

**Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar**

**Diagnostischer und prognostischer Stellenwert
von löslichem suppression of tumorigenicity 2 (sST2)
bei jugendlichen und erwachsenen Patienten
mit komplexem angeborenem Herzfehler**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von

Christiane Schwaighofer

geb. am 06.08.1993 in Idar-Oberstein

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. M. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Rädle-Hurst

2. Berichterstatter:

Arbeiten hilft, wenn träumen nicht mehr hilft.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	7
2. Zusammenfassung	9
3. Summary	11
4. Einleitung	13
4.1. Charakterisierung der angeborenen Herzfehler und operative Korrekturmethode	14
4.1.1. Angeborene rechtsseitige Herzfehler	14
4.1.2. Transposition der großen Gefäße	16
4.1.3. Univentrikuläres Herz und Fontan-Zirkulation	20
4.1.4. Unkorrigierte zyanotische Vitien und Vitien mit Eisenmenger-Physiologie	23
4.2. Langzeit-Prognose und Mortalität bei komplexen angeborenen Herzfehlern	24
4.3. Prävalenz und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei komplexen angeborenen Herzfehlern	27
4.4. Biomarker zur Risikostratifikation und Prognose-Einschätzung	29
4.5. Fragestellungen	31
5. Material und Methodik	33
5.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	33
5.2. Daten-Auswertung und Follow-up	35
5.3. Echokardiographische Diagnostik	35
5.4. Biomarker-Bestimmungen	37
5.5. Natriuretische Peptide	37
5.5.1. Pathophysiologie	37
5.5.2. Natriuretische Peptide bei Linksherzinsuffizienz	39
5.5.3. Natriuretische Peptide bei angeborenen Herzfehlern	41
5.6. Lösliches ST2 (sST2)	44
5.6.1. Pathophysiologie	44
5.6.2. Diagnostischer Stellenwert von sST2 bei Linksherzinsuffizienz	46
5.6.3. Prognostischer Stellenwert von sST2 bei Linksherzinsuffizienz	47
5.6.4. sST2 bei angeborenen Herzfehlern	48
5.7. Statistik	49

6. Ergebnisse	51
6.1. Patientencharakteristik	51
6.2. Diagnostischer Stellenwert von sST2	53
6.2.1. Biomarker-Konzentrationen und Schweregrad des angeborenen Herzfehlers	53
6.2.2. Biomarker-Konzentrationen und Schweregrad der Herzinsuffizienz	56
6.2.3. Korrelationen mit verschiedenen Variablen	62
6.2.4. Diagnostische Unterscheidung bei kardial stabilen und dekompensierten Patienten	63
6.2.5. Diagnostik einer eingeschränkten systolischen Funktion des Systemventrikels	66
6.3. Prognostische Bedeutung von sST2	69
6.3.1. sST2-Konzentrationen und kardiovaskuläre Ereignisse	69
6.3.2. Prädiktion einer kardialen Dekompensation	71
6.3.3. Prädiktion der Gesamtmortalität	73
7. Diskussion	77
7.1. Bedeutung von sST2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz	77
7.2. Diagnostischer Stellenwert von sST2 bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler	78
7.3. Prognostischer Stellenwert von sST2 bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler	81
7.4. Schlussfolgerungen	84
8. Literaturverzeichnis	87
9. Publikation/Kongress-Beiträge	103
10. Danksagung	105

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AHF	Angeborener Herzfehler
ANP	Atrial natriuretic peptide
AUC	Area under the curve
AV	Atrioventrikulär
BNP	Brain natriuretic peptide
CI	Konfidenzintervall
ccTGA	Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße
d-TGA	Dextro-Transposition der großen Gefäße
EIS	Patienten mit Eisenmengerphysiologie oder nicht korrigiertem zyanotischem Vitium
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
FONT	Patienten mit erfolgter Fontan-Operation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
NP	Natriuretische Peptide
NRI	Net reclassification improvement
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide/ N-terminales Ende des proBNP
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalatresie
ROC	Receiver operating characteristic
SRV	Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition
sST2	Soluble suppression of tumorigenicity 2/ lösliches ST2
TGA	Transposition der großen Gefäße
TOF	Fallot-Tetralogie
VTI	Velocity Time Integral

2. Zusammenfassung

Das Protein „suppression of tumorigenicity 2“ (ST2) kann als Mitglied der Interleukin-1-Rezeptorfamilie sowohl in einer transmembranösen Form (ST2L) als auch in einer löslichen Form (sST2) vorkommen. Während ST2L zusammen mit Interleukin-33 eine kardioprotektive Achse bildet, inhibiert sST2 die Interleukin-33/ST2L-Achse und führt so zu einer vermehrten Apoptose, Fibrose und Hypertrophie des Myokards. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz erhöhte sST2-Konzentrationen gemessen werden können, sST2 jedoch bei der Diagnostik einer vorliegenden Linksherzinsuffizienz den natriuretischen Peptiden unterlegen ist. Dennoch scheinen dauerhaft erhöhte sST2-Konzentrationen bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein inverses myokardiales Remodeling widerzuspiegeln. Zahlreiche Studien konnten ebenfalls den prognostischen Stellenwert von sST2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und darüber hinaus einen zusätzlichen Nutzen von sST2 zu den natriuretischen Peptiden bezüglich der Risikostratifikation und Prognoseeinschätzung belegen. Aufgrund dieser vielversprechenden Daten untersuchten wir daher den diagnostischen und prognostischen Stellenwert von sST2 bei einem Hochrisikokollektiv an Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler.

Im Zeitraum von Dezember 2008 bis November 2016 wurden insgesamt 169 konsekutive Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler und einem durchschnittlichen Alter von $28,3 \pm 12,0$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurden die sST2-Konzentrationen im Serum bestimmt und mit 32 herzgesunden Probanden verglichen. Zudem wurden die sST2-Spiegel mit klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Parametern als auch auftretenden schwerwiegenden kardialen Ereignissen (wie kardiale Dekompensation oder Tod) assoziiert und mit den NT-proBNP-Konzentrationen hinsichtlich des diagnostischen als auch prognostischen Nutzens verglichen.

Im Patientenkollektiv lagen die gemessenen sST2-Spiegel im Median bei 29,7 ng/ml (24,5-37,3 ng/ml) und waren im Vergleich zu den herzgesunden Probanden mit 26,4 ng/ml (23,0-30,5 ng/ml) signifikant erhöht ($p=0,007$). Die sST2-Konzentrationen stiegen mit dem Schweregrad des Herzfehlers, dem Ausmaß der vorliegenden

Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Klasse und der Schwere der aufgetretenen kardialen Ereignisse signifikant an, wobei eine genauere Differenzierung der NYHA-Klasse I und II als auch die Diagnostik einer erhöhten atrialen Arrhythmie-Last nur mit dem Marker NT-proBNP möglich war. Bezüglich der Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz gemäß einer eingeschränkten systolischen Funktion des Systemventrikels zeigte sich NT-proBNP dem Marker sST2 in der ROC-Kurven-Analyse ebenfalls überlegen (AUC 0,770 versus 0,621; $p=0,003$). Das Vorliegen einer akuten kardialen Dekompensation konnte jedoch durch sST2 genauso gut wie durch NT-proBNP erfasst werden (AUC 0,928 versus 0,926; $p=0,963$). Bei 56 Patienten waren serielle Messungen beider Biomarker möglich und es zeigte sich, dass bei Repetitiv-Messungen zur Diagnostik einer kardialen Dekompensation der Anstieg von sST2 dem NT-proBNP-Anstieg jedoch überlegen war (AUC 0,930 versus 0,765; $p=0,116$).

Bezüglich des prognostischen Stellenwertes wurden beide Marker sowohl für die Prädiktion einer kardialen Dekompensation als auch der Gesamtmortalität untersucht. Als stärkster unabhängiger Prädiktor konnte eine höhere NYHA-Klasse III/IV für die Vorhersage einer kardialen Dekompensation und sST2 für die Vorhersage der Gesamtmortalität ausgemacht werden. In der ROC-Kurvenanalyse zeigte sich für sST2 eine höhere AUC zur Prädiktion der Gesamtmortalität als NT-proBNP (AUC 0,890 versus 0,875; $p=0,788$). Weiterhin zeigte sich im kombinierten Biomarker-Modell ein Anstieg der AUC auf 0,907 sowie eine Verbesserung der Klassifikation von Ereignissen durch sST2 bei der Net-Reclassification-Improvement (NRI)-Analyse mit einer Sensitivitäts-NRI von 4,3% und einer Spezifitäts-NRI von -0,7%, was auf einen möglichen zusätzlichen prognostischen Nutzen von sST2 hinweist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sST2 kardialerseits verschiedene und vor allem fortgeschrittene pathophysiologische Gegebenheiten gut widerspiegelt, wohingegen NT-proBNP auch zu einer feineren Diskrimination in der Lage ist. Die diagnostische Performance von sST2 zur Detektion einer beginnenden Herzinsuffizienz ist daher im Vergleich zu NT-proBNP eher schlecht. Bezüglich des prognostischen Stellenwertes konnte in unserer Studie ein potentiell zusätzlicher Nutzen von sST2 bei der Prädiktion der Gesamtmortalität aufgezeigt werden, so dass dieser Marker auch bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler möglicherweise zur besseren Risikostratifikation beitragen kann.

3. Summary

The protein “suppression of tumorigenicity 2” (ST2) is a member of the interleukin-1-receptor family and expressed both in a transmembrane (ST2L) and soluble form (sST2) with the latter blocking the cardioprotective effects of interleukin-33/ST2L interaction and thus promoting myocardial apoptosis, fibrosis and hypertrophy. In cardiovascular disease, elevated sST2 levels maintained over time may indicate the presence of adverse myocardial remodeling and disease progression. In the clinical setting, circulating sST2 levels have been shown to be of prognostic value in patients with chronic and acute left heart failure. The aim of the present study was to assess the diagnostic and prognostic value of sST2 levels in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease (CHD).

In 169 consecutive patients with complex congenital heart disease and a mean age of 28.3 ± 12.0 years, serum sST2 levels were compared to 32 healthy controls and associated with clinical status, echocardiographic and laboratory parameters as well as the occurrence of major adverse cardiac events (MACE).

In CHD patients, median sST2 levels were 29.7 ng/ml compared to 26.4 ng/ml in healthy controls ($p=0.007$) and increased with different types of CHD, NYHA class and the severity of MACE. However, sST2 was not capable to differentiate NYHA class I from II or to diagnose high atrial arrhythmic burden as was the case for NT-proBNP. Thus, NT-proBNP also turned out to be superior in diagnosing the presence of heart failure in terms of a reduced systolic ventricular function of the systemic ventricle (AUC 0.770 versus 0.621; $p=0.003$). In contrast, there were no differences of both biomarkers for the diagnosis of acute heart failure (AUC 0.926 versus 0.928; $p=0.963$).

All-cause mortality was best predicted by sST2 levels (AUC 0.890), NT-proBNP levels (AUC 0.875) and NYHA class (AUC 0.837) with sST2 as the strongest independent predictor ($p<0.001$). Moreover, AUC increased to 0.907 in the combined biomarker model and net reclassification improved with the addition of sST2 both indicating that sST2 may have additive value to natriuretic peptides for the prediction of all-cause mortality in this cohort of patients.

4. Einleitung

Aufgrund der Fortschritte bei den herzchirurgischen Operationstechniken und im intensivmedizinischen Bereich konnte die Überlebensrate der Kinder mit angeborenem Herzfehler derart verbessert werden, dass heutzutage bis zu 90% der Betroffenen das Erwachsenenalter erreichen (1). Trotz aller Fortschritte der chirurgischen, interventionellen oder medikamentösen Therapie weisen aber zahlreiche Patienten anatomische und funktionelle Restdefekte auf, die für die Pathologie des jeweils zugrundeliegenden Herzfehlers oder die Art des therapeutischen Eingriffs typisch sind (2-4). Werden diese Restdefekte nicht rechtzeitig erkannt und therapiert, können sie zu einer permanenten Druck- oder Volumenbelastung der jeweiligen Herzkammer und Einbußen in der systolischen als auch diastolischen Funktion des Ventrikels führen. Zudem können auf dem Boden des jeweiligen Herzfehlers oder der Art des chirurgischen Eingriffs im Langzeitverlauf weitere medizinische Probleme wie Arrhythmien, ein plötzlicher Herztod, eine manifeste Herzinsuffizienz, eine pulmonale Hypertonie, eine infektiöse Endokarditis oder neurologische Komplikationen wie zerebrale Embolien oder Abszesse auftreten.

4.1. Charakterisierung der komplexen Herzfehler und operative Korrekturmethode

4.1.1. Angeborene rechtsseitige Herzfehler (Fallot-Tetralogie, Pulmonalatresie)

Die Fallot-Tetralogie (TOF) ist mit 2,5% aller angeborenen Herzfehler der häufigste zyanotische Herzfehler (5). Dieser Herzfehler ist gekennzeichnet durch eine Infundibulumstenose mit rechtsventrikulärer Ausflusstraktobstruktion und konsekutiver Hypertrophie des rechten Ventrikels, einen Ventrikelseptumdefekt und eine dem Ventrikelseptumdefekt überreitende Aorta (6). Der Schweregrad der vorliegenden Zyanose hängt maßgeblich von der Ausprägung der Stenose der pulmonalen Ausflusstraktbahn und dem Volumen des desoxygenierten Blutes, das unmittelbar durch den Ventrikelseptumdefekt in den linken Ventrikel strömt, ab. Die Pulmonalstenose setzt sich aus einer subvalvulären und/oder einer valvulären Komponente zusammen. Mit dem Schweregrad der pulmonalen Stenosierung korreliert das Blutvolumen, das an der Lungenstrombahn durch den Ventrikelseptumdefekt vorbeigeleitet wird (7). Eine Korrekturoperation sollte möglichst im Säuglings- bzw. frühen Kleinkindalter durchgeführt werden, um das Gedeihen und eine regelrechte somatische Entwicklung des Kindes zu gewährleisten. Ziel der Korrekturoperation ist es, einen physiologischen Blutstrom zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterienstrombahn herzustellen, um eine Verbesserung der Lungenperfusion und ausreichende Oxygenierung des Blutes zu erreichen. Hierzu wird in den meisten Fällen eine Infundibulektomie mit Durchtrennung bzw. teilweiser Resektion der einengenden Muskelbündel des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durchgeführt. Ausgedehnte Muskelresektionen sollten vermieden werden, da sie zu vermehrter Bildung rechtsventrikulärer Ausflusstrakt-Aneurysmen führen können. Häufig sind auch eine infundibuläre oder transanuläre Patcherweiterungsplastik bei zu engem Pulmonalklappenannulus oder eine zusätzliche Kommissurotomie der Pulmonalklappe bei valvulären Stenosierungen erforderlich. Außerdem wird der vorliegende Ventrikelseptumdefekt durch Einnähen eines Patches, der meist aus Dacron besteht, verschlossen (8). Die operative Korrekturmethode mittels Patcherweiterungsplastik der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion ist in Abbildung 1 dargestellt.

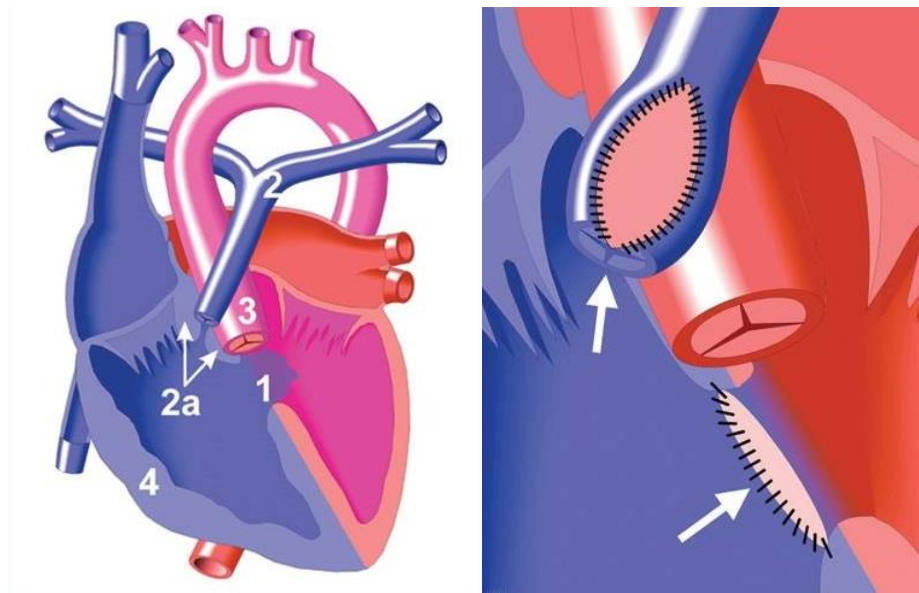


Abbildung 1: (A) Fallot-Tetralogie mit Ventrikelseptumdefekt (VSD) 1: Ventrikelseptumdefekt (VSD), 2: Pulmonalarterie, 2a: Infundibulumstenose, 3: Überreitende, vergrößerte Aorta, 4: Rechtsventrikuläre Hypertrophie. Aufgrund der Obstruktion durch die Infundibulumstenose besteht ein Rechts-Links-Shunt über den VSD (B) Korrektur der Fallot-Tetralogie: Operative Korrektur mit Verschluss des VSD mittels Dacron-Patch, Resektion der Infundibulumstenose und Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mittels Patcherweiterungsplastik.

(Modifiziert nach: Scientific Software Solutions „PedHeart Slides International“)

Die Pulmonalatresie (PA) ist mit 1% aller angeborenen Herzfehler der zweithäufigste zyanotische Herzfehler (5, 9). Sie kann in Assoziation mit einem Ventrikelseptumdefekt, aber auch ohne Ventrikelseptumdefekt vorliegen. Im Gegensatz zur Fallot-Tetralogie ist bei der Pulmonalatresie die Pulmonalklappe oft höchstgradig stenosierte oder sogar verkümmert (atretisch), so dass eine biventrikuläre Korrektur nicht immer möglich ist. Bei Patienten mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt kann eine biventrikuläre Korrektur mittels Resektion der atretischen Pulmonalklappe und Implantation eines Conduits zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterienstamm sowie Patch-Verschluss des Ventrikelseptumdefekts erfolgen. Bei Patienten mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum ist dies meist jedoch nicht möglich, so dass hier ein Palliativeingriff mittels Fontan-Operation erforderlich wird (siehe Kapitel 4.1.3).

4.1.2. Transposition der großen Gefäße

Die Transposition der großen Gefäße (TGA) tritt mit einer Prävalenz von 2,2% aller angeborenen Herzfehler in Deutschland auf (5). Durch die Fehlanlage der Gefäße, bei der die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel und die Aorta aus dem rechten Ventrikel entstammen, wird der rechte Ventrikel zum Systemventrikel. Die TGA kann sich als unkorrigiert (d-TGA) oder als kongenital korrigiert (ccTGA) manifestieren.

Bei der d-Transposition der großen Gefäße liegt ein ventrikuloarteriell diskordantes und atrioventrikulär konkordantes Herzvitium vor, was bedeutet, dass die Aorta aus dem rechten Ventrikel entspringt und der rechte Ventrikel an den rechten Vorhof angeschlossen ist, der venöses Blut in den rechten Ventrikel und die Aorta leitet. Die Anreicherung des Bluts mit Sauerstoff erfolgt daher vornehmlich über einen offenen Ductus arteriosus und/oder einen zusätzlich vorliegenden Ventrikelseptumdefekt oder Vorhofseptumdefekt. In manchen Fällen wird bei unzureichender Sauerstoffsättigung auch die Durchführung eines Rashkind-Manövers zur Vergrößerung des offenen Foramen ovale erforderlich. Da unterhalb der Aorta der Konus meist gut erhalten ist, bedingt dies eine Verlagerung der Aorta nach rechts ventral (d=dexter) (10). Zwischen Pulmonal- und Mitralklappe kann sich zusätzlich eine umschriebene fibromuskuläre Vorwölbung befinden, die eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes bedingen kann (11). Circa 50% der Patienten weisen zusätzlich einen Ventrikelseptumdefekt und ca. 25% zusätzlich eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion auf (12).

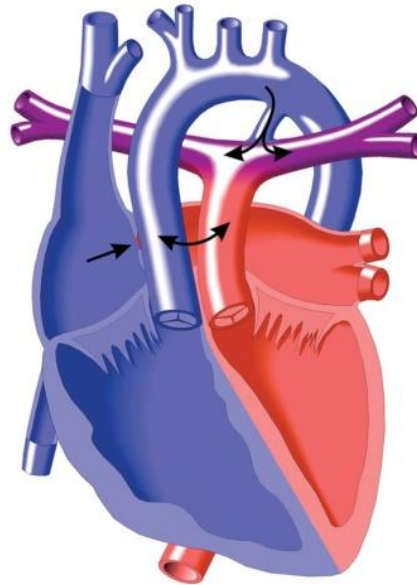


Abbildung 2: d-Transposition der großen Gefäße

Das desoxygenierte Blut gelangt über die Hohlvenen in das rechte Atrium und anschließend in den rechten Ventrikel und die Aorta. Parallel zur Aorta entspringt die A. pulmonalis aus dem linken Ventrikel und versorgt den Lungenkreislauf mit oxygeniertem Blut. Es liegt also eine Parallelschaltung von System- und Lungenkreislauf vor, wobei die einzige Verbindung der beiden Kreisläufe ein offenes Foramen ovale oder Vorhofseptumdefekt und ein offener Ductus arteriosus darstellt, über die dann auch eine (meist unzureichende) Oxygenierung des Blutes für den Systemkreislauf gewährleistet ist.

(Modifiziert nach: Scientific Software Solutions „PedHeart Slides International“)

Die erste Operationsstrategie, die versuchte, diesen Herzfehler funktionell zu korrigieren, stellte die 1959 erstmals durchgeführte Vorhof-Umkehr-Operation des Herzchirurgen Senning dar. Sie wurde 1964 vom Kanadier Mustard weiterentwickelt. Ziel dieser Operations-Methode ist es, das desoxygenierte Blut des Körperkreislaufs mithilfe eines Patches an die Mitralklappe und in den linken Ventrikel zu leiten, der an den Lungenkreislauf angeschlossen ist, so dass hierüber eine ausreichende Oxygenierung des Blutes stattfinden kann. Das oxygenierte Blut gelangt dann über die Lungenvenen in den rechten Vorhof und über die Tricuspidalklappe in den rechten Ventrikel und die Aorta. Der rechte Ventrikel erfüllt bei dieser Operations-Methode daher weiterhin die Funktion des Systemventrikels (12). Zwar werden damit beide Kreisläufe funktionell voneinander getrennt, jedoch führt die dauerhafte Druckbelastung des rechten Ventrikels, der nun den systemischen Druck des Körperkreislaufs erzeugen muss, langfristig zur rechtsventrikulären Hypertrophie und myokardialen Insuffizienz.

Vorhofumkehr-OP nach Senning und Mustard

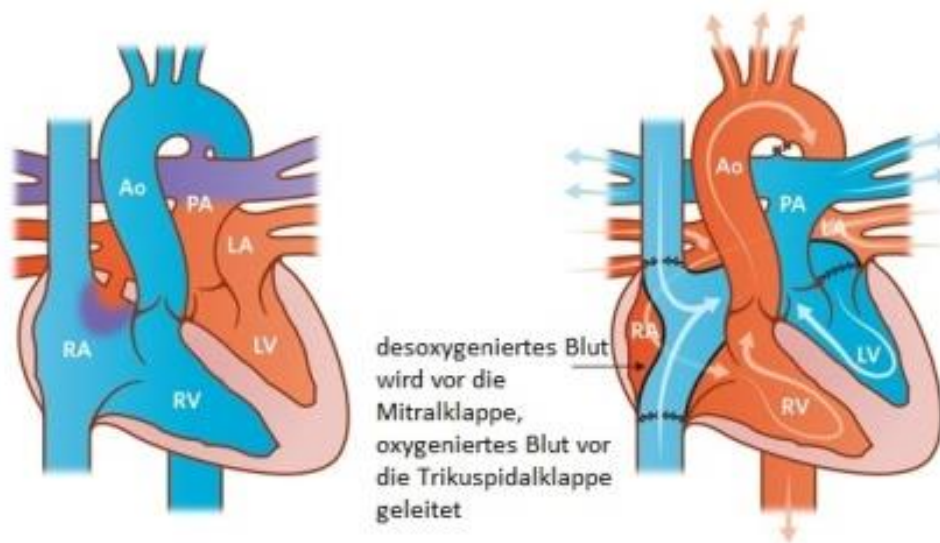


Abbildung 3: Vorhofumkehr-Operation nach Senning bzw. Mustard

Desoxygeniertes Blut wird mit Hilfe eines Vorhoftunnels vor die Mitralklappe in den linken Ventrikel und somit in den Lungenkreislauf geleitet, oxgeniertes Blut strömt durch die Pulmonalvenen in den modifizierten rechten Vorhof und durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel, um über die Aorta in den Systemkreislauf zu gelangen.

(Modifiziert nach: http://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Transposition_of_the_Great_Arteries/, Royal Childrens' Hospital, Melbourne; Zugriffsdatum 18.03.2018)

Im Jahre 1975 gelang dem brasilianischen Herzchirurgen Jatene mit der arteriellen Switch-Operation die Einführung eines Operationsverfahrens, das seit den 1990er Jahren auch in Deutschland fast ausschließlich angewendet wird. Dabei werden die fehlerhaft angelegten Arterien inklusive der Koronarien in einer Art Umtausch-Operation an den jeweils physiologisch korrekten Ventrikel angeschlossen, so dass hier der linke Ventrikel in Systemposition gelangt, was eine deutlich bessere Langzeitprognose bedingt.

