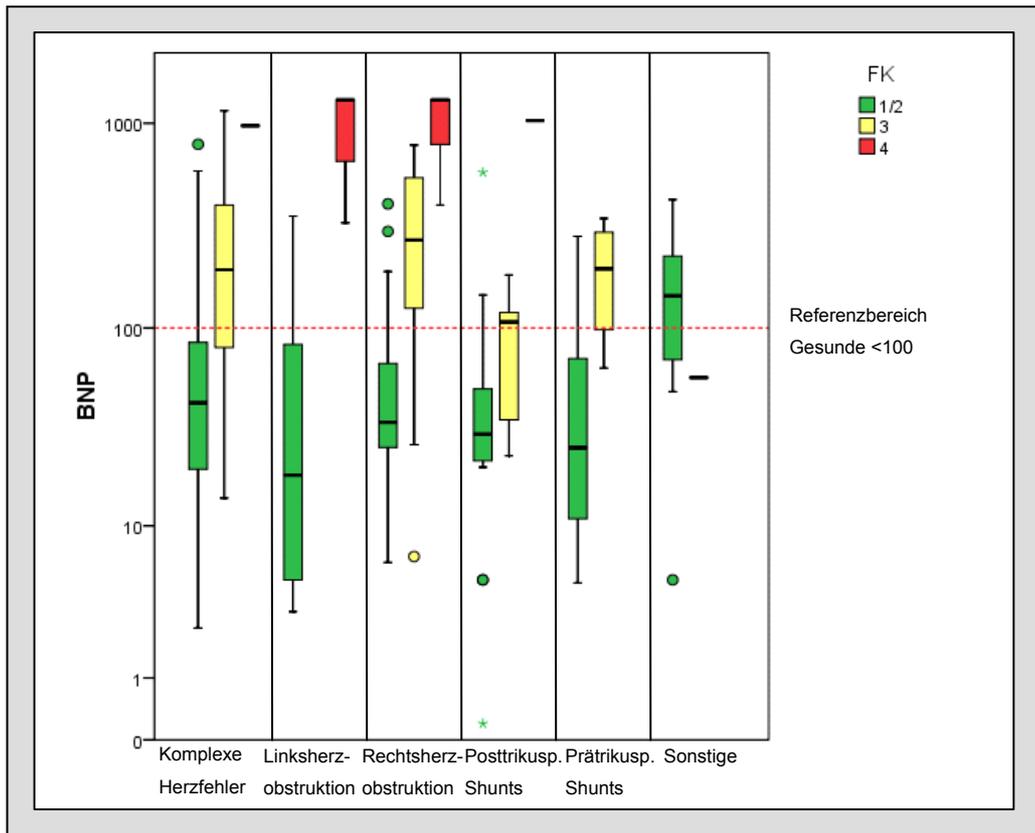


Abbildung 18 - BNP in den Funktionsklassen in Diagnose-, OP- und Sondergruppen

3.3. Prädiktiver Wert von BNP im klinischen Verlauf

Der klinische Verlauf der Patienten wurde über einen Zeitraum von 3 bis 46,5 Monaten (Median 16,2 Monate) nach BNP-Messung im Hinblick auf relevante Ereignisse beobachtet.

Als klinisch relevante Ereignisse wurden Episoden mit kardialer Dekompensation, die Notwendigkeit einer Herztransplantation oder das Eintreten des Todes definiert.

44 der 282 (15,6%) nachverfolgbaren Patienten hatten ein derartiges Ereignis.

Im Einzelnen kam es im Beobachtungszeitraum in 25 Fällen (8,9%) zu einer kardialen Dekompensation. 20 Patienten (7,1%) verstarben und bei 6 (2,1%) wurde ein Herz transplantiert.

3.3.1. BNP als Prognosewert

In der ROC-Analyse hinsichtlich der Prädiktion eines kritischen Ereignisses (Dekompensation und/oder Herztransplantation und/oder Tod) wurde ein optimaler BNP-cut-off-Wert von 150 pg/ml eruiert. Durch diesen konnte eine Spezifität von 84% und eine Sensitivität von 81,8% erreicht werden. Demnach hatten 84% der Patienten, die kein derartiges Ereignis erlitten, einen BNP-Wert unter 150 pg/ml und 81,8% der Patienten mit mindestens einem Ereignis ein BNP \geq 150 pg/ml.

Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (AUC), als Maß der Gesamtvorhersagegüte des Parameters, welche idealerweise bei 1 liegt, lag bei 0,90 (95% Konfidenzintervall: 0,84-0,96).

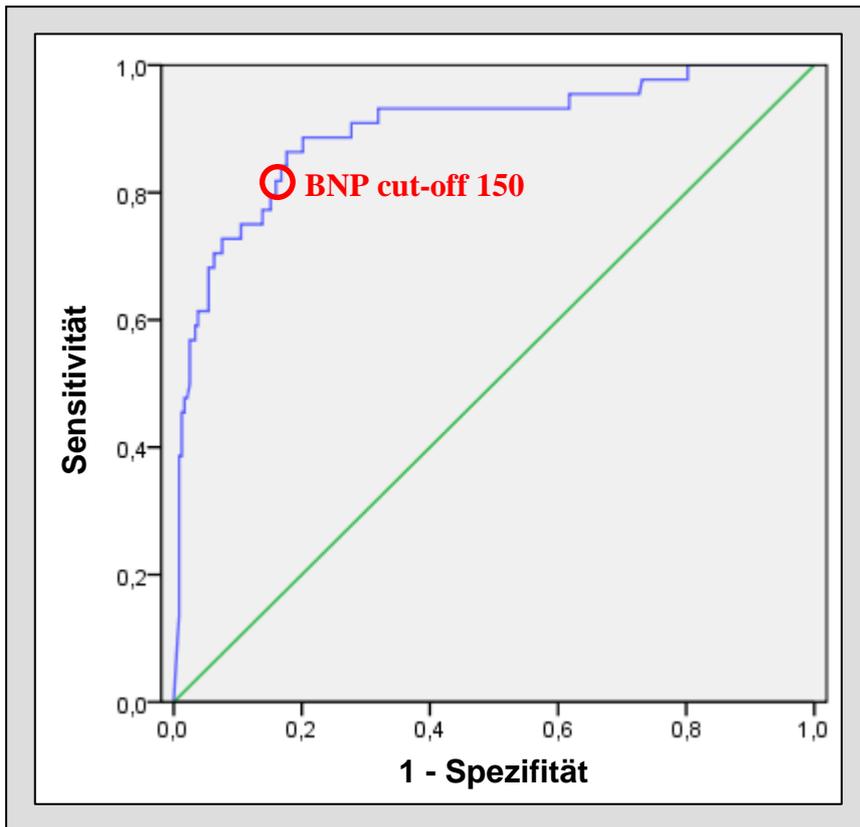


Abbildung 19 - ROC Kurve für die Vorhersagegüte des BNP hinsichtlich des Auftretens mindestens eines kritischen Ereignisses (Dekompensation und/oder Herztransplantation und/oder Tod)

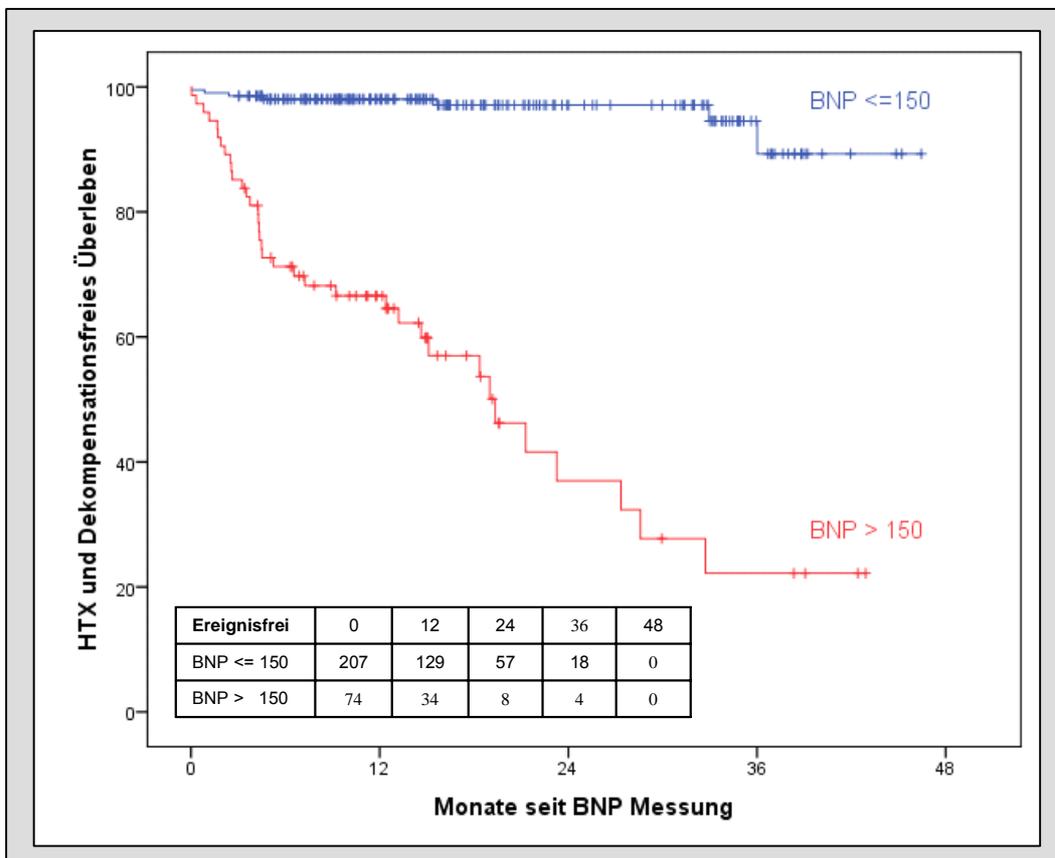


Abbildung 20 - HTX und Dekompensationsfreies Überleben

Die Abbildung 20 beschreibt das ereignisfreie Überleben bei einem BNP-cut-off-Wert von 150 pg/ml im Gesamtkollektiv.

Die ROC-Kurven der einzelnen **Diagnosegruppen** waren wegen zu weniger Ereignisse in den Gruppen Linksherzobstruktion, Prä- und Posttrikuspidale Shunts, sowie den sonstigen Herzfehlern nicht bewertbar.

In den Gruppen Rechtsherzobstruktion sowie Komplexe Herzfehler, in denen die meisten Ereignisse eintraten, waren ROC-Analysen sinnvoll erstellbar und zeigten sehr gute Ergebnisse.

Bei Rechtsherzobstruktion zeigte sich eine AUC von 0,96 (95% KI: 0,91-0,99), bei den komplexen Herzfehlern eine AUC von 0,86 (95% KI: 0,74-0,95).

In den **Sondergruppen** fand sich nach Fallot-Korrektur die größte AUC mit 0,96 (95%KI: 0,91-0,99), nach VHU eine AUC von 0,90 (95%KI: 0,75-0,99) und nach Fontan-Operation eine AUC von nur 0,62 (95%KI: 0,31-0,94).

Bei der Gruppierung in Abhängigkeit vom **Behandlungsstatus** ergaben sich bei den nativen (AUC 0,94 95%KI:0,86-0,99) und bei den korrigierten Herzfehlern (AUC 0,90 95%KI:0,84-0,96) gute ROC-Kurven, während die Palliationsgruppe aufgrund der geringen Ereigniszahl nicht zu bewerten war.

Tabelle 13 - Spezifität und Sensitivität von BNP bei cut-off-Wert 150 pg/ml in den Gruppen

	n Ereignis/ n Gesamt	Spezifität in %	Sensitivität in %
DIAGNOSE			
Komplexe Herzfehler	18/167	93,3	66,7
Linksherzobstruktion	3/12	77,8	66,7
Rechtsherzobstruktion	16/57	92,7	93,8
Posttrikusp. Shunts	4/19	100	50
Prätrikusp. Shunts	2/17	80	0
Sonstige	1/10	100	100
OP			
Nativ	6/41	88,6	66,7
Korrektur	34/209	92,6	73,5
Palliation	4/32	96,4	75
SONDERGRUPPE			
TOF	15/52	91,9	93,3
VHU	8/87	96,2	75
Fontan	5/38	90,9	40

3.3.2. BNP und Dekompensation

25 Patienten (9,4%) gaben an, im Beobachtungszeitraum kardial dekompensiert zu sein (Tabelle 14).

Tabelle 14 - Basisdaten der Patienten mit dem Ereignis Dekompensation

lfd. Nr.	Diagnosegruppe	Behandlungsstatus	Sex	Alter	FK	BNP	Dekompensationszeitpunkt	HTX	Tod
1	Komplexer Herzfehler Komplette TGA	Korrektur	m	25	1/2	22,2	0,03		
2	Komplexer Herzfehler Komplette TGA	Korrektur	w	32	1/2	85,4	2,4		
3	Komplexer Herzfehler Trikuspidalatresie	Korrektur	m	29	3	176	9,2		
4	Komplexer Herzfehler Kongenital korrigierte TGA	Korrektur	m	26	3	193	15,1		
5	Komplexer Herzfehler Komplette TGA	Korrektur	m	28	1/2	236	1,7	ja	
6	Komplexer Herzfehler Mitralatresie	Korrektur	w	22	3	258	12,4		
7	Komplexer Herzfehler Komplette TGA	Korrektur	m	30	1/2	269	21,3		
8	Komplexer Herzfehler Kongenital korrigierte TGA	Palliation	w	56	3	366	1,7		
9	Komplexer Herzfehler Komplette TGA	Korrektur	m	23	1/2	491	2,6	ja	
10	Komplexer Herzfehler Trikuspidalatresie	Nativ	m	48	3	511	4,3		
11	Komplexer Herzfehler Pulmonalatresie ohne VSD	Korrektur	w	20	1/2	586	19,4	ja	
12	Komplexer Herzfehler Komplette TGA	Korrektur	w	19	4	974	13,2		
13	Obstruktion linkes Herz Aortenklappenstenose	Korrektur	m	25	1/2	141	0,0		
14	Obstruktion linkes Herz Valvuläre Aortenstenose	Korrektur	m	22	4	327	2,2		ja
15	Obstruktion rechtes Herz TOF	Korrektur	w	33	1/2	163	6,5		
16	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalklappenstenose	Korrektur	w	53	3	266	4,5		
17	Obstruktion rechtes Herz TOF	Korrektur	w	46	1/2	297	4,4		
18	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Korrektur	w	31	3	782	2,5		

lfd. Nr.	Diagnosegruppe	Behandlungsstatus	Sex	Alter	FK	BNP	Dekompensationszeitpunkt	HTX	Tod
19	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Nativ	m	31	4	>1300	1,1		
20	Obstruktion rechtes Herz DORV	Korrektur	m	44	4	>1300	7,2		
21	Posttrikuspidaler. Shunt VSD	Palliation	w	29	1/2	29,7	15,6		
22	Posttrikuspidaler Shunt VSD	Nativ	w	33	3	119	33,0	ja	
23	Posttrikuspidaler Shunt PDA	Nativ	w	39	1/2	576	0,0		ja
24	Prättrikuspidaler Shunt Totale Lungenvenenfehlöffnung	Korrektur	w	40	3	151	3,5		
25	Sonstige Kardiomyopathie	Korrektur	m	33	1/2	382	4,5		

(Zeiten in Monaten seit BNP-Messung, Nein-Antworten zur besseren Übersicht als Leerfelder dargestellt)

Die dekompensierten Patienten waren zwischen 19 und 56 Jahre alt (Median 31,1 Jahre). Der Frauenanteil lag bei 52% (n=13).

Die BNP-Werte lagen wenige Tage bis 33 Monate vor der Dekompensation zwischen 22,2 und >1300 pg/ml.

Die BNP-Plasmaspiegel der 25 Patienten mit Dekompensation lagen signifikant höher (Median 269 pg/ml, 22. - >1300 pg/ml, 25. Perzentile 163 pg/ml, 75. Perzentile 511 pg/ml) als die der Patienten ohne kardiales Ereignis (Median 44 pg/ml, 0. - >1300 pg/ml, 25. Perzentile 20 pg/ml, 75. Perzentile 97 pg/ml) (Abbildung 21).

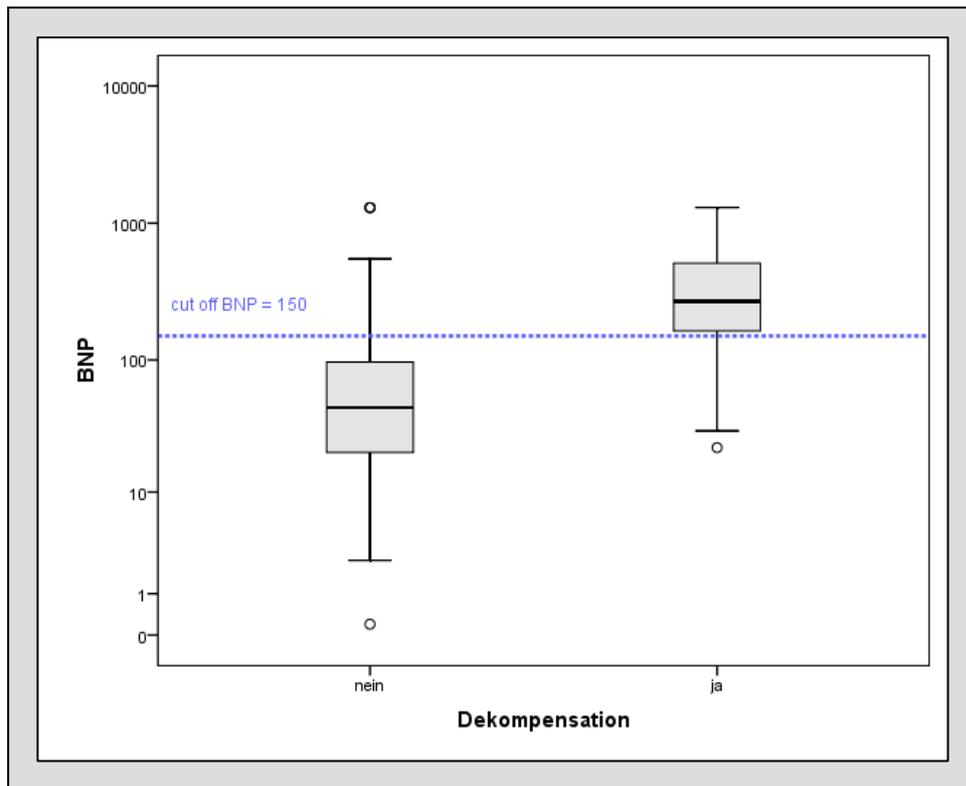


Abbildung 21 - BNP bei Dekompensation (ja/nein)

Zum Zeitpunkt der BNP-Messung befanden sich 48 % der Dekompensierten in Funktionsklasse 1/2, 36% in Funktionsklasse 3 und 16% in Funktionsklasse 4.

