

Biomarker in der pädiatrischen Kardiologie

Pierre Tissières, Maurice Beghetti, Genf

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Die Verwendung biochemischer Marker zur Abklärung von Herzkrankheiten beim Erwachsenen hat in den letzten Jahren bedeutend zugenommen. Handelt es sich nun um Troponin- (TnI oder TnT) oder Kreatinkinasebestimmung bei ischämischen Herzkrankheiten oder um natriuretische Peptide (Brain Natriuretic Peptide oder BNP) bei kardial bedingter Dyspnoe, die Bestimmung biochemischer Myokardmarker spielt bei der Abklärung von herzkranken Erwachsenen eine wichtige Rolle¹. Beim Kind ist der Nutzen der kardiologischen Biomarker noch nicht so geläufig. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die Physiologie und eine Stellungnahme zu einigen klinischen Indikationen, bei denen diese Marker diagnostisch wie prognostisch nützlich erweisen können.

Physiologie von Troponin und BNP

Troponin ist ein Bestandteil der kontraktilen Einheit des Myokardes, genau so wie Aktin, Myosin und Tropomyosin. Troponin besteht aus drei verschiedenen Isoformen: Troponin C, T und I. Am häufigsten wird Troponin I bestimmt. Es wird ins Plasma freigesetzt, wenn die kontraktile Einheit oder das Myokard zu Schaden kommen. Dieser Gewebeschaden kann Folge einer Ischämie (Koronararterienkrankheit, systemische Unterversorgung) oder entzündlicher oder nekrotischer/apoptotischer Läsionen sein, wie sie bei Myokarditis, Sepsis, durch toxische Substanzen (Anthrazykline) oder auch nach herzchirurgischen Eingriffen (Kardiotomie, extrakorporeller Kreislauf) vorkommen.

BNP, «brain natriuretic peptide», ist ein durch die, insbesondere ventrikulären, Myocyten sezerniertes Hormon. BNP ist das Produkt einer doppelten Spaltung: Zuerst intrazellulär (PräproBNP in ProBNP), dann plasmatisch (ProBNP in BNP und N-ProBNP). Als aktive Form erfüllt BNP multiple Funktionen: Es ist in erster Linie natriuretisch, im Weiteren auch ein Inhibitor der Renin- und Aldosteronsekretion und ein systemischer Vasodilatator. BNP wird als Antwort auf einen erhöhten «mechanischen Myokard-

stress» oder «mechanical strain» sezerniert, hervorgerufen durch eine Störung der Myokardcompliance (Kardiomyopathie durch Dilatation oder restriktiv, akute Herzerweiterung, Myokarditis) sowie akute oder chronische Veränderungen des Füllungsdruckes². So ist beispielsweise die Zunahme des Füllungsdruckes, als Folge eines intrakardialen Shunts wie dies bei Vorhof- oder Kammerseptumdefekt der Fall ist, mit dem BNP-Plasmaspiegel streng korreliert³. Konkret wird man also einen Anstieg des BNP-Plasmaspiegels bei Kindern mit einer angeborenen oder erworbenen Herzkrankheit (Shunt, Obstruktion), einer pulmonalarteriellen Hypertonie oder in Anschluss an einen herzchirurgischen Eingriff feststellen.

N-ProBNP ist die inaktive plasmatische Form. Es handelt sich jedoch um ein bei Raumtemperatur stabiles Protein mit einer längeren Halbwertszeit als BNP, ist somit bei Lagerung weniger anfällig und in der klinischen Praxis ein idealer biochemischer Marker. Der BNP-Plasmaspiegel ist abhängig von Alter, Geschlecht und BMI, was die Interpretation isolierter Werte schwierig macht⁴.