Die kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße (ccTGA) ist ein mit einer Prävalenz von 1% sehr seltenes Vitium, das sich sowohl durch eine Vertauschung von Aorta und Pulmonalarterie (ventrikuloarterielle Diskordanz) als auch durch eine Inversion beider Ventrikel inklusive ihrer Atrioventrikular-Klappen (atrioventrikuläre Diskordanz) manifestiert. Durch die ventrikulo-arterielle und atrio-ventrikuläre Diskordanz liegt der morphologisch rechte Ventrikel in Systemposition vor (13). Da Lungen- und Körperkreislauf bei diesem Herzfehler in Reihe geschaltet sind, findet eine

regelrechte Oxygenierung des Blutes statt, weshalb manche Patienten häufig über Jahrzehnte klinisch inapparent sein können und erst im späteren Erwachsenenalter über eine dekompensierte Herzinsuffizienz aufgrund einer myokardialen Insuffizienz des systemischen rechten Ventrikels auffallen.

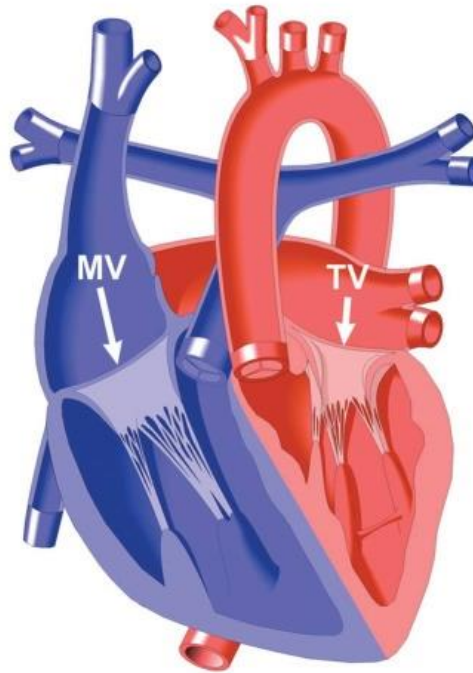


Abbildung 4: Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße

Bei der ccTGA sind die beiden Kreisläufe in Reihe geschaltet. Blut gelangt über die Hohlvenen ins rechte Atrium und über die morphologische Mitralklappe (MV) in den morphologisch linken Ventrikel und von dort über die Pulmonalklappe in den Lungenkreislauf. Oxygeniertes Blut fließt über die Pulmonalvenen in das linke Atrium und über die morphologische Trikuspidalklappe (TV) in den morphologisch rechten Ventrikel, der als Systemventrikel fungiert, und von dort in die Aorta und den Körperkreislauf.

(Modifiziert nach: Scientific Software Solutions „PedHeart Slides International“)

Die „Double Switch-Operation“ ist heute die Methode der Wahl, um die kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße zu korrigieren. Dabei werden gleichzeitig eine Vorhofumkehr-Operation nach Senning und eine arterielle Switch-Operation nach Jatene durchgeführt. Letztendlich werden damit die Aorta an den morphologisch linken Ventrikel und die Pulmonalarterie an den morphologisch rechten Ventrikel angeschlossen, so dass sich dann ein morphologisch linker und somit physiologischer Ventrikel in Systemposition befindet, der im Gegensatz zu einem morphologisch rechten Ventrikel auch geeignet ist, den Systemdruck des Körperkreislaufs über Jahrzehnte aufrechtzuerhalten.

4.1.3. Univentrikuläres Herz und Fontan-Zirkulation

Die Fontan-Zirkulation stellt eine palliative operative Maßnahme zur Kreislaufftrennung bei univentrikulärem Herzen dar und wurde erstmals von François Fontan 1970 in Bordeaux bei einem Patienten mit Tricuspidalatresie angewandt (14). Unter einem univentrikulären Herzen, das mit einer Häufigkeit von 2,8% aller angeborenen Herzfehler vorkommt, versteht man einen Herzfehler, bei dem nur eine einzige funktionsfähige Herzkammer vorliegt, die den gesamten Kreislauf aufrechterhalten muss (5). Diese einzige Herzkammer kann als reiner singulärer Ventrikel oder als funktionell singulärer Ventrikel vorliegen. Bei letzterer Pathologie liegt hier meist zusätzlich ein zweiter Ventrikel in rudimentärer bzw. hypoplastischer Form vor, der jedoch funktionsuntüchtig ist. Hierzu zählen der doppelte Einlassventrikel (z.B. double inlet left ventricle), die Tricuspidalatresie, die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, die Mitralatresie und das hypoplastische Linksherzsyndrom (15, 16).

In der Anfangszeit erfolgte bei Patienten mit Tricuspidalatresie eine direkte Anastomosierung von rechtem Vorhof und Pulmonalarterie (sog. direkte atriopulmonale Konnektion) (17). Dieses operative Verfahren wurde in den nachfolgenden Jahren mehrfach modifiziert, so dass heutzutage die Anlage einer modifizierten Fontan-Zirkulation in der Regel in zwei Operationsschritten durchgeführt wird: Hierzu wird in einem ersten Schritt im Alter von vier bis zwölf Monaten die obere Hohlvene vom rechten Vorhof abgetrennt und an die Pulmonalarterie angeschlossen (sog. Glenn-Anastomose, Hemi-Fontan-Operation) (18). Mit diesem Verfahren werden die

vorliegende Zyanose und Volumenbelastung des singulären Ventrikels partiell reduziert, was jedoch hämodynamisch nicht ausreichend ist. Daher erfolgt dann im Alter von einem bis drei Jahren die Komplettierung der Fontan-Zirkulation mit Anschluss der unteren Hohlvene an die Pulmonalarterie (sog. totale cavopulmonale Konnektion). Um die Distanz der unteren Hohlvene zur Pulmonalarterie zu überbrücken, ist die Anlage eines „Tunnels“ aus Goretex erforderlich. Dieser Tunnel kann sowohl intraatrial als auch extrakardial verlaufen. Ziel der Fontan-Zirkulation ist eine Kreislauftrennung mit Umleitung des gesamten systemvenösen Bluts aus beiden Hohlvenen direkt in die Pulmonalstrombahn, womit die vorliegende Zyanose behoben und eine Reduktion der Volumenbelastung des singulären Ventrikels erreicht wird.

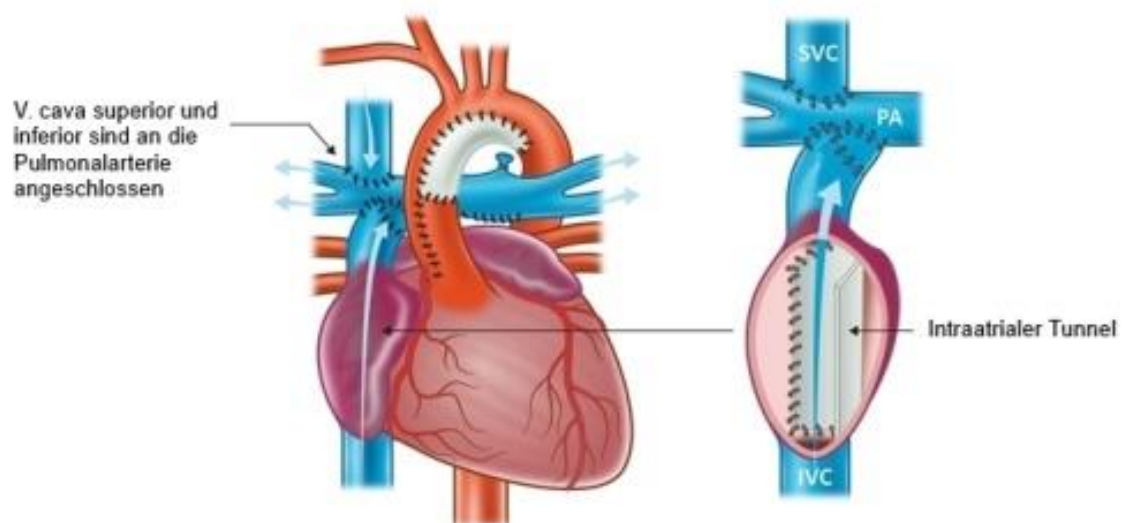


Abbildung 5: Totale cavopulmonale Konnektion mit intraatrialem Tunnel

Nach durchgeführter Glenn-Anastomose (Anschluss der oberen Hohlvene an die Pulmonalarterie) wird in einem weiteren Schritt die untere Hohlvene mittels einer Rohr-Prothese mit der A. pulmonalis verbunden, wobei die Rohrprothese innerhalb des Vorhofs verläuft.

Abkürzungen: IVC=V. cava inferior, SVC=V. cava superior, PA=Pulmonalarterie

(Modifiziert nach:

https://www.rch.org.au/cardiology/parent_info/Information_for_patients_and_parents_about_the_Fontan_Operation/, Royal Childrens' Hospital, Melbourne; Zugriffsdatum 18.03.2018)

Beim extrakardialen Tunnel verläuft die Rohrprothese außerhalb des Vorhofs und wird in End-zu-Seit-Technik an die Pulmonalarterie anastomosiert (Abbildung 6).

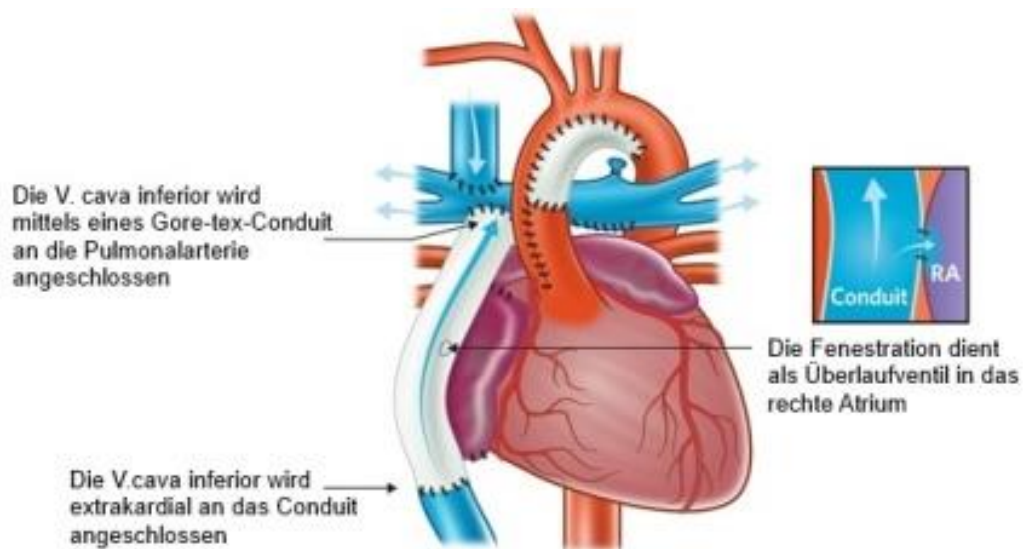


Abbildung 6: Totale cavopulmonale Konnektion mit extrakardialen Tunnel

Nach vorangegangener Glenn-Anastomose wird die untere Hohlvene mittels einer Rohrprothese extrakardial an die A. pulmonalis angeschlossen.

(Modifiziert nach:

https://www.rch.org.au/cardiology/parent_info/Information_for_patients_and_parents_about_the_Fontan_Operation/, Royal Childrens' Hospital, Melbourne; Zugriffsdatum 18.03.2018)

4.1.4. Unkorrigierte zyanotische Vitien und Vitien mit Eisenmenger-Physiologie

Unter der Eisenmenger-Reaktion versteht man einen Anstieg des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes über $\frac{2}{3}$ des systemischen Gefäßwiderstandes, was bei Patienten mit nicht-operierten Herzfehlern mit Shunt-Verbindung auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene zum bidirektionalen Shunt oder zur kompletten Shuntumkehr mit dann vorliegendem Rechts-Links-Shunt und damit zum Auftreten einer Zyanose führt (4). Nicht diagnostizierte oder nicht rechtzeitig verschlossene große Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekte oder ein großer persistierender Ductus arteriosus können initial aufgrund des vorliegenden Links-Rechts-Shunts zu einer beträchtlichen Volumenbelastung des pulmonalen Gefäßbettes führen. Durch den abnormen Fluss treten Scherkräfte auf, die zur Überdehnung der pulmonalen Gefäßwand und zur Imbalance der vaso-konstriktorischen und dilatatorischen Mediatoren des Gefäßendothels zu Gunsten der Vasokonstriktoren führen, was langfristig in einer dauerhaften Verengung der Lungengefäße mit Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und Widerstands resultiert (19). Durch den bidirektionalen Shuntfluss bzw. die Shunt-Umkehr kommt es zur Durchmischung von desoxygeniertem mit oxygeniertem Blut, was eine Hypoxie mit Absinken des Sauerstoffpartialdruckes im Körperkreislauf bedingt und mit dem Auftreten einer zentralen Zyanose, einer reaktiven Erythrozytose und ggfs. einem Hyperviskositätssyndrom einhergeht (16, 20).

Bei Patienten mit unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler in Form einer kompletten rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (z.B. Tricuspidal- oder Pulmonalatresie) oder Patienten mit vorliegender d-Transposition der großen Gefäße ist ein Überleben nur möglich, wenn zusätzliche Shuntverbindungen auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene und/oder eine zusätzliche Gefäßverbindung in Form eines persistierenden Ductus arteriosus vorliegt, um eine Vermischung und gewisse Oxygenierung des Blutes gewährleisten zu können (20).

4.2. Langzeit-Prognose und Mortalität bei komplexen angeborenen Herzfehlern

Die Prognose der angeborenen Herzfehler hängt von verschiedenen Aspekten ab, u.a. vom Schweregrad des vorliegenden angeborenen Herzfehlers (21). Tendenziell haben dabei Patienten mit einem leichtgradigen angeborenen Herzfehler eine bessere Prognose als Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler. Wichtig im Hinblick auf den Langzeitverlauf ist jedoch auch der Zeitpunkt einer korrigierenden oder palliativen operativen Intervention. Je stärker die initiale Druck- oder Volumenbelastung des Herzens, desto bedeutsamer ist die rechtzeitige Intervention, um Langzeitschäden zu minimieren (22). Doch gerade bei schweren und komplexen angeborenen Herzfehlern kann trotz Korrektur- oder Palliativoperation oft nur eine eingeschränkte Funktionalität des vorgeschädigten Herzens erreicht werden. Eine Schweregradeinteilung und Prognose der wichtigsten angeborenen Herzfehler findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Komplexität und Prognose der wichtigsten angeborenen Herzfehler

Angeborener Herzfehler	Schweregrad	Prognose
Isolierter ASD I, ASD II, Sinus-venosus-Defekt, persistierender Ductus arteriosus	leichtgradig	Rechtzeitig korrigiert gut
Isolierter restriktiver VSD		gut
Valvuläre Pulmonalstenose		Rechtzeitig korrigiert gut
AVSD	mäßiggradig	Rechtzeitig korrigiert gut
Aortenisthmusstenose		Rechtzeitig korrigiert gut
Fallot-Tetralogie		Rechtzeitig korrigiert gut, aber Residualdefekte möglich
Pulmonalatresie mit VSD	schwergradig	Rechtzeitig korrigiert gut, aber Residualdefekte möglich
UVH mit Fontan-Operation		eingeschränkt
TGA mit VHU		eingeschränkt
TGA mit ASO		gut
ccTGA		eingeschränkt
Eisenmenger-Physiologie bzw. unkorrigierter zyanotischer AHF		eingeschränkt

Abkürzungen: ASD, Atrium-Septum-Defekt; VSD, Ventrikel-Septum-Defekt; AVSD, atrioventrikulärer Septumdefekt; UVH, univentrikuläres Herz; TGA, Transposition der großen Arterien; VHU, Vorhofumkehr-Operation; ASO, arterielle Switch-Operation; ccTGA, kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien; AHF, angeborener Herzfehler.

(Modifiziert nach: (21, 23))

Ohne operative Korrektur versterben 95% der Patienten mit Fallot-Tetralogie vor ihrem 40. Lebensjahr (24). Nach erfolgter Korrektur-Operation liegt die 25-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Fallot-Tetralogie bei 94% (25). Nach 30 Jahren sind 95% der Patienten noch in NYHA-Klasse I und II, was die gute Prognose und Lebensqualität dieser Patienten bei rechtzeitiger Korrektur im Kindesalter verdeutlicht (26). Ähnlich gute Ergebnisse finden sich auch bei Patienten mit biventrikulär korrigierter Pulmonalatresie (27).

Bei Patienten mit d-TGA und Vorhofumkehr-Operation liegt die 20-Jahres-Überlebensrate bei 67-76% (12). Die Überlebensrate nach arterieller Switch-Operation liegt nach 15 Jahren bei 88-94% (7, 28). Bei Patienten mit d-TGA und Vorhofumkehr-Operation sowie Patienten mit ccTGA sind für die Prognose vor allem die Kontraktilität und Funktion des rechten Ventrikels als Systemventrikel sowie das Ausmaß der Tricuspidalklappeninsuffizienz ausschlaggebend (12). Bei Patienten mit ccTGA sind zusätzlich das Ausmaß der Begleit anomalies (wie Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt) als auch das Auftreten höhergradiger AV-Blockierungen wichtig (11). Im Erwachsenenalter liegt die Prävalenz eines kompletten AV-Blocks bei ccTGA-Patienten bei 22% und stellt ein prognostisch ungünstiges Zeichen dar (29).

Die 10-Jahres-Überlebensrate nach atriopulmonaler Konnektion liegt bei Patienten mit univentrikulärem Herzen bei etwa 87% und nach Anlage einer totalen cavopulmonalen Konnektion bei 97% (30, 31). Die Eiweißverlustenteropathie ist mit einer Prävalenz von 3,7% und einer Mortalität von 41% in 5 Jahren bzw. 80% in 10 Jahren eine gefürchtete Komplikation, da sie die schwerste Form des Fontan-Versagens darstellt und häufig therapierefraktär ist, so dass oft eine Herztransplantation als ultima ratio erforderlich wird (15, 32). Die genauen Pathomechanismen des Fontan-Versagens bzw. der Eiweißverlustenteropathie sind noch nicht vollständig erforscht. Es gibt jedoch begünstigende Faktoren wie ein erhöhter pulmonalarterieller Widerstand, ein erhöhter zentralvenöser Druck, Stenosen der Pulmonalarterien oder des Fontan-Tunnels sowie eine eingeschränkte Pumpfunktion des singulären Ventrikels mit erniedrigtem Herzzeitvolumen (32).

Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler haben in der Regel bis zum dritten Lebensjahrzehnt eine gute Lebensqualität, die Mortalität ist jedoch um den Faktor vier gegenüber Gesunden erhöht (4). Ein wichtiger

Faktor für das Langzeitüberleben dieser Patienten ist die Komplexität des zugrundeliegenden liegenden Herzfehlers und der dadurch bedingten kardialen Dysfunktion neben der chronischen Zyanose und permanenten Hypoxie selbst. Die Haupttodesursachen stellen der plötzliche Herztod, das Herzversagen und auftretende Lungenblutungen dar (33). Tendenziell haben Patienten mit Eisenmenger-Reaktion eine etwas höhere Lebenserwartung als Patienten mit unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler (34).

4.3. Prävalenz und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei komplexen angeborenen Herzfehlern

Bezüglich des Auftretens einer Herzinsuffizienz sind vor allem Patienten mit mittelgradigen und schweren Herzfehlern betroffen, wobei innerhalb dieser beiden Gruppen ein erhöhtes Risiko besonders bei Patienten mit korrigierten angeborenen Rechtsherzerkrankungen (wie der Fallot-Tetralogie oder biventrikulär korrigierten Pulmonalatriesie), Patienten mit Transposition der großen Gefäße und morphologisch rechtem Ventrikel in Systemposition sowie Patienten mit univentrikulärem Herzen gegeben ist (35). So entwickeln ca. 20% der Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie, ca. 35% der Patienten mit kongenital korrigierter Transposition der großen Gefäße, ca. 10-22% der Patienten mit d-Transposition der großen Gefäße nach Vorhofumkehr-Operation und ca. 40% der Patienten mit univentrikulärem Herzen im Langzeitverlauf eine symptomatische Herzinsuffizienz (36-38). Die Mechanismen der Herzinsuffizienz bei Patienten mit angeborenem Herzfehler weisen einige Besonderheiten auf und unterscheiden sich damit deutlich von den Mechanismen der isolierten Linksherzinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie. Bei Patienten mit korrigierten angeborenen Rechtsherzerkrankungen kann es im Langzeitverlauf zu Restdefekten in Form von Restenosierungen der Pulmonalstrombahn oder einer höhergradigen Insuffizienz der Pulmonalklappe kommen, was eine Druck- bzw. Volumenbelastung der rechten Herzkammer zur Folge hat. Diese chronische Druck- oder Volumenbelastung des rechten Ventrikels kann letztendlich über eine paradoxe Motilität des interventrikulären Septums zu einem

dyssynchronen Kontraktionsablauf in der linken Herzkammer und zu einer Beeinträchtigung der systolischen linksventrikulären Funktion führen (39). Ein rechtzeitiger interventioneller oder chirurgischer Pulmonalklappenersatz bei vorliegender höhergradiger Pulmonalklappeninsuffizienz bzw. die Beseitigung höhergradiger Stenierungen der Pulmonalstrombahn sind daher bei dieser Patientengruppe entscheidend, um der Manifestation einer Herzinsuffizienz entgegenzuwirken (40-42).

Bei Patienten mit einem rechten Ventrikel in Systemposition kann es im Langzeitverlauf auf dem Boden einer allmählich nachlassenden myokardialen Kontraktilität desselben zum Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz kommen. So kann man bei 32-48% der Patienten mit d-Transposition der großen Gefäße 15-18 Jahre nach Mustard- oder Senning-Operation eine reduzierte systolische Funktion des rechten Systemventrikels beobachten (43, 44) und bei erwachsenen Patienten mit kongenital korrigierter Transposition der großen Gefäße eine durchschnittliche Ejektionsfraktion des rechten Systemventrikels von 41% feststellen (38, 45). Es sollte bei dieser Patientengruppe daher rechtzeitig mit einer konventionellen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie gestartet werden (46).

Bei Patienten nach Fontan-Operation kann es im Langzeitverlauf aufgrund des fehlenden pulsatilen Flusses in der Pulmonalstrombahn zum Anstieg des pulmonalen Widerstands kommen, was einerseits zur Abnahme der Füllung des Systemventrikels mit Reduktion des Herzzeitvolumens und andererseits zum systemvenösen Rückstau führt (15). Das Versagen der Fontan-Zirkulation äußert sich klinisch in Form einer Rechtsherzinsuffizienz, unterscheidet sich aber pathophysiologisch und in seiner Komplexität deutlich von anderen Formen der Rechtsherzinsuffizienz. So kann sich ein Fontan-Versagen auch in Form einer schweren Eiweißverlustenteropathie oder plastischen Bronchitis äußern (32). Bei Patienten mit nicht korrigierten zyanotischen Vitien oder Eisenmenger-Reaktion stehen ebenfalls die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz im Vordergrund. Die beiden letztgenannten Patientengruppen weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen mit zerebralen Embolien oder Abszessen auf.

4.4. Biomarker zur Risikostratifikation und Prognose-Einschätzung

Natriuretische Peptide wie BNP oder NT-proBNP haben sich in der Diagnostik, Risikostratifikation und zur Therapiesteuerung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz fest etabliert und stellen heutzutage den Goldstandard dar (47). Hinsichtlich der Risikostratifikation und Prognoseeinschätzung wurden jedoch zusätzliche Biomarker wie die hochsensitiven kardialen Troponine T bzw. I sowie die kardialen Fibrosemarker Galectin-3 und sST2 in die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Linksherzinsuffizienz aufgenommen, da für diese Biomarker ein zusätzlicher prognostischer Nutzen zu den natriuretischen Peptiden nachgewiesen werden konnte (47).

Das Protein ST2 kann sowohl als membrangebundener Ligand (ST2L) als auch in löslicher Form (sST2) vorliegen, wobei sST2 die sog. Interleukin-33/ST2L-Achse blockiert und die kardioprotektiven Effekte dieser Interaktion inhibiert, was zu einer vermehrten Apoptose, myokardialen Fibrosierung und Hypertrophie führt (48-51). In klinischen Studien konnten bei Patienten mit kardial bedingter Atemnot, chronischer Linksherzinsuffizienz und dekompensierter Linksherzinsuffizienz signifikant erhöhte sST2-Konzentrationen im Blut gemessen werden (52-55). Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz scheinen vor allem serielle sST2-Messungen nach einer akuten Dekompensation bezüglich der Risikostratifikation und Prognoseeinschätzung vorteilhaft zu sein, da ein signifikanter Abfall der sST2-Spiegel in einem bestimmten Zeitintervall mit einer guten Prognose bzw. reduzierten Mortalität in dieser Patientengruppe assoziiert ist (56-59). Im Gegensatz zu den natriuretischen Peptiden werden die sST2-Konzentrationen nicht durch das Alter, Geschlecht oder die Nierenfunktion beeinflusst und weisen darüber hinaus eine geringe analytische Variabilität auf (53, 60, 61). Im Jahre 2013 wurde sST2 daher auch in die ACC/AHA-Leitlinien zur zusätzlichen Risikostratifikation bei chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz aufgenommen (62).

