

Diagnostische und prognostische Aussagekraft von perioperativem NT-proBNP in Serum und Urin bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Ann-Sophie Klein

aus Reutlingen

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Soyhan Bagci

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.12.2025

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Angeborene Herzfehler	7
1.2 Herz-Operationen	9
1.3 Beatmung nach Herzoperationen	9
1.4 BNP/NT-proBNP	11
1.5 Klinische Kreislaufindikatoren	24
1.6 Ziele der Studie	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Methoden der Statistik	34
3. Ergebnisse	35
3.1 Studienpopulation	35
3.2 NT-proBNP im Serum	37
3.3 NT-proBNP-Werte und Zlog-Score	38
3.4 NT-proBNP in Serum und Urin	39
3.5 Beatmung	41
3.6 Klinische Kreislaufindikatoren	51
3.7 NT-proBNP und VIS	52
4. Diskussion	54

4.1	NT-proBNP in Serum und Urin	54
4.2	NT-proBNP-Werte und Zlog-Score.....	55
4.3	Beatmung	56
4.4	Klinische Kreislaufindikatoren.....	60
4.5	NT-proBNP und VIS	61
4.6	Limitationen	61
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	62
5.	Zusammenfassung.....	65
6.	Abbildungsverzeichnis	67
7.	Tabellenverzeichnis	69
8.	Literaturverzeichnis	70
9.	Erklärung zum Eigenanteil	84
10.	Danksagung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
APC	Adaptive druckkontrollierte Beatmung
ASD	Atriumseptumdefekt
AUC	Area Under the Curve
AVSD	Artrioventrikulärer Septumdefekt
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
DNP	D-Typ natriuretisches Peptid
DORV	Double Outlet Right Ventricle
ELICA	Elektrochemilumineszenzimmunoassay
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
IV	Invasive Ventilation
KHITS	Kinderherzintensivstation der Universitätsklinik Bonn
Lg/Log	Logarithmus
M	Mittelwert
Md	Median
mRNA	Boten-Ribunukleinsäure

NIPSV	Non-Invasive Pressure Support Ventilation
NIV	nicht-invasive Beatmung
NO	Stickstoffmonoxid
NPR	Natriuretischer Peptid-Rezeptor
NT-proBNP	N-terminales-proBNP
NYHA	New York Heart Association
PAPVD	Partielle Lungenvenenfehlmündung
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RACHS-1	Risk adjustment for congenital heart surgery
ROC	Receiver Operating Characteristic
sO ₂	Sauerstoffsättigung
Spot-Urin	Einzelne Urinprobe eines Zeitpunkts
TAPVD	Totale Lungenvenenfehlmündung
TGA	Transposition der Großen Arterien
TOF	Fallot-Tetralogie
TPA	Tripropylamin
VIS	Vaso-Inotropic-Score
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung

Die postoperative Versorgung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern stellt ein junges und dynamisches Forschungsfeld dar. Mit den Fortschritten der therapeutischen Möglichkeiten ergeben sich zunehmend Fragestellungen für die behandelnden Teams hinsichtlich einer Optimierung der Versorgung. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zu diesem Forschungsbereich zu leisten, indem wir prä- und postoperative NT-proBNP-Werte im Blut und Urin der Kinder analysieren und ihre Aussagekraft hinsichtlich Diagnostik und Prognostik evaluieren. Als primären Outcome-Parameter betrachten wir die Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung.

1.1 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. In unterschiedlichen Studien wird die Prävalenz mit 4-50 Fällen pro 1000 Lebendgeburten angegeben, wobei die Anzahl an schweren Herzfehlern gleichbleibend mit einer Häufigkeit von 1,5/1000 angegeben wird (van der Bom et al., 2011). Ihre Entstehung unterliegt einer multifaktoriellen Genese, dabei gelten Stoffwechselerkrankungen, Medikamente, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und genetische Syndrome als pränatale Risikofaktoren (Lindinger et al., 2018).

Die Gruppe der angeborenen Herzfehler ist sehr heterogen im Hinblick auf die Anatomie, den Schweregrad und ihre Symptomatik. Sie lassen sich anhand anatomischer und physiologischer Merkmale klassifizieren. Häufig werden sie auf Grundlage der klinischen Präsentation in zyanotische und azyanotische Herzfehler eingeteilt (Rao, 2012), andere Autoren bevorzugen eine Einteilung in drei Gruppen: Links-Rechts-Shunt, Rechts-Links-Shunt und komplexe Vitien (Cantinotti et al., 2011). In Studien zu BNP- und NT-proBNP-Werten findet sich auch eine Einteilung in einfache und komplexe Herzfehler, wobei sich die Werte beider Gruppen signifikant unterscheiden (Cantinotti et al., 2011; Müller et al., 2021).

Die Gruppe der einfachen Herzfehler umfasst vor allem einfache Shuntvitien, einfache Stenosen sowie extrakardiale Fehler wie einen doppelten Aortenbogen. Im Falle eines Shunts auf Vorhofebene, wie bei einem Atriumseptumdefekt (ASD) oder einer partiellen Lungenvenenfehlmündung (PAPVD), kommt es zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels und zur pulmonalen Rezirkulation von Teilen des Blutes. Ein Shunt auf Ventrikelebene, wie bei einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder danach, wie bei einem persistierenden Ductus arteriosus (PDA) resultiert in einer Lungenüberflutung und Volumenbelastung des linken Ventrikels. Bei größeren Ventrikelseptumdefekten nimmt der Druck im Lungenkreislauf und damit die Druckbelastung des rechten Ventrikels zu. Im Falle einfacher Stenosen wie einer Pulmonal- oder Aortenstenose steht die Druckbelastung des jeweiligen Ventrikels im Vordergrund. Herzfehler aus dieser Gruppe haben eine sehr gute Prognose und können in der Regel einzzeitig und unter Herstellung physiologischer Kreislaufverhältnisse korrigiert werden. Häufig ist eine Korrektur jenseits des Säuglingsalters möglich, da die Kinder nur in geringem Maße durch ihren Herzfehler beeinträchtigt sind.