Klinische Indikationen

I. Herzinsuffizienz

Beim Kind widerspiegelt das BNP den Grad der Herzinsuffizienz⁵. Im Weiteren erlaubt das BNP, im Gegensatz zum Troponin, zwischen Dyspnoe respiratorischen oder kardialen Ursprungs zu unterscheiden, sowohl beim Erwachsenen als auch beim Kind und beim Neugeborenen^{6,7}. Pathophysiologisch gesehen zeigt es sich, dass das BNP gut die funktionelle Kapazität (VO₂max) bei Patienten mit einer Fallot Tetralogie⁸ widerspiegelt, daneben aber auch systolische und diastolische Störungen bei jungen Patienten mit verschiedenen angeborenen Herzfehlern⁹. Der Nutzen wiederholter BNP-Bestimmungen zur Evaluation der Behandlung, als Ergänzung zur Echokardiographie, scheint sich zu bestätigen, wie dies kürzlich bei Kindern mit sowohl angeborenen als auch erworbenen komplexen Herzfehlern

nachgewiesen wurde^{5, 6}. Bei Kindern mit chronischer Herzinsuffizienz scheint die BNP-Bestimmung zudem einen wichtigen prognostischen Aussagewert bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen zu haben¹⁰.

Bei akuter Herzinsuffizienz muss die Troponinbestimmung zum Nachweis einer ischämischen Ursache (aberrierender Abgang der Koronararterien) oder bei Myokarditis erwogen werden. Bei neonataler Asphyxie ist die Troponinbestimmung nur zum Nachweis eines sekundären systemischen Schadens der Hypoxie und/oder der systemischen Kreislaufinsuffizienz von Interesse. Eine Troponinzunahme infolge Neugeborenenasphyxie, ohne hämodynamische Folgeerscheinungen, die einen kardiogenen Schock vermuten lassen, verlangt keine weiteren Abklärungen (Echokardiographie), da diese Zunahme zeitlich begrenzt ist und keinen dauernden Gewebeschaden des Myokardes bedeutet.

II. Toxische Myokardwirkung der Anthrazykline

Die toxische Wirkung der Anthrazykline auf das Myokard wurde eindeutig nachgewiesen. Daten betreffend den Nutzen der Troponinbestimmung zur Überwachung von anthrazyklinbehandelten Patienten sind beschränkt. Eine Studie weist eine Erhöhung der Troponinplasmaspiegel nach, jedoch ohne Korrelation zu echokardiographischen Messungen oder Prognose¹¹. BNP scheint den anthrazyklinbedingten Myokardschaden besser widerzuspiegeln. Eine längerdauernde Erhöhung des Plasma-BNP konnte bis 4 Jahre nach Chemotherapie beobachtet und mit Veränderungen der Myokardwand («wall stress») und Störungen der diastolischen Herzmuskelfunktion korreliert werden¹²⁻¹⁴.

III. Pulmonalarterielle Hypertonie

Das BNP ist ein sehr empfindlicher Anzeiger jeglicher Erhöhung, akut oder chronisch, des pulmonalarteriellen Blutdruckes¹³. Eine Zunahme des morgendlichen BNP-Plasmaspiegels kann z. B. bei Kindern mit obstruktiven Schlafapnoen festgestellt werden¹⁶. Andererseits korreliert das Profil der BNP-Plasmaswerte bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie genau mit den hämodynamischen (Druck- und pulmonalen Widerstandsmessung, Herzzeitvolumen, SvO₂) als auch funktionellen (6-Minuten-Marschtest) Messungen¹⁷. Kürzlich wurde auch vermutet, dass die Bestimmung des BNP-Plasmaspiegels bei Patienten mit zysischer Fibrose den

Nachweis einer subklinischen pulmonalen Hypertonie erlauben könnte¹³.

IV. Perioperativ

Die perioperative Überwachung könnte sich jedoch als der interessanteste Anwendungsbereich der BNP-Plasmaspiegelbestimmung erweisen. Während das Troponin in den 90er Jahren seine Glanzzeit kannte, insbesondere auf Grund von mehreren Studien, die den perioperativ prognostischen Wert des Troponins hervorhoben, hat die Verbesserung der chirurgischen und anästhesiologischen Techniken und der damit verbundene verbesserte Schutz des Herzens dazu geführt, dass diese historischen Studien nicht mehr bestätigt werden können^{19), 20)}. Das postoperative Profil der Troponine hat sich wesentlich verändert; deren Werte erreichen heute nie mehr die Spitzen der 90er Jahre. Mit Ausnahme der Überwachung des Ischämierisikos, z. B. nach einer Koronararterienreimplantation, hat die systematische Bestimmung des Troponins nur noch wenig Bedeutung bei der postoperativen Betreuung des herzoperierten Kindes.