Die natriuretischen Peptide haben sich auch bei Patienten mit angeborenem Herzfehler sowohl in diagnostischer als auch prognostischer Hinsicht bewährt (63). Im Vergleich zu Patienten mit Linksherzinsuffizienz unterscheiden sich die Schwellenwerte jedoch deutlich bei Patienten mit angeborenem Herzfehler. Aber auch innerhalb der Patientengruppe mit angeborenem Herzfehler sollten unterschiedliche Schwellenwerte

je nach Art des zugrundeliegenden Herzfehlers bei der Interpretation der Markerkonzentrationen beachtet werden (64-67). Hinsichtlich sST2 existiert bislang nur eine einzige Studie, die bei Kindern mit angeborenem Herzfehler bzw. dilatativer Kardiomyopathie durchgeführt wurde und mehrere Biomarker bezüglich des diagnostischen Stellenwertes einer vorliegenden Herzinsuffizienz untersucht hat (68). Hier zeigte sich für sST2 eine deutliche Unterlegenheit gegenüber NT-proBNP, was die Diagnostik einer klinischen Herzinsuffizienz, die gemäß Ross-Score klassifiziert wurde, angeht (68). Der prognostische Stellenwert von sST2 wurde in diesem Patientenkollektiv allerdings nicht untersucht.

4.5. Fragestellungen

Die vielversprechenden Daten zu sST2 in der Risikostratifikation und Prognose-Einschätzung bei Patienten mit chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz werfen daher die Frage nach dem diagnostischen und prognostischen Stellenwert von sST2 bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler auf. Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurde eine Patientenkohorte mit komplexen angeborenen Herzfehlern ausgewählt, die für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädestiniert sind. In der vorliegenden Arbeit sollte in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv daher der diagnostische und prognostische Stellenwert von sST2 untersucht und mit dem etablierten Biomarker NT-proBNP verglichen werden.

1. Bezüglich des diagnostischen Stellenwertes sollte insbesondere die Frage geklärt werden, ob sST2 eine vorliegende klinische Herzinsuffizienz bzw. eingeschränkte systolische Ventrikelfunktion besser als NT-proBNP erfassen kann. Zudem sollten die Markerkonzentrationen bei den unterschiedlichen Herzfehlern und gemäß dem Schweregrad der vorliegenden Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klasse evaluiert werden.
2. Bezüglich des prognostischen Stellenwertes sollten die Konzentrationen beider Biomarker mit aufgetretenen schwerwiegenden klinischen Ereignissen wie einer kardialen Dekompensation bzw. eines Fontan-Versagens aber auch Todesfällen assoziiert werden. Weiterhin sollte überprüft werden, welche Parameter am besten eine kardiale Dekompensation bzw. ein Fontan-Versagen und welche Parameter am besten die Mortalität in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv vorhersagen können. In diesem Zusammenhang sollte ebenfalls ein möglicher zusätzlicher prognostischer Nutzen von sST2 zu dem konventionellen Marker NT-proBNP überprüft werden.

5. Material und Methodik

5.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde in Form einer prospektiven und monozentrischen Studie in der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte konsekutiv im Zeitraum von Dezember 2008 bis November 2016 im Rahmen der routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen der Patienten in der kinder-kardiologischen bzw. EMAH-Spezialambulanz des Universitätsklinikums. Die Studie ist bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes registriert und genehmigt (Ethik-Votum Nr. 73/09). Sie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und der „Good Clinical Practice (GCP)“ durchgeführt. Vor dem Einschluss in die Studie gaben alle Patienten oder deren gesetzliche Vertreter nach eingehender Aufklärung über den Sinn und Zweck der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis.

In die Studie wurden Patienten mit überwiegend mittelgradigen und schweren Herzfehlern gemäß der ACC/AHA-Klassifikation eingeschlossen, die zudem ein erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Herzinsuffizienz hatten (wie Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie, Pulmonalatresie, Transposition der großen Gefäße mit systemischem rechten Ventrikel, Eisenmengerphysiologie oder univentrikulärem Herzen mit und ohne Fontan-Operation) und ein Alter ≥ 11 Jahre aufwiesen (21, 35). Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit leichten bis mäßiggradigen Herzfehlern (wie Patienten mit Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, atrioventrikulärer Septumdefekt, Aortenisthmusstenose, Pulmonalstenose, Ebstein-Anomalie), schwangere Patientinnen oder Patientinnen in der Stillzeit, Patienten mit schwerer oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und nicht einwilligungsfähige Patienten.

Insgesamt konnten gemäß den oben genannten Kriterien 169 Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler in unsere Untersuchung eingeschlossen werden, von denen 85 männlich und 84 weiblich waren. Das durchschnittliche Alter lag bei $28,3 \pm 12,0$ Jahren

(Spannbreite 11-73 Jahre). Dabei wiesen 61/169 Patienten (36,1%) einen korrigierten rechtsseitigen Herzfehler (52 Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie und 9 Patienten mit biventrikulär korrigierter Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt), 37/169 Patienten (21,9%) eine Transposition der großen Gefäße mit einem rechten Ventrikel in Systemposition (27 Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr-Operation und 10 Patienten mit ccTGA), 50/169 Patienten (29,6%) ein univentrikuläres Herz mit erfolgter kompletter Fontan-Operation und 21/169 Patienten (12,4%) eine Eisenmenger-Physiologie bzw. unkorrigierten zyanotischen Herzfehler (12 Patienten mit Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt oder atrioventrikulärem Septumdefekt und Eisenmenger-Reaktion sowie 9 Patienten mit unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler) auf. Somit wiesen 110/169 (54,7 %) Patienten einen morphologisch linken Ventrikel und 59/169 (29,4 %) Patienten einen morphologisch rechten Ventrikel in Systemposition auf.

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung wurde bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, eine Messung der Blutdruckwerte und transkutanen Sauerstoffsättigung und die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs vorgenommen sowie eine standardisierte transthorakale zweidimensionale Echokardiographie durchgeführt. Anamnestisch wurden die Patienten vor allem nach zwischenzeitlich aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen wie Arrhythmien oder kardialen Dekompensationen mit kurzfristiger Gewichtszunahme von mehreren Kilogramm sowie der körperlichen Belastbarkeit zur Festlegung der NYHA-Klasse befragt. Bei der körperlichen Untersuchung wurde vor allem auf klinische Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz bzw. vorliegenden kardialen Dekompensation wie pulmonalvenöse Stauungszeichen über der Lunge bzw. Pleuraergüsse oder systemvenöse Stauungszeichen in Form von peripheren Ödemen, Hepatomegalie oder Aszites geachtet. Das Vorliegen von Pleuraergüssen oder Aszites wurde zusätzlich ultrasonographisch überprüft. Danach erfolgte dann bei allen Patienten die venöse Blutentnahme zur Bestimmung routinemäßiger Laborwerte inklusive NT-proBNP und Asservierung von Serum zur späteren Messung der sST2-Konzentrationen.

5.2. Daten-Auswertung und Follow-up (Nachbeobachtung)

Die klinischen Daten wurden mit Hilfe der Krankenakten der Patienten erhoben, die echokardiographischen Daten wurden zu einem späteren Zeitpunkt durch eigene Auswertung ermittelt. Die Bestimmung der routinemäßig erhobenen Laborwerte inklusive der Messung der NT-proBNP-Konzentrationen erfolgte am gleichen Tag der ambulanten Vorstellung im Zentrallabor des Universitätsklinikums. Die zusätzliche Probe zur Bestimmung der sST2-Konzentrationen wurde umgehend am selben Tag der Blutentnahme zentrifugiert, das gewonnene Serum bei -80°C eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt analysiert. Alle Personen, die laborchemische Analysen durchgeführt haben, waren bezüglich der klinischen und echokardiographischen Daten der Patienten verblindet.

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich für tödliche und nicht-tödliche Ereignisse bis einschließlich Dezember 2017, um bei jedem Patienten einen Mindest-Beobachtungszeitraum von 1 Jahr nach dem Ende der Rekrutierungsperiode gewährleisten zu können. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $35,6 \pm 24,9$ Monate bei einem Median von 31 Monaten.

5.3. Echokardiographische Diagnostik

Die Ultraschallaufnahmen des Herzens wurden mit einem 2,5 – 3,5 MHz Phase-Array-Schallkopf eines Vivid 9 Ultraschall-Gerätes der Firma General Electrics (GE Medical Systems, Horten, Norwegen) durchgeführt. Alle echokardiographischen Aufnahme-sequenzen (Loops) wurden direkt auf einem EchoPac Server gespeichert und anschließend mit einer speziellen Computersoftware (EchoPac Version 6.0.1, GE Medical Systems) standardisiert ausgewertet.

Bei jeder ambulanten Vorstellung wurden zwei-dimensionale Aufnahmen beider Herzkammern im apikalen 4-Kammerblick als Sequenz (Loop) gemacht und digital gespeichert, um zu einem späteren Zeitpunkt eine exakte Bestimmung der end-

diastolischen und endsystolischen Volumina sowie Ejektionsfraktion des Systemventrikels gewährleisten zu können. Jede Aufnahme-Sequenz beinhaltete mindestens 3 vollständige Herzzyklen. Die Bestimmung der ventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion erfolgte planimetrisch über die modifizierte Simpson-Formel, die für asymmetrische Ventrikelgeometrien geeigneter ist (69).

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der systemventrikulären Funktion stellt das Geschwindigkeitszeitintegral über der Aortenklappe, das sogenannte Velocity Time Integral (VTI) dar, das anhand des oberhalb der Aortenklappe aufgezeichneten PW-Doppler-Flussprofils bestimmt wurde. Das Velocity Time Integral entspricht annäherungsweise dem Schlagvolumen des Systemventrikels, da das Produkt aus VTI und der systolischen Aortenklappenöffnungsfläche den Volumenfluss während eines Herzzyklus, also das Schlagvolumen, erfasst (70). Obwohl die aortalen VTI-Werte von der Vor- und Nachlast abhängig sind, zeigte sich in Linksherzinsuffizienz-Studien eine gute Korrelation von VTI und natriuretischen Peptiden (71).

Zuletzt wurde bei allen Patienten der Diameter der Vena cava inferior bei Inspiration und Expiration gemessen, um eine vorliegende Stauung der unteren Hohlvene und der Lebervenen beurteilen zu können. Zudem wurde bei allen Patienten sonographisch das Vorliegen von Aszites perihepatisch, perisplenisch und im Unterbauch als auch von Pleuraergüssen überprüft.

5.4. Biomarker-Bestimmungen

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung wurde bei allen Patienten nach der Durchführung der transthorakalen Echokardiographie venöses Blut aus der Kubitalvene zur routinemäßigen Bestimmung von Laborwerten wie Elektrolyten, Nierenretentions- und Leberwerten, kleinem Blutbild, ggfs. Gerinnungsparametern als auch dem natriuretischen Peptid NT-proBNP entnommen. Zusätzlich wurden bei allen Patienten 5-10 ml Vollblut in eine Serum-Monovette entnommen und umgehend nach der Entnahme für zehn Minuten bei 3.000U/min zentrifugiert. Das daraus gewonnene Serum wurde danach in Plastikröhrchen umgefüllt, die bei -80°C tiefgefroren und gelagert wurden. Hieraus wurden dann zu einem späteren Zeitpunkt die sST2-Konzentrationen ermittelt. Zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentrationen wurde der Immuno-Assay Cobas proBNP II[®] der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) verwendet. Die sST2-Konzentrationen wurden mit dem Presage[®] ST2-Assay der Firma Critical Diagnostics (San Diego, Kalifornien, USA) auf dem ELISA-Analysiergerät Sunrise[™] Absorbance Microplate Reader (Tecan Trading AG, Mannedorf, Schweiz) bestimmt.

5.5. Natriuretische Peptide

5.5.1. Pathophysiologie

Im Jahre 1981 gelang es dem Argentinier Adolfo J. de Bold und seinem Team erstmals zu beweisen, dass das Herz eine Funktion als endokrines Organ erfüllt. Zunächst wurde das atriale natriuretische Peptid (atrial natriuretic peptide; ANP) isoliert, 1988 folgte dann die Isolation von BNP (brain natriuretic peptide). Beide Hormone weisen eine homologe Struktur auf und binden an den natriuretischen Peptid Rezeptor Typ A. Als Effekte der Hormonausschüttung lassen sich Diurese, Vasodilatation, Hemmung der Renin- und Aldosteronproduktion sowie Hemmung von Myozytenwachstum in Herz und Gefäßen beschreiben (72). Sekretionsreiz für beide Peptide ist eine Erhöhung der

myokardialen Wandspannung. Wichtige Unterscheidungskriterien sind, dass ANP vor allem von den Vorhöfen, BNP von Vorhöfen und Ventrikeln freigesetzt wird, dass die basale Sekretion von ANP höher als die basale BNP-Sekretion ist und dass der Anstieg der BNP-Konzentrationen bei akuter Herzinsuffizienz in Relation zu ANP deutlich höher ausfällt (72).

Wie bereits beschrieben ist der Sekretionsreiz für BNP die erhöhte myokardiale Wandspannung, die sowohl druck-als auch volumenbedingt sein kann. Da BNP nur in geringem Maße lokal gespeichert wird, erfolgt auf Steigerung der Wandspannung eine zügige Transkription des verantwortlichen Gens, welches auf Chromosom 1 lokalisiert ist. Bei der Transkription entsteht zuerst proBNP, ein aus 108 Aminosäuren aufgebautes Prohormon. Durch das Enzym Furin wird proBNP in NT-proBNP und BNP gespalten.

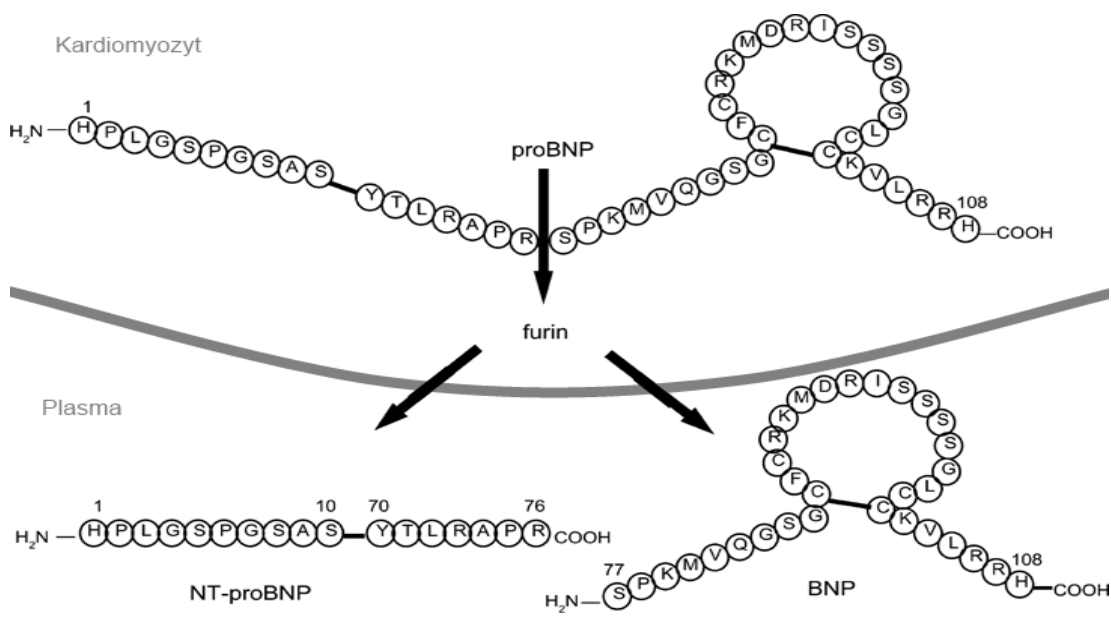


Abbildung 7: BNP und NT-proBNP Freisetzung durch enzymatische Spaltung von proBNP.

Durch eine erhöhte Wandspannung des Ventrikels kommt es in den Kardiomyozyten zur enzymatischen Spaltung von proBNP durch Furin mit Freisetzung des aktiven Metaboliten BNP und des inaktiven N-terminalen Endes NT-proBNP in die Blutbahn. Dabei weist NT-proBNP eine längere Plasmahalbwertszeit (HWZ 1,5-2h) und höhere Stabilität (HWZ 20min) als BNP auf.

(Modifiziert nach: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2003.12.015/full>; Zugriffsdatum 5.04.2018 (72))

BNP ist dabei das wirksame Hormon, welches an den NP-Rezeptor Typ A und Typ C bindet. Für NT-proBNP konnte bis jetzt noch keine Wirkung nachgewiesen werden (72). Die Inaktivierung von BNP erfolgt einerseits durch Bindung an den NP-Rezeptor, andererseits durch die Spaltung mittels Endopeptidasen. Im Gegensatz zu BNP weist NT-proBNP eine längere Halbwertszeit und stabilere Konzentrationen im Blut auf, was durch die geringere Substratspezifität von NT-proBNP für Endopeptidasen erklärbar sein könnte (73, 74). Außerdem findet die Clearance von NT-proBNP in 55-65% über die Nieren, in 20-25% über die Leber, in 10-15% über die Skelettmuskulatur und in 5-10% über Hals und Kopf statt (75). Die biologische Halbwertszeit von BNP beträgt zwischen 13 und 20 Minuten, die Halbwertszeit von NT-proBNP 120 Minuten (74). Durch die unterschiedliche Sekretionsgeschwindigkeit und die unterschiedlichen Halbwertszeiten ergeben sich bei der Messung beider kardialer Marker oft Werte, die nicht direkt miteinander vergleichbar sind und deshalb unabhängig voneinander interpretiert werden sollten.

5.5.2. Natriuretische Peptide bei Linksherzinsuffizienz

Die natriuretischen Peptide BNP oder NT-proBNP stellen heutzutage den Goldstandard zur Diagnostik, Verlaufskontrolle, Therapiesteuerung und Risikoeinschätzung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz dar (72, 76, 77). Die Referenzwerte von NT-proBNP und BNP sind jedoch alters- und geschlechtsabhängig mit höheren Werten beim weiblichen Geschlecht, bei Neugeborenen und Menschen in höherem Lebensalter (78, 79). Hingegen weisen adipöse Patienten niedrigere BNP und NT-proBNP-Werte auf, was auf einen Defekt der Sekretion oder der Clearance im Fettgewebe zurückzuführen ist (80). Zur Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz kann man bei ambulanten Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion als einheitlichen Schwellenwert für NT-proBNP 125 pg/ml ansehen, der entsprechende Schwellenwert liegt für BNP bei 35 pg/ml (76, 81-83). Bei Patienten mit akuten oder sich verschlechternden Luftnot-Symptomen wurde ein Schwellenwert von 300 pg/ml für NT-proBNP und von 100 pg/ml für BNP festgelegt (76, 83-85). Bei dieser Subgruppe von Patienten ging ein NT-proBNP-Wert >986 pg/ml mit einer erhöhten Einjahresmortalität einher (86). Sind bei dieser Patientengruppe die natriuretischen

Peptide nicht erhöht, kann eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bzw. vorliegende Linksherzinsuffizienz mit hoher Sicherheit (negativ prädiktiver Wert von 98%) ausgeschlossen werden (87).

Bei Patienten mit vorliegender Linksherzinsuffizienz korrelieren die natriuretischen Peptide gut mit der NYHA-Klasse und der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (88-92). Zur Diagnostik einer dekompensierten Linksherzinsuffizienz wurde für NT-proBNP ein Schwellenwert von 900 pg/ml und für BNP ein Schwellenwert von 400 pg/ml ermittelt (76). Die Abhängigkeit der B-natriuretischen Peptide von der Nierenfunktion bedingt, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und einer GFR < 60 ml/min der Schwellenwert von NT-proBNP zur Diagnostik einer akuten Linksherzinsuffizienz auf 1200 pg/ml angehoben ist und der Schwellenwert für BNP bei 200-225 pg/ml liegt (88, 93, 94). Bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz stellt eine Erhöhung der natriuretischen Peptide über 50% des individuellen Ausgangswertes, d.h. ein 2-facher Anstieg des Basiswertes eine Indikation zur Intensivierung der therapeutischen Maßnahmen dar (76, 95). Eine Erhöhung von 25-50% des Ausgangswertes sollte klinisch beobachtet werden und kann unter Umständen durch eine Veränderung anderer biologischer Faktoren (Gewichtszunahme, neu aufgetretene Niereninsuffizienz) oder im Rahmen der analytischen Variabilität bedingt sein (60, 76, 95, 96). Es konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass Patienten, deren Therapie mittels Bestimmung der NT-proBNP- und BNP-Konzentrationen optimiert wurde, einen deutlich günstigeren klinischen Verlauf aufwiesen (76). So kann bei einem BNP-Zielwert < 100 pg/ml die kombinierte Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate halbiert und die Einjahresmortalität bei einem NT-proBNP-Zielwert < 150 pg/ml von 18,9 % auf 9,1 % gesenkt werden (97, 98).

5.5.3. Natriuretische Peptide bei angeborenen Herzfehlern

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnte ebenfalls eine Erhöhung der B-natriuretischen Peptide beobachtet werden (99). Hier zeigte sich, dass die natriuretischen Peptide je nach vorliegendem Herzfehler, Vorliegen eines systemischen linken oder rechten Ventrikels bzw. vorliegender Druck- oder Volumenbelastung unterschiedlich erhöht sind (100). Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern fanden sich die höchsten B-natriuretischen Peptid-Werte bei denjenigen mit eingeschränkter systolischer Funktion des Systemventrikels oder vorliegender Volumenbelastung des linken Ventrikels (100, 101). Zudem ist zu beachten, dass die Freisetzung der B-natriuretischen Peptide bei linken Ventrikeln im Vergleich zu rechten Ventrikeln stärker ist, so dass man bei der Interpretation von BNP- bzw. NT-proBNP-Werten bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern und rechtem Systemventrikel andere Schwellenwerte zugrunde legen muss (66). Bei Fontan-Patienten sind die Konzentrationen der B-natriuretischen Peptide von der durchgeführten Palliationsmethode abhängig mit höheren Werten bei Patienten mit klassischer Fontan-Operation (d.h. atriopulmonaler Konnektion) und normalen Werten bei asymptomatischen Fontan-Patienten mit totaler cavopulmonaler Konnektion (65, 102, 103).

Bei erwachsenen Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie konnten NT-proBNP-Spiegel zwischen 85 und 231 pg/ml nachgewiesen werden, wobei die meisten Patienten asymptomatisch waren (104-113). Patienten mit NYHA-Klasse II wiesen höhere Spiegel als Patienten mit NYHA-Klasse I auf (110, 114). In einigen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen den B-natriuretischen Peptid-Konzentrationen und dem Schweregrad der Pulmonalklappeninsuffizienz bzw. dem enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels aufgezeigt werden (105, 108, 110, 112-117). Hingegen fanden sich eher widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation der natriuretischen Peptide und einer vorliegenden rechtsventrikulären Dysfunktion. In einer Studie von Khositseth et al. wurde ein NT-proBNP-Wert über 115 pg/ml als Hinweis für eine vorliegende rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion ermittelt (117).

Bei erwachsenen Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition können ebenfalls erhöhte NT-proBNP-Werte zwischen 200 und 654 pg/ml gemessen werden, selbst wenn

keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz vorliegen (118-129). Auch bei diesen Patienten fand sich eine Assoziation zwischen der Höhe der Markerkonzentrationen und der vorliegenden NYHA-Klasse (122, 126, 130). Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen den Markerkonzentrationen und der rechtsventrikulären Funktion (118, 119, 122, 126, 127) und eine positive Korrelation zum enddiastolischen rechtsventrikulären Volumen sowie dem Schweregrad der Tricuspidal-klappeninsuffizienz, die Ausdruck der rechtsventrikulären Dilatation bei diesen Patienten ist (118, 119, 126, 128, 130). Weiterhin fanden sich unterschiedliche Markerkonzentrationen je nach durchgeführter Operations-Methode: Patienten nach Mustard-Operation weisen höhere NT-proBNP-Werte als Patienten nach Senning-Operation auf (234 pg/ml versus 148 pg/ml) (131). Ein NT-proBNP-Spiegel >1000 pg/ml scheint in dieser Patientengruppe ein erhöhtes Mortalitätsrisiko anzuzeigen (132).

Patienten nach Fontan-Palliation weisen ebenfalls erhöhte B-natriuretische Peptide auf, wobei die meisten Studien hierzu bei Kindern durchgeführt wurden und im Erwachsenenalter kaum Daten existieren. Generell finden sich bei Kindern nach Fontan-Komplettierung niedrigere BNP-Werte als nach der Hemi-Fontan-Operation (133, 134). Zudem weisen Patienten mit klassischer Fontan-Operation (d.h. atriopulmonaler Konnektion) höhere BNP-Werte als Patienten mit auf (65, 102, 103). Der Median der BNP-Konzentrationen lag bei Patienten mit klassischer Fontan-Operation bei 131,8 ng/l und bei Patienten mit totaler cavopulmonaler Konnektion bei 12,8 ng/l (65). Die erhöhten BNP-Werte bei Patienten mit klassischer Fontan-Operation sind möglicherweise durch die teils massive Dilatation des rechten Vorhofes bedingt und spiegeln bei dieser Patientensubgruppe daher nicht notwendigerweise die systolische Funktion des singulären Ventrikels wider (103, 135). Asymptomatische Patienten mit totaler cavopulmonaler Konnektion weisen meist keine erhöhten BNP-Werte auf, was für eine gute Funktion des Fontan-Kreislaufs spricht (103, 133, 134, 136-138). Hingegen finden sich bei symptomatischen Patienten mit einer NYHA-Klasse > II signifikant erhöhte BNP-Spiegel im Vergleich zu asymptomatischen Patienten (103, 139-141), so dass die natriuretischen Peptide auch in dieser Subgruppe von Patienten zur frühen Detektion einer ventrikulären Dysfunktion herangezogen werden können. Bezüglich der prognostischen Vorhersagekraft der natriuretischen Peptide bei Fontan-Patienten existieren in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. In einer älteren Studie aus dem Jahr 2008 zeigte sich, dass deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte bei Patienten mit Fontan-Palliation mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (142).