Die Gruppe der komplexen Herzfehler zeichnet sich durch eine deutliche Heterogenität aus. In aller Regel ist hierbei nicht nur eine Herzseite betroffen und die hämodynamischen Verhältnisse weisen eine deutlich höhere Komplexität auf. Zu den bekannten Herzfehlern dieser Gruppe zählt die Fallot-Tetralogie (TOF). Es handelt sich dabei um eine Kombination aus einem großen Ventrikelseptumdefekt und einer darüber reitenden Aorta mit einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und einer daraus resultierenden rechtsventrikulären Hypertrophie. Aufgrund des vorliegenden Ventrikelseptumdefekts kommt es zu einem Druckausgleich zwischen beiden Ventrikeln. Die Ausprägung der Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt bestimmt, wie viel Blut in den Lungenkreislauf fließen kann, wovon die Sauerstoffversorgung des gesamten Körpers abhängt (Haas und Kleideiter, 2011). Weitere bekannte Vertreter dieser Gruppe, die sich auch im vorliegenden Kollektiv finden, sind die Transposition der großen Arterien sowie das hypoplastische Linksherzsyndrom. Bei Herzfehlern dieser Gruppe ist eine vollständige Wiederherstellung physiologischer Kreislaufverhältnisse manchmal nicht möglich. Oft sind mehrere Operationen erforderlich, um eine bestmögliche Korrektur oder Palliation zu gewährleisten. Aufgrund der potenziellen Lebensbedrohung durch den

Herzfehler müssen diese Kinder häufig bereits in der Neonatalperiode erstmals operiert werden. Dadurch gestaltet sich die perioperative Periode bei diesen Kindern komplexer und komplikationsreicher, als in der Gruppe der einfachen Herzfehler.

1.2 Herz-Operationen

Überlebenschancen für Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend verbessert (Spector et al., 2018). Während viele einfache Herzfehler inzwischen durch katheterinterventionelle Verfahren behandelt werden können, bleibt die chirurgische Therapie ein unverzichtbarer Bestandteil der Behandlung angeborener Herzfehler. Entsprechend der Diversität der Herzfehler unterscheiden sich auch die operativen Therapien. Im Allgemeinen lassen sich korrigierende Operationen, mit dem Ziel normale hämodynamische Verhältnisse herzustellen, von palliativen Operationen unterscheiden, die ein Leben mit veränderten Kreislaufverhältnissen wie z.B. nur einem funktionsfähigen Ventrikel ermöglichen sollen. Da die meisten Operationen am offenen, blutleeren Herzen oder herznahen Gefäßen erfolgen, kommt fast immer eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz. Im Kinderherzzentrum der Universität Bonn stellen sich Kinder mit verschiedensten Herzfehlern vor. In einer Konferenz werden die Fälle einzeln besprochen und ein interventionelles und/oder operatives Vorgehen erarbeitet.

1.3 Beatmung nach Herzoperationen

Viele Kinder benötigen auch nach der Operation noch Atemunterstützung in Form von invasiver und nicht-invasiver Beatmung. Diese ist ein wichtiger Bestandteil der postoperativen Intensivtherapie von Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Durch sie wird die Atemarbeit reduziert und der Sauerstoffverbrauch gesenkt (Manthous et al., 1995). Eine Herausforderung der postoperativen Beatmung besteht darin, eine möglichst frühe Extubation im Hinblick auf einen kurzen Intensivaufenthalt und geringeres Infektionsrisiko anzustreben, während notwendige Reintubationen nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Die Beatmungsdauer ist zudem ein guter Outcome-Parameter, da sie sich einfach messen lässt und ein wesentlicher Faktor für die Dauer des Intensivaufenthaltes darstellt (Liu et al., 2022).

Die invasive Beatmung zeichnet sich dadurch aus, dass sie über einen endotrachealen Tubus erfolgt, wohingegen die nicht-invasive Beatmung meist über eine Maske auf Nase (und Mund) erfolgt. Dabei gibt es unterschiedliche Formen der nicht-invasiven Beatmung: Häufig kommt eine High-Flow Nasenkanüle zum Einsatz. Hierbei wird ein angefeuchtetes Sauerstoff-Gemisch mit einem definierten Gasfluss (Flow, L/min) kontinuierlich über die Nase in die Atemwege geleitet, wobei unterschiedlich hohe Drücke generiert werden. Ein weiteres Verfahren ist die Beatmung mittels Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). CPAP gewährleistet die Aufrechterhaltung eines konstant positiven Drucks in den Atemwegen, auch während der Expiration. Dies führt dazu, dass die Atemwege offengehalten werden und kollabierte Lungenareale (Atelektasen) rekrutiert werden können. CPAP bietet jedoch keine aktive Unterstützung während der Inspiration. Dafür ist eine Verwendung von Non-Invasive Pressure Support Ventilation (NIPSV) erforderlich. Hierbei wird ebenfalls ein positiver expiratorischer Atemwegsdruck erzeugt, jedoch registriert das System auch Inspirationsversuche und kann diese mit einem vordefinierten inspiratorischen Druck unterstützen, wobei der Gasfluss flexibel angepasst wird (Masip et al., 2015). All diese Beatmungsmodi finden auch postoperativ in der Kinderkardiologie Anwendung und können insbesondere die Entwöhnung nach prolongierter invasiver Beatmung unterstützen.

Kinder mit angeborenem Herzfehler haben nach Herzoperationen eine höhere Reintubationsrate als andere Kollektive (Benneyworth et al., 2017). Risikofaktoren sind Atemwegsfehlbildungen, aber auch genetische Syndrome, das Hypoplastische Linksherzsyndrom und postoperative Infektionen (Benneyworth et al., 2017; Laudato et al., 2015). Rooney et al. (2019) konnten zeigen, dass die Rate an Extubationsversagen mit dem Ausbildungsstand der Pflege, der vorausgehenden Beatmungsdauer und der Häufigkeit früherer Reintubationen korreliert. Die frühe Extubation alleine korreliert hingegen nicht mit der Rate des Extubationsversagens. Auch Benneyworth et al. (2017) fanden institutionsspezifische Risikofaktoren für Extubationsversagen. Da bis jetzt konkrete Parameter fehlen, um ein potentielles Extubationsversagen zu prognostizieren und die Beatmungssituation über Kliniken hinweg zu verbessern, sollten hier Schritte unternommen werden um klare, messbare Kriterien zu finden, die die voraussichtliche Beatmungsdauer, sowie eine sichere Extubation anzeigen. Ein möglicher Parameter in

diesem Zusammenhang könnte das NT-proBNP sein, dessen Bedeutung bereits in der Erwachsenenmedizin belegt wurde (siehe Kapitel 1.4.5) (Chien et al., 2008; Deschamps et al., 2020).