Sechs dieser Patienten hatten im klinischen Verlauf nach BNP-Messung außerdem ein anderes Ereignis. Vier wurden herztransplantiert, zwei verstarben. Die meisten dekompensierten Patienten entstammten den Gruppen komplexe Herzfehler bzw. Rechtsherzobstruktion.

Die Mehrzahl der dekompensierten Patienten hatte eine Korrekturoperation (76%), 16% waren nicht, 8% palliativ operiert bzw. interventionell behandelt worden.

Nur eine der dekompensierten Patienten war jünger als 20 Jahre. Diese hatte einen hohen BNP-Wert (974 pg/ml) und lag bereits in FK 4.

Patienten mit BNP-Werten < 150 pg/ml hatten in 2,4% der Fälle (5/205), Patienten mit BNP-Werten über > 150 pg/ml in 32,8% der Fälle (20/61) ein Dekompensationsereignis (Abbildung 22).

Ein Patient, dessen Dekompensationszeitpunkt nicht eruierbar war, konnte nicht in der Kaplan-Meier-Analyse berücksichtigt werden.

Nach 12 Monaten hatten 15,7%, nach 24 Monaten 51% der Patienten mit einem BNP-Wert über 150 pg/ml eine Dekompensation erlitten, während in der Gruppe mit einem BNP-Wert unter 150 pg/ml nach 24 Monaten lediglich 2% kardial dekompensiert waren.

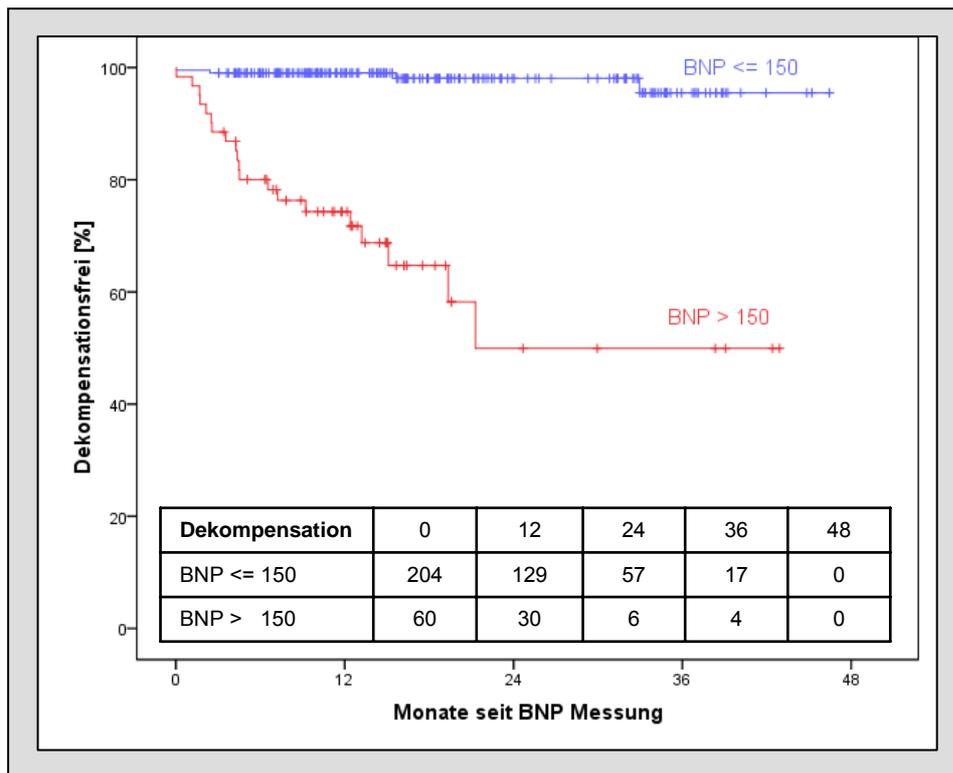


Abbildung 22 - Dekompensationsereignisse in Abhängigkeit von dem BNP-cut-off 150 pg/ml

Das **relative Risiko** zu dekompensieren lag bei einem BNP > 150 pg/ml bei 16,1 (95% Konfidenzintervall: 6,8-37,9). Somit muss davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einem BNP>150 pg/ml mindestens ein ca. 6,8-fach höheres Dekompensationsrisiko gegenüber Patienten mit einem BNP ≤ 150 pg/ml aufweisen.

Nach 12 Monaten waren aus Funktionsklasse 1/2 5% (11/219), aus Funktionsklasse 3 22,5% (9/40) und aus Funktionsklasse 4 42,9% (4/7) kardial dekomponiert (Abbildung 23)

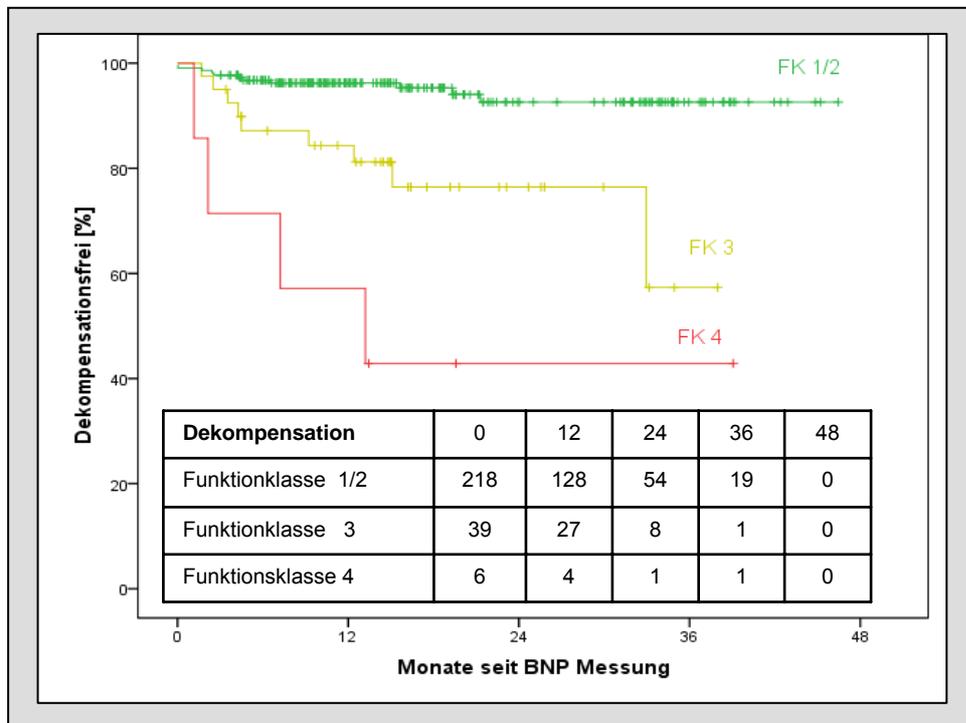


Abbildung 23 - Dekompensationsereignisse in Abhängigkeit von der Funktionsklasse

3.3.3. BNP und Herztransplantation

Insgesamt erhielten im Beobachtungszeitraum 6 Patienten eine Herztransplantation.

Tabelle 15 - Basisdaten Herztransplantation

Lfd. Nr	Diagnose	OP	Geschlecht	Alter	FK	Transplant.-zeitpunkt	BNP	Tod/Überlebens-Zeit	Dekomp./-zeit
1	Posttrikuspidaler Shunt VSD	nativ	w	33	3	35	119		ja/33
2	Rechtsherzobstruktion Pulmonalatresie mit VSD	nativ	w	43	3	33	543	ja/33	ja/25
3	Rechtsherzobstruktion Pulmonalatresie mit VSD	Korrektur	m	36	4	3	>1300		ja/13
4	Komplexer Herzfehler TGA	Korrektur	m	23	2	30	491		ja/3
5	Komplexer Herzfehler TGA	Korrektur	m	28	2	6	236		ja/2
6	Komplexer Herzfehler Pulmonalatresie ohne VSD	Korrektur	w	20	2	31	586		ja/19

(Zeiten in Monaten nach BNP-Messung)

Sie stammten in drei Fällen aus der Gruppe mit komplexen Herzfehlern, in zwei Fällen aus der Gruppe mit Rechtsherzobstruktion und in einem Fall aus der Gruppe mit posttrikuspidalem Shunt.

Die transplantierten Patienten waren zwischen 20 und 43 Jahren alt und hatten in 66,6 % (2/3) korrigierte und in 33,3% (1/3) native Herzfehler.

Bei der BNP-Messung 3-35 Monate vor der Transplantation waren drei Patienten in Funktionsklasse 2, zwei Patienten in Funktionsklasse 3 und ein Patient in Funktionsklasse 4.

Der BNP-Wert lag zu diesem Zeitpunkt zwischen 119 und >1300 pg/ml.

Der mediane BNP-Spiegel dieser sechs Patienten lag mit 517 pg/ml signifikant höher als der von den 261 Patienten ohne Ereignis im klinischen Verlauf (49 pg/ml) ($p < 0,001$) (Abbildung 24).

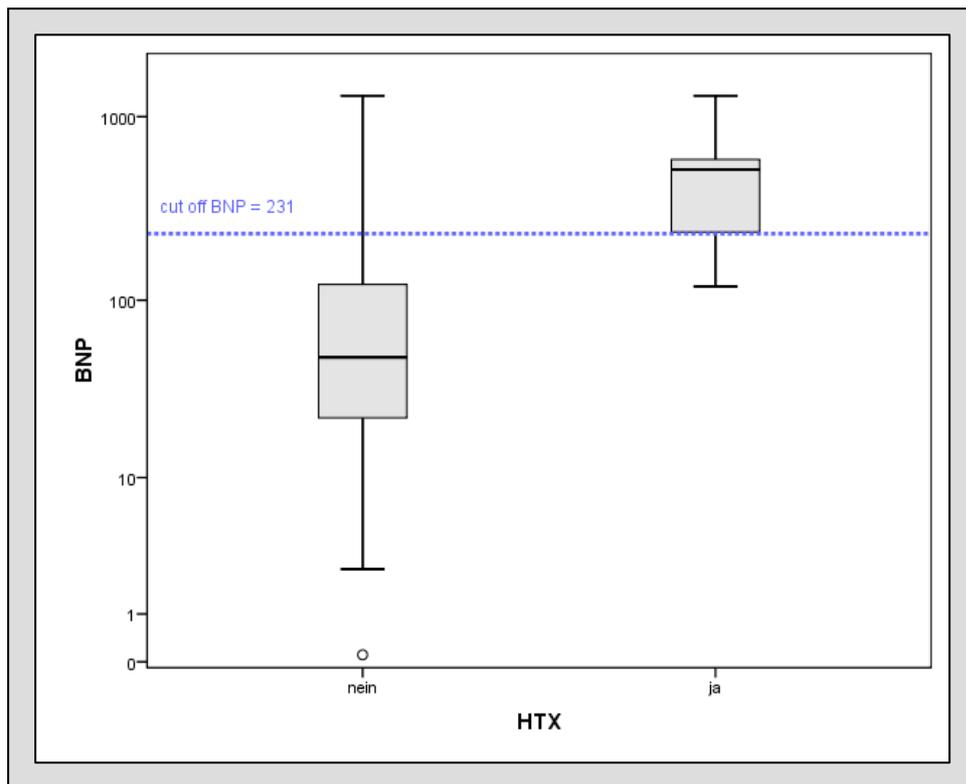


Abbildung 24 - BNP bei Herztransplantation (ja/nein)

Die Transplantationen erfolgten nach einem Intervall von drei bis 35 Monaten nach BNP-Messung.

Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Höhe des BNP-Wertes und dem Transplantationszeitpunkt nachgewiesen werden.

Es konnte zwar eine mittelstarke Korrelation zwischen BNP-Plasmakonzentration und Transplantationszeitpunkt festgestellt werden ($r=0,505$), diese konnte jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht als signifikant befunden werden ($p=0,307$, $n=6$).

Hinsichtlich des Risikos transplantiert zu werden, lag der cut-off-Wert für BNP bei 231 pg/ml.

Fünf von sechs herztransplantierten Patienten hatten einen BNP-Wert über und nur ein Patient einen BNP-Wert unter 231 pg/ml.

Das relative Risiko, bei einem BNP > 231 pg/ml transplantiert zu werden, lag bei 41,4 (95% Konfidenzintervall von 4,7-361). Es muss demnach von einem mindestens 4,7 mal höheren Risiko für Patienten mit BNP Werten >231 pg/ml ausgegangen werden im Vergleich zu Patienten mit einer BNP-Konzentration unter 231 pg/ml.

Tabelle 16 - BNP-cut-off für das Ereignis Transplantation

BNP-Cut-HTX	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
≤ 231	230	1	229	99,6%
> 231	37	5	32	86,5%
Gesamt	267	6	261	97,8%

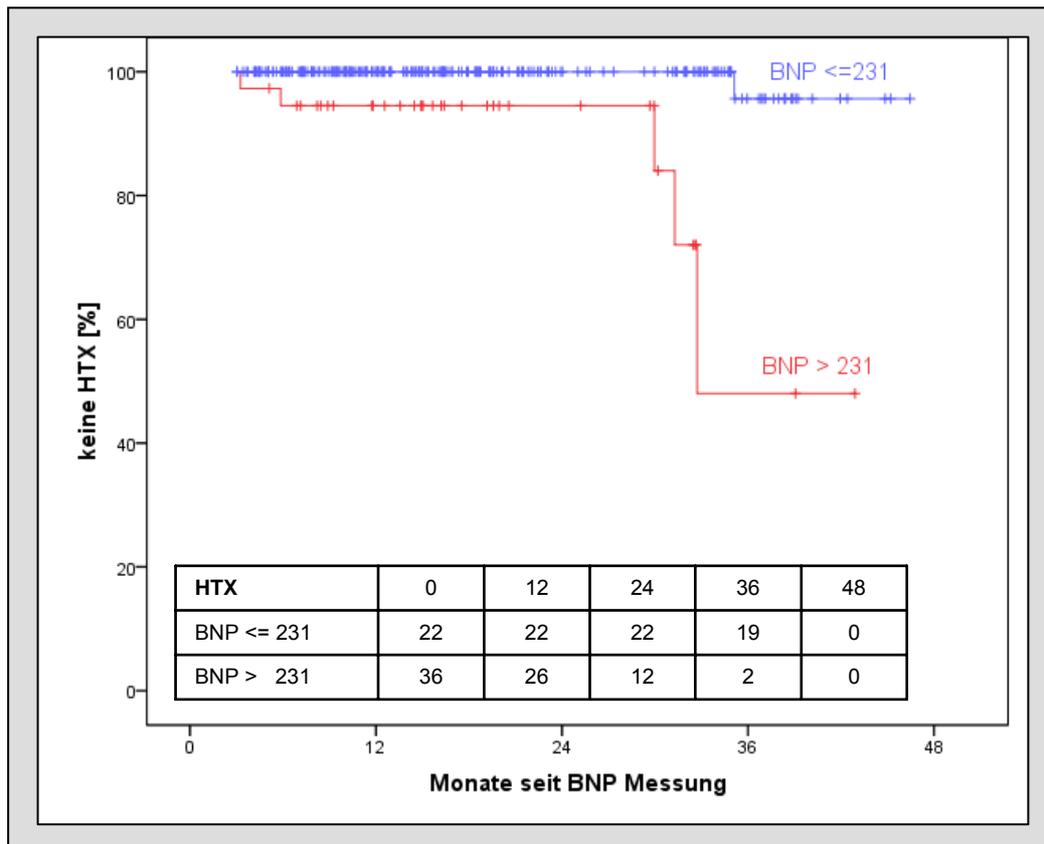


Abbildung 25 - Herztransplantationen im Verlauf mit BNP-cut-off 231 pg/ml

3.3.4. BNP und Tod

Im Beobachtungszeitraum verstarben 20 der 282 nachverfolgbaren Patienten (6.8%). Ein Patient erhielt vor seinem Tode noch eine Herztransplantation.