In einer neueren Studie konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen den BNP-Spiegeln und der Mortalität gefunden werden (143).

Bei Patienten mit Eisenmenger-Physiologie oder nicht-korrigiertem zyanotischem angeborenen Herzfehler können im Vergleich zu den anderen Patientensubgruppen die höchsten Konzentrationen der B-natriuretischen Peptide gemessen werden (144). Dies kann durch die stark erniedrigte Sauerstoffsättigung, die vor allem in dieser Patientengruppe präsent ist, verstärkt werden. Aus der Literatur ist bekannt, dass eine vorliegende Hypoxie ein wichtiger Faktor für erhöhte B-natriuretische Peptid-Spiegel darstellt (145). Nichtsdestotrotz scheinen B-natriuretische Peptide einen diagnostischen und prognostischen Stellenwert in diesem Patientenkollektiv zu haben. So konnte gezeigt werden, dass ein BNP-Wert > 200 pg/ml Patienten mit einem erhöhten enddiastolischen Druck > 12 mmHg erfassen kann (146). Zudem weisen Patienten mit BNP-Werten > 100 pg/ml ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (147). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass BNP-Werte nach Einleitung einer spezifischen Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten rückläufig sind, während bei Patienten ohne Therapie konstante oder gar steigende BNP-Werte gemessen werden können (147).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die B-natriuretischen Peptide bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern trotz der Heterogenität der zugrundeliegenden Malformationen und der unterschiedlichen hämodynamischen Verhältnisse einen hohen diagnostischen und prognostischen Stellenwert besitzen. So konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei erwachsenen Patienten mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern bei einem NT-proBNP Wert > 630 pg/ml deutlich erhöht ist und die Mortalität mit steigenden NT-proBNP-Werten ebenfalls zunimmt (67). Unter Hinzunahme der Biomarker hochsensitives Troponin T und Growth-differentiation-factor-15 kann die Risikostratifikation bezüglich des Auftretens einer Herzinsuffizienz und der Mortalität in diesem Patientenkollektiv weiter verbessert werden, um Hochrisiko-Patienten rechtzeitig identifizieren und behandeln zu können (63).

5.6. Lösliches ST2 (sST2)

5.6.1. Pathophysiologie

ST2 ist ein Rezeptor der Interleukin-1-Rezeptorfamilie und liegt in zwei Isoformen vor: zum einen als transmembranös gebundener Ligand (ST2L) und zum anderen in löslicher Form im Blut (soluble ST2; sST2). ST2L ist der Rezeptor für Interleukin-33, ein Interleukin-1-ähnliches Zytokin, das von allen Zellen bei jeglicher Form von „Stress“ freigesetzt werden kann. ST2 wurde 1989 von Shoji Tominaga entdeckt (148).

Das ST2L/Interleukin-33-System spielt in zahlreichen pathophysiologischen Prozessen eine wichtige Rolle. So ist es bei Entzündungsreaktionen im Hinblick auf die Regulation von Mastzellen und CD4 Helferzellen involviert (48). Die Rolle der Interleukin-33/ST2-Achse bezüglich der Tumorentstehung ist noch nicht vollständig geklärt. Festgestellt wurde jedoch, dass sich in Gewebeproben von Colon-Karzinomen die sST2-Konzentration umgekehrt proportional zum TNM-Stadium verhält (149). Im Tumorgewebe von Mamma-Karzinomen fanden sich erhöhte sST2-Werte, in den entsprechenden Metastasen wurden sogar noch höhere Konzentrationen von ST2 gemessen (150). Eine Überexpression der ErbB2-Rezeptor-Tyrosinkinase ist mit einer schlechten Prognose und einer starken Tumorpheriferation assoziiert. Es zeigte sich, dass eine Blockierung der ST2 mRNA (sowohl für sST2 als auch ST2L) eine Reduzierung der ErbB2-Tyrosinkinase-Aktivität zufolge hatte. Das führt zu der Annahme, dass sST2 zur Tumorpheriferation und Metastasierung beiträgt (150).

Im Jahr 2002 gelang der Arbeitsgruppe um Weinberg et al. (52) der Nachweis, dass dieses Protein auch von Herzmuskelzellen bei erhöhtem myokardialen „Stress“ (z.B. erhöhter myokardialer Wandspannung) exprimiert bzw. sezerniert wird. Kardialer Stress bewirkt eine Sekretion von Interleukin-33, welches durch die Bindung an ST2L zu einer Dimerisierung mit dem Interleukin-1 accessory protein (IL1RAcP) führt, was letztendlich in einer Reduktion der Myokardfibrose, Myokardhypertrophie und Apoptose resultiert und somit einen kardioprotektiven Effekt hat (48-51). So konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden, dass eine Substitution von Interleukin-33 bei Mäusen mit Herzinsuffizienz eine Reduktion der myokardialen Fibrose und Hypertrophie bewirkt und zu einer Prognoseverbesserung führt, was jedoch nicht bei Mäusen mit ST2-Defizit der Fall war (51). Durch das Binden von löslichem ST2 (sST2)

an Interleukin-33 wird jedoch das kardioprotektive ST2L/Interleukin-33-System inhibiert, da es Interleukin-33 als Bindungspartner für ST2L entzieht und somit die kardioprotektive Wirkung abschwächt bzw. komplett unterbindet (49).

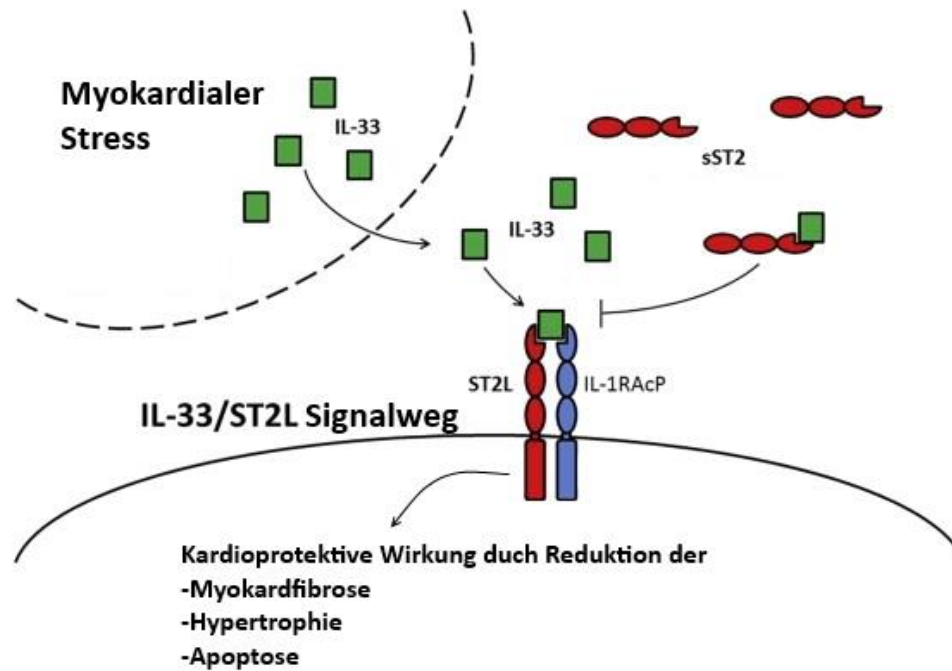


Abbildung 8: Das ST2L/Interleukin-33-System

ST2L wird bei kardialen Stress von Kardiomyozyten vermehrt exprimiert und sST2 vermehrt sezerniert. Durch die Bindung von Interleukin-33 (IL-33) wirkt ST2L kardioprotektiv, wobei dieser Vorgang durch die Bindung von IL-33 an sST2 teilweise aufgehoben wird.

(Modifiziert nach (53))

5.6.2. Diagnostischer Stellenwert von sST2 bei Linksherzinsuffizienz

Der Stellenwert von sST2 zur Diagnostik einer vorliegenden Linksherzinsuffizienz wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Hier zeigte sich, dass singuläre Messungen von sST2-Konzentrationen zur Erfassung einer vorliegenden Linksherzinsuffizienz im Vergleich zu den natriuretischen Peptiden unterlegen sind (52, 54, 55, 151). Zudem konnte aufgezeigt werden, dass sST2-Konzentrationen unabhängig vom Geschlecht, Body-mass-Index und einer vorliegenden Niereninsuffizienz sind (55, 151, 152). Hingegen scheinen die sST2-Werte bei gesunden Erwachsenen höher zu liegen als bei gesunden Kindern (68).

Bei Patienten mit akuter Atemnot konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Dyspnoe kardialer Genese signifikant höhere sST2-Werte aufweisen als Patienten mit Dyspnoe nicht-kardialer Genese (54, 153). Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind die sST2-Konzentrationen ebenfalls erhöht und korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (154, 155). So wurden in dieser Patientengruppe Median-Werte zwischen 20,0 und 38,0 ng/ml gemessen (56, 156-158). Es zeigt sich außerdem ein signifikanter Unterschied in den sST2-Konzentrationen bei Herzinsuffizienz ischämischer bzw. nicht ischämischer Genese (31,8 ng/ml vs. 25,4 ng/ml) (155). Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz sind ebenfalls signifikant erhöhte sST2-Konzentrationen mit Median-Werten um 63 ng/ml messbar (57, 151). Dabei liegen die sST2-Spiegel bei Patienten, die inotroper Unterstützung bedürfen, signifikant höher mit Median-Werten um 117 ng/ml im Vergleich zu 58 ng/ml ohne Inotropika (159). In diesem Patientenkollektiv fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den sST2-Konzentrationen und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem NYHA-Stadium, den BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentrationen, der CRP-Konzentration, der Kreatinin-Clearance und der eGFR (55, 57, 151). Keine Korrelation hingegen wurde zu bereits vorangegangenen Dekompensationen gefunden (55).

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die sST2-Konzentrationen nur schwach mit verschiedenen Parametern einer zusätzlich vorliegenden Rechtsherzbelastung bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz assoziiert sind. So fanden sich geringe Korrelationen von sST2 mit dem rechtsventrikulären systolischen Druck, der systolischen rechtsventrikulären Funktion und einer vorliegenden höhergradigen Trikuspidalinsuffizienz (160). Bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung und

vorliegender Linksherzinsuffizienz fanden sich signifikante Korrelationen zwischen sST2 und dem echokardiographisch bestimmten rechtsventrikulären systolischen Druck und der rechtsatrialen Fläche (161). Bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie konnte gezeigt werden, dass die sST2-Konzentrationen mit der NYHA-Klasse ansteigen (162).

5.6.3. Prognostischer Stellenwert von sST2 bei Linksherzinsuffizienz

Zahlreiche Studien konnten den prognostischen Stellenwert von sST2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und darüber hinaus den zusätzlichen Nutzen von sST2 zu den natriuretischen Peptiden bezüglich der Risikostratifikation und Prognoseeinschätzung belegen (56, 58, 59, 163). In der Patientengruppe mit akuter Atemnot zeigte sich, dass erhöhte sST2-Werte sowohl bei Patienten mit Dyspnoe kardialer als auch nicht kardialer Genese signifikant mit einer erhöhten Gesamt-Mortalität und Hospitalisierungsrate assoziiert sind (164). Zudem konnte gezeigt werden, dass sST2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion den natriuretischen Peptiden hinsichtlich der Vorhersage der Mortalität möglicherweise überlegen ist und daher auch zur Risikostratifikation in diesem Patientenkollektiv herangezogen werden kann (153).

Bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz ist eine sST2-Konzentration $>35,0$ ng/ml mit einem signifikant erhöhten Hospitalisierungsrisiko und einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, wobei eine Erhöhung der sST2-Konzentration um 10 ng/ml das Mortalitätsrisiko um etwa 20% steigert (56, 156, 158). Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und einer sST2-Konzentration >65 ng/ml weisen eine signifikant erhöhte Einjahressterblichkeit auf (159). Die prozentuale Abnahme der sST2-Konzentration innerhalb der ersten 48 Stunden nach kardialer Dekompensation erweist sich weiterhin als unabhängiger Prädiktor für die Einjahresmortalität bei diesem Patientenkollektiv, wobei überlebende Patienten eine prozentuale Abnahme der sST2-Spiegel von -45% im Vergleich zu nur -25% bei verstorbenen Patienten innerhalb eines Jahres aufwiesen (165). Eine Erhöhung der sST2-Konzentrationen um 10% steigert das Mortalitätsrisiko um 7% (165). Boisot et al. veröffentlichte 2014 eine Studie, in der die sST2-Konzentrationen bei Patienten 90 Tage nach akuter dekompensierter Herzinsuffizienz bestimmt wurden. Es zeigte sich, dass die Patientensubgruppe, deren sST2-Wert um

>15,5% gesunken war, eine Mortalität von 7% aufwiesen, während Patienten, deren sST2-Wert um weniger als 15,5% absank, eine Mortalität von 33% aufwiesen (59). Auch Monzano-Fernandez et al. und Maisel et al. konnten eine erhöhte Mortalität in der gleichen Patientengruppe finden, wenn die sST2-Werte nur geringfügig abgesunken oder sogar angestiegen waren (57, 166).

In Zusammenschau der in der Literatur verfügbaren Studien lässt sich festhalten, dass sST2 den natriuretischen Peptiden BNP oder NT-proBNP in der Diagnostik einer vorliegenden Linksherzinsuffizienz nicht überlegen ist, jedoch aufgrund seiner Komplementarität zu den natriuretischen Peptiden als zusätzlicher Biomarker bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz einbezogen werden kann (54, 158, 167). Vor allem serielle sST2-Messungen erlauben eine verbesserte Überwachung (Monitoring), eine zusätzliche und möglicherweise genauere Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung bei Patienten mit vorliegender Linksherzinsuffizienz (56-59, 163, 168). Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde sST2 als zusätzlicher Biomarker zur Risikostratifizierung in die offiziellen Herzinsuffizienz-Leitlinien der amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften ACC/AHA aufgenommen (62).

5.6.4. sST2 bei angeborenen Herzfehlern

Bezüglich des diagnostischen oder prognostischen Stellenwertes von sST2 bei Patienten mit angeborenem Herzfehler liegen in der Literatur nur spärliche Untersuchungen vor. Es existiert nur eine einzige Studie zur Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler bzw. dilatativer Kardiomyopathie, die von Hauser et al. 2016 publiziert wurde (68). Hier zeigte sich, dass sST2 im Vergleich zu NT-proBNP in der Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz in diesem Patientenkollektiv deutlich unterlegen war. Einschränkend muss angemerkt werden, dass zur Definition einer vorliegenden Herzinsuffizienz bei Kindern der Ross-Score und nicht die im Erwachsenenalter üblichen klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz herangezogen wurden. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sich die sST2-Konzentrationen bei Kindern mit univentrikulärem Herzen von Kindern mit biventrikulär korrigiertem Herzfehler nicht signifikant unterscheiden haben (68).

5.7. Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der kommerziell erhältlichen Standard-Statistik-Software SPSS Version 24 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (bei vorliegender Normalverteilung) oder Median mit 25%-75% Interquartilspanne (bei nicht vorliegender Normalverteilung) angegeben und dargestellt. Unterschiede zwischen ungepaarten Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney-U oder Kruskal-Wallis-Test und für nominale Variablen mittels Chi-square oder Fisher-exact-Test (bei kleinen Fallzahlen) ermittelt. Kreuztabellen dienten zur Bestimmung absoluter und relativer Häufigkeiten von kategorialen Variablen und zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert. Korrelationen wurden mittels Spearman-rank-Test erhoben. ROC (receiver operating characteristic)-Kurven wurden sowohl im diagnostischen Sinn zur Vorhersage einer eingeschränkten systolischen Funktion des Systemventrikels als auch im prognostischen Sinn zur Prädiktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (wie einer kardialen Dekompensation bzw. eines Fontan-Versagens und der Gesamt-Mortalität) verwendet und dementsprechende Schwellenwerte (Cut-off-Werte) ermittelt. Der direkte Vergleich der Flächen unter der Kurve (AUC, area under the curve) wurde mit der DeLong-Methode durchgeführt (169). Zur Ermittlung des zusätzlichen Nutzens (additive value) eines Biomarkers wurden logistische Regressionsanalysen durchgeführt und als kombiniertes Biomarker-Modell in die ROC-Kurven-Analysen implementiert. Zur Evaluation des eigentlichen Zusatznutzens wurde die „Net reclassification improvement (NRI)“-Analyse angewandt (170). Zur Identifikation unabhängiger prognostischer Prädiktoren wurde eine multivariate Analyse mittels COX-Regressionsanalyse durchgeführt, wobei hier alle in der univariaten Analyse signifikanten Parameter eingeschlossen wurden, sofern keine Kollinearität zwischen einzelnen Parametern vorlag. Eine Kaplan-Meier-Kurve wurde zur Darstellung der Überlebenszeiten angefertigt. Mit Hilfe des Log-rank-Tests wurden Überlebenszeiten von zwei Gruppen miteinander verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

6. Ergebnisse

6.1. Patientencharakteristik

Es wurden insgesamt 169 Patienten in die Studie eingeschlossen, von den 61/169 Patienten (36,1%) einen korrigierten rechtsseitigen Herzfehler (TOF/PA), 37/169 Patienten (21,9%) einen rechten Ventrikel in Systemposition (SRV), 50/169 Patienten (29,6%) ein univentrikuläres Herz mit erfolgter Fontan-Operation (FONT) und 21/169 Patienten (12,4%) eine Eisenmenger-Physiologie bzw. unkorrigierten zyanotischen Herzfehler (EIS) aufwiesen. Klinische Parameter der einzelnen Patienten-Subgruppen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Klinische Parameter bei den unterschiedlichen Patienten-Subgruppen

Parameter	TOF/PA (n=61)	SRV (n=37)	FONT (n=50)	EIS (n=21)	p- Wert*
Alter (Jahre)	31,1 ± 12,1	32,2 ± 11,1	19,2 ± 8,2	34,9 ± 9,2	<0,001
RR systolisch (mmHg)	121,0 ± 14,6	126,4 ± 13,5	114,6 ± 15,9	122,0 ± 14,4	0,002
RR diastolisch (mmHg)	70,6 ± 7,7	75,1 ± 8,9	65,9 ± 10,1	71,7 ± 9,4	<0,001
SaO ₂ (%)	97,7 ± 1,6	97,2 ± 1,2	93,2 ± 3,2	84,7 ± 9,6	<0,001
NYHA-Klasse	1,3 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,8	2,5 ± 0,9	<0,001
Patienten mit manifeste Herzinsuffizienz	4/61 (6,6%)	1/37 (2,7%)	7/50 (14,0%)	7/21 (33,3%)	0,005
Medikamente :					
β-Blocker	13/61 (21,3%)	11/37 (29,7%)	10/50 (20,0%)	10/50 (20,0%)	n.s.
ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	5/61 (8,2%)	14/37 (37,8%)	18/50 (36,0%)	2/21 (9,5%)	<0,001
Diuretika	12/61 (19,7 %)	3/37 (8,1%)	18/50 (36,0%)	11/21 (52,4%)	0,001
Spironolacton/ Eplerenon	7/61 (11,5%)	5/37 (13,5%)	10/50 (20,0%)	6/21 (28,6%)	n.s.
Amiodaron	0/61 (0,0%)	0/37 (0,0%)	3/50 (6,0%)	3/21 (14,3%)	n.s.

Abkürzungen: RR, Blutdruck; SaO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; TOF/PA Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie bzw. Pulmonalatresie mit VSD; SRV, Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition; FONT, Patienten nach erfolgter Fontan-Operation; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler.

* Kruskal-Wallis-Test

Es zeigte sich, dass Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler als auch Fontan-Patienten deutlich niedrigere transkutane Sauerstoff-Sättigungen aufwiesen als TOF/PA- bzw. SRV-Patienten (jeweils $p < 0,001$). Zudem wiesen EIS-Patienten eine signifikant höhere NYHA-Klasse im Vergleich zu allen anderen AHF-Subgruppen auf (jeweils $p < 0,001$ zu allen anderen AHF). Ebenso war der prozentuale Anteil von Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz in der EIS-Subgruppe am höchsten, was auf den Schweregrad und die Progression der zugrundeliegenden Herzerkrankung schließen lässt. Dies zeigte sich auch am prozentualen Anteil an eingenommenen Medikamenten, wobei die Diuretika bei EIS-Patienten hier führend sind.

6.2. Diagnostischer Stellenwert von sST2 im Vergleich zu NT-proBNP

Bei allen Patienten wurden sowohl die NT-proBNP- als auch sST2-Konzentrationen bestimmt und mit 32 herzgesunden Probanden (Kontrollen) verglichen. In der Patientengruppe lagen die medianen NT-proBNP-Werte bei 164,5 pg/ml (81,5-431,9 pg/ml) und waren im Vergleich zu den Kontrollen mit 40,1 pg/ml (24,5-85,6 pg/ml) signifikant erhöht ($p < 0,001$).

6.2.1. Biomarker-Konzentrationen und Schweregrad des angeborenen Herzfehlers

Die NT-proBNP-Konzentrationen der herzgesunden Probanden (Kontrollen) und der Patienten mit den unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern sind in Abbildung 9 dargestellt.

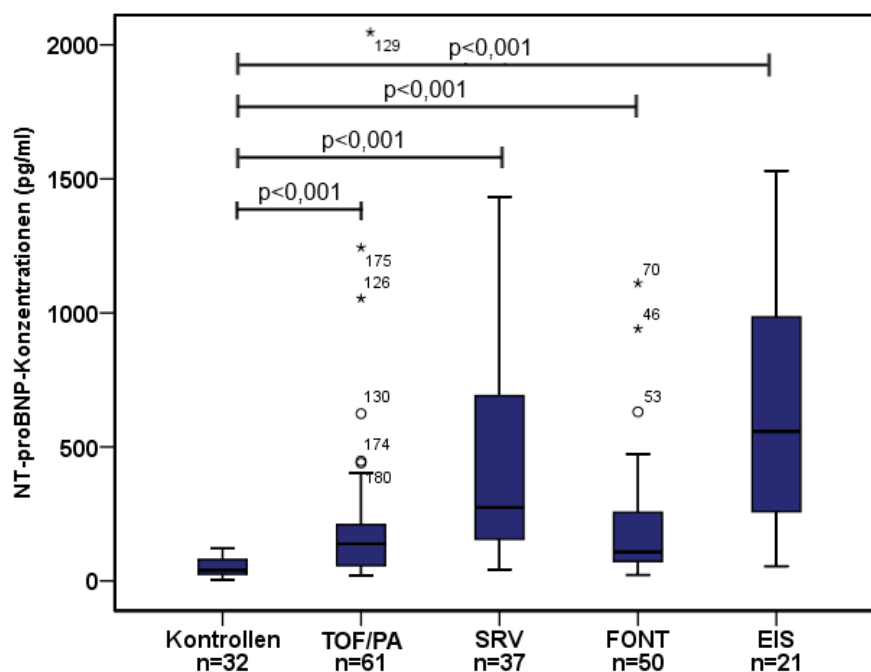


Abbildung 9: Boxplots der NT-proBNP-Konzentrationen bei herzgesunden Probanden (Kontrollen) und Patienten mit verschiedenen Herzfehlern.

Abkürzungen: TOF/PA, Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie bzw. Pulmonalatresie mit VSD; SRV, Patienten mit systemischem rechten Ventrikel; FONT, Patienten nach Fontan-Palliation; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler.

Im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe zeigten sich in allen Patienten-Subgruppen signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel. Der Median der NT-proBNP-Konzentrationen betrug in der Kontrollgruppe 40,1 pg/ml (24,5-85,6 pg/ml), bei Patienten mit TOF/PA 139,0 pg/ml (65,5-234,2 pg/ml), bei Patienten mit SRV 274,4 pg/ml (139,0-714,8 pg/ml), bei FONT-Patienten 107,7 pg/ml (72,8-258,7 pg/ml) und bei EIS-Patienten 557,4 pg/ml (246,2-1033,7 pg/ml). Generell zeigten sich die NT-proBNP-Spiegel bei TOF/PA- und FONT-Patienten nur leicht erhöht, was auf die gute hämodynamische Situation bei den TOF/PA-Patienten und die univentrikuläre Physiologie bei den FONT-Patienten hinweisen könnte, wobei sich allerdings auch viele Ausreißer in diesen beiden Subgruppen fanden. Zudem zeigte sich bei SRV- und EIS-Patienten eine breite Streuung der NT-proBNP-Werte mit großer Interquartilspanne, was ein Hinweis auf die große Variabilität der Messwerte bei den natriuretischen Peptiden sein könnte.

Die sST2-Werte bei herzgesunden Kontrollen und Patienten mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern sind in Abbildung 10 dargestellt.