1.4 BNP/NT-proBNP

1.4.1 Biochemie und Physiologie

1.4.1.1 Natriuretische Peptide und die Entdeckung von BNP

Zur Familie der natriuretischen Peptide gehören ANP (Atrial Natriuretic Peptide), BNP (Brain/B-type Natriuretic Peptide), CNP (C-type Natriuretic Peptide), DNP (D-type natriuretic peptide) und Urodilatin (Cea, 2005; Martinez-Rumayor et al., 2008). Sie kommen artenübergreifend vor und unterliegen einer komplexen Regulation (Martinez-Rumayor et al., 2008). Ähnlich wie NO, das Kallikrein-Kinin-System und vasodilatatorische Prostaglandine wirken sie als Gegenspieler zu vasokonstriktiven, antinatriuretischen und pro-hypertensiven Systemen wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), dem Sympathikus, Vasopressin und Endothelin (Cea, 2005). Zudem wirken sie auf das Gefäß- und Myokardremodeling (Cea, 2005; Martinez-Rumayor et al., 2008).

BNP erhielt seinen Namen als Brain Natriuretic Peptide als es 1988 erstmals in einem Schweinehirn isoliert wurde (Sudoh et al., 1988). 1990 gelang die Feststellung der Aminosäuresequenz des humanen BNP nach Isolation aus einem Atrium (Kambayashi et al., 1990). Zu etwa 70% wird BNP auf Grund der höheren Myokardmasse jedoch im Ventrikel synthetisiert, bei Herzinsuffizienz steigert sich der Anteil auf bis zu 88% (Jamison et al., 1992; Martinez-Rumayor et al., 2008; Mukoyama et al., 1991).

1.4.1.2 Genetik und Synthese

Gemeinsam mit dem ANP-Gen liegt das Gen für BNP auf dem Chromosom 1p36.2 und wird im Cluster vererbt (Cea, 2005). Es besteht aus 2 Exons und einem Intron und kodiert für das pre-proBNP mit einer Länge von 134 Aminosäuren von welchem proBNP mit 108 Aminosäuren abgespalten wird. Proteasen wie Corin und Furin spalten proBNP enzymatisch am Golgi-Apparat und an der Plasmamembran in das aktive C-terminale

BNP (32 Aminosäuren) und das inaktive N-terminale NT-proBNP (76 Aminosäuren) (Abb.1), die in äquimolarer Masse in das Blutplasma sekretiert werden (Cea, 2005; Clerico et al., 2011; Hall, 2005; Martinez-Rumayor et al., 2008).

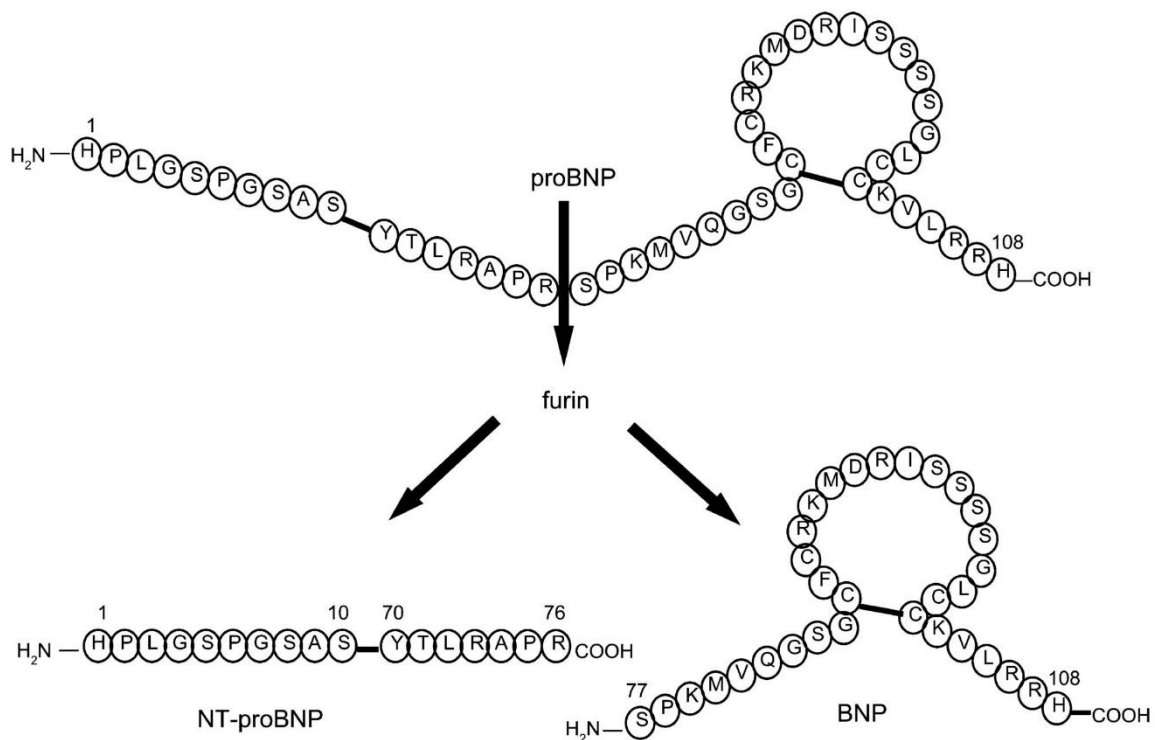


Abb. 1: Spaltung von proBNP (Hall, 2004)

In Teilen wird das proBNP in der Zelle glykosyliert und ohne Spaltung sekretiert. Auch nicht glykosyliertes proBNP wird bei sehr hoher Produktion direkt sekretiert, wenn nicht genügend Proproteinkonvertasen wie Corin und Furin zur Verfügung stehen (Clerico et al., 2015; Martinez-Rumayor et al., 2008). Zusätzlich kommen diese auch im Plasma vor, sodass auch hier Spaltungen von proBNP erfolgen (Clerico et al., 2015).