Tabelle 17 - Basisdaten Tod

lfd. Nr.	Diagnose	OP	Geschlecht	Alter	Funktionsklasse	BNP	Todeszeitpunkt	HTX	HTX-Zeitpunkt
1	Praetrikuspidaler Shunt ASD II	Nativ	m	66,8	1/2	136	0,9		
2	Komplexe Herzfehler Trikuspidalatresie	Korrektur	m	34,7	1/2	790	0,8		

lfd. Nr.	Diagnose	OP	Geschlecht	Alter	Funktions- klasse	BNP	Todes- zeitpunkt	HTX	HTX- Zeitpunkt
3	Komplexe Herzfehler DILV	Korrektur	w	26,7	1/2	16	36,0		
4	Komplexe Herzfehler TGA	Korrektur	w	41,6	3	495	27,3		
5	Komplexe Herzfehler DORV, TGA	Korrektur	m	30,7	3	1150	4,3		
6	Komplexe Herzfehler Sing. Ventrikel	Korrektur	m	18,8	3	76	4,5		
7	Komplexe Herzfehler Trikuspidalatresie Ib	Palliation	w	28,0	3	661	23,3		
8	Obstruktion linkes Herz Aortenstenose, MI	Korrektur	m	33,7	4	>1300	2,6		
9	Obstruktion linkes Herz Valvuläre Aortenstenose	Korrektur	m	21,9	4	327	5,4		
10	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Nativ	w	42,6	3	543	32,8	ja	32,7
11	Obstruktion rechtes Herz TOF	Korrektur	m	58,1	3	273	4,3		
12	Obstruktion rechtes Herz TOF	Korrektur	w	41,0	3	701	18,4		
13	Obstruktion rechtes Herz TOF	Korrektur	m	39,6	4	>1300	1,9		
14	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Korrektur	m	18,8	4	>1300	28,6		
15	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Korrektur	m	39,5	4	789	0,3		
16	Obstruktion rechtes Herz TOF	Korrektur	m	26,2	4	400	5,2		
17	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Korrektur	w	16,1	4	777	19,0		
18	Obstruktion rechtes Herz Pulmonalatresie mit VSD	Palliation	m	37,6	3	390	14,6		
19	Posttrikuspidale Shunts PDA	Nativ	w	38,6	1/2	576	0,2		
20	Posttrikuspidale Shunts Kompletter AVSD	Korrektur	w	20,7	4	1030	3,7		

(Zeiten in Monaten nach BNP-Messung)

45% (9/20) gehörten zur Diagnosegruppe der Rechtsherzobstruktion, 30% (6/20) zu Komplexen Herzfehler, jeweils 10% (2/20) zu Linksherzobstruktion bzw. Posttrikuspidale Shunts und einer (5%) der Gruppe der Prätrikuspidalen Shunts an.

Zwei Drittel der Verstorbenen hatten einen korrigierten, 15% einen nativ belassenen und 10% einen palliativ operierten bzw. interventionell behandelten Herzfehler.

Ihr Alter lag zwischen 16 und 66 Jahren. 40% gehörten der Funktionsklasse 4, weitere 40% der Funktionsklasse 3 und 20% der Funktionsklasse 1/2 an. 40% waren weiblich.

Die gemessenen BNP-Werte lagen 0,2 bis 36 Monate vor Eintritt des Todes zwischen 16 und >1300 pg/ml.

Die Hälfte der 20 verstorbenen Patienten wies eine BNP-Plasmakonzentration von mehr als 619 pg/ml (Median) auf.

Die BNP-Plasmaspiegel der Verstorbenen lagen damit signifikant höher als die der 286 überlebenden Patienten (Median 48 pg/ml, $p < 0.001$).

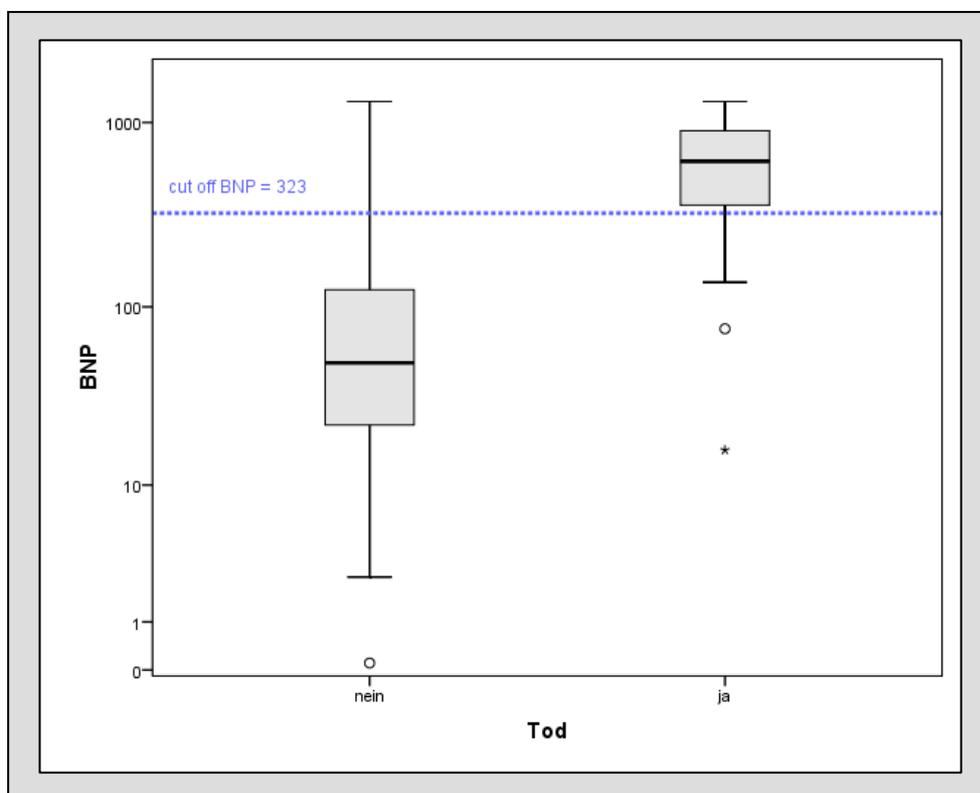


Abbildung 26 - BNP bei Versterben (ja/nein)

Tabelle 18 - BNP bei Versterben

BNP						
Tod	N	Minimum	Maximum	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
Nein	262	0	>1300	49	22	124
Ja	20	16	>1300	619	359	910

Zwischen dem Todeszeitpunkt und der Höhe der BNP-Plasmaspiegel fand sich kein statistisch gesicherter Zusammenhang ($r = -0,307$, $p = 0,201$).

Bezüglich des Sterberisikos wurde in der ROC-Analyse ein cut-off-Wert für BNP bei 323 pg/ml ermittelt.

In der Patientengruppe mit einem BNP-Wert von < 323 pg/ml verstarben 1,6% (4/248), bei einem BNP-Wert von > 323 pg/ml 47,1% (16/34).

Von den Patienten mit BNP-Werten > 323 pg/ml waren im ersten Jahr 27%, nach zwei Jahren 43,2% verstorben, während bei BNP-Werten <=323 pg/ml im ersten Jahr nur 1,2% verstarben.

Das relative Risiko bei einem BNP > 323 pg/ml zu versterben war 31,8 mal höher (95% Konfidenzintervall: 10,5 und 96,1) als bei BNP-Konzentrationen <= 323 pg/ml.

Tabelle 19 - BNP-cut-off für das Ereignis Tod

BNP-cut-Tod	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
<=323	248	4	244	98,4%
> 323	34	16	18	52,9%
Gesamt	282	20	262	92,9%

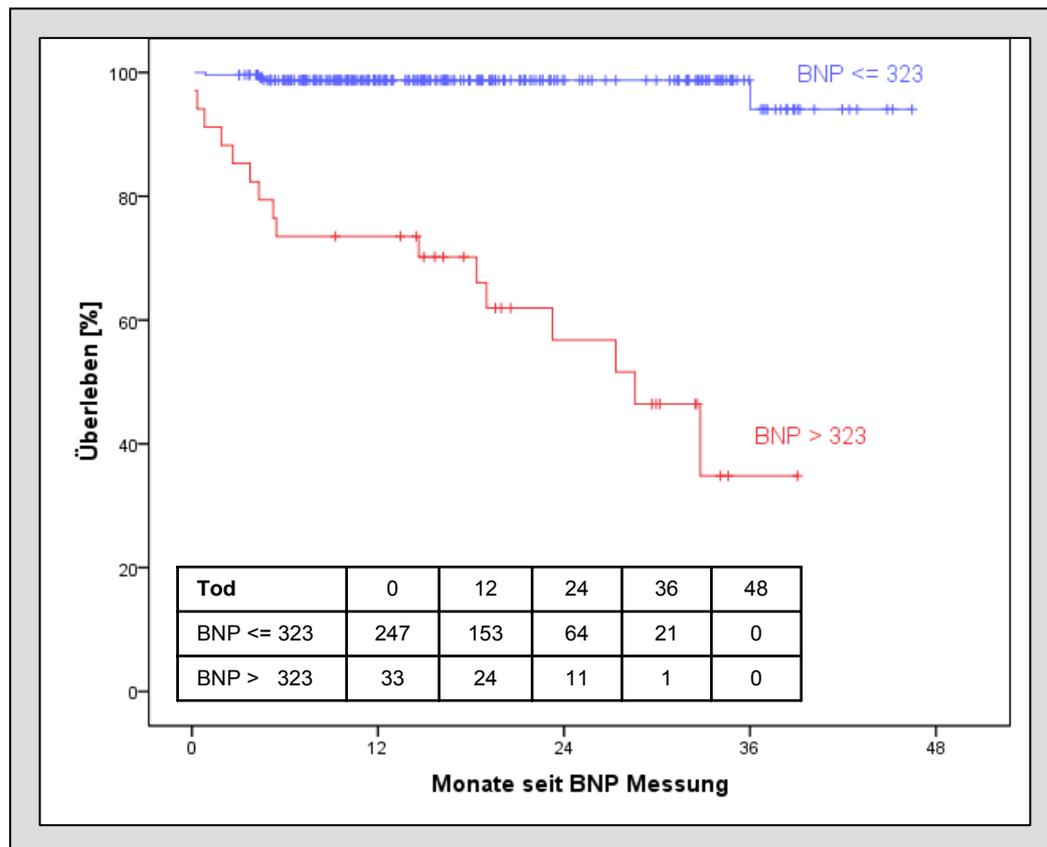


Abbildung 27 - Todesereignisse in Abhängigkeit von dem BNP-cut-off 323 pg/ml

In Funktionsklasse 1/2 verstarben im Follow-Up-Zeitraum nach BNP-Messung, vier von 222 (1,8%). In der Funktionsklasse 3 verstarben acht von 46 (17,3%) und in Funktionsklasse 4 acht von 14 (57,1%).

Tabelle 20 - Patientenanzahl in Funktionsklassen bei Ereignis Tod

FK	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
1/2	222	4	218	98,2%
3	46	8	38	82,6%
4	14	8	6	42,9%
Gesamt	282	20	262	92,9%

Die berechnete Ein-Jahres-Überlebensrate betrug in der Funktionsklasse 1/2 98,6%, in Funktionsklasse 3 noch 93,2% und in Funktionsklasse 4 nur 57,1%.

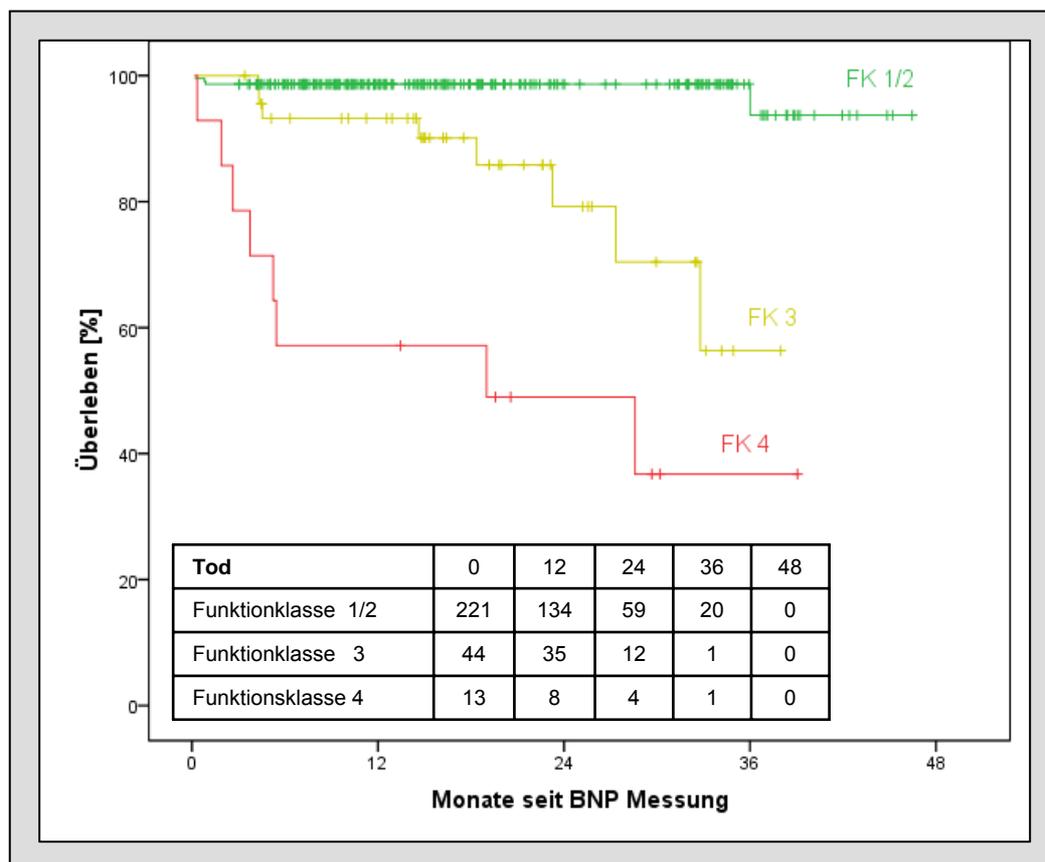


Abbildung 28 - Todesereignisse in Abhängigkeit von der Funktionsklasse

Tabelle 21 - Funktionsklassen in Ereignisgruppen

		Funktionsklasse							
		1		2		3		4	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Tod	ja	0	0,0	4	2,5	8	16,3	8	57,1
	nein	79	100,0	159	97,5	41	83,7	6	42,9
HTX	ja	0	0,0	3	2,0	2	5,0	1	14,3
	nein	68	100,0	149	98,0	38	95,0	6	85,7
Dekompensation	ja	0	0,0	12	7,9	9	22,5	4	57,1
	nein	68	100,0	140	92,1	31	77,5	3	42,9

3.3.4.1. Multivariable Cox Regression für Endpunkt Überleben

Tabelle 22 - Adjustiertes Gesamtmodell Überleben

	Sig.	Relatives Risiko	95% KI für Relatives Risiko	
			untere Grenze	obere Grenze
FK 3 vs. 1/2	0,014	15,4	1,7	136,6
FK 4 vs. 1/2	0,029	15,4	1,3	178,3
BNP\geq150 vs. BNP <150	0,123	4,5	0,7	30,0
m vs. w	0,157	0,37	0,09	1,47
OP: Korrektur vs. Nativ	0,287	3,5	0,3	35,0
OP: Palliation vs. Nativ	0,938	0,89	0,04	18,58
Alter	0,199	1,0	1,0	1,1
Sondergruppe: VHU vs. TOF	0,499	0,41	0,03	5,35
Sondergruppe: Fontan vs. TOF	0,573	1,8	0,2	12,5

Merkmal „Diagnosegruppe“ wurde aufgrund hoher Korrelation bzgl. OP u. Sondergruppe nicht berücksichtigt (Redundanz)

Im adjustierten Risikomodell (Ereignis Tod) konnte BNP nicht als unabhängige Erklärungsgröße bestätigt werden. Ein Grund dafür ist die starke Assoziation des BNP-Wertes mit der Funktionsklasse (Tabelle 23). Die höheren Funktionsklassen gehen mit gleichfalls höheren BNP-Werten einher.

Tabelle 23 - Funktionsklassen bei BNP-cut-off-Wert \leq 150pg/ml und $>$ 150pg/ml

(p-Wert Chi²-Test: $<0,001$)

			FK			
			1/2	3	4	Total
BNP-cut:	≤ 150	Anzahl	209	21	0	230
		%	86,0%	42,9%	0%	75,2%
	> 150	Anzahl	34	28	14	76
		%	14,0%	57,1%	100,0%	24,8%
	Total	Anzahl	243	49	14	306
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

3.3.4.2. Multivariable Cox Regression für Endpunkt Ereignisfreies-Überleben

Tabelle 24 - Adjustiertes Gesamtmodell Ereignisfreies-Überleben

	Sig.	Relatives Risiko	95% KI für Relatives Risiko	
			untere Grenze	obere Grenze
FK 3 vs.1/2	,068	2,95	0,92	9,42
FK 4 vs. 1/2	,010	5,64	1,51	21,10
BNP\geq150 vs. BNP <150	<,001	23,30	6,38	85,00
m vs. w	,628	0,80	0,33	1,97
OP: Korrektur vs. Nativ	,825	1,22	0,21	7,29
OP: Palliation vs. Nativ	,219	0,19	0,01	2,72
Alter	,014	1,07	1,01	1,12
Sondergruppen: VHU vs. TOF	,142	2,74	0,71	10,50
Sondergruppen: Fontan vs. TOF	,352	2,00	0,46	8,60

Merkmal „Diagnosegruppe“ wurde aufgrund hoher Korrelation bzgl. OP u. Sondergruppe nicht berücksichtigt (Redundanz)

Hinsichtlich des Endpunktes Ereignisfreies-Überleben konnte der BNP-Parameter als signifikant unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. Auch unter Berücksichtigung weiterer potenzieller Erklärungs- und Störvariablen (Confounder), zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Patienten mit hohen BNP-Werten. Demnach ist von einem mindestens 6-fach höheren Risiko für das Eintreten eines der betrachteten kritischen Ereignisse (Tod und/oder Herztransplantation und/oder Dekompensation) auszugehen, wenn das BNP Werte > 150 pg/ml annimmt.

4. DISKUSSION

Bekanntermaßen spielen die kardialen natriuretischen Peptide (KNP) als Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation und im Salz- und Flüssigkeitshaushalt des Körpers. Wichtigste Vertreter dieser Peptide sind das **natriuretische Peptid Typ A (ANP)** und das **natriuretische Peptid Typ B (BNP)**.