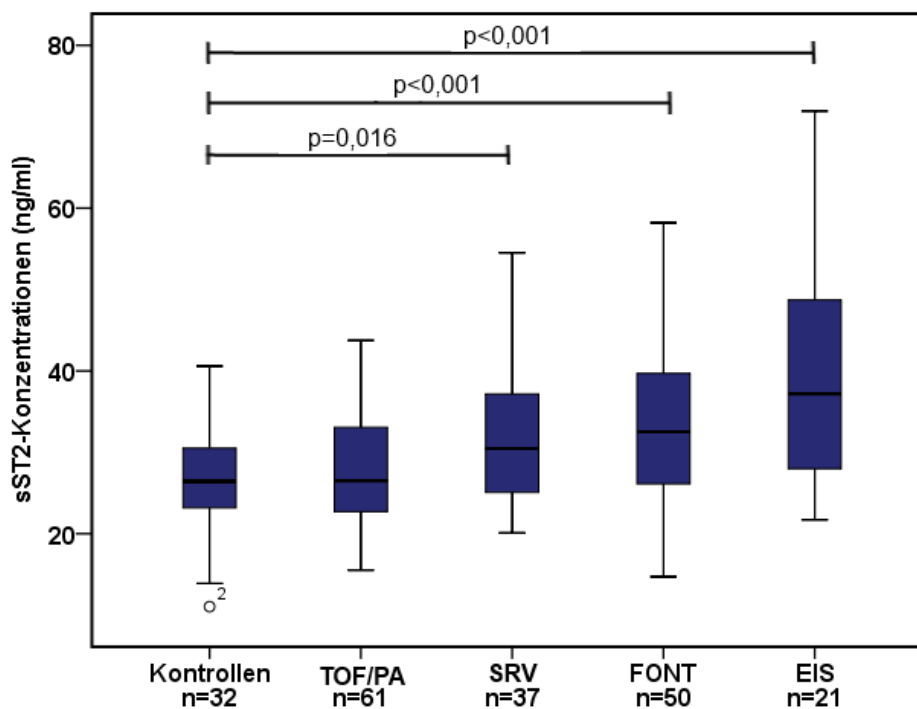


Abbildung 10: Boxplots der sST2-Konzentrationen bei herzgesunden Probanden (Kontrollen) und Patienten mit verschiedenen Herzfehlern.

Abkürzungen: TOF/PA, Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie bzw. Pulmonalatresie mit VSD; SRV, Patienten mit systemischem rechten Ventrikel; FONT, Patienten nach Fontan-Palliation; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler.

In der Patientengruppe lagen die medianen sST2-Werte bei 29,7 ng/ml (24,5-37,3 ng/ml) und waren im Vergleich zu den herzgesunden Probanden (Kontrollen) mit 26,4 ng/ml (23,0-30,5 ng/ml) signifikant erhöht ($p=0,007$). Anhand der Boxplots lassen sich im Vergleich zu den herzgesunden Kontrollen signifikant erhöhte sST2-Spiegel bei SRV-, FONT- und EIS-Patienten erkennen, wohingegen sich kein signifikanter Unterschied zur TOF/PA-Subgruppe findet. So lag der Median der sST2-Konzentrationen bei Patienten mit SRV bei 30,5 ng/ml (24,6-38,2 ng/ml), bei FONT-Patienten bei 32,5 ng/ml (26,1-39,7 ng/ml) und bei EIS-Patienten bei 37,2 ng/ml (26,7-49,1 ng/ml). Es ist also ein Anstieg der sST2-Spiegel gemäß dem Schweregrad des angeborenen Herzfehlers erkennbar.

6.2.2. Biomarker-Konzentrationen und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die Patienten wurden nicht nur gemäß dem zugrundeliegenden angeborenen Herzfehler, sondern auch bezüglich einer vorliegenden Herzinsuffizienz klassifiziert. Während der Nachbeobachtungsphase wiesen 19/169 (11,2%) Patienten klinische Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz auf, wohingegen sich 150/169 (88,8%) in einem klinisch stabilen Zustand befanden. Klinische Unterschiede zwischen AHF-Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Klinische Parameter bei AHF-Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz

Parameter	Patienten ohne Herzinsuffizienz n=150	Patienten mit Herzinsuffizienz n=19	p-Wert
Alter (Jahre)	27,8 ± 11,8	31,7 ± 15,2	n.s.
Anteil der FONT/EIS Patienten (%)	60/154 (39,0%)	11/15 (73,3%)	0,01
RR systolisch (mmHg)	121,3 ± 14,4	110,6 ± 19,2	0,045
RR diastolisch (mmHg)	70,6 ± 9,1	65,2 ± 11,4	n.s.
SaO ₂ (%)	95,1 ± 4,9	89,9 ± 8,8	0,007
NYHA-Klasse	1,4 ± 0,6	2,9 ± 0,5	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	1,0 (0,5-1,3)	n.s.
GFR (ml/min)	104,8 (92,0-118,3)	79,7 (63,7-105,4)	0,011
γ-GT (U/l)	34,5 (22,0-65,5)	72,0 (47,0-170,0)	0,004
Albumin (g/l)	47,0 (45,0-49,0)	42,0 (38,0-45,0)	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	145,6 (73,8-305,4)	1111,0 (631,0-2048,0)	<0,001
sST2 (ng/ml)	28,9 (24,0-36,2)	39,1 (35,0-43,6)	<0,001

Abkürzungen: AHF, angeborener Herzfehler; TOF/PA, Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie bzw. Pulmonalatresie mit VSD; RR, Blutdruck; SaO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

Es zeigte sich, dass Patienten mit Herzinsuffizienz einen niedrigeren systolischen Blutdruck, eine niedrigere transkutane Sauerstoffsättigung, eine höhere NYHA-Klasse, eine niedrigere GFR, eine höhere γ-GT, ein niedrigeres Albumin, höhere NT-proBNP- und sST2-Konzentrationen aufwiesen. Diese Unterschiede sind zum einen durch den hohen Anteil an FONT/EIS-Patienten mit per se niedrigeren transkutanen Sauerstoffsättigungen als auch durch die in diesem Patientenkollektiv überwiegend vorliegende Rechtsherzinsuffizienz mit höheren γ-GT- und niedrigeren Albumin-Werten bedingt. Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen im Vergleich zu Patienten ohne jemals aufgetretene Herzinsuffizienz signifikant erhöhte NT-proBNP- und sST2-Basiswerte auf, was bereits auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hinweisen kann.

Bei 10 der 19 Patienten mit klinischen Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz konnte zum Zeitpunkt der akuten Dekompensation eine Blutentnahme durchgeführt werden, so dass in dieser Subgruppe Spiegelbestimmungen der Biomarker im Akutstadium möglich waren. Bei den übrigen 9 der 19 Patienten erfolgte die Blutentnahme zu einem späteren Zeitpunkt in einem chronisch stabilen Herzinsuffizienz-Stadium. In Abbildung 11 und 12 sind die Biomarker-Konzentrationen in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Stadien dargestellt.

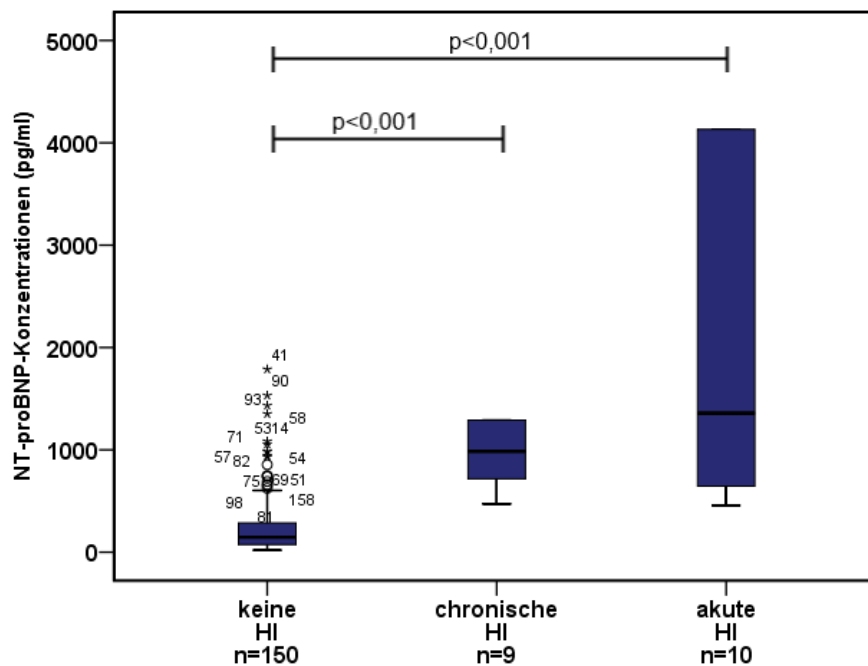


Abbildung 11: Boxplots der NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz (keine HI), im Stadium der chronisch stabilen Herzinsuffizienz (chronische HI) und mit akuter, dekompensierter Herzinsuffizienz (akute HI).

Abkürzungen: HI, Herzinsuffizienz.

Es zeigte sich, dass die NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz deutlich erhöht waren (984,4 pg/ml versus 145,1 pg/ml, $p < 0,001$) und bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz weiter auf einen Median-Wert von 1358,9 pg/ml anstiegen ($p < 0,001$). Bei den Patienten ohne Herzinsuffizienz fanden sich einige Ausreißer und in der Subgruppe der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz eine große Spannbreite der NT-proBNP-Konzentrationen (Interquartilspanne 639,3-5851,5 pg/ml), was wiederum eine große Variabilität der Messwerte der natriuretischen Peptide vermuten lässt. Der Unterschied der NT-proBNP-Spiegel zwischen Patienten mit chronisch stabiler und akuter Herzinsuffizienz war statistisch daher auch nicht signifikant ($p = 0,683$).

In Analogie zu den NT-proBNP-Werten stiegen auch die sST2-Konzentrationen mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz an. Abbildung 12 veranschaulicht die sST2-Konzentrationen für die verschiedenen Herzinsuffizienz-Stadien.

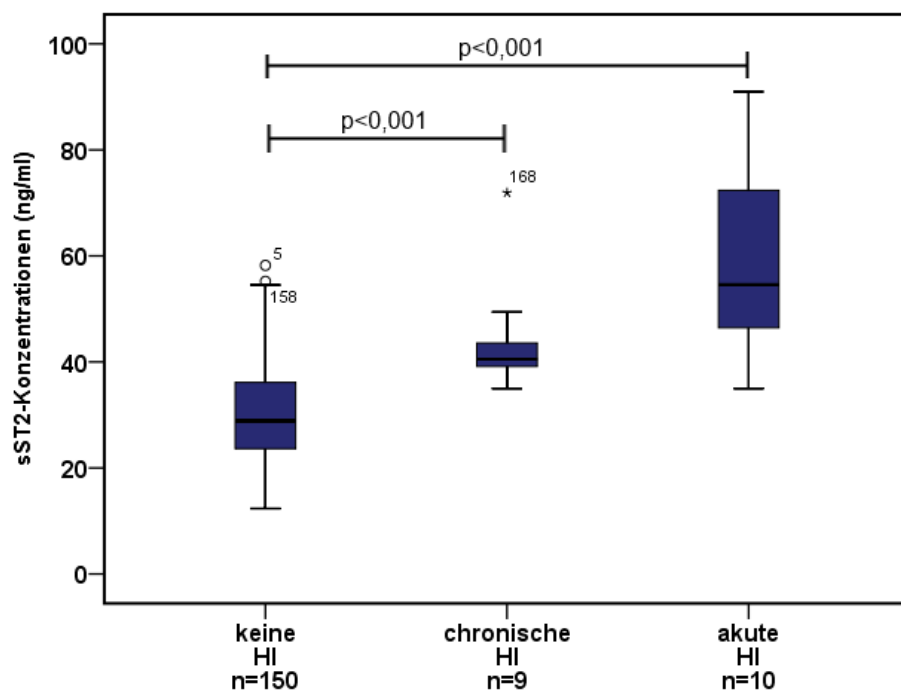


Abbildung 12: Boxplots der sST2-Konzentrationen bei Patienten ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz (keine HI), im Stadium der chronisch stabilen Herzinsuffizienz (chronische HI) und mit akuter, dekompensierter Herzinsuffizienz (akute HI).

Abkürzungen: HI, Herzinsuffizienz.

Die sST2-Konzentrationen lagen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Mittel bei 40,5 ng/ml (38,9-46,5 ng/ml) und bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im Mittel bei 54,6 ng/ml (45,4-76,1 ng/ml), was im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz mit 28,9 ng/ml (23,6-36,2 ng/ml) deutlich erhöht war (jeweils $p < 0,001$). Im Gegensatz zu NT-proBNP fanden sich auch signifikante Unterschiede der sST2-Konzentrationen zwischen den Patienten mit chronisch stabiler und akuter Herzinsuffizienz ($p = 0,037$).

Zur funktionellen Einschätzung einer vorliegenden Herzerkrankung hat sich in der klinischen Routine die NYHA-Klassifikation bewährt. Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Biomarker-Konzentrationen in Abhängigkeit von den verschiedenen NYHA-Stadien.

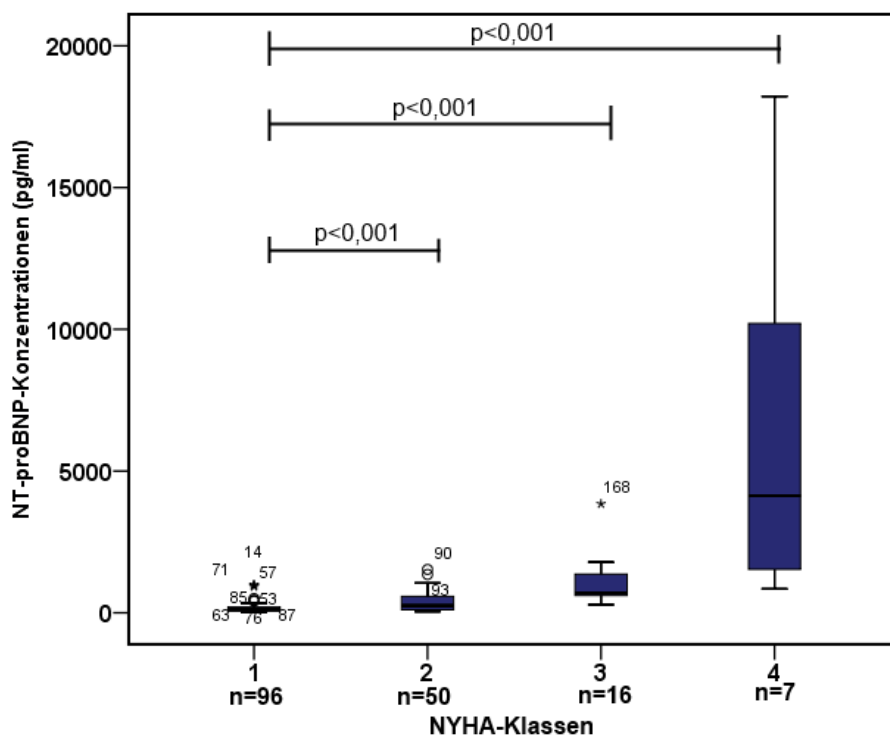


Abbildung 13: Boxplots zu den NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten verschiedener NYHA-Klassen.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der NT-pro-BNP-Konzentrationen mit steigender NYHA-Klasse (jeweils $p < 0,001$). So lagen die mittleren NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten mit NYHA-Klasse I bei 115,0 pg/ml (65,8-205,1 pg/ml), der NYHA-Klasse II bei 257,2 pg/ml (103,9-590,3 pg/ml), der NYHA-Klasse III bei 688,8 pg/ml (608,4-1397,3 pg/ml) und bei Patienten der NYHA-Klasse IV bei 4132,0 pg/ml (970,8-11010,0 pg/ml). Bei Patienten der NYHA-Klasse IV zeigte sich eine große Variabilität der NT-proBNP-Werte.

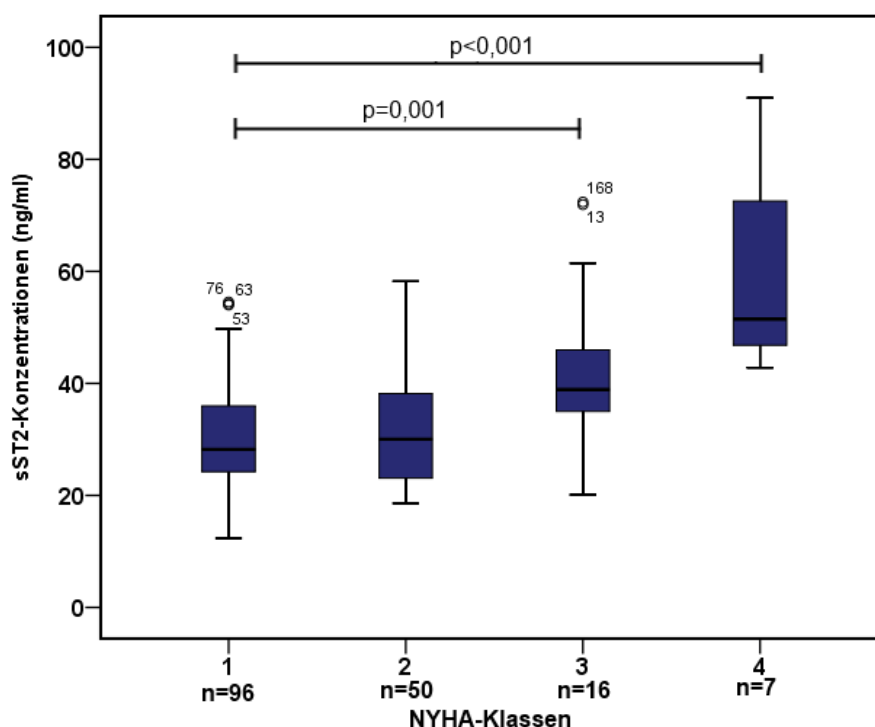


Abbildung 14: Boxplots der sST2-Konzentrationen bei Patienten verschiedener NYHA-Klassen.

Bei den sST2-Konzentrationen zeigten sich für Patienten der NYHA-Klassen III und IV deutlich erhöhte sST2-Werte im Vergleich zu den NYHA-Klassen I und II ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$), wohingegen sST2 nicht zwischen NYHA-Klasse I und II unterscheiden konnte. Weiterhin fand sich ein signifikanter Anstieg der sST2-Konzentrationen zwischen Patienten der NYHA-Klassen II und III ($p = 0,006$) sowie III und IV ($p = 0,011$). Der Median der sST2-Konzentrationen bei Patienten der NYHA-Klasse I lag bei 28,1 ng/ml (24,2-36,1 ng/ml), der NYHA-Klasse II bei 30,0 ng/ml (22,3-38,8 ng/ml), der NYHA-Klasse III bei 38,9 ng/ml (35,0-47,7 ng/ml) und bei Patienten der NYHA-Klasse IV bei 51,5 ng/ml (46,5-87,4 ng/ml).

6.2.3. Korrelationen der Biomarker mit verschiedenen Variablen

Die Korrelationen von sST2 und NT-proBNP mit verschiedenen Parametern sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Korrelationen von sST2 und NT-proBNP mit klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Parametern

Parameter	sST2		NT-proBNP	
	r	p-Wert	r	p-Wert
Alter	0,083	n.s.	0,442	<0,001
Geschlecht	0,178	0,02	-0,043	n.s.
RR systolisch	0,130	n.s.	-0,028	n.s.
RR diastolisch	0,115	n.s.	0,002	n.s.
SaO ₂	-0,196	0,011	-0,179	0,020
NYHA-Klasse	0,178	0,021	0,551	<0,001
Manifeste Herzinsuffizienz	0,438	<0,001	0,487	<0,001
EF des SV	-0,165	0,032	-0,440	<0,001
EDV des SV	0,032	n.s.	0,041	n.s.
ESV des SV	0,022	n.s.	0,162	0,035
VTI über Aortenklappe	-0,081	n.s.	-0,268	<0,001
Kreatinin	0,228	0,003	0,149	n.s.
GFR	-0,187	0,027	-0,408	<0,001
γ-GT	0,230	0,003	0,243	0,001
Albumin	-0,139	0,072	-0,296	<0,001

Abkürzungen: RR, Blutdruck; SaO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; EF, Ejektionsfraktion; EDV, enddiastolisches Volumen; ESV, endsystolisches Volumen; SV, Systemventrikel; VTI, Velocity time Integral; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.

6.2.4. Diagnostische Unterscheidung von kardial stabilen und dekompensierten Patienten

Bei 10/169 (5,9%) Patienten konnten innerhalb des Beobachtungszeitraums Blutproben zum Zeitpunkt einer kardialen Dekompensation asserviert werden, die mit den Blutproben von kardial stabilen Patienten verglichen wurden. Es wurden ROC-Analysen für das gesamte Kollektiv als auch für ein Teilkollektiv von 56 Patienten, bei denen repetitive Biomarker-Messungen verfügbar waren, angefertigt.

Gemäß ROC-Analyse konnten im Gesamtkollektiv die NYHA-Klasse (AUC 0.981, 95% CI 0.960-1.0; $p < 0.001$), sST2-Konzentrationen (AUC 0.928, 95% CI 0.862-0.994; $p < 0.001$), NT-proBNP-Konzentrationen (AUC 0.926, 95% CI 0.873-0.979; $p < 0.001$), Albumin-Spiegel (AUC 0.816, 95% CI 0.648-0.983; $p = 0.001$), die Ejektionsfraktion des Systemventrikels (AUC 0.805, 95% CI 0.704-0.907; $p = 0.001$), das VTI über der Aortenklappe (AUC 0.746, 95% CI 0.567-0.925; $p = 0.009$) und die GFR (AUC 0.747, 95% CI 0.537-0.957; $p = 0.013$) als stärkste Prädiktoren zur Diagnostik einer kardialen Dekompensation identifiziert werden. In Abbildung 15 sind die ROC-Kurven von sST2 und NT-proBNP zur Diagnostik einer kardialen Dekompensation im Gesamtkollektiv dargestellt.

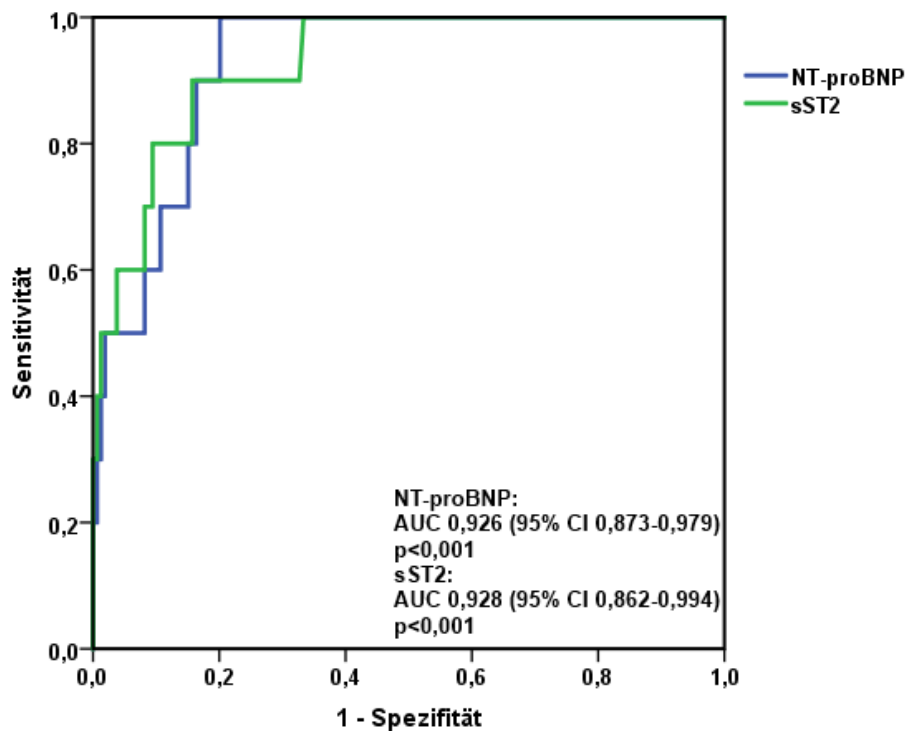


Abbildung 15: ROC-Kurven von NT-proBNP und sST2 für die Diagnostik einer kardialen Dekompensation.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall.

Hier betrug die AUC für sST2 0,928 (95% CI 0,862-0,994; $p < 0,001$) und für NT-proBNP 0,926 (95% CI 0,873-0,979; $p < 0,001$), was im direkten AUC-Vergleich statistisch nicht signifikant war ($p = 0,963$). In der multivariaten Analyse konnten die NYHA-Klasse ($p = 0,031$) und sST2 ($p = 0,053$) als unabhängige diagnostische Prädiktoren identifiziert werden.

In Abbildung 16 sind die ROC-Kurven des prozentualen Anstiegs von sST2 und NT-proBNP zur Diagnostik einer kardialen Dekompensation bei 56 Patienten mit Repetitiv-Messungen aufgezeigt.

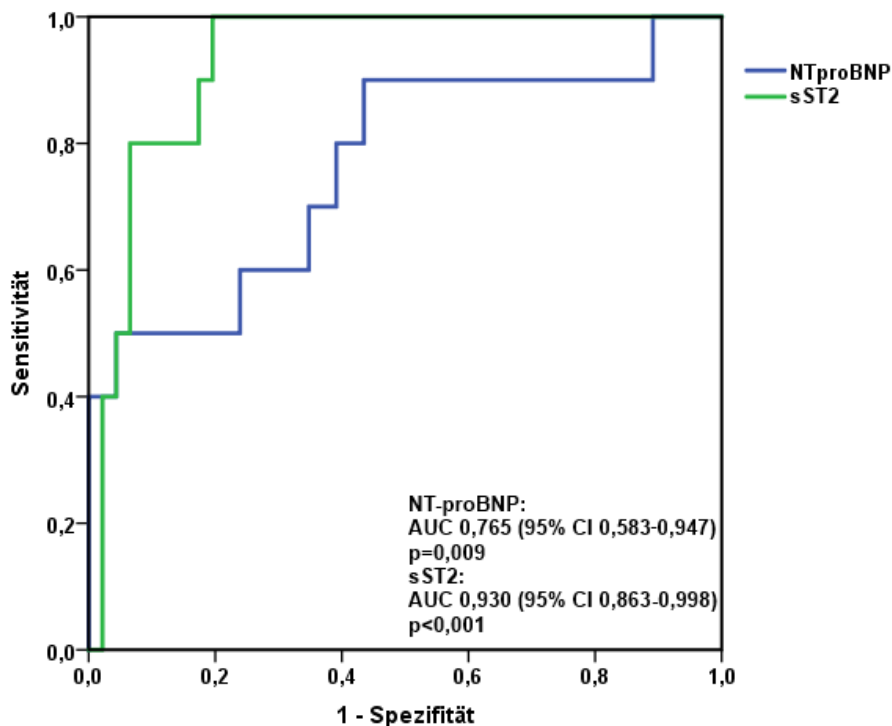


Abbildung 16: ROC-Kurven des prozentualen Anstiegs von NT-proBNP und sST2 für die Diagnostik einer kardialen Dekompensation bei 56 Patienten mit Repetitiv-Messungen.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall.