Anders als ANP, welches in Granula in atrialen Zellen gespeichert und bei einem Stimulus sehr schnell ausgeschüttet wird, führt ein adäquater Stimulus bei BNP zu einer Steigerung der Transkription und erst zeitlich versetzt zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels (Cea, 2005; Hall, 2004). Der Hauptstimulus der BNP-Sekretion ist eine Wanddehnung der kardialen Myozyten, ausgelöst durch Druck und Volumen im Ventrikel (Cea, 2005; Hall,

2004; Martinez-Rumayor et al., 2008). Darüber hinaus führt auch eine akute myokardiale Hypoxie zu einer Zunahme von BNP-mRNA in den Kardiomyozyten (Goetze et al., 2004).

1.4.1.3 Wirkung

ANP und BNP binden beide an den natriuretischen-Peptid-Rezeptor A (NPR-A) (Hall, 2004; Kuhn, 2004). Durch die Bindung an diese Guanylatzyklase steigt die intrazelluläre cGMP-Konzentration, welche für die zellspezifischen Antworten auf den Stimulus verantwortlich ist. Die Affinität von ANP an den NPR-A ist etwas höher als bei BNP, welches der weniger potente Vasorelaxator ist. Obwohl ANP und BNP an denselben Rezeptor binden, haben sie doch etwas unterschiedliche Wirkungen, wie man mit Experimenten an knock-out Mäusen belegen konnte. Bei Mäusen mit fehlendem ANP beobachtete man hauptsächlich eine Hypertension und eine kardiale Hypertrophie, bei BNP-knockout-Mäusen war hingegen eine fokale ventrikuläre Myokardfibrose vordergründig. Dieser parakrin antifibrotische Effekt des BNP lässt sich wahrscheinlich auf die hohe NPR-A-Expression von kardialen Fibroblasten zurückführen, an denen BNP als antifibrotisches Signal während des ventrikulären Remodelings wirken könnte (Kuhn, 2004). Zudem verhindert es wahrscheinlich auch die Proliferation der vaskulären, glatten Muskulatur (Cea, 2005). Zusätzlich führt BNP auch zur Vasodilatation der Koronararterien und wirkt damit beispielsweise unter hypoxischen Bedingungen parakrin kardioprotektiv (Goetze et al., 2004; Zellner et al., 1999). Neben den parakrinen Effekten führt BNP auch zu einer Natriuresis, Hypotension, Relaxation der glatten Muskulatur, einer pulmonalen Vasodilatation und schützt über eine Suppression des Tissue-Faktors und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors 1 auch gegen Thrombose (Cea, 2005). Das äquimolare Spaltprodukt NT-proBNP ist inaktiv und erhöht nicht die cGMP-Konzentration (Martinez-Rumayor et al., 2008).

1.4.1.4 Abbau und Clearance

Neben dem NPR-A bindet BNP auch an den NPR-C. Dieser ist ein clearing-Rezeptor mit etwa gleicher Affinität zu ANP, BNP und CNP. Er ist in vielen Zellen der häufigste NP-Rezeptor und produziert kein cGMP (Kuhn, 2004). Nach Bindung an den Rezeptor werden die natriuretischen Peptide internalisiert und enzymatisch abgebaut; der Rezeptor kehrt wieder an die Zelloberfläche zurück. Zusätzlich zirkuliert im Blut auch die neurale

Endopeptidase EC 24.11, eine Metalloprotease, die den größten Teil zur Entfernung von BNP und ANP aus der Blutbahn beiträgt (Cea, 2005; Hall, 2004). NT-proBNP wird von ihr nicht gespalten (Vogt-Schaden et al., 1989) und aktive Clearance-Mechanismen sind für NT-proBNP nicht bekannt. Neben oben genannten Wegen, scheint BNP auch über Organe mit hohem Blutfluss, wie Muskel, Leber und Niere abgebaut und ausgeschieden zu werden. Dies ist vermutlich auch für NT-proBNP der primäre Clearing-Mechanismus (Martinez-Rumayor et al., 2008). Da BNP (3.5 kDa) und NT-proBNP (8,5 kDa) kleine Moleküle sind, nehmen van Kimmenade et al. (2009) an, dass sie ohne weitere Sekretion oder Absorption frei über die Glomeruli filtriert werden.

Der Anteil der Niere am Abbau von NT-proBNP wird kontrovers diskutiert, jedoch scheint die Niere BNP und NT-proBNP in gleichen Teilen auszuschcheiden (Martinez-Rumayor et al., 2008; Schou et al., 2005). Bei moderater Niereninsuffizienz korreliert diese mit der Höhe der gemessenen BNP- und NT-proBNP-Plasma-Werte und verringert die Clearance beider Moleküle gleichermaßen (Palmer und Richards, 2009; van Kimmenade et al., 2009). Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass diese Erhöhung der Werte eher auf kardiale Komorbiditäten als auf schlechtere renale Clearance zurückzuführen ist (deFilippi und Christenson, 2009; van Kimmenade et al., 2009). Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) akkumuliert NT-proBNP jedoch stärker als BNP. Dies wird damit erklärt, dass BNP in diesen Fällen vermehrt extrarenal abgebaut wird, da beispielsweise auch die neutrale Endopeptidase bei starker Niereninsuffizienz akkumuliert, wohingegen NT-proBNP in seiner Elimination von der Nierenfunktion abhängig bleibt (Srisawasdi et al., 2010; van Kimmenade et al., 2009). Während NT-proBNP bei sehr schlechter Nierenfunktion im Plasma zu akkumulieren scheint, sind sich mehrere Studien einig, dass nicht mehr NT-proBNP über den Urin ausgeschieden wird als bei guter Nierenfunktion (Cortés et al., 2012; Linssen et al., 2009). Dies könnte darauf hindeuten, dass eine Art Sättigung der renalen Filtration bei schwerer Niereninsuffizienz und einer gewissen Menge an NT-proBNP eintritt. Cortes et al. (2012) zeigten darüber hinaus, dass ihre Resultate unabhängig davon waren, ob sie eine einzelne Urinprobe (Spot-Urin) oder 24 h-Sammelurin verwendeten, was die klinische Verwendung von NT-proBNP-Urinproben vereinfacht.