ANP wird primär im Vorhofbereich, BNP im Ventrikelbereich sezerniert. Die ANP- und BNP-Sekretion ist überwiegend eine kardial-hormonelle Reaktion im Sinne eines endogenen Kompensationsversuchs auf eine vermehrte Vasokonstriktion und die Flüssigkeitsretention bei Herzinsuffizienz. Sekretionsreiz für ANP ist eine überhöhte rechts- oder linksatriale Druck- oder Volumenbelastung. Demgegenüber wird BNP vorwiegend auf eine rechts- oder linksventrikuläre Druck- oder Volumenbelastung hin sezerniert.

Akut hemmt BNP das RAAS und die Endothelfreisetzung, stimuliert die Diurese bzw. Natriurese und bewirkt eine arterielle Vasodilatation. Die dauerhafte Erhöhung induziert eine Wachstumshemmung der glatten Muskel- und Endothelzellen, hemmt die Angiogenese und hat eine antifibrotische Wirkung (Cowie und Mendez, 2002; Mair, 2001). Die pathobiochemischen und pathophysiologischen Grundlagen der KNP sind detailliert im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit beschrieben.

Neben kreislaufregulierenden Eigenschaften kommt den KNP klinisch Bedeutung als **diagnostische Markersubstanzen** zu, da sie bei einer Vielzahl kardialer Erkrankungen richtungsweisend verändert sind. In zunehmendem Maße werden daher BNP und NT-pro-BNP, seltener auch ANP, zur Schweregradbeurteilung kardialer Erkrankungen herangezogen. Zudem wird versucht, Therapieregime mit Hilfe der KNP zu steuern (Latini, 2002; Maeda, 2000; Stanek, 2001; Troughton, 2000; Yoshimura, 2002).

Die KNP werden auch **bei angeborenen Herzfehlern (AHF)** vermehrt als Markersubstanz zur Beurteilung des kardialen Status eingesetzt. Bei **EMAH** wurden die diagnostische Genauigkeit und der prognostische Wert dieser Biomarker bislang allerdings nicht in größeren Studien systematisch untersucht.

Somit liefert die vorliegende Untersuchung erstmals an Hand der umfassenden Daten eines tertiären Versorgungszentrums für EMAH einen Überblick über das Verhalten von BNP bei diesen speziellen Krankheitsbildern. Das untersuchte Patientengut umfasst vorwiegend komplexe, aber auch einfachere AHF in einer Diagnose- und Altersverteilung,

wie sie für ein derartiges Spezialzentrum bezeichnend ist. Typischerweise sind die meisten Patienten (85 %) in dieser Altersgruppe mindestens einmal wegen ihres AHF operativ oder interventionell behandelt worden und nur ein kleiner Teil (15 %) hat einen AHF in seiner nativen Form.

Die hier erhobenen Daten sind von besonderem Interesse, da sich Pathomechanismen und Therapie der Herzinsuffizienz bei AHF von denen sonstiger Herzerkrankungen durchaus unterscheiden (James, 2005).

4.1. BNP bei EMAH

Die in der vorliegenden Studie gemessenen **BNP-Werte** lagen im Median bei 53 pg/ml, der Streubereich lag zwischen 0 und > 1300 pg/ml. Dies spiegelt letztlich das breite Spektrum der erfassten Patienten, Herzfehler und Schweregrade wider. Erwartungsgemäß fanden sich die hohen Werte vorwiegend in den Gruppen der komplexen AHF, den Obstruktionen des linken und rechten Ventrikels und den Posttrikuspidalen-Shunts (Tabelle 8) und nicht bei den Prätrikuspidalen-Shunts, die klinisch auch im Erwachsenenalter sowohl operiert, als auch nativ, weniger Probleme bereiten.

4.2. BNP in Abhängigkeit von Patientenalter und Geschlecht

Bei der Beurteilung des Plasmaspiegels der KNP müssen die jeweiligen Rahmenbedingungen Beachtung finden, da diese insbesondere durch die zu Grunde liegende Erkrankung, Patientenalter, Geschlecht und Nierenfunktion beeinflusst werden. Von besonderer Bedeutung ist die Festlegung von Normalbereichen, bzw. Grenzwerten (cut-off-Wert), deren Überschreiten anzeigt, dass sich der kardiale Status des Patienten in einem pathologischen Bereich befindet.

Diverse Untersuchungen konnten zeigen, dass die Normwerte im Säuglings- und Kleinkindes- und Kindesalter hoch sind (Koch, 2006; Yoshibayashi, 1995). Bis zum Erwachsenenalter hin kommt es dann zu einem graduellen Absinken der KNP-Spiegel (Nir, 2008).

Nir et al (Nir, 2008) bestimmten NT-ProBNP bei einem Kollektiv von 690 mutmaßlich herzgesunden Patienten, die zwischen einem Tag und 18 Jahren alt waren. Bei Verwendung der 95. Perzentile als obere Normgrenze stufen sie die Werte als pathologisch ein, die in Abhängigkeit vom Alter diesen Grenzbereich überschritten:

- Die ersten zwei Lebensstage: > 12,000 pg/ml,
- Tag 3 bis 11 > 6,000 pg/ml,
- 1 Monat bis 1 Jahr > 650 pg/ml,
- 1 bis 2 Jahre > 400 pg/ml,
- 2 bis 6 Jahre > 300 pg/ml und
- 6 bis 18 Jahre > 160 pg/ml.

Bei den hier untersuchten Erwachsenen mit AHF steigen die BNP-Werte nur tendenziell mit dem Alter geringfügig an und es bestand keine aussagekräftige Korrelation zwischen BNP und Patientenalter (Abbildung 14). Dennoch korrespondiert der in dem vorliegenden Kollektiv ermittelte cut-off-Wert von 150 pg/ml zumindest in der Tendenz mit dem nach Nir et al. geschätzten Schwellenwert von 160 pg/ml bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren.

Kontrovers diskutiert wird zudem der **Einfluss des Geschlechtes** auf die Höhe der KNP-Plasmaspiegel. Während Nir et al. (Nir, 2008) besonders bei Mädchen in der Pubertät höhere Werte fanden, konnte dies in anderen Untersuchungen nicht immer festgestellt werden (Albers, 2006; Nir, 2004; Rauh und Koch, 2003). Bei den hier untersuchten EMAH waren die BNP-Werte bei Frauen signifikant höher als bei Männern (Abbildung 15). Diese Beobachtung findet sich nicht nur im Gesamtkollektiv, sondern auch in den verschiedenen Diagnosegruppen, im Behandlungsstatus sowie in den Sondergruppen bestätigt (Abbildung 16).

4.3. BNP in Abhängigkeit von der klinischen Funktionsklasse

Das NYHA-Schema ist ein Graduierungssystem, das zur Schweregradzuordnung herzinsuffizienter Patienten verwendet wird. In Anlehnung an das NYHA-Schema wird für den Bereich der AHF die ähnlich geartete Perloff-Klassifizierung (Tabelle 1) bevorzugt. Bei beiden Systemen ist die Zuordnung subjektiv, da sie von den Aussagen des Patienten und der Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Arzt beeinflusst wird. Für den Bereich der erworbenen Herzerkrankungen konnte in großen Studien eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und dem BNP-Plasmaspiegel gefunden werden (Daniels und Maisel, 2007; Rubattu, 2008). Bei EMAH konnten Bolger et al. (Bolger, 2002) bei 53 eingeschlossenen Patienten einen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Höhe des KNP-Plasmaspiegels und der Funktionsklasse finden.

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte ein klarer Zusammenhang zwischen der Höhe der BNP-Plasmaspiegel und der Funktionsklasse bestätigt werden. Die Plasmaspiegel lagen in den niedrigen Funktionsklassen 1 und 2 bei einem Median von 41 pg/ml und stiegen zu den Funktionsklassen 3 (Median 182 pg/ml) und 4 (Median >1300 pg/ml) kontinuierlich und signifikant an. Die Unterschiede waren zwischen allen Funktionsklassen signifikant, außer zwischen Funktionsklassen 1 und 2. Dies ist nicht verwunderlich, da auch klinisch zwischen diesen beiden Klassen eine genaue Differenzierung nur schwer möglich ist.

Diese signifikanten Unterschiede zeigen sich nicht nur im Gesamtkollektiv, sondern ebenso in allen Untergruppen, somit auch bei den Patienten nach Fallot-Korrektur, nach VH-Umkehr oder nach Fontan-Operation (Abbildung 18).

4.4. BNP in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Herzerkrankung

Aus dem normalen kardiologischen Patientengut ist bekannt, dass die Plasmaspiegel von BNP and NT-proBNP insbesondere bei Störungen der systolischen linksventrikulären Funktion, bei diastolischen Funktionsstörungen sowie bei systolisch-diastolischen Funktionsstörungen erhöht sind. Derartige Funktionseinschränkungen finden sich insbesondere im Zusammenhang mit einer ischämischen Herzerkrankung sowie im Rahmen von Kardiomyopathien.

Bei diesen Funktionsstörungen und Erkrankungen haben sich klare Zusammenhänge zwischen der Höhe der Plasmaspiegel der KNP und dem Schweregrad der Erkrankung herausarbeiten lassen.

Zudem lässt sich bei Patienten mit Dyspnoe mit Hilfe der KNP abschätzen, ob die Atemnot primär pulmonal oder kardial bedingt ist (Cohen, 2005; Koulouri, 2004; McCullough, 2002). Der Stellenwert der KNP zur Beurteilung **angeborener Herzfehler** wurde demgegenüber viel seltener untersucht. Dies trifft ganz besonders auf die Gruppe der Patienten zu, die mit einem angeborenen Herzfehler die Adoleszenz oder gar das Erwachsenenalter erreicht haben.

4.5. KNP bei speziellen angeborenen Herzfehlern

Das Verhalten der KNP bei **unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern** wurde vorwiegend **für das Kindesalter** beschrieben.

Im Bereich der Kinderkardiologie und bei AHF konnte tendenziell ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Höhe der KNP-Plasmaspiegel und dem Schweregrad struktureller, angeborener Herzfehler bestätigt werden (Law, 2005; Mir, 2006; Ohuchi, 2003; Westerlind, 2004).

Zudem konnten bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, bei denen eine Operation zur palliativen oder korrigierenden Behandlung erforderlich war, prognostische Aussagen zum voraussichtlichen postoperativen Verlauf gemacht werden (Berry, 2008; Gessler, 2006; Hsu, 2007; Shih, 2006). Auch in einem primär pädiatrischen Patientengut ließ sich differentialdiagnostisch an Hand der KNP-Spiegel die Ursache einer Dyspnoe als primär pulmonal oder kardial bedingt zuordnen (Cohen, 2005; Koulouri, 2004; Ohuchi, 2003; Westerlind, 2004).

Bei den AHF gibt es eine Vielzahl komplexer Vitien, die, insbesondere nach operativer Behandlung, nicht generell einer Gruppe zugeordnet werden können. Die dabei bestehenden Rest- und Folgezustände machen eine individuelle Beurteilung erforderlich. So kann z.B. die Fallot'sche Tetralogie mit überwiegender Pulmonalklappeninsuffizienz der Gruppe AHF mit überwiegender **Volumenbelastung** des **subpulmonalen** Ventrikels zugeordnet werden, die Fallot'sche Tetralogie mit überwiegender Pulmonalklappenstenose der Gruppe AHF mit überwiegender **Druckbelastung** des **subpulmonalen** Ventrikels.

Besonderere Beurteilung bedürfen auch die Herzfehler, bei denen der **morphologisch rechte Ventrikel als Systemventrikel** fungiert. Dies ist z.B. nach Vorhofumkehr-Operation (nach Mustard oder Senning) bei kompletter Transposition der großen Gefäße der Fall. Hierbei kann zudem die genauere Zuordnung bedingen, dass die Patienten bei überwiegender Trikuspidalklappeninsuffizienz in eine Sondergruppe mit Volumenbelastung des morphologisch rechten, subaortalen Systemventrikels kommen müssten, während sie bei überwiegender linksventrikulärer Ausflußtraktobstruktion in die Sondergruppe mit Druckbelastung des morphologisch linken, subpulmonalen Ventrikels kämen.

Unter Berücksichtigung der vitienbedingten kardialen Situation kann man die AHF verschiedenen Gruppen zuordnen:

- AHF mit überwiegender **Volumenbelastung** des **subpulmonalen Ventrikels**
- AHF mit überwiegender **Druckbelastung** des **subpulmonalen Ventrikels**
- AHF mit überwiegender **Volumenbelastung** des **Systemventrikels**
- AHF mit überwiegender **Druckbelastung** des **Systemventrikels**
- AHF mit **univentrikulärer Zirkulation**
- AHF mit **morphologisch rechtem Systemventrikel**.

Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Einteilung der AHF ist nicht identisch mit dieser Klassifizierung, die sich in ähnlicher Form in der Literatur wiederfindet, aber nur bedingt Sinn macht, wenn man berücksichtigt, dass die Sekretion der KNP mehr als nur die Antwort des Organismus auf eine Druck- oder Volumenbelastung ist.

4.5.1. AHF mit überwiegender Volumenbelastung des subpulmonalen Ventrikels

Eine **überwiegende Volumenbelastung des subpulmonalen** (morphologisch rechten) **Ventrikels** tritt vorzugsweise bei prätrikuspidalen Links-Rechts-Shunt-Vitien auf, zu denen der Vorhofseptumdefekt (ASD), der partielle AV-Septumdefekt, die partielle und totale Lungenvenenfehlmündung gehören. Andererseits gehören in diese Gruppe aber auch Patienten mit Herzfehlern – wie der Trikuspidalklappeninsuffizienz (z.B. sekundär infolge pulmonaler Hypertonie; im Rahmen einer Ebstein'schen Anomalie) oder komplexe Herzfehler - wie die Fallot'sche Tetralogie - bei der es postoperativ in Folge einer Pulmonalklappeninsuffizienz zu einer Volumenbelastung des subpulmonalen Ventrikels gekommen ist.

Vorhofseptumdefekte mit hämodynamisch relevantem Links-Rechts-Shunt und entsprechender Volumenbelastung des rechten Ventrikels führen zu einer Erhöhung der BNP-Spiegel, die mit dem mittleren Pulmonalarteriendruck und dem Qp/Qs-Verhältnis korrelieren (Lin, 2005; Nagaya, 1998b; Weber, 2006).

Ähnlich wie bei posttrikuspidalen Links-Rechts-Shunts kommt es einige Monate nach erfolgreichem interventionellem ASD-Verschluss zur Normalisierung der BNP-Werte. Ein kurzfristiger Anstieg kurz nach der Intervention wird am ehesten mit einer Volumenbelastung des linken Ventrikels in Zusammenhang gebracht, der bis zum Verschluss ein kleineres Herzzeitvolumen pumpen musste (Muta, 2002; Weber, 2006).

In der vorliegenden Untersuchung stammen viele AHF mit überwiegender Volumenbelastung des morphologisch rechten Ventrikels aus der Gruppe **der Prätrikuspidalen Shunts, in der insbesondere Patienten mit ASD, partiellem AV-Septumdefekt, partieller und totaler Lungenvenenfehlmündung enthalten sind.** Hervorzuheben ist, dass sich diese Patienten überwiegend in Funktionsklasse 1 und 2 befanden. Entsprechend niedrig lagen die BNP-Werte (Median 62 pg/ml, Maximum bis 344 pg/ml). Im Verlauf kam es in dieser Gruppe auch nur bei einem Patienten (Totale Lungenvenenfehlmündung) zu einem Dekompensationsereignis und lediglich ein Patient (ASD) verstarb.

Nach der operativen Korrektur einer **Fallot'schen Tetralogie** finden sich in vielen Fällen, insbesondere bei signifikanter Pulmonalklappeninsuffizienz, erhöhte BNP-Spiegel, die mit dem klinischen Beschwerdebild, ergospirometrischen Daten, der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion, dem Regurgitationsvolumen der Pulmonalklappeninsuffizienz sowie den rechtsventrikulären Drücken und dem enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels korrelieren (Brili, 2005; Cowley, 2004; Dodge-Khatami, 2006; Ishii, 2005; Mir, 2005; Oosterhof, 2006; Trojnaraska, 2006; Tulevski, 2001). Die Bestimmung der KNP kann von besonderer Relevanz sein, da auch heute noch Kontroversen über den optimalen Zeitpunkt der Re-Operation bestehen, da weder die Angaben der Patienten, noch die klinische Untersuchung, Ergospirometrie, Echokardiographie, Röntgenuntersuchungen, Magnetresonanztomographie oder Angiokardiographie alleine den optimalen Operationszeitpunkt sicher erkennen lassen. Gegenwärtig erscheint die magnetresonanztomographische Quantifizierung der rechtsventrikulären Volumina für die Indikationsstellung zur Operation am aussagekräftigsten zu sein. Hier kann möglicherweise künftig die (serielle) Bestimmung der KNP gerade in Grenzfällen hilfreiche Zusatzinformationen liefern.

Postoperativ fand sich Monate nach erfolgreichem Pulmonalklappenersatz eine deutliche Abnahme der BNP-Spiegel (Dodge-Khatami, 2006).

In der vorliegenden Studie waren die Patienten (n=61) mit TOF bis auf fünf, alle operativ behandelt worden. Sie befanden sich überwiegend in Funktionsklasse 1/2 (n = 39, 64%). Immerhin 22 (n = 22, 36%) befanden sich in Funktionsklasse 3 oder 4. Entsprechend fanden sich auch hier sechs Patienten mit extremen BNP-Werten > 1300 pg/ml (12 Patienten über 500 pg/ml). Im Verlauf kam es in dieser Gruppe bei fünf Patienten zu einem Dekompensationsereignis, zwei Patienten wurden transplantiert und zehn Patienten starben. Bis auf einen, im Verlauf dekompensierten Patienten mit einem BNP von

163 pg/ml, hatten alle EMAH mit einem Ereignis sogar BNP-Werte > 270 pg/ml.