Hier betrug die AUC für sST2 0,930 (95% CI 0,863-0,998; $p < 0,001$) und für NT-proBNP 0,765 (95% CI 0,583-0,947; $p = 0,009$), was im direkten AUC-Vergleich statistisch nicht signifikant war ($p = 0,116$). Der optimale Schwellenwert des prozentualen Anstiegs zur Diagnostik einer kardialen Dekompensation lag für sST2 bei 24% mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 80,4%, eines positiven prädiktiven Wertes von 52,6% und eines negativen prädiktiven Wertes von 100%. Der optimale Cut-off-Wert des prozentualen Anstiegs lag für NT-proBNP bei 35% mit einer Sensitivität von 90%, einer Spezifität von 56,5%, einem positiven prädiktiven Wert von 31,0% und einem negativen prädiktiven Wert von 96,3%. In der multivariaten Analyse konnten ein relativer sST2-Anstieg $> 24\%$ ($p = 0,007$) und eine höhere NYHA-Klasse III/IV ($p = 0,027$) als unabhängige diagnostische Prädiktoren einer kardialen Dekompensation ausgemacht werden.

6.2.5. Diagnostik einer eingeschränkten systolischen Funktion des Systemventrikels

Bei insgesamt 61/169 (36,1%) Patienten fand sich eine eingeschränkte systolische Funktion des Systemventrikels mit einer echokardiographisch ermittelten Ejektionsfraktion $< 50\%$. Gemäß ROC-Analyse waren die stärksten Prädiktoren einer Ejektionsfraktion des Systemventrikels $< 50\%$ die NT-proBNP-Konzentrationen mit einer AUC von 0,770 (95% CI 0,690-0,845; $p < 0,001$), die NYHA-Klasse (AUC 0,667, 95% CI 0,580-0,754; $p < 0,001$), das VTI über der Aortenklappe (AUC 0,638, 95% CI 0,548-0,727; $p = 0,003$), die γ -GT (AUC 0,622, 95% CI 0,536-0,708; $p = 0,008$), sST2-Konzentrationen (AUC 0,621, 95% CI 0,531-0,710; $p = 0,009$) und Kreatinin (AUC 0,599, 95% CI 0,508-0,691; $p = 0,032$). In Abbildung 17 sind die ROC-Kurven von sST2 und NT-proBNP zur Prädiktion einer eingeschränkten systolischen Funktion des Systemventrikels im Gesamtkollektiv dargestellt.

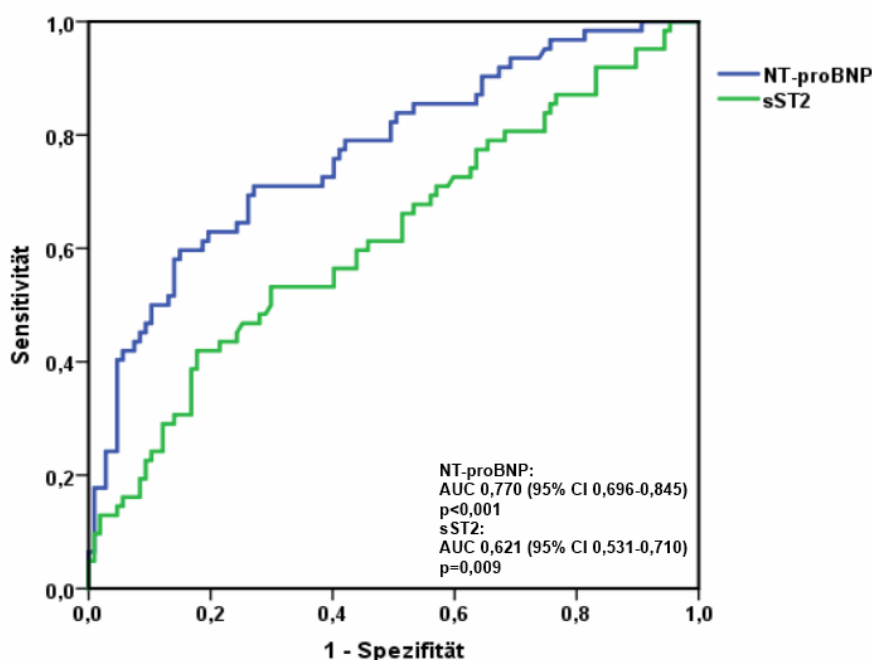


Abb. 17: ROC-Kurven von NT-proBNP und sST2 für die Prädiktion einer Ejektionsfraktion des Systemventrikels $< 50\%$ im Gesamtkollektiv.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall.

Die AUC betrug hier für sST2 0,621 (95% CI 0,531-0,710; $p=0,009$) und für NT-proBNP 0,770 (95% CI 0,690-0,845; $p<0,001$), was im direkten AUC-Vergleich statistisch signifikant war ($p=0,003$). Bei der multivariaten Analyse konnte nur NT-proBNP als unabhängiger Prädiktor ausgemacht werden ($p=0,018$), so dass absolute NT-proBNP-Konzentrationen zur Prädiktion einer eingeschränkten systolischen Ventrikelfunktion deutlich besser geeignet sind als absolute sST2-Konzentrationen.

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Funktion des Systemventrikels stellt das Velocity Time Integral (VTI) dar, welches mittels PW-Doppler über der Aortenklappe gemessen wurde. Bei 30/169 Patienten (17,8%) fand sich ein erniedrigtes VTI <20 cm, wohingegen 139/169 Patienten (82,2%) ein VTI ≥ 20 cm aufwiesen. Gemäß ROC-Analyse waren die stärksten Prädiktoren für ein VTI <20 cm NT-proBNP-Konzentrationen (AUC 0,808, 95% CI 0,725-0,891; $p<0,001$), die NYHA-Klasse (AUC 0,751, 95% CI 0,648-0,855; $p<0,001$), sST2-Konzentrationen (AUC 0,655, 95% CI 0,533-0,777; $p=0,008$) und γ -GT-Spiegel (AUC 0,644, 95% CI 0,531-0,758; $p=0,013$). In Abbildung 18 sind die ROC-Kurven beider Biomarker für die Prädiktion eines erniedrigten VTI dargestellt.

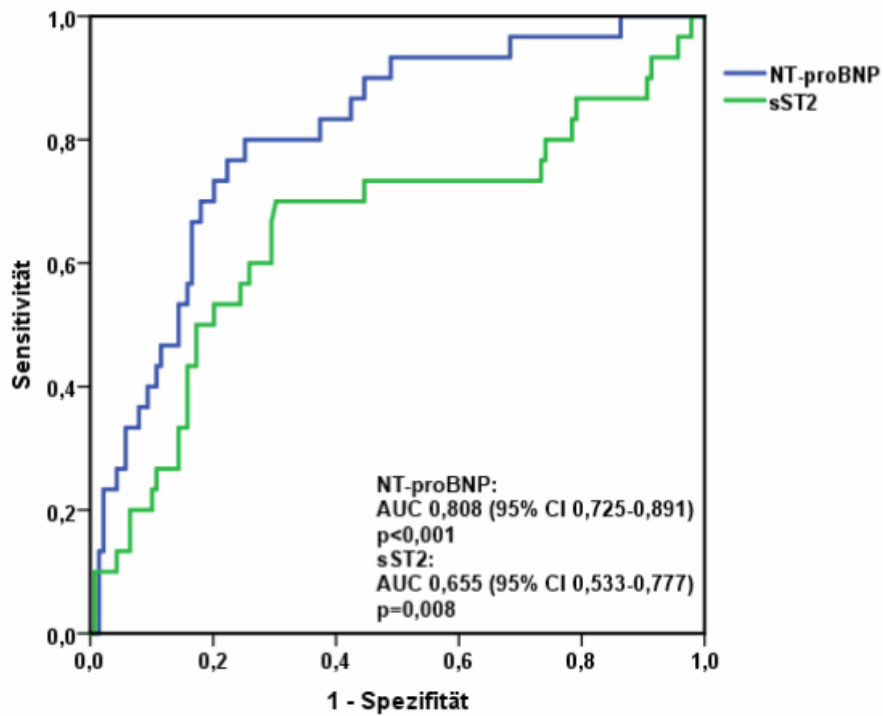


Abbildung 18: ROC-Kurven von NT-proBNP und sST2 für die Prädiktion eines VTI <20 cm im Gesamtkollektiv.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall; VTI, Velocity time Integral.

Die AUC betrug für sST2 0,655 (95% CI 0,533-0,777; p=0,008) und NT-proBNP 0,808 (95% CI 0,725-0,891; p<0,001), was im direkten AUC-Vergleich statistisch signifikant war (p=0,018). In der multivariaten Analyse konnte nur die NYHA-Klasse (p=0,001) als unabhängiger Prädiktor ausgemacht werden.

6.3. Prognostische Bedeutung von sST2

Während des Beobachtungszeitraumes konnten bei 8/169 (4,7%) Patienten rezidivierende supraventrikuläre Tachykardien bzw. permanentes Vorhofflimmern dokumentiert werden, was auf eine erhöhte atriale Arrhythmie-Last bei vorliegender reduzierter Ventrikelfunktion bzw. Progression der kardialen Grunderkrankung hinweist. Bei 13/169 (7,7%) Patienten trat eine kardiale Dekompensation bzw. ein Versagen der Fontan-Zirkulation auf und insgesamt 7/169 (4,1%) Patienten verstarben (3 Patienten an einem plötzlichen Herztod, 3 Patienten an terminaler Herzinsuffizienz und 1 Patient an einer Sepsis).

6.3.1. sST2-Konzentrationen und kardiovaskuläre Ereignisse

In Abbildung 19 sind die sST2-Konzentrationen bei den verschiedenen aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen dargestellt.

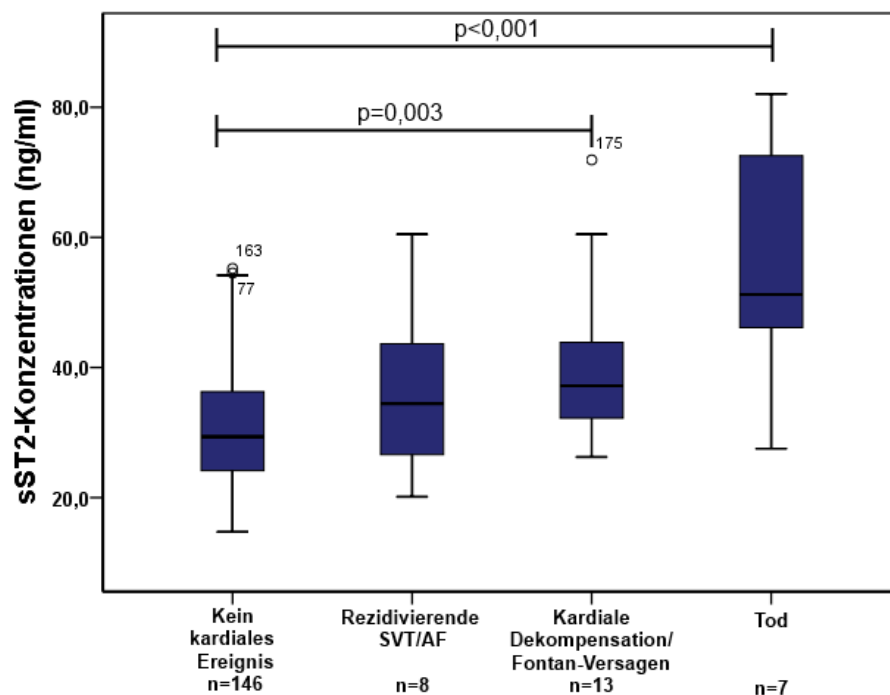


Abbildung 19: Boxplots der sST2-Konzentrationen bei Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen.

Abkürzungen: SVT, supraventrikuläre Tachykardie; AF, Vorhofflimmern.

Sowohl bei Patienten mit späterer kardialer Dekompensation bzw. Fontan-Versagen ($p=0,003$) als auch bei den verstorbenen Patienten ($p<0,001$) zeigten sich im Gegensatz zu Patienten ohne kardiales Ereignis signifikant erhöhte sST2-Konzentrationen. Keine Unterschiede hinsichtlich der sST2-Spiegel konnten zwischen Patienten mit rezidivierenden supraventrikulären Tachykardien bzw. Vorhofflimmern und Patienten ohne kardiales Ereignis gefunden werden, was darauf hinweisen könnte, dass sST2 Patienten mit erhöhter atrialer Arrhythmie-Last im Gegensatz zu NT-proBNP nicht differenzieren kann.

Abbildung 20 zeigt die NT-proBNP-Konzentrationen bei verschiedenen aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen.

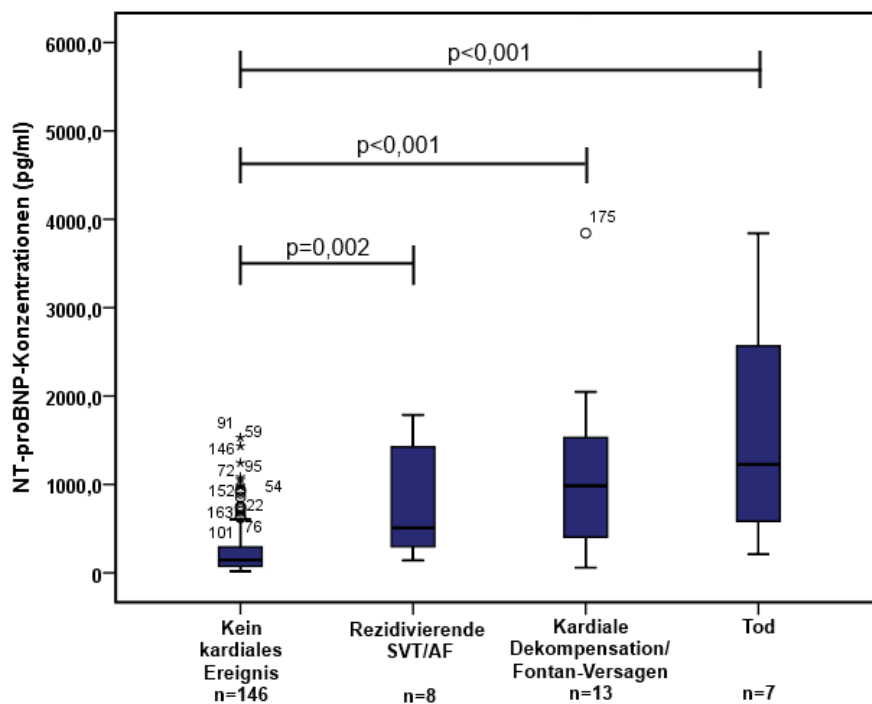


Abbildung 20: Boxplots der NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Ereignissen

Abkürzungen: SVT, supraventrikuläre Tachykardie; AF, Vorhofflimmern

Im Vergleich zu Patienten ohne kardiales Ereignis zeigten sich signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel sowohl bei Patienten mit rezidivierenden supraventrikulären Tachykardien bzw. Vorhofflimmern als Ausdruck einer erhöhten atrialen Arrhythmie-Last ($p=0,002$), Patienten mit späterer kardialer Dekompensation bzw. Fontan-Versagen ($p<0,001$) als auch verstorbenen Patienten ($p<0,001$).

6.3.2. Prädiktion einer kardialen Dekompensation

Zur Vorhersage einer kardialen Dekompensation bzw. eines Fontan-Versagens wurden ebenfalls ROC-Kurven angefertigt. Hier fanden sich als wichtigste Prädiktoren die NYHA-Klasse (AUC 0,804, 95% CI 0,668-0,941; $p < 0,001$), die NT-proBNP-Konzentrationen (AUC 0,794, 95% CI 0,640-0,948; $p < 0,001$), die γ -GT-Konzentrationen (AUC 0,793, 95% CI 0,678-0,909; $p < 0,001$), die sST2-Konzentrationen (AUC 0,742, 95% CI 0,626-0,858; $p = 0,004$) und die Ejektionsfraktion des Systemventrikels (AUC 0,713, 95% CI 0,601-0,824; $p = 0,011$). Es fand sich kein signifikanter Unterschied der AUCs von sST2 und NT-proBNP ($p = 0,585$). Zudem zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen von sST2 bei der Kombination beider Biomarker (Abbildung 21).

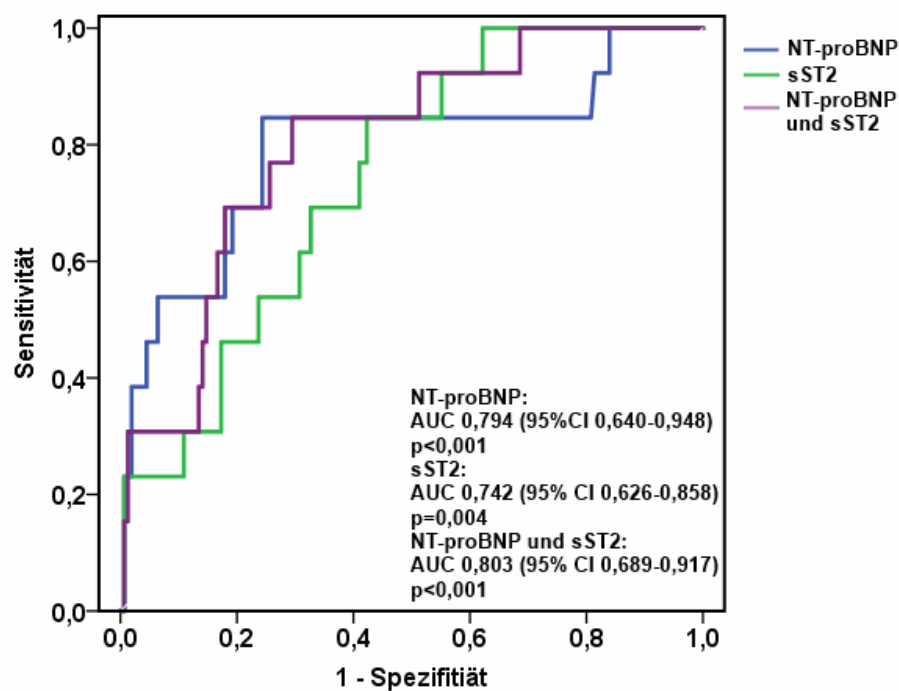


Abbildung 21: ROC-Kurven von NT-proBNP und sST2 sowie eines kombinierten Biomarker-Modells für die Prädiktion einer kardialen Dekompensation im Gesamtkollektiv

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall.

Der optimale Cut-off-Wert von sST2 zur Prädiktion einer kardialen Dekompensation bzw. eines Fontan-Versagens lag bei 31,1 ng/ml mit einer Sensitivität von 84,6%, Spezifität von 58,3%, einem positiven prädiktiven Wert von 14,5% und einem negativen prädiktiven Wert von 97,8%. Der optimale Cut-off-Wert von NT-proBNP betrug 349,5 pg/ml mit einer Sensitivität von 84,6%, Spezifität von 75,6%, einem positiven prädiktiven Wert von 22,4% und einem negativen prädiktiven Wert von 98,3%. In der NRI-Analyse zeigt sich eine Sensitivitäts-NRI von 0% und eine Spezifitäts-NRI von -23,3%, was für keinen zusätzlichen Nutzen von sST2 zur Prädiktion einer kardialen Dekompensation spricht. In der multivariaten Analyse konnte die NYHA-Klasse ($p < 0,001$) als stärkster unabhängiger Prädiktor identifiziert werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Resultate der ROC-Kurven-Analyse und der multivariaten Analyse für die Vorhersage einer kardialen Dekompensation bzw. eines Fontan-Versagens.

Variablen	AUC	95% CI	p-Wert	Multivariate Analyse (p-Wert)
NYHA-Klasse	0,804	0,668-0,941	<0,001	<0,001
NT-proBNP	0,794	0,640-0,948	<0,001	0,302
yGT	0,793	0,678-0,909	<0,001	0,155
sST2	0,742	0,626-0,858	0,004	0,055
EF des Systemventrikels	0,713	0,601-0,824	0,011	0,706
GFR	0,682	0,518-0,846	0,030	0,144
Albumin	0,661	0,455-0,866	0,053	0,477

Abkürzungen: EF, Ejektionsfraktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate

6.3.3. Prädiktion der Gesamtmortalität

Bei der ROC-Kurven-Analyse zeigte sich, dass die Gesamtmortalität am besten durch die sST2-Konzentrationen (AUC 0,890, 95% CI 0,741-1,0; $p < 0,001$), die NT-proBNP-Konzentrationen (AUC 0,875, 95% CI 0,766-0,984; $p = 0,001$), die NYHA-Klasse (AUC 0,837, 95% CI 0,655-1,0; $p = 0,003$), die glomeruläre Filtrationsrate (AUC 0,810, 95% CI 0,670-0,950; $p = 0,006$) und die Ejektionsfraktion des Systemventrikels (AUC 0,801, 95% CI 0,686-0,916; $p = 0,007$) vorhergesagt wurde. Der direkte AUC-Vergleich zwischen sST2 und NT-proBNP war statistisch nicht signifikant ($p = 0,788$). Jedoch fand sich ein Anstieg der AUC auf 0,907 (95% CI 0,756-1,0; $p < 0,001$) bei der Kombination beider Biomarker, was auf einen zusätzlichen Nutzen von sST2 hinweisen könnte (Abbildung 22).

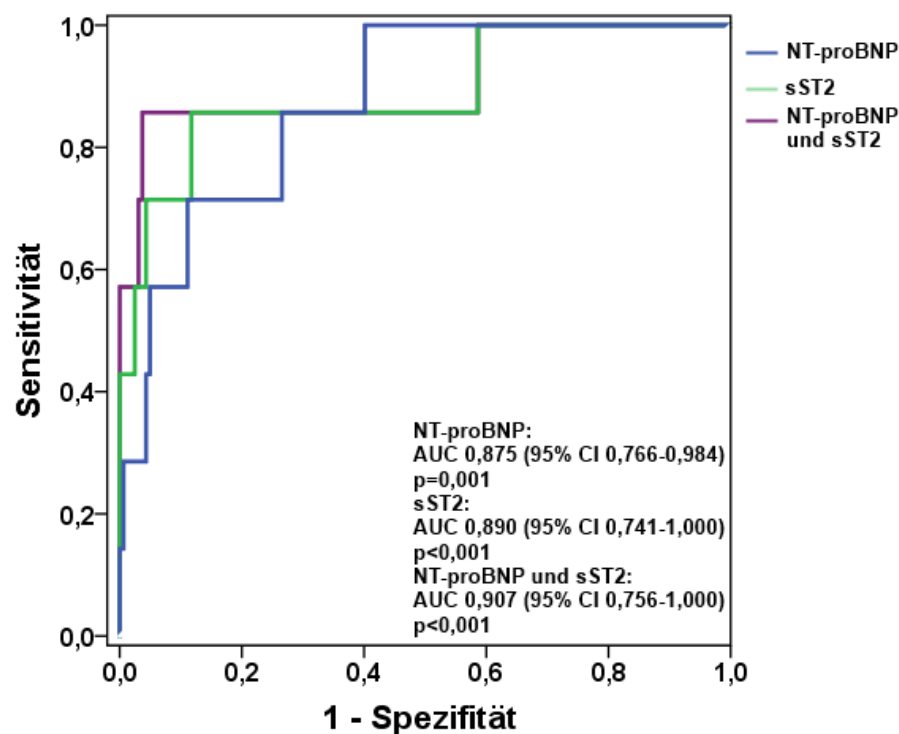


Abbildung 22: ROC-Kurven von NT-proBNP und sST2 sowie eines kombinierten Biomarker-Modells für die Prädiktion der Gesamtmortalität im Gesamtkollektiv.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; CI, Konfidenzintervall.

Der optimale Cut-off-Wert von sST2 zur Prädiktion der Gesamtsterblichkeit wurde mit 42,8 ng/ml ermittelt mit einer Sensitivität von 85,7%, einer Spezifität von 88,3%, einem positiven prädiktiven Wert von 24,0% und einem negativen prädiktiven Wert von 99,3%. Im Vergleich dazu lag der optimale Cut-off-Wert für NT-proBNP bei 774,6 pg/ml mit einer Sensitivität von 71,4%, einer Spezifität von 88,9%, einem positiven prädiktiven Wert von 21,7% und einem negativen prädiktiven Wert von 98,6%. Die NRI-Analyse zeigte eine Sensitivitäts-NRI von 4,3% und eine Spezifitäts-NRI von -0,7%, d.h. die Hinzunahme von sST2 verbessert die Sensitivität bei der Risikoeinschätzung bezüglich der Gesamtmortalität ohne Beeinträchtigung der Spezifität. In der multivariaten Analyse konnte sST2 ($p < 0,001$) als stärkster unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität in diesem Patientenkollektiv identifiziert werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Resultate der ROC-Kurven-Analyse und der multivariaten Analyse für die Prädiktion der Gesamtmortalität

Variablen	AUC	95%CI	p-Wert	Multivariate Analyse (p-Wert)
sST2	0,890	0,741-1,0	<0,001	<0,001
NT-proBNP	0,875	0,766-0,984	0,001	0,031
NYHA-Klasse	0,837	0,655-1,0	0,003	0,241
GFR	0,810	0,670-0,950	0,006	0,244
EF des Systemventrikels	0,801	0,686-0,916	0,007	0,082
RR syst	0,735	0,619-0,852	0,035	0,274
Kreatinin	0,735	0,476-0,994	0,036	Nicht eingeschlossen

Abkürzungen: GFR, glomeruläre Filtrationsrate; EF, Ejektionsfraktion; RR syst, systolischer Blutdruck

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom optimalen Cut-off-Wert von sST2 von 42,8 ng/ml ist in Abbildung 23 dargestellt. Es zeigt sich im Log-rank-Test ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität bei Patienten mit erhöhten sST2-Werten $\geq 42,8$ ng/ml ($p < 0,001$).