Das BNP hat sich hingegen als nützliches Mittel zur Identifikation von postoperativen Risikopatienten erwiesen. So haben zahlreiche Studien beim Kind und beim Erwachsenen den prognostischen Wert des BNP in Bezug auf postoperative Rhythmusstörungen, postoperative hämodynamische Instabilität (Einsatz von kreislaufstützenden Massnahmen) und Mortalität nachgewiesen²¹⁾⁻²³⁾. Mehr und mehr Daten weisen auf den prognostischen Wert des präoperativen BNP beim Kind hin²⁴⁾⁻²⁶⁾. Zahlreiche Forschergruppen konnten zeigen, dass ein erhöhter präoperativer BNP-Wert mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen korreliert, wie vermindertes Herminutenvolumen, Bedarf an inotroper Kreislaufstützung und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation²⁷⁾⁻³⁰⁾.

Im Weiteren scheint es, dass das perioperative BNP-Profil es erlauben könnte, Patienten mit einem BNP-Sekretionsmangel, einer «BNP-Insuffizienz» zu identifizieren^{29), 31)}. Tatsächlich verändern 30% der wegen einer Herzkrankheit operierten Kinder ihren BNP-Plasmawert kaum oder gar nicht²⁸⁾. Wir konnten kürzlich zeigen, dass Patienten, die ihren postoperativen BNP-Plasmawert nicht verändern, nicht nur am meisten postoperative Komplikationen erlitten (Dauer und Intensität der inotropen Unterstützung, Reanimationsdauer), sondern auch einen

hohen präoperativen Herzinsuffizienzscore aufwiesen²⁹⁾. Diese beim Kind festgestellten Befunde entsprechen den Daten bei über 300 Erwachsenen mit Herzerweiterung und chronischer schwerer Herzinsuffizienz (NYHA 4)³²⁾⁻³⁴⁾. Es wurde auch nachgewiesen, dass die Unfähigkeit gewisser Patienten, beim Anstrengungstest BNP zu sezernieren, nicht nur mit einer Verminderung der funktionellen Kapazität einhergeht, sondern auch mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität 2 Jahre nach einem chirurgischen Eingriff. Diese Daten würden bedeuten, dass für gewisse Patienten eine exogene Substitution von BNP (Nesiritid) von Nutzen sein könnte. Eine erste randomisierte Studie an Erwachsenen hat einen positiven Einfluss dieser Behandlung beim operierten Patienten nachgewiesen³⁵⁾. Die Auswahl der Patienten auf Grund ihres Plasmaprofiles könnte es künftig erlauben, jene Patienten genauer zu identifizieren, die auf diese Substitutionstherapie ansprechen.

Schlussfolgerungen

Die Bestimmung des Troponins kennt im Kindesalter nur wenige, seltene Indikationen, wie Verdacht auf ein Koronarsyndrom (Kawasaki-Syndrom, familiäre Hypercholesterinämie) oder auf eine akute Herzinsuffizienz (Myokarditis, abnormer Koronararterienabgang). Der Stellenwert des BNP ist derzeit in der Pädiatrie noch unklar, es sei denn als Ergänzung der klinischen und echokardiographischen Untersuchung.

Drei Ausnahmen werden wohl zu berücksichtigen sein:

1. Bei schwerer Herzinsuffizienz wird die Kenntnis einer «BNP-Insuffizienz» wahrscheinlich die diagnostische und therapeutische Anwendung des BNP entscheidend beeinflussen;
2. Verwendung des BNP als Frühzeichen bei der Überwachung der medikamentösen Behandlung von Patienten mit einer chronischen Herzkrankheit, z. B. bei Herzmuskeldilatation (z. B. toxisch) oder bei pulmonalarterieller Hypertonie
3. Schliesslich könnte das BNP vor einem herzchirurgischen Eingriff zur Planung der für die Betreuung der Patienten notwendigen Spitalressourcen beitragen.

Referenzen:

siehe französischer Text

Korrespondenzadresse:

Dr Pierre Tissières
Service des Soins Intensifs Pédiatriques
Hôpital des Enfants
1, Rue Willy Donzé
1211 Genève 14
pierre.tissieres@medecine.unige.ch