In der ROC-Analyse konnte für den BNP ein hoher AUC-Wert von 0,96 hinsichtlich der Vorhersagegüte eines der kritischen Ereignisse (Dekompensation und/oder Herztransplantation und/oder Tod) gezeigt werden. So konnte für den ermittelten BNP-Schwellenwert von 150 pg/ml bei Patienten mit TOF eine Spezifität von 92% und eine Sensitivität von 93% erreicht werden.

BNP erscheint demnach bei TOF ein besonders geeigneter Test mit einer sehr guten Trennschärfe sowie einer hohen Gesamtgüte darzustellen.

4.5.2. AHF mit überwiegender Druckbelastung des subpulmonalen Ventrikels

Zu den AHF mit Obstruktion des rechten Herzens gehören vorzugsweise Pulmonalklappenstenose, Pulmonalarterienstenose bzw. RVOTO, Pulmonalatresie mit VSD, Fallot'sche Tetralogie und DORV vom Fallot-Typ. Zusätzlich finden sich hier auch die Patienten, bei denen sich im Zusammenhang mit einem AHF eine pulmonale Hypertonie entwickelt.

Das Verhalten der KNP bei der rechtsventikulären Druckbelastung in Folge eines AHF ist uneinheitlich. Einerseits wurden bei rechtsventikulärer Druckbelastung erhöhte Spiegel der KNP beschrieben (Koch, 2006; Suda, 2003; Yap, 2004), andererseits wurde eine RV-Druckbelastung nach Pulmonalisbündelung, bei Pulmonalklappenstenose oder bei unkorrigierter Fallot'scher Tetralogie nicht von einem Anstieg der KNP begleitet (Roncon-Albuquerque, Jr., 2006).

Einheitlicher sind die Beobachtungen bei Erwachsenen mit primärer oder sekundärer pulmonaler Hypertonie. Hier finden sich klare Korrelationen zwischen der Höhe der KNP-Spiegel, klinischem Schweregrad der PAH (Andreassen, 2006; Leuchte, 2004), hämodynamischen Parametern (PVR, PAP, RAP, Herz-Index) (Leuchte, 2004) und der Verlaufsprognose (Nagaya, 1998; Nagaya, 2000).

In der vorliegenden Untersuchung stammen Patienten aus der Gruppe der AHF mit überwiegender Druckbelastung des morphologisch rechten Ventrikels **aus der Gruppe Obstruktion des rechten Herzens (n = 66), in der die Pulmonalklappenstenose, Pulmonalarterienstenose bzw. RVOTO, Pulmonalatresie mit VSD, Fallot'sche Tetralogie und der DORV vom Fallot-Typ eingeordnet wurden.** Diese Patienten (n = 66) waren zu 90% operiert und überwiegend in Funktionsklasse 1/2 (n = 43, 65 %). Immerhin 23 (n = 23; 35 %) befanden sich in Funktionsklasse 3 oder 4. Entsprechend fanden sich auch hier sechs Patienten mit extremen BNP-Werten > 1000 pg/ml (12 Patienten über 500 pg/ml). Im Verlauf kam es in dieser Gruppe bei sechs Patienten zu

einem Dekompensationsereignis, zwei Patienten wurden transplantiert und neun Patienten starben.

In der ROC-Analyse konnte auch in der Gruppe der Patienten mit Rechtsherzobstruktion ein hoher AUC-Wert von 0,96 für den BNP hinsichtlich der Vorhersagegüte eines der kritischen Ereignisse (Dekompensation und/oder Herztransplantation und/oder Tod) gezeigt werden. Für den im Gesamtkollektiv ermittelten optimalen Schwellenwert von 150 pg/ml lag die Spezifität bei Patienten mit Rechtsherzobstruktion bei 93% und die Sensitivität bei 94%.

Die Bestimmung des BNP erscheint demnach bei Rechtsherzobstruktion ein besonders geeigneter Test mit einer sehr guten Trennschärfe sowie einer hohen Gesamtgüte und einer guten Sensitivität bzw. Spezifität darzustellen.

4.5.3. AHF mit überwiegender Volumenbelastung des Systemventrikels

Zu den AHF mit überwiegender Volumenbelastung des Systemventrikels gehören der Ventrikelseptumdefekt (VSD), der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD), der offene Ductus Botalli (PDA) oder das aorto-pulmonale Fenster. Diese Herzfehler haben aufgrund der Volumenbelastung des linken Ventrikels gewisse pathophysiologische Ähnlichkeit mit erworbenen Herzfehlern in Form der Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz.

Beim VSD korrelieren die Plasma-BNP-Spiegel positiv mit der Größe des Links-Rechts-Shunts, dem Verhältnis von Lungen-/Systemfluß (Q_p/Q_s), dem mittleren Pulmonalarteriendruck sowie dem Verhältnis von Lungen-/Systemwiderstand (R_p/R_s) (Koch, 2006; Kunii, 2003; Lin, 2005; Suda, 2003). Das Ausmaß des KNP-Anstieges bei linksventrikulärer Volumenbelastung ist höher als bei rechtsventrikulärer Volumenbelastung (Holmgren, 2005).

Beim PDA gelingt es zudem mit Hilfe der KNP einen kleinen von einem hämodynamisch relevanten PDA zu unterscheiden. Dies kann, neben klinischen und echokardiographischen Befunden, für die Indikationsstellung zum Ductus-Verschluß herangezogen werden (Holmstrom, 2001). Nach erfolgreichem Ductusverschluß konnte bei Kindern ein Abfall der erhöhten KNP nachgewiesen werden (Eerola, 2006).

In der vorliegenden Untersuchung stammen 21 EMAH mit überwiegender Volumenbelastung des morphologisch rechten Ventrikels **aus der Gruppe der Posttrikuspidalen Shunts (n=21) mit komplettem AV-Septumdefekt, VSD, PDA oder AP-Fenster.**

Sie waren nur zu einem Drittel operativ behandelt worden und befanden sich überwiegend in Funktionsklasse 1 und 2 (n=15, 71%). Immerhin 29% (n = 6) waren in Funktionsklasse 3

oder 4. Entsprechend fanden sich auch hier ein Patient mit einem BNP-Wert > 1000 pg/ml (2 Patienten mit BNP > 500 pg/ml). Im Verlauf kam es in dieser Gruppe bei drei Patienten zu einem Dekompensationsereignis, ein Patient wurde transplantiert und zwei starben. Sinnvolle ROC-Analysen hinsichtlich des prädiktiven Wertes von BNP in Hinblick auf relevante Ereignisse im klinischen Verlauf waren wegen der niedrigen Ereigniszahl nicht zu erstellen.

4.5.4. AHF mit überwiegender Druckbelastung des Systemventrikels

Ein **druckbelasteter Systemventrikel** findet sich bei Obstruktion des linken Herzens, z.B. bei subvalvulärer, valvulärer, oder supra-valvulärer Aortenstenose, unterbrochenem Aortenbogen oder einer Aortenisthmusstenose.

Bei der valvulären Aortenstenose verschiedener Ursache (bikuspide Aortenklappe, rheumatische AS, degenerative AS) steigen bei Erwachsenen die KNP in Abhängigkeit vom Stenosegrad an und sinken nach operativer Korrektur wieder (Weber, 2004; Weber, 2005; Weber, 2006).

Auch bei Kindern waren BNP und NT-proBNP hilfreich zur Graduierung einer Aortenklappenstenose (Gerber, 2003). Während Cowley et al. (Cowley, 2004) einen Zusammenhang nachwiesen, beschreiben Koch et al. (Koch, 2006) keinen direkten Zusammenhang zwischen den KNP-Spiegeln und der Höhe der invasiv gemessenen Druckgradienten oder dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie. Diese unterschiedlichen Befunde lassen sich bislang nicht schlüssig erklären.

In der vorliegenden Untersuchung stammen die 13 Patienten mit einem AHF mit überwiegender Druckbelastung des morphologisch linken Systemventrikels **aus der Gruppe Obstruktion des linken Herzens, inklusive Aortenklappenanomalien, Aortenisthmusstenose, unterbrochener Aortenbogen, Aortenklappenstenose, Subaortenstenose, supra-valvuläre Aortenstenose, sowie Aortenklappeninsuffizienz mit relativer Stenose**. Sie waren überwiegend in Funktionsklasse 1 und 2 (n=10, 77%) aber immerhin 3 (23%) waren in Funktionsklasse 4. Entsprechend fanden sich auch hier bei zwei Patienten BNP-Werte > 1000 pg/ml. Im Verlauf kam es in dieser Gruppe bei zwei Patienten (15%) zu einer Dekompensation und zwei (15%) starben. Sinnvolle ROC-Analysen hinsichtlich des prädiktiven Wertes von BNP in Hinblick auf relevante Ereignisse im klinischen Verlauf waren wegen der niedrigen Ereigniszahl nicht zu erstellen.

4.5.5. AHF mit univentrikulärer Zirkulation

Unter dem Begriff „univentrikuläres Herz“ werden komplexe Herzfehler subsumiert, bei denen anatomisch lediglich eine einzige Herzkammer vorhanden ist, oder aber zwei Herzkammern angelegt sind, von denen aber eine rudimentär und somit das Herz funktionell univentrikulär ist. Typische derartige Anomalien sind u.a. Double inlet ventricle, Double outlet ventricle, Pulmonalatresie, Trikuspidalatresie, Mitralalatresie und das hypoplastische Linksherz-Syndrom.

Die chirurgische Behandlung solcher funktionell univentrikulärer Herzen geschieht nach vorbereitenden Operationen letztendlich durch eine sogenannte modifizierte Fontan-Operation. Dabei kommt es zur Trennung des kleinen vom großen Kreislauf, indem eine Verbindung zwischen rechter Vorkammer und Lungenschlagader unter Umgehung einer Herzkammer geschaffen wird. Das Blut gelangt dabei ohne Mithilfe einer rechten Herzkammer in die Lungen, und der Blutfluss durch die Lungen erfolgt durch das Druckgefälle zum linken Herzvorhof hin.

Von dieser Operation existieren diverse Modifikationen, die eine vergleichende Beurteilung schwierig machen.

Aus dem Bereich der Kinderkardiologie ist bekannt, dass nach den vorbereitenden Operationen (z.B. Glenn-Anastomose) mit Abnahme der kardialen Volumenbelastung auch die Spiegel der KNP sinken (Law, 2006; Wahlander, 2003; Yoshimura, 2000).

Erwähnenswert ist die These, dass bei Patienten mit univentrikulären Herzen - möglicherweise im Zusammenhang mit der abnormen Ventrikelentwicklung - eine abnorme Produktion bzw. Selektion der KNP besteht (Sun, 2005).

Während Law et al. (Law, 2006) bei Kindern mit univentrikulärem Herzen nach Fontan-Operation BNP und NT-proBNP zur Erfassung und Schweregradbeurteilung hilfreich hielten, fanden Larsson et al. (Larsson, 2007) bei Erwachsenen nach Fontan-Operation die Spiegel der KNP zwar erhöht, konnten aber keinen Zusammenhang mit der Ventrikelfunktion oder der Leistungsbreite feststellen. Auch eine prognostische Bedeutung schien den KNP nicht zuzukommen (Larsson, 2007). Demgegenüber fanden wiederum Koch et al. (Koch, 2008), dass bei Kindern erhöhte KNP-Werte mit erhöhter Morbidität und Spätmortalität nach TCPC assoziiert waren.

In der vorliegenden Untersuchung, in der immerhin 41 Erwachsene nach Fontan-Operation im Alter von 24,9 Jahren (Median) eingeschlossen waren, fällt auf, dass im Gegensatz zu den Patienten nach Fallot-Korrektur oder nach VHU-Operation keine extrem hohen BNP-Werte gemessen wurden (Abbildung 12, Tabelle 9). Die höchsten Werte

lagen bei nur 790 pg/ml. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei den Patienten mit univentrikulärem Herzen tatsächlich eine Sondersituation, wie oben beschrieben, besteht, oder dass, wie es der klinischen Erfahrung entspricht, die myokardiale Dekompensation nicht das vorrangige Problem darstellt.

36 Patienten (88%) befanden sich in Funktionsklasse 1 und 2 und nur fünf (12%) in Funktionsklasse 3. Fünf Fontan-Patienten hatten ein Ereignis im Nachbeobachtungszeitraum: zwei dekompensierten und drei verstarben.

In der ROC-Analyse konnte in der Gruppe der Patienten mit Fontan-Operation lediglich ein moderater AUC-Wert von 0,62 für den BNP hinsichtlich der Vorhersagegüte eines der kritischen Ereignisse (Dekompensation und/oder Herztransplantation und/oder Tod) festgestellt werden. Korrespondierend dazu ergab sich für den im Gesamtkollektiv ermittelten BNP-Schwellenwert von 150 pg/ml bei Fontan-Patienten eine Spezifität von 91% jedoch nur eine geringe Sensitivität von 40%.

4.5.6. AHF mit morphologisch rechtem Systemventrikel

Erwachsene Patienten mit **morphologisch rechtem Systemventrikel** (mRV) haben in den meisten Fällen eine kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße (cc-TGA) oder eine komplette Transposition der großen Gefäße, die mittels Vorhofumkehr-Operation (VHU - nach Mustard oder Senning) korrigiert wurde.

Daten über das Verhalten der KNP bei Patienten mit mRV existieren kaum. Zumeist erscheinen sie in Studien als kleine Untergruppe eines sehr heterogenen Patientenkollektivs (Bolger, 2002; Book, 2005; Tulevski, 2001).

Eine größere Studie von Koch (Koch, 2008) beschreibt 41 Patienten nach VHU und sieben mit cc-TGA. Die BNP-Werte der Patienten (Alter 9,6 – 37,7 Jahre, im Mittel 19 Jahre), die alle asymptomatisch waren, sich entsprechend in Funktionsklasse 1 oder 2 befanden und keine schwerwiegenden Residualbefunde hatten, lagen sämtlich unter 200 pg/ml.

Larsson et al. (Larsson, 2007) fanden bei Erwachsenen nach VHU erhöhte KNP-Spiegel, aber keinen Zusammenhang mit der Ventrikelfunktion, der Leistungsbreite oder der Verlaufsprognose.

In der kleinen Serie von Koch (Koch, 2008) ist besonders interessant, dass bei sieben cc-TGA-Patienten eine negative Korrelation zwischen BNP und dem Vorhandensein einer Obstruktion des subpulmonalen Ausflußtraktes (LVOTO) bestand. Dies könnte den klinischen Eindruck bestätigen, dass eine LVOTO durch die druckbedingte Auslenkung des ventrikulären Septums in Richtung auf den morphologisch rechten Systemventrikel und die Beeinflussung der Trikuspidalklappensegel-Stellung die Systemventrikelfunktion

günstig beeinflusst.

In der vorliegenden Studie befanden sich von den 89 Patienten nach VHU 83 (93%) in Funktionsklasse 1/2 und nur 6 (7%) in Funktionsklasse 3/4. Der BNP-Median lag bei nur 35 pg/ml bei einem maximal vorkommenden BNP von 1150 pg/ml. Insgesamt hatten 8 Patienten (9%) ein definiertes Ereignis, drei (4%) wurden herztransplantiert, sieben (8%) dekompensierten und einer (1%) verstarb im Verlauf nach der BNP-Messung.

In der ROC-Analyse konnte in der Gruppe der Patienten nach VHU ein AUC-Wert von 0,90 für den BNP hinsichtlich der Vorhersagegüte eines der kritischen Ereignisse (Dekompensation und/oder Herztransplantation und/oder Tod) festgestellt werden. Bei dem im Gesamtkollektiv ermitteltem optimalen cut-off von 150 pg/ml für BNP lag die Spezifität bei Patienten nach VHU bei 96% und die Sensitivität bei 75%.

4.6. KNP zur Prognosebeurteilung

Die KNP setzen den Untersucher nicht nur in die Lage, den Schweregrad einer kardialen Erkrankung zu beurteilen. Überdies lassen sich zwischen der Höhe der KNP-Plasmaspiegel und der Prognose herzkranker Patienten Zusammenhänge erkennen. Die Höhe der BNP-Spiegel korrelieren bei kardialen Erkrankungen positiv mit der quoad-vitam Prognose, dem Auftreten eines plötzlichen und unerwarteten Todes, der Hospitalisationsrate oder der Notwendigkeit einer Transplantation (Ohuchi, 2003).

Dies gilt nicht nur für Erwachsene, sondern ließ sich auch für den kinderkardiologischen Bereich bestätigen (Price, 2006). Bei Kindern mit dekompensierter Herzinsuffizienz ließ sich so anhand der Höhe der BNP-Spiegel eine ungünstige Prognose vorhersagen (Tan, 2007).

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Befunde bestätigen, dass BNP auch bei EMAH eine prognostische Bedeutung zukommt. BNP hat im klinischen Verlauf einen hohen prädiktiven Wert im Hinblick auf das Auftreten klinisch relevanter Ereignisse, hier definiert als kardiale Dekompensation, die Notwendigkeit einer Herztransplantation oder Tod. Über einen medianen Zeitraum von 16,2 Monate (Spannbreite: 3 bis 46,5 Monate) trat ein derartiges Ereignis bei 44 von 282 beobachteten Patienten auf. Im Einzelnen handelte es sich in 25 Fällen (8,9%) um eine kardiale Dekompensation, 20 Patienten (7,1%) verstarben und sechs (2,1%) erhielten eine Herztransplantation.