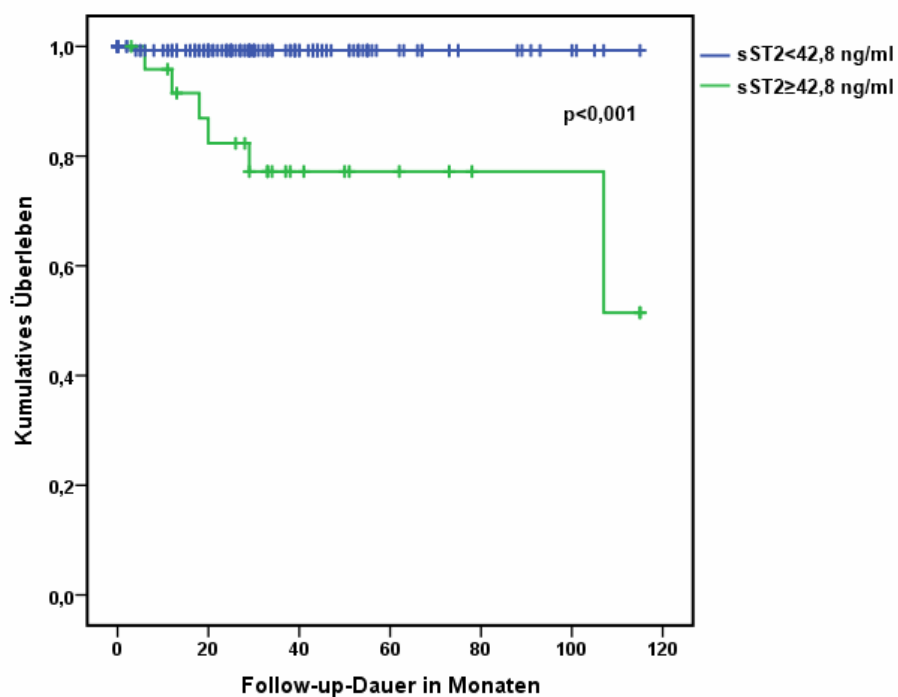


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom sST2-Wert.

7. Diskussion

7.1. Bedeutung von sST2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz

Der Biomarker sST2 stellt einen Antagonisten der kardioprotektiven Interleukin-33/ST2-Liganden-Achse dar, der durch seinen Wirkmechanismus zu einer vermehrten Apoptose und Fibrose des Myokardgewebes führt. Vor allem bei Patienten mit akuter und chronischer Linksherzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass sST2-Werte bei chronischer Linksherzinsuffizienz sowie akuter Dekompensation signifikant erhöht messbar sind (54, 56, 57, 151, 153, 158). Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz konnte eine Korrelation zwischen dem sST2-Spiegel, dem Schweregrad der Herzinsuffizienz, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, dem NYHA-Stadium, den BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentrationen, der Kreatinin-Clearance bzw. der GFR aufgezeigt werden (55, 57, 151). Bezüglich der Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz war sST2 den natriuretischen Peptiden allerdings deutlich unterlegen (52, 54, 55, 151), was damit zu erklären ist, dass sST2 ein unspezifischer Marker darstellt, der auch bei anderen Krankheitsbildern erhöht sein kann (48, 149, 150). Hingegen fand sich für Patienten mit Linksherzinsuffizienz ein zusätzlicher Nutzen von sST2 zu den natriuretischen Peptiden hinsichtlich einer besseren Risikostratifikation und Prognoseabschätzung (56, 58, 59, 163). Gerade im Hinblick auf die Gesamt-Mortalität kann sST2 sowohl bei chronischer Linksherzinsuffizienz als auch im Rahmen einer akuten Dekompensation ein zusätzlicher prognostischer Marker darstellen (158, 159). Es wurde weiterhin gezeigt, dass eine kombinierte Messung von NT-proBNP und sST2 den besten prognostischen Nutzen bietet (58). Dies könnte darauf begründet sein, dass sST2 ein myokardialer Fibrosemarker ist, der das inverse kardiale Remodeling widerspiegelt, wohingegen die natriuretischen Peptide die myokardiale Wandspannung vor allem im linken Ventrikel repräsentieren, die sehr von den hämodynamischen Verhältnissen abhängt (49, 51). Vor allem serielle Messungen von sST2 und die Bestimmung des relativen Konzentrationsabfalls nach akuter kardialer Dekompensation erlauben bereits in einem frühen Stadium, die Kurz- und Langzeit-Prognose bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz einzuschätzen (57, 59, 166). sST2 wurde daher in die AHA/ACC-Leitlinien zur zusätzlichen Risikostratifikation von Patienten mit chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz aufgenommen (62).

7.2. Diagnostischer Stellenwert von sST2 bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind vor allem diejenigen mit komplexen und schweren Herzfehlern für das Auftreten einer Herzinsuffizienz und eine erhöhte Sterblichkeit prädestiniert (10, 23, 24, 171, 172). Die natriuretischen Peptide haben sich auch bei diesem Patientenkollektiv als hilfreiche diagnostische Marker erwiesen oder können zur Initiierung einer medikamentösen Therapie beitragen, wobei man allerdings spezifische Cut-off-Werte je nach zugrundeliegendem Vitium beachten sollte (46, 173). Im Hinblick auf sST2 und angeborene Herzfehler existiert bislang nur eine einzige Studie, in der sST2 als Marker zur Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenem Herzfehler und dilatativer Kardiomyopathie untersucht wurde (68). Hier zeigte sich, dass sST2 den natriuretischen Peptiden hinsichtlich der Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz deutlich unterlegen ist, wobei anzumerken ist, dass in dieser Studie auch Patienten mit leichten und mäßiggradigen angeborenen Herzfehlern eingeschlossen waren und der Ross-Score zur Klassifikation der Herzinsuffizienz herangezogen wurde (68). Aufgrund der bereits bestehenden guten Datenlage zu sST2 bei Patienten mit chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz wurde in unserer Studie daher sST2 an einem Hochrisiko-Patientenkollektiv von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler untersucht, die zudem für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädestiniert sind, und mit dem konventionellen Herzinsuffizienz-Marker NT-proBNP verglichen.

In unserer Studie zeigte sich, dass die sST2-Konzentrationen gemäß dem Schweregrad des zugrundeliegenden angeborenen Herzfehlers, dem Schweregrad der vorliegenden Herzinsuffizienz und dem Ausmaß der vorliegenden NYHA-Klasse ansteigen. Im Gegensatz zu NT-proBNP zeigten sich keine unterschiedlichen sST2-Konzentrationen zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit Fallot-Tetralogie bzw. Pulmonalatresie, was dadurch bedingt sein könnte, dass der Anteil der herzinsuffizienten Patienten bzw. der Patienten mit progredienter Grunderkrankung in dieser Subgruppe vergleichsweise niedrig war. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sST2 ebenso wie NT-proBNP verschiedene Stadien der Herzinsuffizienz gemäß chronischem oder akutem Stadium bzw. gemäß NYHA-Klasse bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler abbilden kann, was ebenfalls in Studien bei

Patienten mit Linksherzinsuffizienz gezeigt werden konnte (56, 57, 151, 157, 158). Allerdings konnte in unserer Studie sST2 im Gegensatz zu NT-proBNP keine genauere Differenzierung zwischen der NYHA-Klasse I und II ausmachen, was möglicherweise durch den unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathomechanismus beider Biomarker bedingt sein könnte. Daher zeigte sST2 auch eine weniger signifikante Korrelation zur NYHA-Klasse als NT-proBNP. Weiterhin konnte im Gegensatz zu NT-proBNP keine signifikante Korrelation von sST2 zu Parametern der systolischen Ventrikelfunktion wie der Ejektionsfraktion des Systemventrikels oder des Velocity time Integrals über der Aortenklappe gefunden werden. Dabei spiegelt das Velocity time Integral über der Aortenklappe indirekt das Schlagvolumen des Systemventrikels wider, welches allerdings stark von den Lastbedingungen des Ventrikels (Vorlast/Nachlast) beeinflusst wird. Zwischen den beiden Biomarkern fand sich ebenfalls nur eine geringe Korrelation ($r=0,286$). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass offenbar ein unterschiedlicher Pathomechanismus bei beiden Biomarkern vorliegt: während die Freisetzung von NT-proBNP über eine erhöhte Wandspannung vor allem des linken Ventrikels erfolgt und daher auch die ventrikulären Lastbedingungen widerspiegelt, repräsentiert sST2 eher den Grad der myokardialen Fibrosierung und des inversen kardialen Remodelings, welches mit fortschreitender Grunderkrankung zunimmt oder bei hämodynamisch ausgeprägten kardialen Zuständen zunehmend auftritt. In der Literatur wurden zahlreiche Einflussfaktoren auf die Konzentrationen der natriuretischen Peptide beschrieben (wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion), die jedoch für die sST2-Konzentrationen keine Rolle zu spielen scheinen. So konnte gezeigt werden, dass die sST2-Konzentrationen im Gegensatz zu den natriuretischen Peptiden nicht von der Nierenfunktion abhängig sind (53). Auch in unserer Untersuchung konnte keine signifikante Korrelation von sST2 zum Kreatinin-Wert ($r=0,228$) oder zur GFR ($r=-0,135$) gefunden werden. Hingegen fand sich für NT-proBNP eine signifikante Korrelation zum Alter ($r=0,444$) und geringe Korrelation zur GFR ($r=-0,374$), wobei beide Parameter als wichtige Einflussfaktoren auf die Konzentrationen der natriuretischen Peptide bekannt sind (78, 93). Daher ist es hier auch notwendig, die dementsprechenden Cut-off-Werte bei der Beurteilung von NT-proBNP-Konzentrationen zu beachten (83, 152).

Hinsichtlich der Diagnostik einer eingeschränkten systolischen Funktion des Systemventrikels erwies sich NT-proBNP in der ROC-Kurven-Analyse dem Marker

sST2 in unserer Studie als deutlich überlegen, da die AUC-Werte zur Prädiktion einer eingeschränkten EF < 50% bzw. eines verminderten VTI über der Aortenklappe < 20 cm für NT-proBNP deutlich höher lagen als für sST2, was im direkten ROC-Kurven-Vergleich auch statistisch signifikant war (Abbildung 17 und 19). Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit den Studienergebnissen bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz, bei denen NT-proBNP ebenfalls verschiedene Graduierungen einer eingeschränkten Ejektionsfraktion erfassen konnte (82, 92). Sowohl die Ejektionsfraktion als auch das VTI sind Funktionsparameter, die direkt oder indirekt von der Wandspannung des linken Ventrikels abhängig und somit mit dem Freisetzungsmechanismus von NT-proBNP eng verknüpft sind, während sST2 vor allem die myokardiale Fibrosierung und ein inverses kardiales Remodeling nach lang andauernder myokardialer Belastung widerspiegelt (49, 72).

Was die Diskriminierung von klinisch stabilen und akut dekompensierten Patienten angeht, so zeigte sich zwischen beiden Biomarkern in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied bezüglich der in der ROC-Kurven-Analyse ermittelten AUC-Werte (Abbildung 15). Bei 56 Patienten des Gesamtkollektivs waren Repetitivmessungen zur weiteren Analyse verfügbar, so dass der prozentuale Anstieg beider Biomarker ermittelt werden konnte. Hier zeigte sich, dass ein relativer Anstieg von sST2 >24% besser eine kardiale Dekompensation diagnostizieren kann als ein NT-proBNP-Anstieg >35% (Abbildung 16). Bei der multivariaten Analyse konnten ein relativer sST2-Anstieg >24% und eine höhere NYHA-Klasse III/IV als unabhängige Prädiktoren einer kardialen Dekompensation identifiziert werden. In der Literatur wird vielfach bestätigt, dass sich die Performance von sST2 durch serielle Messungen verbessern lässt (57, 59, 166). Aufgrund der kleinen Patientenzahl mit vorhandenen Wiederholungsmessungen sollten unsere Ergebnisse jedoch nochmals in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

7.3. Prognostischer Stellenwert von sST2 bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler

Bei Patienten mit angeborenem Herzfehler haben sich die natriuretischen Peptide ebenfalls als wertvolle prognostische Marker erwiesen (67). Durch die Kombination der natriuretischen Peptide mit weiteren kardialen Markern wie Troponin T und GDF-15 kann die prognostische Einschätzung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern weiter verbessert werden (63). Sowohl unabhängig als auch zusätzlich zu den natriuretischen Peptiden hat sich sST2 als vielversprechender prognostischer Marker bei Patienten mit akuter und chronischer Linksherzinsuffizienz herauskristallisiert (58, 154, 159, 160). Vor allem serielle sST2-Messungen scheinen die prognostische Aussagekraft bezüglich der Mortalität bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz weiter zu verbessern (53, 57). Trotz der vielversprechenden Datenlage zum prognostischen Nutzen von sST2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz existiert bislang keine Studie, die den prognostischen Nutzen von sST2 bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler untersucht hat.

Um den prognostischen Nutzen in unserem Hochrisiko-Patientenkollektiv zu untersuchen, wurden zunächst die Basiskonzentrationen von sST2 bei Patienten mit und ohne schwerwiegende kardiale Ereignisse miteinander verglichen (Abbildung 21). Im Gegensatz zu Patienten ohne kardiales Ereignis fanden sich deutlich erhöhte sST2-Spiegel bei Patienten mit später stattgehabter kardialer Dekompensation bzw. Fontan-Versagen ($p=0,003$) und während der Nachbeobachtungszeit verstorbenen Patienten ($p<0,001$). Hingegen fanden sich keine signifikanten Unterschiede der sST2-Spiegel bei Patienten mit rezidivierenden supraventrikulären Arrhythmien bzw. permanentem Vorhofflimmern, was auf eine erhöhte atriale Arrhythmie-Last hinweisen und indirekt auch die ventrikulären Lastverhältnisse widerpiegeln kann. Es ist daher nicht erstaunlich, dass bei dieser Subgruppe von Patienten signifikant erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen aufgezeigt werden konnten (Abbildung 22). Die Arbeitsgruppe um Asselsberg et al. konnte bei Patienten ohne angeborenen Herzfehler demonstrieren, dass sich das Auftreten von Vorhofflimmern mittels Anstieg des NT-proBNP-Wertes vorhersagen lässt, wobei keine Aussagen hinsichtlich der Ätiologie des Vorhofflimmerns gemacht werden konnten und NT-proBNP diesbezüglich daher nur eingeschränkt nutzbar ist (174). Ebenso konnten auch für den Biomarker Homoarginin

bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler signifikant erniedrigte Konzentrationen bei Patienten mit erhöhter atrialer Arrhythmie-Last im Vergleich zu Patienten ohne kardiales Ereignis gefunden werden (175). Der genaue Pathomechanismus der Freisetzung von Homoarginin im Rahmen von Herzerkrankungen ist noch nicht vollständig geklärt, es konnte jedoch in Studien belegt werden, dass erniedrigte Homoarginin-Konzentrationen bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (176). Im Gegensatz zu den natriuretischen Peptiden oder Homoarginin scheint sST2 unterschiedliche atriale oder ventrikuläre Lastbedingungen nicht ausreichend abzubilden.

Im Untersuchungszeitraum trat bei 13/169 (7,7%) Patienten eine kardiale Dekompensation bzw. ein Fontan-Versagen auf, die gemäß ROC-Kurven-Analyse am besten durch die NYHA-Klasse (AUC 0,804), NT-proBNP (AUC 0,794), γ GT (AUC 0,792) und sST2 (AUC 0,742) vorhergesagt werden konnte. In der multivariaten Analyse konnte die NYHA-Klasse als stärkster unabhängiger Prädiktor identifiziert werden (Tabelle 5). Dies stimmt auch mit Studienergebnissen aus der Literatur überein, bei denen die NYHA-Klasse ebenfalls als starker und unabhängiger Prädiktor bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz und eingeschränkter als auch erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion zur Vorhersage einer akuten kardialen Dekompensation sowie der Gesamt-Mortalität nachgewiesen werden konnte (177, 178). Eine gute Vorhersagekraft fand sich in unserem Patientenkollektiv auch für NT-proBNP und die γ GT, was nicht erstaunlich ist, da die myokardiale Wandspannung bzw. der enddiastolische Druck (repräsentiert durch NT-proBNP) als auch der systemvenöse Druck mit konsekutiver Lebervenenstauung (repräsentiert durch die γ -GT) bei zunehmender Volumenbelastung ebenfalls ansteigen. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, in denen aufgezeigt wurde, dass NT-proBNP sowohl bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz als auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine kardiale Dekompensation zuverlässig vorhersagen kann (62, 63). Als weiteren relevanten Parameter konnte die γ -GT in unserer Studie ausgemacht werden, was ebenfalls nicht erstaunlich ist, da Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern (hier sind vor allem Patienten mit Fontan-Zirkulation und nicht korrigierten zyanotischen Herzfehlern zu nennen) häufig einen erhöhten systemvenösen Druck mit konsekutiver chronisch-venöser Stauung der Leber aufweisen, deren Ausmaß eng mit einer bevorstehenden kardialen Dekompensation assoziiert sein kann. Im Gegensatz zu NT-proBNP und der γ -GT fand sich für sST2 ein deutlich niedriger AUC-Wert für die

Prädiktion einer kardialen Dekompensation. Weder im kombinierten Biomarker-Modell (Abbildung 23) noch in der NRI-Analyse (NRI-Sensitivität 0%, NRI-Spezifität -23,3%) konnte für sST2 ein zusätzlicher Nutzen zu NT-proBNP bezüglich der Prädiktion einer kardialen Dekompensation bzw. eines Fontan-Versagens in unserem Patientenkollektiv gefunden werden. Im Gegensatz dazu scheint jedoch die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler besser durch Homoarginin als NT-proBNP vorhergesagt werden zu können (175).

Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben 7/169 (4,1%) Patienten an unterschiedlichen Todesursachen: 3 Patienten an einem plötzlichem Herztod, 3 Patienten an terminaler Herzinsuffizienz und 1 Patient an einer Sepsis. Gemäß ROC-Kurven-Analyse konnten sST2 (AUC 0,890), NT-proBNP (AUC 0,875), die NYHA-Klasse (AUC 0,837), die GFR (AUC 0,810) und die Ejektionsfraktion des Systemventrikels (AUC 0,801) als wichtigste Prädiktoren für die Gesamtmortalität in unserem Hochrisiko-Patientenkollektiv identifiziert werden. In der multivariaten Analyse konnte sST2 als stärkster unabhängiger Prädiktor ($p < 0,001$) ausgemacht werden. Im kombinierten Biomarker-Modell zeigte sich ein Anstieg der AUC auf 0,907, was auf einen zusätzlichen Nutzen (additive value) von sST2 zur Vorhersage der Gesamtmortalität hinweist (Abbildung 24). Darüber hinaus zeigte sich in der NRI-Analyse im Vergleich zu NT-proBNP eine verbesserte Klassifikation und Risikoeinschätzung bezüglich auftretender Todesereignisse durch sST2 mit einer NRI-Sensitivität von 4,3% und einer NRI-Spezifität von -0,7%. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sST2 bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler ein robuster Marker zur Prädiktion der Gesamtmortalität darstellt und einen zusätzlichen prognostischen Nutzen zu NT-proBNP aufweist. Bei Patienten mit chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz konnte anhand mehrerer Studien gezeigt werden, dass vor allem serielle sST2-Messungen einen zusätzlichen prognostischen Nutzen in Bezug auf die weitere Risikostratifikation und Mortalität in diesem Patientenkollektiv aufweisen (57, 58, 179, 180). Der zusätzliche prognostische Nutzen von sST2 mag darin begründet liegen, dass sST2 das Ausmaß des inversen myokardialen Remodelings widerspiegelt, welches nach langandauernden pathologischen Belastungen des Herzens auftritt und sich bei zunehmender Progredienz auch prognostisch ungünstig auswirken bzw. mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann (50, 51). Auch die geringere analytische und biologische Variabilität von sST2 verglichen mit NT-proBNP könnte dazu beitragen,

dass sST2-Spiegel wesentlich robuster im Langzeitverlauf sind und sST2 somit auch ein geeigneterer Parameter zur Einschätzung der Langzeitprognose darstellt (53, 60, 61).

In unserer Studie konnte erstmals bei einem Hochrisiko-Patientenkollektiv mit komplexem angeborenem Herzfehler ein potentiell zusätzlicher prognostischer Nutzen von sST2 bezüglich der Gesamtmortalität aufgezeigt werden. Es ist dennoch erstaunlich, dass innerhalb des langen Nachbeobachtungszeitraums nur eine geringe Anzahl an schwerwiegenden kardialen Ereignissen in diesem Patientenkollektiv aufgetreten ist, was die statistische Aussagekraft jedoch erschweren kann. Daher wäre zur Bestätigung unserer Ergebnisse die Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert, bei dem dann auch möglicherweise mehr kardiale Ereignisse zu verzeichnen sind. Zudem wäre auch die Untersuchung des prognostischen Stellenwertes serieller sST2-Messungen wissenschaftlich interessant, die in unserer Studie leider nicht realisiert werden konnte.

7.4. Schlussfolgerungen

Der in dieser Studie untersuchte Biomarker sST2 zeigte ebenso wie der Standard-Biomarker NT-proBNP bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler im Vergleich zu herzgesunden Probanden deutlich erhöhte Konzentrationen, die mit dem Schweregrad des Herzfehlers, dem Ausmaß der vorliegenden Herzinsuffizienz und dem Schweregrad der kardiovaskulären Ereignisse weiter ansteigen. Dies zeigt, dass sST2 verschiedene und vor allem fortgeschrittene pathophysiologische Gegebenheiten gut widerspiegelt, wohingegen NT-proBNP auch zu einer feineren Diskrimination in der Lage ist, was durch den unterschiedlichen Pathomechanismus der Freisetzung beider Biomarker bedingt sein könnte.

Bezüglich der Diagnostik einer vorliegenden Herzinsuffizienz (definiert durch eine eingeschränkte systolische Ventrikelfunktion mit einer systemischen $EF < 50\%$ oder eines $VTI < 20\text{cm}$) zeigte sich sST2 dem Standard-Biomarker NT-proBNP in unserer Studie deutlich unterlegen, was mit den Ergebnissen anderer Studien an Patienten mit Linksherzinsuffizienz bzw. Kindern mit angeborenem Herzfehler übereinstimmt. Die eher schlechte diagnostische Performance von sST2 zur Detektion einer beginnenden

Herzinsuffizienz mag daher rühren, dass sST2 ein stabiler und robuster Marker ist, der erst nach langandauernden pathophysiologischen Zuständen und damit einhergehender myokardialer Fibrose erhöht ist. Im Gegensatz dazu konnte sST2 eine akute kardiale Dekompensation genauso gut erfassen wie NT-proBNP, wobei möglicherweise die Nutzung eines sST2-Anstiegs im Rahmen von seriellen Messungen einem NT-proBNP-Anstieg überlegen sein könnte.

In Analogie zu Studien bei Patienten mit chronischer und akuter Linksherzinsuffizienz konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass der myokardiale Fibrosemarker sST2 auch bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler einen zusätzlichen prognostischen Nutzen zu dem etablierten Standard-Biomarker NT-proBNP aufweist, was die Vorhersage der Gesamtmortalität angeht. Somit könnte sST2 auch in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv möglicherweise zu einer besseren Risikostratifikation beitragen.

8. Literaturverzeichnis

1. Kaemmerer H, Hess J. Congenital heart disease. Transition from adolescence to adulthood. *Der Internist*. 2009;50(10):1221-2, 4-7.
2. Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation*. 2001;103(21):2637-43.
3. Webb GD. Challenges in the care of adult patients with congenital heart defects. *Heart*. 2003;89(4):465-9.
4. Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R, de Haan F, Franke C, et al. Medical guideline for the treatment of adults with congenital heart abnormalities of the German-Austrian-Swiss Cardiology Specialty Society. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(3):194-214.
5. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie*. 2010;222(05):321-6.
6. Golla G. Historischer Rückblick in die chirurgische Behandlung der Fallot - Tetralogie im Kindesalter - Langzeitergebnisse nach Korrekturoperationen (1980 - 1996). 2009.
7. Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF. Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult. Part III: Complex Congenital Heart Disease. 2008;117(10):1340-50.
8. Niehaus H, Ono M. Moderne Therapiestrategien bei Fallot-Tetralogie. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2014;28(1):31-44.
9. Samanek M VM. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospect. *Pediatr Cardiol* 1999(20):411-17.
10. Brockmeier K, Hoppe UC. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. In: Erdmann E, editor. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 405-24.
11. Schumacher G. Komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen mit Ursprungsanomalien der großen Arterien. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, editors. *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 381-435.
12. Schmaltz PPhcDmAA. Transposition der großen Arterien (TGA) -Ein Herzfehler, der seinen Schrecken verloren hat. *Deutsche Herzstiftung eV: Herzblatt*. 2011;3/2011.