Auch das Alter hat Einfluss auf die Clearance der beiden Moleküle. Kurihara et al. (2011) vermuten, dass eine muskuläre und Leber-Clearance von NT-proBNP bei Neonaten auf Grund der geringen Muskelmasse und noch nicht ausgereiften Leberfunktion vernachlässigt werden kann. Eine mögliche Altersabhängigkeit der Clearing-Mechanismen findet sich auch bei Koch et al. (2006), die zeigen konnten dass der NT-proBNP/BNP Quotient von Kindern mit steigendem Alter abnimmt. Dies ist entweder darauf zurückführen, dass jüngere Kinder NT-proBNP weniger schnell ausscheiden oder BNP schneller abbauen können, als ältere Kinder. Die genauen Clearance-Mechanismen beider Moleküle bleiben Bestandteil andauernder Forschung, es ist jedoch klar belegt, dass die NT-proBNP-Plasmawerte von Alter und Nierenfunktion abhängig sind.

1.4.2 Bestimmung von BNP und NT-proBNP

Aufgrund der unterschiedlichen Clearance beider Moleküle ergeben sich unterschiedliche Halbwertszeiten. Während BNP mit ca. 20 min die kürzere Halbwertszeit hat, ist die von NT-proBNP mit ca. 1 h deutlich länger (Cantinotti et al., 2015; Das, 2010). So ergeben sich Vor- und Nachteile für die Bestimmung der jeweiligen Proteine. BNP hat den Vorteil, dass es vermutlich weniger alters- und nierenfunktionsabhängig ist, NT-proBNP hat die längere Plasmahalbwertszeit und bleibt so auch bei längerer Transportzeit stabil. Aufgrund dessen wird im klinischen Alltag immer häufiger das NT-proBNP bestimmt. Ein weiterer Grund für die NT-proBNP Bestimmung ist, dass sich alle NT-proBNP-Immunoassays derselben Antikörper und Kalibrationsmaterialien von Roche bedienen, sodass es nur geringe Messunterschiede von bis zu 10 % zwischen verschiedenen Laboren gibt (Clerico et al., 2015). Dadurch sind die NT-proBNP-Werte besser vergleichbar als die BNP-Werte, bei denen verschiedene Analysemethoden berücksichtigt werden müssen. Im Allgemeinen ist zu beachten, dass Schwankungen bei BNP- und NT-proBNP-Werten von 30-70 % auch bei gesunden Menschen als normal angesehen werden können, darum sollten Schwankungen unter 30 % in Nachfolgeuntersuchungen keine hohe klinische Relevanz zugeschrieben werden (Cantinotti et al., 2015).

1.4.3 NT-proBNP in der Erwachsenenmedizin

In der Erwachsenenmedizin sind BNP und NT-proBNP seit Jahren etablierte Marker um den Verlauf und die Prognose von Herzerkrankungen zu beurteilen und fester Bestandteil der Diagnostik in jeder Notaufnahme. Insbesondere wird es zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz herbeigezogen, um beispielsweise eine kardiale Ursache bei Dyspnoe zu bestätigen oder auszuschließen (Januzzi et al., 2005; Januzzi et al., 2006; McCullough und Sandberg, 2003; McDonagh et al., 2004). Plasmakonzentrationen von NT-proBNP korrelieren gut mit der kardialen Dysfunktion und spiegeln die NYHA-Klassifikation für Herzinsuffizienz wider (McCullough und Sandberg, 2003). Sie werden auch als prognostischer Marker für Herzinsuffizienz herangezogen (Michael Christ und Christian Mueller, 2008; Oremus et al., 2014), da sie insbesondere mit der kurzzeitigen Mortalität bei Herzinsuffizienz korrelieren (Bettencourt et al., 2004; McCullough und Sandberg, 2003). Eine weitere große Rolle spielt das NT-proBNP bei der Prognoseabschätzung bei Akutem Koronarsyndrom, da es mit der akuten und chronischen Infarktgröße und myokardialen Funktion korreliert (Mayr et al., 2011; McCullough und Sandberg, 2003). Zusätzlich wird es auch als Hilfe zur Indikationsstellung von Herzklappenersatz und zum Therapiemanagement bei Herzinsuffizienz eingesetzt (Michael Christ und Christian Mueller, 2008).

1.4.4 NT-proBNP in der Pädiatrie

1.4.4.1 Altersabhängigkeit und Zlog-Score

In der Pädiatrie ist der Nutzen von NT-proBNP-Erhebungen vor allem dadurch eingeschränkt, dass die physiologischen Werte altersabhängig stark variieren. Während in den ersten zwei Lebenstagen Werte von über 11 900 pg/mL noch unterhalb der 95. Perzentile liegen, hat sich dieser Wert in der zweiten Lebenswochen schon halbiert und nähert sich im Laufe der Kindheit immer mehr den Referenzwerten für Erwachsene an (Nir et al., 2009).

Palm et al. (2020) entwickelten auf der Grundlage absoluter NT-proBNP-Werte von insgesamt 690 klinisch gesunden Kindern und Jugendlichen aus vier unterschiedlichen Studien, zusammengetragen von Nir et al. (2009), eine Zlog-Gleichung, in welche das

Alter in Tagen und die NT-proBNP-Konzentration in pg/mL eingehen (Abb. 2). Zlog-Werte unterschiedlicher Altersklassen lassen sich so miteinander vergleichen und altersspezifische Referenzwerte festlegen.

$$\text{Zlog}_{\text{NT-proBNP}} = \frac{\log x + 0.512 \cdot \log t - 3.417}{1.489 + 0.014 \cdot \log t} \cdot 3.92$$

Abb. 2: Zlog-Gleichung (Palm et al., 2020)

Erprobt wurde die Gleichung von der Forschungsgruppe an Daten von 2120 größtenteils herzkranke Kinder und Jugendlichen, abgefragt aus dem Laborinformationssystem des Deutschen Herzzentrums München. Der deutlich altersabhängige Verlauf der NT-proBNP-Werte dieses Kollektivs wurde von ihnen graphisch dargestellt (Abb. 3). Sie wiesen Zlog-Werte zwischen -2,2 und +6,9 auf, mit einer leichten Abnahme im Verlauf des Lebens (Abb.4).