In der ROC-Analyse wurde für das Gesamtkollektiv ein BNP-cut-off-Wert von 150 pg/ml eruiert, durch den mit einer Spezifität von 84% und einer Sensitivität von 81,8% das Auftreten eines der definierten Ereignisse (Dekompensation und/oder Herztransplantation

und/oder Tod) vorhergesagt werden konnte (Abbildung 19). Bei einem BNP-Wert unter 150 pg/ml hatten nach dieser Definition 96,2% (negativ prädiktiver Wert) der Patienten kein derartiges Ereignis, während 48,6% (positiv prädiktiver Wert) der Patienten mit einem BNP über 150 pg/ml ein Ereignis erlitten.

Die meisten derartigen Ereignisse traten bei Patienten mit Rechtsherzobstruktion (16 von 57) sowie bei komplexen Herzfehlern (18 von 167) auf.

Patienten mit BNP-Werten < 150 pg/ml hatten lediglich in 2,4% der Fälle (5/205) im Beobachtungszeitraum ein **Dekompensationsereignis**, während Patienten mit einem BNP-Wert über > 150 pg/ml in 32,8% der Fälle (20/61) dekompenierten (Abbildung 22). Das **relative Risiko** zu dekompenieren lag bei einem BNP > 150 pg/ml mindestens ca. 6,8-fach höher als bei einem BNP < 150 pg/ml.

Der cut-off-Wert von BNP für das Risiko **transplantiert** zu werden lag bei 231 pg/ml. Fünf von sechs herztransplantierten Patienten hatten einen BNP-Wert über 231 pg/ml. Das relative Risiko bei einem BNP < 231 pg/ml transplantiert zu werden lag bei 41,4 (95% Konfidenzintervall von 4,7-361), bei BNP Werten > 231 war es mindestens 4,7 mal höher (Abbildung 25).

Im Nachbeobachtungszeitraum sind 20 der 282 nachverfolgbaren Patienten (6,8%) **verstorben**. Bezüglich des Sterberisikos wurde in der ROC-Analyse der cut-off-Wert für BNP bei 323 pg/ml ermittelt. In der Patientengruppe mit einem BNP-Wert < 323 pg/ml verstarben 1,6% (4/248), bei BNP-Werten > 323 pg/ml 47,1% (16/34). Das relative Risiko zu versterben lag bei einem BNP > 323 pg/ml 31,8 mal höher (Tabelle 19).

Im **adjustierten Risikomodell (Ereignis Tod)** konnte BNP nicht als unabhängige Erklärungsgröße bestätigt werden. Demnach besitzt die Funktionsklasse bereits so großes Erklärungspotential bezüglich des Sterberisikos, dass durch zusätzliche Berücksichtigung des BNP-Wertes die Risikovorhersage nicht signifikant verbessert werden kann. Ein Grund dafür ist die starke Assoziation des BNP-Wertes mit der Funktionsklasse. Die höheren Funktionsklassen gehen mit gleichfalls höheren BNP-Werten einher.

Hinsichtlich des **Endpunktes Ereignisfreies-Überleben** konnte BNP als signifikant unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden. Auch unter Berücksichtigung weiterer potenzieller Erklärungs- und Störvariablen (Confounder) zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Patienten mit hohen BNP-Werten. Demnach ist von einem mindestens 6-fach höherem Risiko für das Eintreten eines der betrachteten kritischen Ereignisse (Tod, Herztransplantation oder Dekompensation) auszugehen, wenn BNP > 150 pg/ml ansteigt.

4.7. Fazit

Schlußendlich lässt sich feststellen, dass den KNP auch bei der Beurteilung von EMAH eine erhebliche Bedeutung zukommt. Die KNP spielen dabei eine sehr komplexe Rolle und spiegeln sicher nicht einfach nur die Antwort des Organismus auf eine Druck- oder Volumenbelastung wider. Sie sind vielmehr ein wertvoller Gradmesser zur Beurteilung des Ausmaßes der generellen Schädigungen, die an der Herzmuskulatur eingetreten sind.

Zudem setzt die Bestimmung der KNP den behandelnden Arzt in die Lage, die klinisch getroffene Einschätzung der kardialen Situation zu überprüfen und gibt ihm Hinweise für die Therapiesteuerung.

Ausgehend hiervon erlauben die KNP - mit gewissem Vorbehalt - auch eine tendenzielle Abschätzung der Prognose und eine Risikostratifizierung hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Komplikationen.

Sicherlich müssen die hier gewonnenen Daten in Zukunft gezielt an größeren Kollektiven überprüft werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Erwachsenen haben klinische Studien belegt, dass BNP mit zunehmender Herzinsuffizienz im Plasma ansteigt und dass sowohl eine systolische als auch diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, aber auch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion mit einer BNP-Erhöhung einhergeht. Nur wenige Daten existieren für das Kindesalter bzw. für angeborene Herzfehler im Allgemeinen und EMAH im Speziellen. EMAH sind ein besonderes Kollektiv, welches vor allem in den letzten Jahren durch verbesserte Operationsmethoden zunimmt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob Erkenntnisse über BNP bei erworbenen Herzerkrankungen auch auf angeborene Herzfehler zutreffen und ob BNP ein geeigneter Verlaufsparemeter für die Beurteilung des Schweregrades und der Prognose bei EMAH ist.

Das **Alter der 306 eingeschlossenen Patienten** lag zwischen 15,3 und 71,2 Jahren (Median 27,4).

Das männliche **Geschlecht** überwog mit 55% (n=168).

Ätiologisch wurden sechs Gruppen von Patienten unterschieden. Darunter befanden sich 178 mit komplexem Herzfehler, 66 mit Obstruktion des rechten Herzens bzw. Pulmonalklappenanomalien, 21 mit posttrikuspidalen Shunts, 17 mit prätrikuspidalen Shunts, 13 mit Obstruktion des linken Herzens bzw. Aortenklappenanomalien und 11 mit sonstigen angeborenen Herzfehlern.

Der **Nachbeobachtungszeitraum** lag mit einem Median von 16,2 Monaten zwischen 3 und 46,5 Monaten.

260 der 306 Patienten (85%) sind im Laufe ihres Lebens mindestens einmal wegen ihres angeborenen Herzfehlers **operiert** wurden. 221 erhielten eine Korrektur-OP, 39 eine Palliativoperation. 46 hatten einen angeborenen Herzfehler in seiner nativen Form.

79% der Patienten gehörten der Funktionsklasse 1 oder 2 an. Die Funktionsklasse 3 machte 16% aus, die Funktionsklasse 4 enthielt 5% der EMAH.

Die gemessenen BNP-Werte lagen zwischen 0 und >1300 pg/ml (Median 53 pg/ml, 25. Perzentile = 23 pg/ml, 75. Perzentile = 149 pg/ml).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des BNP-Wertes zwischen den **Funktionsklassen** 1 und 3 bzw. 4, zwischen 2 und 3 bzw. 4, sowie zwischen 3 und 4, nicht aber zwischen 1 und 2 (jeweils $p < 0.001$).

Die BNP-Werte steigen tendenziell mit zunehmendem **Patientenalter** geringfügig an.

Im Gesamtkollektiv lagen die BNP-Werte bei Frauen (Median 66 pg/ml, 5 - >1300 pg/ml, 25. Perzentile = 26 pg/ml, 75. Perzentile = 171 pg/ml) signifikant ($p=0.048$) höher als bei Männern (Median 43 pg/ml, 0 - >1300 pg/ml, 25. Perzentile = 20 pg/ml, 75. Perzentile = 125 pg/ml).

Als klinisch relevante **Ereignisse** wurden Episoden mit kardialer Dekompensation, die Notwendigkeit einer Herztransplantation oder das Eintreten des Todes definiert.

44 der 282 (15,6%) nachverfolgbaren Patienten hatten ein derartiges Ereignis.

Im Einzelnen kam es im Beobachtungszeitraum in 25 Fällen (8,9%) zu einer kardialen Dekompensation. 20 Patienten (7,1%) verstarben und bei 6 (2,1%) wurde ein Herz transplantiert.

In der ROC-Analyse hinsichtlich der **Prädiktion** eines kritischen Ereignisses wurde ein optimaler BNP-cut-off Wert von 150 pg/ml eruiert und damit eine Spezifität von 84% und eine Sensitivität von 81,8% (AUC=0,90; 95% Konfidenzintervall: 0,84-0,96) und ein negativer prädiktiver Wert von 96,2% erreicht.

Bei Rechtsherzobstruktion zeigte sich eine AUC von 0,96 (95% KI: 0,91-0,99), bei den komplexen Herzfehlern eine AUC von 0,86 (95% KI: 0,74-0,95).

In den **Sondergruppen** fand sich nach Fallot-Korrektur die größte AUC mit 0,96 (95%KI: 0,91-0,99), nach VHU eine AUC von 0,90 (95%KI: 0,75-0,99) und nach Fontan-Operation eine AUC von nur 0,62 (95%KI: 0,31-0,94).

Hinsichtlich des Endpunktes **Ereignisfreies-Überleben** konnte der BNP-Parameter als signifikant unabhängiger prognostischer Faktor bestätigt werden und es zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung für Patienten mit hohen BNP-Werten. Es ist von einem mindestens 6-fach höherem Risiko für das Eintreten eines der betrachteten kritischen Ereignisse (Tod und/oder Herztransplantation und/oder Dekompensation) auszugehen, wenn das BNP Werte > 150 pg/ml annimmt.

Das **relative Risiko** zu dekomensieren lag bei einem BNP > 150 pg/ml bei 16,1 (95% Konfidenzintervall: 6,8-37,9). Somit muss davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einem BNP > 150 pg/ml mindestens ein ca. 6,8-fach höheres Dekompensationsrisiko gegenüber Patienten mit einem BNP ≤ 150 pg/ml aufweisen.

Das relative Risiko bei einem BNP > 231 pg/ml transplantiert zu werden, lag mindestens 4,7 mal höher im Vergleich zu Patienten mit einer BNP-Konzentration unter 231 pg/ml (95% Konfidenzintervall von 4,7-361).

Das Risiko bei einem BNP > 323 pg/ml zu versterben, lag mindestens 10,5 mal höher im Vergleich zu Patienten mit einer BNP-Konzentration unter 323 pg/ml (95% Konfidenzintervall von 10,5 und 96,1).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass den KNP auch bei der Beurteilung von EMAH eine erhebliche Bedeutung zukommt, da diese ein wertvoller Gradmesser zur Beurteilung des Schädigungsgrades der Herzmuskulatur sind.

Zudem kann mittels KNP die klinische Einschätzung der kardialen Situation überprüft werden, eine Risikostratifizierung erfolgen und die Therapie gesteuert werden.

Sicherlich müssen die hier gewonnenen Daten in Zukunft gezielt an noch größeren Kollektiven spezifischer Herzfehler überprüft werden.

6. ANHANG

6.1. Fragebogen

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
- Klinik an der Technischen Universität München -



Direktor: Prof. Dr. med. J. Hess

Prof. Dr. Hess · Lazarettstraße 36 · 80636 München

E T I K E T T	_____ Code-Nr.	_____ Datum
---------------	-----------------------	--------------------

Fragebogen zum Langzeitverlauf von Patienten mit angeborenen Herzfehlern

- Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an oder füllen Sie die Leerzeilen nach folgenden Fragen aus.
- Bitte beantworten Sie alle Fragen möglichst vollständig und wahrheitsgemäß !

1. Bitte nennen Sie uns Namen und Anschrift Ihres derzeitigen Hausarztes

.....
.....

2. Bitte nennen Sie uns Namen und Anschrift des Herzspezialisten/Kardiologen der Sie gegenwärtig betreut

.....
.....

3. Wie schätzen Sie Ihr derzeitiges gesundheitliches Befinden ein?

<input type="checkbox"/>	sehr gut:	in Ruhe und bei Belastung <u>keine</u> Symptome oder Beschwerden
<input type="checkbox"/>	gut:	nur bei Belastung Symptome oder Beschwerden, die aber den durchschnittlichen, täglichen Tagesablauf <u>nicht</u> beeinträchtigen
<input type="checkbox"/>	eingeschränkt	bei Belastung <u>deutliche</u> Symptome oder Beschwerden, die den durchschnittlichen Tagesablauf beeinträchtigen
<input type="checkbox"/>	stark eingeschränkt	schon in Ruhe ausgeprägte Symptome oder Beschwerden, die den normalen Tagesablauf unmöglich machen und / oder Pflegebedürftigkeit

5. Nennen Sie uns bitte die Namen der Medikamente, die Sie derzeit ständig einnehmen

Medikamentenname	Dosis

Bemerkungen:

5. Befanden Sie sich seit dem (und hier muß jeweils das Datum der BNP-Untersuchung eingefügt werden) in stationärer Behandlung ?

- ja nein
- Stationärer Krankenhausaufenthalt vombis
wegen
 - Stationärer Krankenhausaufenthalt vom bis
wegen
 - Stationärer Krankenhausaufenthalt vom bis
wegen
 - Stationärer Krankenhausaufenthalt vom bis
wegen
 - Stationärer Krankenhausaufenthalt vom bis
wegen

5. Ist es seit dem (und hier muß jeweils das Datum der BNP-Untersuchung eingefügt werden) zu einer länger anhaltenden Verschlechterung Ihres Befindens gekommen

- ja nein
- Zeitpunkt der Verschlechterung
wegen
 - Zeitpunkt der Verschlechterung
wegen

6. Wurden Sie zwischenzeitlich für eine Herz- oder Herz-LungenTransplantation vorgesehen ?

ja nein

Wann: Datum (__ / __ / __)
T T M M J J

7. Wurde zwischenzeitlich eine Herz- oder Herz-LungenTransplantation vorgenommen ?

ja nein

Wann: Datum (__ / __ / __)
T T M M J J

8. Bitte tragen Sie abschließend das Datum des Tages ein, an dem Sie diesen Fragebogen ausgefüllt haben (z.B. 17 / 02 / 04).

Datum (__ / __ / __)
T T M M J J

9. Gibt es noch etwas, das Sie uns gerne mitteilen möchten?

.....
.....
.....

10. Wenn Sie noch ein persönliches Anliegen haben, notieren Sie dieses und Ihre Adresse und/oder Telefonnummer bitte hier, damit wir Ihnen antworten können:

.....
.....
.....

Nochmals vielen Dank für Ihre freundliche Mithilfe
Ihre Ambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
im Deutschen Herzzentrum München

6.2. Systematik der AHF

1	Komplexe Herzfehler		
		1 A	Hypoplastisches Linksherz
		1 B	Tricuspidalatresie
		1 C	Mitralatresie
		1 D	Double inlet-ventricle
		1 E	Pulmonalatresie- intaktes Septum
2/3	Malposition	2 A	Komplette Transposition
		2 B	ccTGA
		2 E	DORV-TGA
		3 D	Truncus arteriosus
4	Obstruktionen des linken Herzens / Aortenklappenanomalien		
		4 A	Aortenisthmusstenose
		4 B	Unterbrochener Aortenbogen
		4 C	Aortenklappenstenose
		4 D	Subaortenstenose
		4 E	Supravalvuläre Aortenstenose
		4 F	Aortenklappeninsuffizienz
5	Obstruktionen des rechten Herzens / Pulmonalklappenanomalien		
		5 A	Pulmonalklappenstenose
		5 B	Pulmonalarterienstenose/ RVOTO
		5 C	Fallot'sche Tetralogie
		5 D	DORV-(Fallot-Typ)
		5 E	Pulmonalatresie + VSD
6	Posttrikuspidale Shunts		
		6 A	Kompletter AV-Septumdefekt
		6 B	Ventrikelseptumdefekt
		6 C	PDA
		6 D	AP-Fenster
7	Prätikuspidale Shunts		
		7 A	Persistierendes Foramen Ovale
		7 B	Vorhofseptumdefekt
		7 C	Partieller AV-Septumdefekt
		7 D	Partielle Lungenvenenfehlöffnung
		7 E	Totale Lungenvenenfehlöffnung
8	Sonstige		

6.3. Literaturverzeichnis

- Adnot,S, P E Chabrier, P Andrivet, I Viossat, J Piquet, C Brun-Buisson, Y Gutkowska, P Braquet, 1987, Atrial natriuretic peptide concentrations and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension: *Am.Rev.Respir.Dis.*, v. 136, p. 951-956.
- Albers,S, T S Mir, M Haddad, S Laer, 2006, N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability: *Clin.Chem.Lab Med.*, v. 44, p. 80-85.
- Almeida,FA, M Suzuki, R M Scarborough, J A Lewicki, T Maack, 1989, Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats: *Am.J.Physiol*, v. 256, p. R469-R475.
- Andreassen,AK, R Wergeland, S Simonsen, O Geiran, C Guevara, T Ueland, 2006, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension: *Am.J.Cardiol.*, v. 98, p. 525-529.
- Bando,M, Y Ishii, Y Sugiyama, S Kitamura, 1999, Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale: *Respir.Med.*, v. 93, p. 507-514.
- Bay,M, V Kirk, J Parner, C Hassager, H Nielsen, K Krogsgaard, J Trawinski, S Boesgaard, J Aldershvile, 2003, NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function: *Heart*, v. 89, p. 150-154.
- Berry,JG, B Askovich, R E Shaddy, J A Hawkins, C G Cowley, 2008, Prognostic value of B-type natriuretic peptide in surgical palliation of children with single-ventricle congenital heart disease: *Pediatr.Cardiol.*, v. 29, p. 70-75.
- Bolger,AP, R Sharma, W Li, M Leenarts, P R Kalra, M Kemp, A J Coats, S D Anker, M A Gatzoulis, 2002, Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease: *Circulation*, v. 106, p. 92-99.
- Book,WM, B J Hott, M McConnell, 2005, B-type natriuretic peptide levels in adults with congenital heart disease and right ventricular failure: *The American Journal of Cardiology*, v. 95, p. 545-546.
- Brili,S, N Alexopoulos, G Latsios, C Aggeli, J Barbetseas, C Pitsavos, G Vyssoulis, C Stefanadis, 2005, Tissue Doppler imaging and brain natriuretic peptide levels in adults with repaired tetralogy of Fallot: *J.Am.Soc.Echocardiogr.*, v. 18, p. 1149-1154.
- Burrell,LM, H J Lambert, P H Baylis, 1991, Effect of atrial natriuretic peptide on thirst and arginine vasopressin release in humans: *Am.J.Physiol*, v. 260, p. R475-R479.
- Cao,L, D G Gardner, 1995, Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts: *Hypertension*, v. 25, p. 227-234.