13. Cardell BS. Corrected transposition of the great vessels. *British heart journal*. 1956;18(2):186-92.
14. Fontan EB. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971(26):240-8.
15. Gewillig M. The Fontan Circulation. *Heart*. 2005;91(6):839-46.
16. A. Hager SO, R. Cesnjevar Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz. Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie. 2011;23.
17. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26(3):240-8.
18. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1988;96(5):682-95.
19. Frank DB HB. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current practice in pediatrics. *Minerva Pediatrica*. 2015;67(2):169-85.
20. Gebhard Schumacher JH, Konrad Bühlmeier. *Klinische Kinderkardiologie Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2008;4. Auflage:621.
21. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2008;118(23):e714-e833.
22. Yun SW. Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention. *Korean journal of pediatrics*. 2011;54(5):183-91.
23. Diller GP, Breithardt G, Baumgartner H. Congenital heart defects in adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(26):452-9.
24. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2915-57.
25. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1374-83.
26. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Dewald O, Kreuzer E, et al. Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in adulthood: 35 years follow-up in 104 patients corrected at the age of 18 or older. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1997;45(4):178-81.
27. Kaskinen AK, Happonen JM, Mattila IP, Pitkanen OM. Long-term outcome after treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect: nationwide

- study of 109 patients born in 1970-2007. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;49(5):1411-8.
28. Schmid C. *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. Springer Verlag. 2013:192.
 29. Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG, Ilstrup DM, Feldt RH. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation*. 1983;67(6):1374-7.
 30. Morikawa M, Ingu A, Satoh S, Okada Y, Abe T. Long-term results of atriopulmonary fontan connection for complex cardiac anomalies. *Kyobu geka The Japanese journal of thoracic surgery*. 2003;56(4):262-70.
 31. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation*. 2014;130(11 Suppl 1):S32-8.
 32. Luc Mertens DJH, Ursula Sauer, Jane Somerville, Marc Gewillig, . Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(5).
 33. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19(12):1845-55.
 34. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35(11):716-24.
 35. Shaddy RE, Webb G. Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008;6(2):165-74.
 36. Bolger AP, Coats AJ, Gatzoulis MA. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *Eur Heart J*. 2003;24(10):970-6.
 37. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation*. 2002;105(10):1189-94.
 38. Graham TP, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: A multi-institutional study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):255-61.
 39. Raedle-Hurst TM, Mueller M, Rentzsch A, Schaeffers HJ, Herrmann E, Abdul-Khaliq H. Assessment of left ventricular dyssynchrony and function using real-time 3-dimensional echocardiography in patients with congenital right heart disease. *Am Heart J*. 2009;157(4):791-8.

40. Davlourous PA, Karatza AA, Gatzoulis MA, Shore DF. Timing and type of surgery for severe pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 2004;97 Suppl 1:91-101.
41. Lee C, Jacobs JP, Lee CH, Kwak JG, Chai PJ, Quintessenza JA. Surgical pulmonary valve insertion--when, how, and why. *Cardiol Young.* 2012;22(6):702-7.
42. Ferraz Cavalcanti PE, Sa MP, Santos CA, Esmeraldo IM, de Escobar RR, de Menezes AM, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(23):2227-43.
43. Puley G, Siu S, Connelly M, Harrison D, Webb G, Williams WG, et al. Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 1999;83(7):1080-4.
44. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of Senning operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1999;117(3):488-95.
45. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammash NM, Tajik AJ, Danielson GK. Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):285-90.
46. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1419-27.
47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. 2017;70(6):776-803.
48. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52.
49. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7 Suppl):3b-7b.
50. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circulation Heart failure.* 2009;2(6):684-91.
51. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *The Journal of clinical investigation.* 2007;117(6):1538-49.

52. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-6.
53. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443(Supplement C):57-70.
54. Januzzi JL, Jr., Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-13.
55. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL, Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-65.
56. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation Heart failure*. 2011;4(2):180-7.
57. Manzano-Fernandez S, Mueller T, Pascual-Figal D, Truong QA, Januzzi JL. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):259-67.
58. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galan A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *European journal of heart failure*. 2012;14(1):32-8.
59. Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(9):732-8.
60. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J*. 2006;152(5):828-34.
61. Piper S, deCoursey J, Sherwood R, Amin-Youssef G, McDonagh T. Biologic Variability of Soluble ST2 in Patients With Stable Chronic Heart Failure and Implications for Monitoring. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):95-8.
62. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
63. Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, Schut AW, Cuypers JA, Witsenburg M, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic

Peptide, Troponin-T, and Growth-Differentiation Factor 15 in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2017;135(3):264-79.

64. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Bolger AP, Tay EL, Inuzuka R, Bedard E, et al. Usefulness of natriuretic Peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(6):869-73.
65. Holmgren D, Strömvall-Larsson E, Lundberg P-A, Eriksson BO, Wåhlander H. Brain natriuretic peptide assessed at long-term follow-up before and after maximal exercise in surgically palliated patients with functionally univentricular hearts. *Cardiology in the Young*. 2007;17(5):505-11.
66. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):416-22.
67. Popelova JR, Kotaska K, Tomkova M, Tomek J. Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict Mortality in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2015;116(9):1425-30.
68. Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, Goritschan C, Weber M, Panesar D, et al. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart*. 2016;102(20):1633-9.
69. Erbel R, Krebs W, Henn G, Schweizer P, Richter HA, Meyer J, et al. Comparison of single-plane and biplane volume determination by two-dimensional echocardiography. 1. Asymmetric model hearts. *Eur Heart J*. 1982;3(5):469-80.
70. Chinen D, Fujino M, Anzai T, Kitakaze M, Goto Y, Ishihara M, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral correlates with low cardiac output syndrome in patients with acute decompensated heart failure. *European Heart Journal*. 2013;34:P4249-P.
71. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *American Journal of Cardiology*. 2003;92(12):1434-8.
72. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European journal of heart failure*. 2004;6(3):257-60.
73. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;36(3):355-9.
74. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2008;46(11):1507-14.

75. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *European journal of heart failure*. 2009;11(9):832-9.
76. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008;10(9):824-39.
77. Campbell DJ, Mitchelhill KI, Schlicht SM, Booth RJ. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide: a novel approach to the diagnosis of cardiac dysfunction. *Journal of cardiac failure*. 2000;6(2):130-9.
78. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart*. 2003;89(8):875-8.
79. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2004;93(5):603-7.
80. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J*. 2005;149(4):744-50.
81. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161-7.
82. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2005;11(5 Suppl):S15-20.
83. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
84. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ : British Medical Journal*. 2015;350.
85. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2062-76.

86. Januzzi JL, Jr., Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Archives of internal medicine*. 2006;166(3):315-20.
87. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-6.
88. Bertinchant JP. Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2004;97(9):881-8.
89. Fabbian F, De Giorgi A, Portaluppi F, Zuliani G. Relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels and renal function evaluated with different formulae in older adult subjects admitted because of dyspnea. *Gerontology*. 2012;58(1):50-5.
90. Knebel F, Schimke I, Pliet K, Schattke S, Martin S, Borges AC, et al. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *Journal of cardiac failure*. 2005;11(5 Suppl):S38-41.
91. Song BG, Jeon ES, Kim YH, Kang MK, Doh JH, Kim PH, et al. Correlation between levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and degrees of heart failure. *The Korean journal of internal medicine*. 2005;20(1):26-32.
92. Belagavi AC, Rao M, Pillai AY, Srihari US. Correlation between NT proBNP and left ventricular ejection fraction in elderly patients presenting to emergency department with dyspnoea. *Indian Heart Journal*. 2012;64(3):302-4.
93. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem*. 2007;53(8):1511-9.
94. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non dialysis-dependent CRF. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;44(3):420-8.
95. O'Hanlon R, O'Shea P, Ledwidge M, O'Loughlin C, Lange S, Conlon C, et al. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(1):50-5.
96. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *European Heart Journal*. 2003;24(19):1710-8.

97. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(16):1733-9.
98. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):53-60.
99. Westerlind A, Wahlander H, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. 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 paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2004;93(3):340-5.
100. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg P-A, Wåhlander H. 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. *Clinical Physiology and Functional Imaging.* 2005;25(5):263-9.
101. Westerlind A, Wahlander H, Berggren H, Lundberg PA, Holmgren D. Plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with heart disease with different types of cardiac load or systolic dysfunction. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(4):277-84.
102. Atz AM, Zak V, Breitbart RE, Colan SD, Pasquali SK, Hsu DT, et al. Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(4):313-21.
103. Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Yamada O, Watanabe K, Yagihara T, et al. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. *Circulation.* 2004;110(17):2601-8.
104. Pietrzak R, Werner B. Usefulness of NT-proBNP in assessment of right ventricular function in children after tetralogy of Fallot correction - a preliminary study. *Kardiologia polska.* 2009;67(4):378-83.
105. Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, Hess G, Grunewald RW, Binder L, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest.* 2005;128(4):2563-70.
106. Trojnarska O, Gwizdała A, Katarzyński S, Katarzyńska A, Oko-Sarnowska Z, Bręborowicz P, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing and BNP levels in adult patients with single or systemic right ventricles. *Archives of Medical Science : AMS.* 2010;6(2):192-7.
107. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, et al. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as

determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol.* 2006;97(9):1377-82.

108. Festa P, Ait-Ali L, Prontera C, De Marchi D, Fontana M, Emdin M, et al. Amino-Terminal Fragment of Pro-Brain Natriuretic Hormone Identifies Functional Impairment and Right Ventricular Overload in Operated Tetralogy of Fallot Patients. *Pediatric Cardiology.* 2007;28(5):339-45.
109. Brili S, Alexopoulos N, Latsios G, Aggeli C, Barbetseas J, Pitsavos C, et al. Tissue Doppler imaging and brain natriuretic peptide levels in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2005;18(11):1149-54.
110. Cetin I, Tokel K, Varan B, Orun U, Aslamaci S. Evaluation of right ventricular function by using tissue Doppler imaging in patients after repair of tetralogy of fallot. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2009;26(8):950-7.
111. Wand O, Perles Z, Rein AJ, Algur N, Nir A. Clinical, echocardiographic and humoral status of patients following repair of tetralogy of Fallot: comparison of the second to the first decade. *The Israel Medical Association journal : IMAJ.* 2007;9(12):843-6.
112. Cheung EWY, Lam WWM, Chiu CSW, Chau AKT, Cheung SCW, Cheung Y-f. Plasma brain natriuretic peptide levels, right ventricular volume overload and exercise capacity in adolescents after surgical repair of tetralogy of Fallot. *International Journal of Cardiology.* 2007;121(2):155-62.
113. Ishii H, Harada K, Toyono M, Tamura M, Takada G. 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.* 2005;95(11):1338-43.
114. Koch AM, Zink S, Glockler M, Seeliger T, Dittrich S. Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Int J Cardiol.* 2010;143(2):130-4.
115. Tatani SB, Carvalho AC, Andriolo A, Rabelo R, Campos O, Moises VA. Echocardiographic parameters and brain natriuretic peptide in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Echocardiography (Mount Kisco, NY).* 2010;27(4):442-7.
116. van den Berg J, Strengers JLM, Wielopolski PA, Hop WC, Meijboom FJ, de Rijke YB, et al. Assessment of biventricular functional reserve and NT-proBNP levels in patients with RV volume overload after repair of tetralogy of Fallot at young age. *International Journal of Cardiology.* 2009;133(3):364-70.
117. Khositseth A, Manop J, Khowsathit P, Siripornpitak S, Pornkul R, Lolekha P, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Marker in Follow-Up Patients with Tetralogy of Fallot After Total Correction. *Pediatric Cardiology.* 2007;28(5):333-8.

118. Chow PC, Cheung EW, Chong CY, Lun KS, Yung TC, Wong KT, et al. Brain natriuretic peptide as a biomarker of systemic right ventricular function in patients with transposition of great arteries after atrial switch operation. *Int J Cardiol.* 2008;127(2):192-7.
119. Schaefer A, Tallone EM, Westhoff-Bleck M, Klein G, Drexler H, Rontgen P. Relation of diastolic and systolic function, exercise capacity and brain natriuretic peptide in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Cardiology.* 2010;117(2):112-7.
120. Larsson DA, Meurling CJ, Holmqvist F, Waktare JEP, Thilén UJ. 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.* 2007;114(3):345-51.
121. Garg R, Raman SV, Hoffman TM, Hayes J, Daniels CJ. Serum Markers of Systemic Right Ventricular Function and Exercise Performance. *Pediatric Cardiology.* 2008;29(3):641-8.
122. Plymen CM, Hughes ML, Picaut N, Panoulas VF, Macdonald ST, Cullen S, et al. The relationship of systemic right ventricular function to ECG parameters and NT-proBNP levels in adults with transposition of the great arteries late after Senning or Mustard surgery. *Heart.* 2010;96(19):1569-73.
123. Neffke JG, Tulevski, II, van der Wall EE, Wilde AA, van Veldhuisen DJ, Dodge-Khatami A, et al. ECG determinants in adult patients with chronic right ventricular pressure overload caused by congenital heart disease: relation with plasma neurohormones and MRI parameters. *Heart.* 2002;88(3):266-70.
124. Winter MM, Bouma BJ, van Dijk APJ, Groenink M, Nieuwkerk PT, van der Plas MN, et al. Relation of Physical Activity, Cardiac Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients With a Systemic Right Ventricle. *The American Journal of Cardiology.* 2008;102(9):1258-62.
125. Norozi K, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, Zoege M, et al. Relation of systemic ventricular function quantified by myocardial performance index (Tei) to cardiopulmonary exercise capacity in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2005;96(12):1721-5.
126. Kozelj M, Prokselj K, Berden P, Jan M, Osredkar J, Bunc M, et al. The syndrome of cardiac failure in adults with congenitally corrected transposition. *Cardiol Young.* 2008;18(6):599-607.
127. Dore A, Houde C, Chan KL, Ducharme A, Khairy P, Juneau M, et al. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation.* 2005;112(16):2411-6.
128. Vogt M, Kuhn A, Wiese J, Eicken A, Hess J, Vogel M. Reduced contractile reserve of the systemic right ventricle under Dobutamine stress is associated

with increased brain natriuretic peptide levels in patients with complete transposition after atrial repair. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(5):691-4.

129. Szymanski P, Klisiewicz A, Lubiszewska B, Lipczynska M, Konka M, Kusmierczyk M, et al. Functional anatomy of tricuspid regurgitation in patients with systemic right ventricles. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(5):504-10.
130. Koch AM, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle. *Cardiology*. 2008;110(1):1-7.
131. Kotaska K, Popelova J, Prusa R. NT-proBNP levels and their relationship with systemic ventricular impairment in adult patients with transposition of the great arteries long after Mustard or Senning procedure. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2015;53(8):1291-6.
132. Popelova JR, Tomkova M, Tomek J. NT-proBNP predicts mortality in adults with transposition of the great arteries late after Mustard or Senning correction. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(4):448-57.
133. Holmgren D, Westerlind A, Berggren H, Lundberg PA, Wahlander H. Increased natriuretic peptide type B level after the second palliative step in children with univentricular hearts with right ventricular morphology but not left ventricular morphology. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(4):786-92.
134. Law YM, Ettetdgui J, Beerman L, Maisel A, Tofovic S. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):520-4.
135. Hiromi Shimizu MYM, MD, PhD; Shin-ichi Inoue, MD, PhD; Yoko Ohta, MD, PhD; Ko Nakamura, MD; Harumi Katoh, MD, PhD; Takeshi Sakane, MD, PhD; Nobuyuki Takahashi, MD, PhD; Shuzo Ohata, MD; Takashi Sugamori, MD; Yutaka Ishibashi, MD, PhD; Toshio Shimada, MD, PhD. High Plasma Brain Natriuretic Polypeptide Level as a Marker of Risk for Thromboembolism in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2002;33:1005-10.
136. Man BL, Cheung YF. Plasma brain natriuretic peptide and systemic ventricular function in asymptomatic patients late after the Fontan procedure. *Heart and vessels*. 2007;22(6):398-403.
137. Wahlander H, Westerlind A, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Increased levels of brain and atrial natriuretic peptides after the first palliative operation, but not after a bidirectional glenn anastomosis, in children with functionally univentricular hearts. *Cardiol Young*. 2003;13(3):268-74.
138. Atz AM, Zak V, Breitbart RE, Colan SD, Pasquali SK, Hsu DT, et al. Factors Associated with Serum Brain Natriuretic Peptide Levels after the Fontan Procedure. *Congenital Heart Disease*. 2011;6(4):313-21.

139. Koch AM, Zink S, Singer H, Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection. *European journal of heart failure*. 2008;10(1):60-2.
140. Lechner E, Schreier-Lechner EM, Hofer A, Gitter R, Mair R, Biebl A, et al. Aminoterminal brain-type natriuretic peptide levels correlate with heart failure in patients with bidirectional Glenn anastomosis and with morbidity after the Fontan operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(3):560-4.
141. Lechner E, Gitter R, Mair R, Pinter M, Schreier-Lechner E, Vondrys D, et al. Aminoterminal brain natriuretic peptide levels in children and adolescents after Fontan operation correlate with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(5):901-5.
142. Koch AME, Zink S, Singer H, Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection. *European journal of heart failure*. 2008;10(1):60-2.
143. Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M. Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J*. 2005;150(3):588-94.
144. Trojnarska O, Plaskota K. Therapeutic methods used in patients with Eisenmenger syndrome. *Cardiology journal*. 2009;16(6):500-6.
145. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall C, Knot HJ, LeWinter MM. Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation*. 2004;109(23):2872-7.
146. Saab FG, Aboulhosn JA. Hemodynamic characteristics of cyanotic adults with single-ventricle physiology without Fontan completion. *Congenit Heart Dis*. 2013;8(2):124-30.
147. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart*. 2012;98(9):736-42.
148. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS letters*. 1989;258(2):301-4.
149. O'Donnell C, Mahmoud A, Keane J, Murphy C, White D, Carey S, et al. An antitumorigenic role for the IL-33 receptor, ST2L, in colon cancer. *British journal of cancer*. 2016;114(1):37-43.

150. Gillibert-Duplantier J, Duthey B, Sisirak V, Salaün D, Gargi T, Trédan O, et al. Gene expression profiling identifies sST2 as an effector of ErbB2-driven breast carcinoma cell motility, associated with metastasis. *Oncogene*. 2011;31:3516.
151. Thomas Mueller BD, Alfons Gegenhuber, Werner Poelz, Richard Pacher, and Meinhard Haltmayer. Increased Plasma Concentrations of Soluble ST2 are Predictive for 1-Year Mortality in Patients with Acute Destabilized Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2008;54(4):752–6.
152. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A, et al. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(11):768-75.
153. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Henderson S, Hanson K, et al. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Chem*. 2011;57(6):874-82.
154. Pascual-Figal DA, Ordonez-Llanos J, Tornel PL, Vazquez R, Puig T, Valdes M, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2174-9.
155. Vorovich E, French B, Ky B, Goldberg L, Fang JC, Sweitzer NK, et al. Biomarker predictors of cardiac hospitalization in chronic heart failure: a recurrent event analysis. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(8):569-76.
156. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Penafiel J, Galan A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):158-66.
157. Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, Tran K, Maisel AS. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients. *Am Heart J*. 2010;160(4):721-8.
158. Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale. *Am Heart J*. 2007;153(2):201-11.
159. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *European journal of heart failure*. 2011;13(7):718-25.
160. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2, Cardiac Structure and Function, and Long-Term Mortality in Patients With Acute Dyspnea. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(4):311-9.

161. Ojji DB, Lecour S, Adeyemi OM, Sliwa K. Soluble ST2 correlates with some indicators of right ventricular function in hypertensive heart failure. *Vascular health and risk management*. 2017;13:311-6.
162. Chida A, Sato H, Shintani M, Nakayama T, Kawamura Y, Furutani Y, et al. Soluble ST2 and N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Combination. *Circulation Journal*. 2014;78(2):436-42.
163. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation Heart failure*. 2014;7(3):418-26.
164. Januzzi JL, Jr., Rehman S, Mueller T, van Kimmenade RR, Lloyd-Jones DM. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clin Chem*. 2010;56(12):1814-21.
165. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, et al. Heart Failure Therapy-Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(12):821-8.
166. Maisel AS, Richards AM, Pascual-Figal D, Mueller C. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(7 Suppl):32b-7b.
167. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart*. 2009;95(18):1508-13.
168. Bayes-Genis A, Richards AM, Maisel AS, Mueller C, Ky B. Multimarker Testing With ST2 in Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7, Supplement):76B-80B.
169. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
170. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*. 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.
171. Anderson PAW, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary Outcomes After the Fontan Procedure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(2):85-98.
172. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L, et al. Arrhythmia and Mortality After the Mustard Procedure: A 30-Year Single-Center Experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(1):194-201.

173. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2140-9.
174. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ, Signorovitch JE, Hillege HL, van Gilst WH, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Netherlands Heart Journal*. 2008;16(3):73-8.
175. Raedle-Hurst T, Mueller M, Meinitzer A, Maerz W, Dschietzig T. Homoarginine-A prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease? *PLoS One*. 2017;12(9):e0184333.
176. Atzler D, Rosenberg M, Anderssohn M, Choe CU, Lutz M, Zugck C, et al. Homoarginine--an independent marker of mortality in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(5):4907-9.
177. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006;151(2):444-50.
178. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(2):150-6.
179. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart failure*. 2014;2(1):65-72.
180. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart failure*. 2017;5(4):287-96.

9. Publikation/Kongress-Beiträge

- 9.1. Laqqan M, Schwaighofer C, Graeber S, Raedle-Hurst T (2018)
„Predictive value of soluble ST2 in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease.“
PLoS ONE 13(8): e0202406.

- 9.2. Schwaighofer C, Laqqan M, Gräber S, Rädle-Hurst T (2018)
„Lösliches ST2 - ein nützlicher Marker zur Prädiktion einer kardialen Dekompensation bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler?“
Posterpräsentation im Rahmen der 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. am 6.4.2018 in Mannheim

- 9.3. Schwaighofer C, Laqqan M, Gräber S, Rädle-Hurst T (2019)
„Predictive value of soluble ST2 in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease.“
Eingeladener Postervortrag im Rahmen des Biomarker-Symposiums „The Cardiorenal Axis: from risk stratification to personalized treatment.“ am 17.1.2019 in Mannheim

- 9.4. Schwaighofer C, Laqqan M, Gräber S, Rädle-Hurst T (2019)
„Additive value of soluble ST2 for the prediction of all-cause mortality in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease.“
Posterpräsentation im Rahmen der 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. am 26.04.2019 in Mannheim

10. Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich beim Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik des Saarlandes für die Möglichkeit der Nutzung der in dieser Abteilung vorhandenen Strukturen und Gerätschaften zur Analyse der echokardiographischen Aufnahmen bedanken. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Frau Prof. Dr. med. T. Rädle-Hurst für die Bereitstellung des Themas, der kontinuierlichen Anleitung bei der Auswertung der Echo-Aufnahmen und aller sonstigen erhobenen Daten sowie der Anfertigung der Doktorarbeit. Von Beginn an war sie mir eine Mentorin, die sich weit über die Grenzen des Üblichen für mich einsetzte und viele Stunden in die Anleitung für Auswertungen sowie die Planung und Korrektur der Doktorarbeit investiert hat. So wurde mir dank ihres Einsatzes die Möglichkeit meiner ersten Beteiligung an einer Publikation und einer Präsentation unserer Forschungsergebnisse auf zwei national bedeutenden Kongressen gegeben. Obwohl ich für sie am Anfang eine Fremde war, hat sie dennoch unglaublich viel Zeit und Arbeit in mich investiert und mich in allen Belangen immer sehr unterstützt. Deshalb möchte ich ihr von Herzen für diese vielen Chancen, ihre unzähligen Ratschläge, ihr Engagement, ihre Loyalität und Zuverlässigkeit und ihre Herzlichkeit danken. Zudem möchte ich mich auch vielmals bei Herrn PD Dr. S. Gräber aus dem hiesigen Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik für seine tatkräftige Unterstützung bezüglich schwieriger statistischer Auswertungen bedanken.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich auch meinen Eltern aussprechen. Sie haben mir seit frühester Kindheit vorgelebt, dass man durch Fleiß und Durchhaltevermögen sowie dem unentwegten Streben nach Wissen die eigene Zukunft formen kann. Sie gaben mir stets den Rückhalt und das Selbstvertrauen über mich hinaus zu wachsen. Im Verlauf meines Studiums habe ich es immer mehr zu schätzen gelernt, in ihnen einen stabilen Anker zu haben. Dafür und für so vieles mehr bin ich ihnen zutiefst dankbar. Außerdem möchte ich meiner Schwester Marie-Louise danken, die nicht nur 13 Jahre meines Lebens meine beste Freundin war, sondern mir neben Empathie und Liebe auch den Spaß am Wissen und viel Neugier am Leben geschenkt hat. Nicht zuletzt wegen ihr und ihrem viel zu frühen Tod habe ich meinen Weg gefunden und das Heilen und Begleiten von Menschen zu meinem Lebensziel gemacht.

Außerdem möchte ich Phillip danken, der seit fast neun Jahren an meiner Seite ist, mich in allen meinen Bestrebungen unterstützt und niemals an mir zweifelt. Er hält mich nicht nur in meinen Phasen der Überforderung aus, sondern hilft mir an mich zu glauben, wenn ich es selbst nicht mehr tue.

Zu guter Letzt danke ich meinen engen Freunden und Kommilitonen, insbesondere Michèle, die zu einem wichtigen Anker während des gesamten Studiums für mich wurde. Für die vielen Stunden des gemeinsamen Lernens, des gemeinsamen Frusts und des gegenseitigen Aufbaus sowie die unzähligen schönen Momente der Unterstützung, der Freundschaft und des Feierns danke ich meinen lieben Freunden von ganzem Herzen.