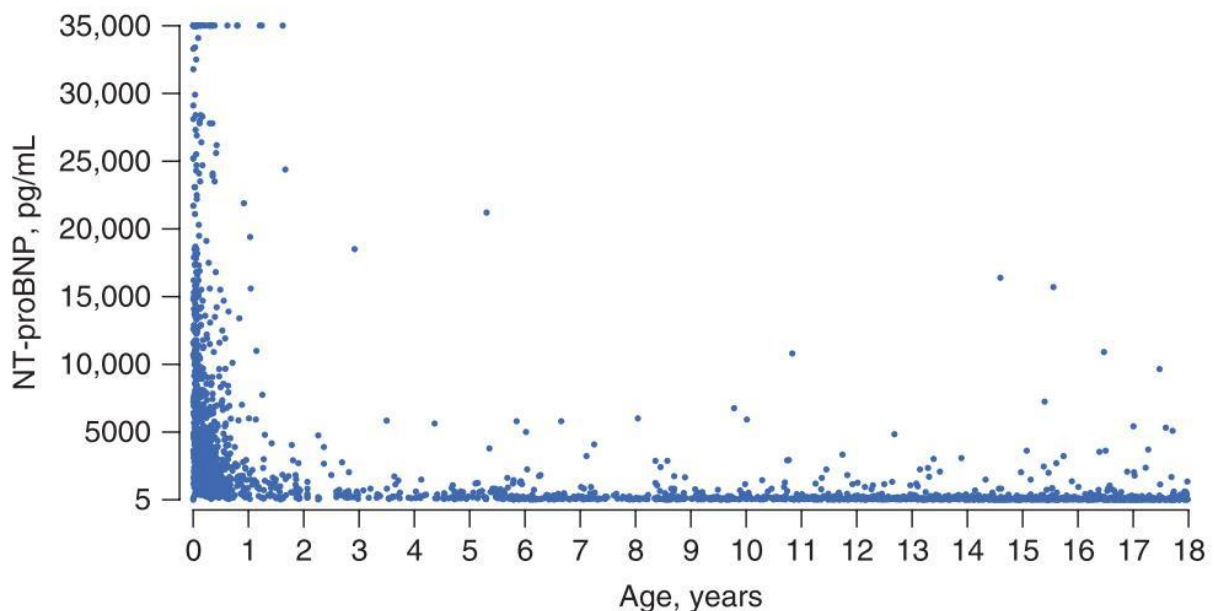


Abb. 3: NT-proBNP herzkranker Kinder nach Alter (Palm et al., 2020)

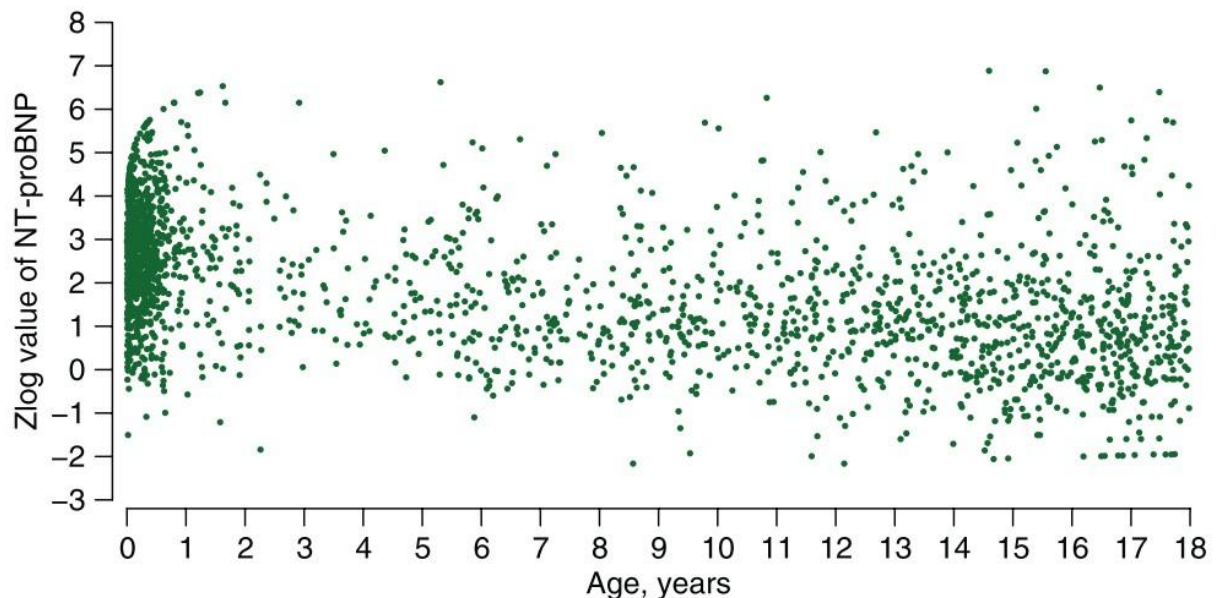


Abb. 4: Zlog-Werte herzkranker Kinder nach Alter (Palm et al., 2020)

Der Forschungsgruppe aus München gelang es zudem einen Cut-off Wert von $Zlog=1,96$ zu definieren um größere kardiovaskuläre Ereignisse, wie Tod, Reanimation, ECMO-Therapie oder Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz bei Kindern aller Altersstufen vorherzusagen (Palm et al., 2021).

1.4.4.2 Abhängigkeit von Herzfehlertypen

Ein weiterer Faktor, der sich ganz wesentlich auf die Höhe der gemessenen NT-proBNP-Werte auswirkt, ist die Abhängigkeit dieser von der Art des jeweiligen Herzfehlers (Amirnovin et al., 2013). Dabei haben Kinder mit erhöhtem rechtsseitigen Volumen- oder Druckverhältnissen (wie z.B. bei einer Fallot-Tetralogie) die niedrigsten NT-proBNP-Werte. In der Mitte liegen Kinder mit Links-Rechts-Shunt (z.B. bei einem Ventrikelseptumdefekt) und die höchsten Werte erzielen Kinder mit komplexen Herzfehlern wie einer Transposition der großen Arterien oder univentrikulären Herzen vor operativer Therapie (Afshani et al., 2015; Cantinotti et al., 2011; Cantinotti et al., 2015). Müller et al. (2021) konnten ebenfalls zeigen, dass Kinder mit komplexen angeborenen Herzfehlern signifikant höhere NT-proBNP-Werte aufweisen, als Kinder mit einfachen angeborenen Herzfehlern. Dies ist auf die unterschiedlichen hämodynamischen

Verhältnisse zurückzuführen, die durch unterschiedliche Druck- und Volumenbelastungen auf das Myokard eine unterschiedliche Ausschüttung von BNP bewirken. So kann auch innerhalb einer Herzfehlerklasse wie z.B. der Atriumseptumdefekte, eine Korrelation der NT-proBNP-Werte mit dem Shunt-Volumen, der Vorhofdilatation und dem Lungendruck gefunden werden (Schoen et al., 2007). Bei einer Beurteilung der NT-proBNP-Werte in der Kinderherzmedizin ist daher immer die kardiale Anatomie miteinzubeziehen.