- Chenevier-Gobeaux,C, Y E Claessens, S Voyer, D Desmoulins, O G Ekindjian, 2005, Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP): *Clin.Chim.Acta*, v. 361, p. 167-175.
- Clavell,AL, A J Stingo, C M Wei, D M Heublein, J C Burnett, Jr., 1993, C-type natriuretic peptide: a selective cardiovascular peptide: *Am.J.Physiol*, v. 264, p. R290-R295.
- Cohen,S, C Springer, A Avital, Z Perles, A J Rein, Z Argaman, A Nir, 2005, Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress?: *Pediatrics*, v. 115, p. 1347-1350.
- Cowie,MR, G F Mendez, 2002, BNP and congestive heart failure: *Prog.Cardiovasc.Dis.*, v. 44, p. 293-321.
- Cowley,CG, J D Bradley, R E Shaddy, 2004, B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease: *Pediatr.Cardiol.*, v. 25, p. 336-340.
- Daniels,LB, A S Maisel, 2007, Natriuretic peptides: *J.Am.Coll.Cardiol.*, v. 50, p. 2357-2368.
- de Bold,AJ, 1982, Tissue fractionation studies on the relationship between an atrial natriuretic factor and specific atrial granules: *Can.J.Physiol Pharmacol.*, v. 60, p. 324-330.
- Dodge-Khatami,A, E V Buchel, W Knirsch, A Kadner, V Rousson, H H Dave, U Bauersfeld, R Pretre, 2006, Brain natriuretic peptide and magnetic resonance imaging in tetralogy with right ventricular dilatation: *Ann.Thorac.Surg.*, v. 82, p. 983-988.
- Eerola,A, E Jokinen, T Boldt, J Pihkala, 2006, The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: a prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides: *J.Am.Coll.Cardiol.*, v. 47, p. 1060-1066.
- Forssmann,W, M Meyer, K Forssmann, 2001, The renal urodilatin system: clinical implications: *Cardiovasc.Res.*, v. 51, p. 450-462.
- Gerber,IL, R A Stewart, M E Legget, T M West, R L French, T M Sutton, T G Yandle, J K French, A M Richards, H D White, 2003, Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis: *Circulation*, v. 107, p. 1884-1890.
- Gessler,P, W Knirsch, B Schmitt, V Rousson, A von Eckardstein, 2006, Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery: *J.Pediatr.*, v. 148, p. 372-376.
- Goodfriend,TL, M E Elliott, S A Atlas, 1984, Actions of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal glomerulosa: *Life Sci.*, v. 35, p. 1675-1682.
- Groenning,BA, J C Nilsson, L Sondergaard, A Kjaer, H B Larsson, P R Hildebrandt, 2001, Evaluation of impaired left ventricular ejection fraction and increased dimensions by multiple neurohumoral plasma concentrations: *Eur.J.Heart Fail.*, v. 3, p. 699-708.

Hammerer-Lercher,A, W Ludwig, G Falkensammer, S Muller, E Neubauer, B Puschendorf, O Pachinger, J Mair, 2004, Natriuretic peptides as markers of mild forms of left ventricular dysfunction: effects of assays on diagnostic performance of markers: *Clin.Chem.*, v. 50, p. 1174-1183.

Hammerer-Lercher,A, E Neubauer, S Muller, O Pachinger, B Puschendorf, J Mair, 2001, Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction: *Clin.Chim.Acta*, v. 310, p. 193-197.

Hess,G, S Runkel, D Zdunek, W E Hitzler, 2005, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease: *Clin.Lab*, v. 51, p. 167-172.

Holmes,SJ, E A Espiner, A M Richards, T G Yandle, C Frampton, 1993, Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man: *J.Clin.Endocrinol.Metab*, v. 76, p. 91-96.

Holmgren,D, A Westerlind, P A Lundberg, H Wahlander, 2005, Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload: *Clin.Physiol Funct.Imaging*, v. 25, p. 263-269.

Holmstrom,H, C Hall, E Thaulow, 2001, Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants: *Acta Paediatr.*, v. 90, p. 184-191.

Hong,M, Q Yan, B Tao, A Boersma, K K Han, M C Vantghem, A Racadot, J Lefebvre, 1992, Estradiol, progesterone and testosterone exposures affect the atrial natriuretic peptide gene expression in vivo in rats: *Biol.Chem.Hoppe Seyler*, v. 373, p. 213-218.

Hosoda,K, K Nakao, M Mukoyama, Y Saito, M Jougasaki, G Shirakami, S Suga, Y Ogawa, H Yasue, H Imura, 1991, Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle: *Hypertension*, v. 17, p. 1152-1155.

Hsu,JH, R L Keller, O Chikovani, H Cheng, S A Hollander, T R Karl, A Azakie, I Adatia, P Oishi, J R Fineman, 2007, B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery: *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, v. 134, p. 939-945.

Hunt,PJ, A M Richards, E A Espiner, M G Nicholls, T G Yandle, 1994, Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man: *J.Clin.Endocrinol.Metab*, v. 78, p. 1428-1435.

Hunt,PJ, A M Richards, M G Nicholls, T G Yandle, R N Doughty, E A Espiner, 1997, Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment: *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, v. 47, p. 287-296.

Hunt,PJ, T G Yandle, M G Nicholls, A M Richards, E A Espiner, 1995, The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma: *Biochem.Biophys.Res.Commun.*, v. 214, p. 1175-1183.

Irons,DW, P H Baylis, J M Davison, 1996, The metabolic clearance of atrial natriuretic peptide during human pregnancy: *Am.J.Obstet.Gynecol.*, v. 175, p. 449-454.

- Ishii,H, K Harada, M Toyono, M Tamura, G Takada, 2005, Usefulness of exercise-induced changes in plasma levels of brain natriuretic peptide in predicting right ventricular contractile reserve after repair of tetralogy of Fallot: *Am.J.Cardiol.*, v. 95, p. 1338-1343.
- Itoh,H, R E Pratt, V J Dzau, 1990, Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells: *J.Clin.Invest*, v. 86, p. 1690-1697.
- James,KD, A Cataliotti, J A Schirger, S Plonka, J C Burnett, Jr., 2005, Congestive heart failure: pharmacological agents and the potential of B-type natriuretic Peptide: *Curr.Med.Chem.*, v. 12, p. 1439-1447.
- Jamieson,JD, G E Palade, 1964, Specific Granules in atrial muscle c: *J.Cell Biol.*, v. 23, p. 151-172.
- Kambayashi,Y, K Nakao, M Mukoyama, Y Saito, Y Ogawa, S Shiono, K Inouye, N Yoshida, H Imura, 1990, Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium: *FEBS Lett.*, v. 259, p. 341-345.
- Kashiwagi,M, T Katafuchi, A Kato, H Inuyama, T Ito, H Hagiwara, Y Takei, S Hirose, 1995, Cloning and properties of a novel natriuretic peptide receptor, NPR-D: *Eur.J.Biochem.*, v. 233, p. 102-109.
- Kisch,B, 1956, Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig: *Exp.Med.Surg.*, v. 14, p. 99-112.
- Knowles,JW, G Esposito, L Mao, J R Hagaman, J E Fox, O Smithies, H A Rockman, N Maeda, 2001, Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice: *J.Clin.Invest*, v. 107, p. 975-984.
- Koch,A, S Zink, H Singer, 2006, B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease: *Eur.Heart J.*, v. 27, p. 861-866.
- Koch,AM, S Zink, H Singer, S Dittrich, 2008, B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection: *Eur.J.Heart Fail.*, v. 10, p. 60-62.
- Koulouri,S, R J Acherman, P C Wong, L S Chan, A B Lewis, 2004, Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress: *Pediatr.Cardiol.*, v. 25, p. 341-346.
- Krishnaswamy,P, E Lubien, P Clopton, J Koon, R Kazanegra, E Wanner, N Gardetto, A Garcia, A DeMaria, A S Maisel, 2001, Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction: *Am.J.Med.*, v. 111, p. 274-279.
- Kunii,Y, M Kamada, S Ohtsuki, T Araki, K Kataoka, M Kageyama, N Nakagawa, Y Seino, 2003, Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease: *Acta Med.Okayama*, v. 57, p. 191-197.
- Larsson,DA, C J Meurling, F Holmqvist, J E P Waktare, U J Thilen, 2007, The diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptides in adults with a systemic morphologically right ventricle or Fontan-type circulation: *International Journal of Cardiology*, v. 114, p. 345-351.

Latini,R, S Masson, I Anand, D Judd, A P Maggioni, Y T Chiang, M Bevilacqua, M Salio, P Cardano, P H Dunselman, N J Holwerda, G Tognoni, J N Cohn, 2002, Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT): *Circulation*, v. 106, p. 2454-2458.

Law,YM, J Etedgui, L Beerman, A Maisel, S Tofovic, 2006, Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure: *Am.J.Cardiol.*, v. 98, p. 520-524.

Law,YM, B B Keller, B M Feingold, G J Boyle, 2005, Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease: *The American Journal of Cardiology*, v. 95, p. 474-478.

Leuchte,HH, M Holzapfel, R A Baumgartner, I Ding, C Neurohr, M Vogeser, T Kolbe, M Schwaiblmair, J Behr, 2004, Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension: *J.Am.Coll.Cardiol.*, v. 43, p. 764-770.

Lin,NC, M L Landt, K M Trinkaus, D T Balzer, H W Kort, C E Canter, 2005, Relation of age, severity of illness, and hemodynamics with brain natriuretic peptide levels in patients <20 years of age with heart disease: *Am.J.Cardiol.*, v. 96, p. 847-850.

Lisy,O, M Jougasaki, D M Heublein, J A Schirger, H H Chen, P W Wennberg, J C Burnett, 1999, Renal actions of synthetic dendroaspis natriuretic peptide: *Kidney Int.*, v. 56, p. 502-508.

Lopez,MJ, S K Wong, I Kishimoto, S Dubois, V Mach, J Friesen, D L Garbers, A Beuve, 1995, Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide: *Nature*, v. 378, p. 65-68.

Lubien,E, A DeMaria, P Krishnaswamy, P Clopton, J Koon, R Kazanegra, N Gardetto, E Wanner, A S Maisel, 2002, Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings: *Circulation*, v. 105, p. 595-601.

Luchner,A, C Hengstenberg, H Lowel, J Trawinski, M Baumann, G A Riegger, H Schunkert, S Holmer, 2002, N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function: *Hypertension*, v. 39, p. 99-104.

Maeda,K, T Tsutamoto, A Wada, N Mabuchi, M Hayashi, T Tsutsui, M Ohnishi, M Sawaki, M Fujii, T Matsumoto, M Kinoshita, 2000, High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure: *J.Am.Coll.Cardiol.*, v. 36, p. 1587-1593.

Mair,J, A Hammerer-Lercher, B Puschendorf, 2001, The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure: *Clin.Chem.Lab Med.*, v. 39, p. 571-588.

Maisel,AS, 2001, B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential: *Rev.Cardiovasc.Med.*, v. 2 Suppl 2, p. S13-S18.

Marie,JP, H Guillemot, P Y Hatt, 1976, [Degree of granularity of the atrial cardiocytes. Morphometric study in rats subjected to different types of water and sodium load (author's transl)]: *Pathol.Biol.(Paris)*, v. 24, p. 549-554.

McCord,J, B J Mundy, M P Hudson, A S Maisel, J E Hollander, W T Abraham, P G Steg, T Omland, C W Knudsen, K R Sandberg, P A McCullough, 2004, Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels: Arch.Intern.Med., v. 164, p. 2247-2252.

McCullough,PA, P Duc, T Omland, J McCord, R M Nowak, J E Hollander, H C Herrmann, P G Steg, A Westheim, C W Knudsen, A B Storrow, W T Abraham, S Lamba, A H Wu, A Perez, P Clopton, P Krishnaswamy, R Kazanegra, A S Maisel, 2003, B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study: Am.J.Kidney Dis., v. 41, p. 571-579.

McCullough,PA, R M Nowak, J McCord, J E Hollander, H C Herrmann, P G Steg, P Duc, A Westheim, T Omland, C W Knudsen, A B Storrow, W T Abraham, S Lamba, A H Wu, A Perez, P Clopton, P Krishnaswamy, R Kazanegra, A S Maisel, 2002, B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study: Circulation, v. 106, p. 416-422.

McDonagh,TA, S Holmer, I Raymond, A Luchner, P Hildebrandt, H J Dargie, 2004, NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies: Eur.J.Heart Fail., v. 6, p. 269-273.

McKie,PM, J C Burnett, 2005, B-Type Natriuretic Peptide as a Biomarker Beyond Heart Failure: Speculations and Opportunities: Mayo Clin Proc, v. 80, p. 1029-1036.

Mir,TS, J Falkenberg, B Friedrich, U Gottschalk, T P Le, S Laer, J Weil, 2005, Levels of brain natriuretic peptide in children with right ventricular overload due to congenital cardiac disease: Cardiol.Young., v. 15, p. 396-401.

Mir,TS, M Flato, J Falkenberg, M Haddad, R Budden, J Weil, S Albers, S Laer, 2006, Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender: Pediatr.Cardiol., v. 27, p. 73-77.

Mueller,C, K Laule-Kilian, A Scholer, C Nusbaumer, T Zeller, D Staub, A P Perruchoud, 2005, B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison: Kidney Int., v. 67, p. 278-284.

Muta,H, M Ishii, Y Maeno, T Akagi, H Kato, 2002, Quantitative evaluation of the changes in plasma concentrations of cardiac natriuretic peptide before and after transcatheter closure of atrial septal defect: Acta Paediatr., v. 91, p. 649-652.

Nagaya,N, T Nishikimi, Y Okano, M Uematsu, T Satoh, S Kyotani, S Kuribayashi, S Hamada, M Kakishita, N Nakanishi, M Takamiya, T Kunieda, H Matsuo, K Kangawa, 1998a, Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension: J.Am.Coll.Cardiol., v. 31, p. 202-208.

Nagaya,N, T Nishikimi, M Uematsu, S Kyotani, T Satoh, N Nakanishi, H Matsuo, K Kangawa, 1998b, Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect: Am.Heart J., v. 136, p. 297-301.

Nagaya,N, T Nishikimi, M Uematsu, T Satoh, S Kyotani, F Sakamaki, M Kakishita, K Fukushima, Y Okano, N Nakanishi, K Miyatake, K Kangawa, 2000, Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension: Circulation, v. 102, p. 865-870.

- Nageh,T, D Chin, J C Cooke, N Meehan, M J Monaghan, R A Sherwood, 2002, Interpretation of plasma brain natriuretic peptide concentrations may require adjustment for patient's age: *Ann.Clin.Biochem.*, v. 39, p. 151-153.
- Nakamura,S, M Naruse, K Naruse, M Kawana, T Nishikawa, S Hosoda, I Tanaka, T Yoshimi, I Yoshihara, T Inagami, 1991, Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes: *Am.J.Hypertens.*, v. 4, p. 909-912.
- Nir,A, B Bar-Oz, Z Perles, R Brooks, A Korach, A J Rein, 2004, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases: *Acta Paediatr.*, v. 93, p. 603-607.
- Nir,A, A Lindinger, M Rauh, B Bar-Oz, S Laer, L Schwachtgen, A Koch, J Falkenberg, T S Mir, 2008, NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children: Reference Values Based on Combined Data from Four Studies: *Pediatr.Cardiol.*
- Ohuchi,H, H Takasugi, H Ohashi, Y Okada, O Yamada, Y Ono, T Yagihara, S Echigo, 2003, Stratification of pediatric heart failure on the basis of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities in patients with congenital heart disease: *Circulation*, v. 108, p. 2368-2376.
- Oosterhof,T, I I Tulevski, H W Vliegen, A M Spijkerboer, B J M Mulder, 2006, Effects of Volume and/or Pressure Overload Secondary to Congenital Heart Disease (Tetralogy of Fallot or Pulmonary Stenosis) on Right Ventricular Function Using Cardiovascular Magnetic Resonance and B-Type Natriuretic Peptide Levels: *The American Journal of Cardiology*, v. 97, p. 1051-1055.
- Pereira,M, A Azevedo, M Severo, H Barros, 2007, Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide during storage at -20 degrees C for later measurement with Biosite Triage assay: *Clin.Biochem.*, v. 40, p. 1104-1107.
- Perloff,JK, PD Miner, L Houser; Specialized Facilities for Adults with Congenital Heart Disease. In "Congenital Heart Disease in Adults", Perloff JK, JS Child, J Aboulhosn (Ed.), WB Saunders, Philadelphia, 2008, third edition, p. 21
- Pfister,R, M Scholz, K Wielckens, E Erdmann, C A Schneider, 2004, Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP: *Eur.J.Heart Fail.*, v. 6, p. 289-293.
- Price,JF, A K Thomas, M Grenier, B W Eidem, S E O'Brian, S W Denfield, J A Towbin, W J Dreyer, 2006, B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction: *Circulation*, v. 114, p. 1063-1069.
- Prontera,C, M Emdin, G C Zucchelli, A Ripoli, C Passino, A Clerico, 2004, Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide: *Clin.Chem.Lab Med.*, v. 42, p. 37-44.
- Pruszczyk,P, M Kostrubiec, A Bochowicz, G Styczynski, M Szulc, M Kurzyna, A Fijalkowska, A Kuch-Wocial, I Chlewicka, A Torbicki, 2003, N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism: *Eur.Respir.J.*, v. 22, p. 649-653.

- Rauh,M, A Koch, 2003, Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children: *Clin.Chem.*, v. 49, p. 1563-1564.
- Redfield,MM, R J Rodeheffer, S J Jacobsen, D W Mahoney, K R Bailey, J C Burnett, Jr., 2002, Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender: *J.Am.Coll.Cardiol.*, v. 40, p. 976-982.
- Redfield,MM, R J Rodeheffer, S J Jacobsen, D W Mahoney, K R Bailey, J C Burnett, Jr., 2004, Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study: *Circulation*, v. 109, p. 3176-3181.
- Richards,AM, R Doughty, M G Nicholls, S MacMahon, N Sharpe, J Murphy, E A Espiner, C Frampton, T G Yandle, 2001, Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group: *J.Am.Coll.Cardiol.*, v. 37, p. 1781-1787.
- Riegger,GA, F Muders, A Luchner, 1996, [Neurohumoral regulation in heart failure]: *Z.Kardiol.*, v. 85 Suppl 6, p. 205-210.
- Roncon-Albuquerque,R, Jr., M Vasconcelos, A P Lourenco, A Brandao-Nogueira, A Teles, T Henriques-Coelho, A F Leite-Moreira, 2006, Acute changes of biventricular gene expression in volume and right ventricular pressure overload: *Life Sci.*, v. 78, p. 2633-2642.
- Rosenkranz,AC, R L Woods, G J Dusting, R H Ritchie, 2003, Antihypertrophic actions of the natriuretic peptides in adult rat cardiomyocytes: importance of cyclic GMP: *Cardiovasc.Res.*, v. 57, p. 515-522.
- Rubattu,S, S Sciarretta, V Valenti, R Stanzione, M Volpe, 2008, Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases: *Am.J.Hypertens.*, v. 21, p. 733-741.
- Schirger,JA, D M Heublein, H H Chen, O Lisy, M Jougasaki, P W Wennberg, J C Burnett, Jr., 1999, Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure: *Mayo Clin.Proc.*, v. 74, p. 126-130.
- Schmitt,M, J R Cockcroft, M P Frenneaux, 2003, Modulation of the natriuretic peptide system in heart failure: from bench to bedside?: *Clinical Science*, v. 105, p. 141-160.
- Seino,Y, A Ogawa, T Yamashita, M Fukushima, K Ogata, H Fukumoto, T Takano, 2004, 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.*, v. 6, p. 295-300.
- Shih,CY, A Sapru, P Oishi, A Azakie, T R Karl, C Harmon, R Asija, I Adatia, J R Fineman, 2006, Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: A potential perioperative marker: *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 131, p. 632-638.
- Shimizu,H, K Aono, K Masuta, H Asada, A Misaki, H Teraoka, 1999, Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples: *Clin.Chim.Acta*, v. 285, p. 169-172.

Shimizu,H, K Aono, K Masuta, H Asada, A Misaki, H Teraoka, 2001, Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system: Clin.Chim.Acta, v. 305, p. 181-186.

Sokoll,LJ, H Baum, P O Collinson, E Gurr, M Haass, H Luthe, J J Morton, W Nowatzke, C Zingler, 2004, Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay: Clin.Chem.Lab Med., v. 42, p. 965-972.

Stanek,B, B Frey, M Hulsmann, R Berger, B Sturm, J Strametz-Juranek, J Bergler-Klein, P Moser, A Bojic, E Hartter, R Pacher, 2001, Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction: J.Am.Coll.Cardiol., v. 38, p. 436-442.

Steinhelper,ME, K L Cochrane, L J Field, 1990, Hypotension in transgenic mice expressing atrial natriuretic factor fusion genes: Hypertension, v. 16, p. 301-307.

Suda,K, M Matsumura, M Matsumoto, 2003, Clinical implication of plasma natriuretic peptides in children with ventricular septal defect: Pediatr.Int., v. 45, p. 249-254.

Sudoh,T, K Kangawa, N Minamino, H Matsuo, 1988, A new natriuretic peptide in porcine brain: Nature, v. 332, p. 78-81.

Sudoh,T, K Maekawa, M Kojima, N Minamino, K Kangawa, H Matsuo, 1989, Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide: Biochem.Biophys.Res.Comm., v. 159, p. 1427-1434.

Sudoh,T, N Minamino, K Kangawa, H Matsuo, 1990, C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain: Biochem.Biophys.Res.Comm., v. 168, p. 863-870.

Sun,LS, C Dominguez, N A Mallavaram, J M Quaegebeur, 2005, Dysfunction of atrial and B-type natriuretic peptides in congenital univentricular defects: J.Thorac.Cardiovasc.Surg., v. 129, p. 1104-1110.

Tamura,N, Y Ogawa, H Chusho, K Nakamura, K Nakao, M Suda, M Kasahara, R Hashimoto, G Katsuura, M Mukoyama, H Itoh, Y Saito, I Tanaka, H Otani, M Katsuki, 2000, Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide: Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, v. 97, p. 4239-4244.

Tan,LH, J L Jefferies, J F Liang, S W Denfield, W J Dreyer, A R Mott, M A Grenier, H A Dickerson, J F Price, J A Towbin, C N Ou, A C Chang, 2007, Concentrations of brain natriuretic peptide in the plasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the Intensive Care unit: Cardiol.Young., v. 17, p. 397-406.

Trojnarska,O, A Szyszka, A Gwizdala, A Siniawski, Z Oko-Sarnowska, E Chmara, S Katarzynski, A Cieslinski, 2006, The BNP concentrations and exercise capacity assessment with cardiopulmonary stress test in patients after surgical repair of Fallot's tetralogy: Int.J.Cardiol., v. 110, p. 86-92.

Troughton,RW, C M Frampton, T G Yandle, E A Espiner, M G Nicholls, A M Richards, 2000, Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations: Lancet, v. 355, p. 1126-1130.

Tschope,C, M Kasner, D Westermann, R Gaub, W C Poller, H P Schultheiss, 2005, The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements: *Eur.Heart J.*, v. 26, p. 2277-2284.

Tulevski,II, M Groenink, E E Der Wall, D J van Veldhuisen, F Boomsma, J Stoker, A Hirsch, J S Lemkes, B J Mulder, 2001, Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction: *Heart*, v. 86, p. 27-30.

Wahlander,H, A Westerlind, G Lindstedt, P A Lundberg, D Holmgren, 2003, 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.*, v. 13, p. 268-274.

Wang,TJ, M G Larson, D Levy, E J Benjamin, D Corey, E P Leip, R S Vasan, 2003, Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels: *Circulation*, v. 108, p. 13-16.

Wang,TJ, M G Larson, D Levy, E J Benjamin, E P Leip, P W Wilson, R S Vasan, 2004, Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels: *Circulation*, v. 109, p. 594-600.

Weber,M, R Arnold, M Rau, R Brandt, A Berkovitsch, V Mitrovic, C Hamm, 2004, Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis: *Am.J.Cardiol.*, v. 94, p. 740-745.

Weber,M, R Arnold, M Rau, A Elsaesser, R Brandt, V Mitrovic, C Hamm, 2005, Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease: *Eur.Heart J.*, v. 26, p. 1023-1030.

Weber,M, T Dill, A Deetjen, T Neumann, O Ekinici, J Hansel, A Elsaesser, V Mitrovic, C Hamm, 2006, Left ventricular adaptation after atrial septal defect closure assessed by increased concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac magnetic resonance imaging in adult patients: *Heart*, v. 92, p. 671-675.

Westerlind,A, H Wahlander, G Lindstedt, P A Lundberg, D Holmgren, 2004, Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy: *Acta Paediatr.*, v. 93, p. 340-345.

Williams,SG, L L Ng, R J O'Brien, S Taylor, Y F Li, L B Tan, 2004, Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure: *Am.J.Cardiol.*, v. 93, p. 1560-1561.

Wu,AH, M Packer, A Smith, R Bijou, D Fink, J Mair, L Wallentin, N Johnston, C S Feldcamp, D M Haverstick, C E Ahnadi, A Grant, N Despres, B Bluestein, F Ghani, 2004, Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study: *Clin.Chem.*, v. 50, p. 867-873.

www.biosite.com/products/bnp.aspx, The Triage BNP Test, Stand 1.3.09

www.biosite.com/products/bnpbnp.aspx, BNP defined, Stand 1.3.09

Yamamoto,K, J C Burnett, Jr., M Jougasaki, R A Nishimura, K R Bailey, Y Saito, K Nakao, M M Redfield, 1996, Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy: *Hypertension*, v. 28, p. 988-994.

Yandle,TG, A M Richards, A Gilbert, S Fisher, S Holmes, E A Espiner, 1993, Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure: *J.Clin.Endocrinol.Metab*, v. 76, p. 832-838.

Yang,RH, H K Jin, J M Wyss, Y F Chen, S Oparil, 1992, Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarii: *Hypertension*, v. 19, p. 198-205.

Yap,LB, D Mukerjee, P M Timms, H Ashrafian, J G Coghlan, 2004, Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart: *Chest*, v. 126, p. 1330-1336.

Yeo,KT, A H Wu, F S Apple, M H Kroll, R H Christenson, K B Lewandrowski, F A Sedor, A W Butch, 2003, Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay: *Clin.Chim.Acta*, v. 338, p. 107-115.

Yoshibayashi,M, T Kamiya, Y Saito, K Nakao, K Nishioka, S Temma, H Itoh, G Shirakami, H Matsuo, 1995, Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth: *Eur.J.Endocrinol.*, v. 133, p. 207-209.

Yoshimura,M, Y Mizuno, M Nakayama, T Sakamoto, S Sugiyama, H Kawano, H Soejima, N Hirai, Y Saito, K Nakao, H Yasue, H Ogawa, 2002, B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure: *Am.J.Med.*, v. 112, p. 716-720.

Yoshimura,N, M Yamaguchi, Y Oshima, S Oka, Y Ootaki, T Hasegawa, C Shimazu, 2000, Suppression of the secretion of atrial and brain natriuretic peptide after total cavopulmonary connection: *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, v. 120, p. 764-769.

Zaphiriou,A, S Robb, T Murray-Thomas, G Mendez, K Fox, T McDonagh, S M Hardman, H J Dargie, M R Cowie, 2005, The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study: *Eur.J.Heart Fail.*, v. 7, p. 537-541.

Zeidel,ML, 1995, Regulation of collecting duct Na⁺ reabsorption by ANP 31-67: *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, v. 22, p. 121-124.

6.4. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Funktionelle Klassifizierung angeborener Herzfehler (nach Perloff 2008)	17
Tabelle 2 - Basisdaten	24
Tabelle 3 - Verteilung der Funktionsklassen in den OP-Gruppen	26
Tabelle 4 - Verteilung der Funktionsklassen in den Sondergruppen	27
Tabelle 5 - Alter in Diagnosegruppen, aufgeteilt in OP-Gruppen	28
Tabelle 6 - Altersverteilung in den Funktionsklassen	29
Tabelle 7 - Altersverteilung in den Sondergruppen und Funktionsklassen	30
Tabelle 8 - BNP in den Diagnose- und OP-Gruppen	32
Tabelle 9 - BNP in den Sondergruppen	34
Tabelle 10 - BNP in den OP-Gruppen	35
Tabelle 11 - BNP-Spiegel im Geschlechtervergleich	37
Tabelle 12 - BNP in den Funktionsklassen	39
Tabelle 13 - Spezifität und Sensitivität von BNP bei cut-off 150 pg/ml in den Gruppen	44
Tabelle 14 - Basisdaten der Patienten mit dem Ereignis Dekompensation	45
Tabelle 15 - Basisdaten Herztransplantation	50
Tabelle 16 - BNP-cut-off für das Ereignis Transplantation	52
Tabelle 17 - Basisdaten Tod	52
Tabelle 18 - BNP bei Versterben	54
Tabelle 19 - BNP-cut-off für das Ereignis Tod	55
Tabelle 20 - Patientenanzahl in Funktionsklassen bei Ereignis Tod	56
Tabelle 21 - Funktionsklassen in Ereignisgruppen	57
Tabelle 22 - Adjustiertes Gesamtmodell Überleben	58
Tabelle 23 - Funktionsklassen bei BNP-cut-off \leq 150pg/ml und $>$ 150pg/ml	58
Tabelle 24 - Adjustiertes Gesamtmodell Ereignisfreies-Überleben	59

6.5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Struktur des B-Typ natriuretischen Peptids	2
Abbildung 2 - Struktur der natriuretischen Peptide	4
Abbildung 3 - Wirkung der NP	5
Abbildung 4 - Natriuretische-Peptid-Rezeptoren und ihre Affinitäten zu den NP	6
Abbildung 5 - Spaltung von proBNP in NT-proBNP und BNP	8
Abbildung 6 - Flussdiagramm eingeschlossener EMAH	21
Abbildung 7 - Patientenzahl in den Diagnosegruppen	23
Abbildung 8 - Patientenzahl in den Behandlungstypen und Diagnosegruppen	25
Abbildung 9 - Alter in Funktionsklassen	29
Abbildung 10 - Altersverteilung in den Sondergruppen und Funktionsklassen	30
Abbildung 11 - BNP in den Diagnosegruppen	33
Abbildung 12 - BNP in den Sondergruppen	34
Abbildung 13 - BNP in den OP-Gruppen	35
Abbildung 14 - Zusammenhang zwischen BNP-Wert und Lebensalter	36
Abbildung 15 - Zusammenhang zwischen BNP-Spiegeln und Geschlecht	37
Abbildung 16 - BNP in Diagnose-, OP- und Sondergruppen im Geschlechtervergleich	38
Abbildung 17 - BNP in den Funktionsklassen	39
Abbildung 18 - BNP in den Funktionsklassen in Diagnose-, OP- und Sondergruppen	41
Abbildung 19 - ROC Kurve für die Vorhersagegüte des BNP hinsichtlich des Auftretens mindestens eines kritischen Ereignisses	43
Abbildung 20 - HTX und Dekompensationsfreies Überleben	43
Abbildung 21 - BNP bei Dekompensation (ja/nein)	47
Abbildung 22 - Dekompensationsereignisse bei BNP-cut-off 150 pg/ml	48
Abbildung 23 - Dekompensationsereignisse in Abhängigkeit von der Funktionsklasse	49
Abbildung 24 - BNP bei Herztransplantation (ja/nein)	51
Abbildung 25 - Herztransplantationen im Verlauf mit BNP-cut-off 231 pg/ml	52
Abbildung 26 - BNP bei Versterben (ja/nein)	54
Abbildung 27 - Todesereignisse in Abhängigkeit von dem BNP-cut-off 323 pg/ml	55
Abbildung 28 - Todesereignisse in Abhängigkeit von der Funktionsklasse	56

6.6. Lebenslauf

Name: Reichert Stefanie
Geburt: 27.10.1978 in Altötting
Nationalität: deutsch / italienisch
Eltern: Helga und Maximilian Reichert
Geschwister: Johanna, Maximilian Reichert und Miriam Halbritter
Familienstand: ledig
Schulbildung: 1984 - 1989 Grundschule Mühldorf und Laufen
1989 - 1998 Rupertigymnasium Mühldorf
1995 North Country Union Highschool,
Vermont, USA
Berufsausbildung: 1998 - 1999 Studium der Pädagogik, Englisch, Kunst
1999 - 2006 Studium der Humanmedizin
Ludwig - Maximilian - Universität München
2002 - 2003 Auslandsstudium an der
Alma Mater Studiorum in Bologna/Italien
2001 Ärztliche Vorprüfung
2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005/2006 Praktisches Jahr:
Chirurgie, Universita de Buenos Aires, Argentinien
Kinderchirurgie, Hospital for Sick Children, Kanada
Innere Medizin, Krankenhaus Schwabing, München
Pädiatrie, Inselspital Bern, Schweiz
2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufliche Tätigkeit: seit 07/2006 Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Traunstein (Chefarzt Prof. Dr. med. U. Bürger)

6.7. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. John Hess, der mir dieses spannende Thema überlassen hat, herzlichst für seine kompetente Unterstützung und die Möglichkeit, Einblick in die Arbeit in einer so hervorragend strukturierten, modernen und menschlichen Klinik mit einem sehr faszinierendem Patientengut bekommen zu haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. med. Harald Kaemmerer, der mich an dieses so interessante Spezialgebiet der EMAH herangeführt hat. Ich habe durch ihn in stets freundlicher und fachkundiger Weise eine engagierte Betreuung und kritische Begleitung erfahren dürfen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Tibor Schuster vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, der mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat in sehr kompetenter und geduldiger Art zur Seite stand.

Ebenso gebürt mein Dank Frau Regina Hollweg, seiner Vorgängerin.

Für die Analysen im Institut für Labormedizin im Deutschen Herzzentrum München möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Braun bedanken, der mich auf dem Entstehungsweg dieser Arbeit außerdem immer freundlich unterstützt hat.

Mein Dank gebürt vor allem auch den Patienten, ohne deren Mitarbeit und Einverständnis diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und die sich stets bereitwillig allen Fragen stellten.

Herrn Dr. Hager danke ich für die bereichernde Kritik bei der Durchsicht der Arbeit.

Bei Frau Rosina Ecker möchte ich mich für die freundliche Unterstützung in organisatorischen Belangen bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Bürger, der mir die Fertigstellung meiner Doktorarbeit durch sein Freistellen erleichterte und mich auch sonst stets großzügig unterstützt.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinem Freund, der mir „im Rahmen“ meiner Doktorarbeit immer beigestanden hat.

Ein ganz besonderes und herzliches Dankeschön gilt meiner Familie, die stets hinter mir stand und mir mit ihrer Geduld und Großzügigkeit immer eine große und wichtige Stütze ist.