1.4.4.3 NT-proBNP in der Kinderherzmedizin

Trotz der Besonderheiten, die bei pädiatrischer Erhebung beachtet werden müssen, ergeben sich viele Anwendungsbereiche für BNP und NT-proBNP in der Kinderherzmedizin. Sie dienen zur Diagnostik, Verlaufsbeurteilung und Prognosestellung einer Herzinsuffizienz, angeborener Herzfehler, dilatativer Kardiomyopathien, einer Allograft-Disease nach Herztransplantation und dem Kawasaki-Syndrom (Cantinotti et al., 2014; Nir et al., 2009). Darüber hinaus kann es auch als Screening-Methode auf hämodynamisch-relevante Herzkreislauferkrankungen bei Neugeborenen verwendet werden (Clausen et al., 2020). So berichteten Cohen et al. (2005), dass Plasma NT-proBNP-Werte bei Neugeborenen mit Atemnot die Unterscheidung zwischen pulmonaler und kardialer Ursache ermöglichen und zum Monitoring der Therapie einer Herzinsuffizienz geeignet sind.

Bei Kindern mit bekanntem Herzfehler gibt es Hinweise, dass BNP und NT-proBNP Prädiktoren für das langfristige Outcome innerhalb bestimmter Kollektive sein können. So konnten Inuzuka et al. (2012) zeigen, dass die BNP-Werte bei 51 Kindern nach Norwood-Operation mit Herztransplantation oder Tod innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von etwa 3 Jahren korrelierten. Lechner et al. (2008) belegten, dass NT-proBNP-Werte von Kindern mit Fontan-Zirkulation mit der Schwere der Herzinsuffizienz korrelieren und van den Bosch et al. (2021) konnten für Kinder nach Fontan-Operation zeigen, dass NT-proBNP ein Marker für das Outcome nach 5-7 Jahren im Hinblick auf erneute kardial bedingte Krankenhausaufenthalte, Reoperationen, Herztransplantationen und Tod ist.

Wenngleich die Höhe der BNP- und NT-proBNP-Werte stark von Alter, Läsion, Operation und Länge der kardiopulmonalen-Bypass-Zeit abhängt (Costello et al., 2005; Gupta et al.,

2019), gewinnen sie auch in der perioperativen Periode von Herzfehler-Operationen zunehmend an Bedeutung und stehen im Fokus verschiedener Studien. Prä- als auch postoperative BNP- und NT-proBNP-Werte korrelieren bei Kindern mit Herzoperationen signifikant mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Green et al., 2021; Niedner et al., 2010). Gessler et al. (2006) untersuchten Kinder, welche sich Herzoperationen mit geringem Risiko, gemessen nach Risk adjustment for congenital heart surgery (RACHS-1), unterzogen. In diesem Kollektiv zeigte sich, dass erhöhtes präoperatives NT-proBNP mit prolongierter postoperativer Katecholamintherapie assoziiert war.

Einige Autoren argumentieren, dass aufgrund der hohen Diversität der Herzfehler und der großen Abhängigkeit der NT-proBNP-Werte von Alter und Herzfehlertyp der Kinder eine Bewertung des NT-proBNP-Verlaufs besser geeignet ist, um das postoperative Outcome zu bewerten als einzelne Werte. Hsu et al. (2007) konnten in einer Gruppe von 39 Neonaten zeigen, dass ein mangelnder Abfall der BNP Level 24h nach Operation auf das präoperative Niveau ein schlechtes postoperatives Outcome hinsichtlich verlängerter Beatmungsdauer, erneuter Herzoperation, Herztransplantation oder Tod vorhersagen kann. Absolute BNP-Werte korrelierten bei ihnen hingegen nicht mit dem postoperativen Outcome. In einer anderen Studie zeigten sich Hinweise darauf, dass ein starker postoperativer Anstieg von NT-proBNP ein Prädiktiver Faktor für einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation ist (Fangqin et al., 2019). Ein solcher Anstieg korrelierte bei Zheng et al (2021) mit weiteren unerwünschten Ereignissen wie postoperative Reintubationen, Infektionen, Reoperationen oder Tod.

All diese Studien liefern Hinweise darauf, dass perioperative NT-proBNP-Werte eine Prädiktion des kurzfristigen postoperativen Outcomes und so eine individuelle Risikoabschätzung ermöglichen könnten.

1.4.5 NT-proBNP und Beatmung

Wie oben dargestellt, stellt die postoperative invasive und nicht-invasive Beatmung von Kindern nach Herzoperationen eine Herausforderung für das medizinische Personal dar. Insbesondere ist es von hohem Interesse voraussichtliche Beatmungsdauern vorherzusagen und Kinder mit erhöhtem Risiko für prolongierte Beatmung oder Extubationsversagen zu identifizieren. Der Zusammenhang zwischen Atmung und BNP-

Produktion ist noch nicht vollständig verstanden. Aus der Erwachsenenmedizin gibt es dazu folgenden Ansatz: eine erschwerte oder angestrengte Atmung geht häufig aufgrund von Agitation mit einem erhöhten Blutdruck einher. Zudem wird durch die erschwerte Atmung bei Inspiration ein stärkerer negativer intrathorakaler Druck erzeugt. Beides gemeinsam erhöht die Nachlast des linken Ventrikels (Bronicki, 2016), was wiederum eine BNP-Ausschüttung zur Folge hat. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern sind die Zusammenhänge durch Restbefunde, Shuntvitien und erhöhten pulmonalen Druck komplexer.

Bei Erwachsenen ließ sich zeigen, dass sowohl basale BNP-Werte, als auch der Verlauf dieser über einen Spontanatmungsversuch hinweg, gute Marker für die Dauer der Beatmungsentwöhnung und das Extubationsversagen sind (Chien et al., 2008; Deschamps et al., 2020; Hoque et al., 2021; Mekontso-Dessap et al., 2006; Zapata et al., 2011).

Einige Studien lassen vermuten, dass NT-proBNP-Werte auch bei Kindern vor und nach Herzoperationen gut mit der Dauer der postoperativen invasiven Beatmung korrelieren. Insbesondere konnte dies für präoperative BNP- und NT-proBNP-Werte (Cantinotti et al., 2011; Walsh et al., 2008) und Werte von 1 h oder 12 h nach der Operation nachgewiesen werden (Afshani et al., 2015; Hsu et al., 2008; Qu et al., 2017; Shih et al., 2006). Bei all diesen Studien ist jedoch kritisch zu hinterfragen, ob nicht das Alter der Kinder zumindest teilweise für den Zusammenhang verantwortlich ist, denn bei jüngeren Kindern ist physiologisch mit höheren BNP-Werten (Nir et al., 2009) und längerer Beatmungsdauer (Fernández Lafever et al., 2016; Pisitcholakarn et al., 2024) zu rechnen. Interessant sind daher besonders Studien, die den Verlauf der Werte über die perioperative Phase hinweg im Verhältnis zur Beatmungsdauer untersuchen. So konnten Hsu et al. zeigen, dass in einem Kollektiv von Kindern mit angeborenen Herzfehlern BNP-Werte, die 24 h postoperativ höher als präoperative BNP-Werte sind, mit längerer invasiver Beatmung korrelieren (Hsu et al., 2007). Durch eine solche Herangehensweise wird der Konfundierungseffekt durch das Alter umgangen.

Eine Studie von Müller et al. (2021) lieferte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einem Abfall des NT-proBNPs über die präoperative Intubation hinweg und der Dauer der

postoperativen nicht-invasiven Beatmung. Eine solche Korrelation ließe sich wohlmöglich damit erklären, dass Kinder, deren BNP-Level durch die Intubation stark abfallen, durch die Atemarbeit schwerer belastet sind und daher postoperativ eine längere Unterstützung und Entwöhnung benötigen. Der Zusammenhang wies einen Korrelationskoeffizienten von $r=0.9$ ($p<0.001$) auf, jedoch war das Studienkollektiv mit 10 Kindern sehr klein. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, diese Hypothese in einem größeren Studienkollektiv zu überprüfen.

1.4.6 NT-proBNP im Urin

Um häufige und teils schwierige Blutentnahmen zu vermeiden, können NT-proBNP-Bestimmungen aus dem Urin für das pädiatrische Setting große Vorteile bieten. Auch im postoperativen Kontext, sollten häufige Blutentnahmen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern vermieden werden, da diese mit der Häufigkeit von Bluttransfusionen korrelieren (Zhou et al., 2018). Für die Nutzung von NT-proBNP-Werten aus dem Urin ist es wichtig zu verstehen, was bisher über NT-proBNP im Urin und sein Verhältnis zu Plasma-Werten bekannt ist.

Während Ng et al. (2005) in einer großen Studie an Erwachsenen keine signifikante Korrelation zwischen Plasma und Urin NT-proBNP-Werten finden konnten, da viele Urinwerte unterhalb ihres Messbereichs lagen, haben seither mehrere Studien eine positive Korrelation zwischen den NT-proBNP-Werten in Blut und Urin bei Erwachsenen und Kindern feststellen können (Jungbauer et al., 2010; Kurihara et al., 2011; Michielsen et al., 2008). Müller et al. (2021) beschreiben, dass die Änderung der Plasma-NT-proBNP-Werte sich etwas zeitversetzt in den Urinwerten widerspiegelt.

Um der Variation der NT-proBNP-Werte durch unterschiedliche Urinkonzentrationen Rechnung zu tragen, nutzen einige Arbeitsgruppen Kreatininwerte aus dem Urin um einen Quotienten mit den NT-proBNP-Werten zu bilden (NT-proBNP aus dem Urin/ Kreatinin aus dem Urin). Eine positive Korrelation konnte auch zwischen diesen Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Urinwerten und NT-proBNP-Serumwerten festgestellt werden (Rodríguez-González et al., 2023). Müller et al. (2020) konnten zeigen, dass die Kreatinin-korrigierten Werte, in einer Gruppe von 33 Säuglingen und Kleinkindern mit angeborenen Herzfehlern, besser mit den Serumwerten korrelieren, als die Urinwerte ohne Kreatinin-

Korrektur. Ein Ziel dieser Arbeit ist es, diese Korrelation auf einer größeren Stichprobe erneut zu untersuchen und so zum besseren Verständnis und Interpretation von NT-proBNP-Urinwerten im Vergleich zu Serumwerten beizutragen.

Neben dem Verhältnis zwischen Blut- und Urinwerten untersuchten einige Gruppen auch den diagnostischen und prognostischen Wert von NT-proBNP im Urin. So konnten mehrere Gruppen zeigen, dass NT-proBNP im Urin ein guter Marker und eine potentielle Alternative zu Serumwerten für Screening, Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Herzinsuffizienz aufgrund linksventrikulärer systolischer Dysfunktion bei Erwachsenen ist (Chen et al., 2020; Cortés et al., 2006; Jungbauer et al., 2010; Ng et al., 2004). Auch bei Menschen mit akutem Brustschmerz korreliert das NT-proBNP im Urin mit der Mortalität (Reynen et al., 2021). Während Ng et al. (2004; 2005) nicht zeigen konnten, dass der prädiktive Wert für Herzinsuffizienz steigt, wenn die Werte Kreatinin-korrigiert werden, erhöhte die Kreatinin-Korrektur in einer Studie von Michielsen et al. (2008) den Aussagewert diesbezüglich.

Weniger Daten gibt es bisher zum prognostischen Nutzen der NT-proBNP-Werte aus dem Urin bei Kindern. Bisher ist bekannt, dass sich NT-proBNP aus dem Urin als Biomarker zur Identifikation von Neonaten mit ARDS eignet (Christou et al., 2023) und bei Säuglingen gut mit dem Outcome und der Schwere einer akuten Bronchiolitis korreliert (Rodríguez-González et al., 2023).

Wenige Studien beschäftigten sich mit NT-proBNP aus dem Urin bei angeborenen kardialen Pathologien im Kindesalter. Khan et al. (2017) konnten zeigen, dass Kreatinin-korrigiertes NT-proBNP aus dem Urin gut mit dem Durchmesser eines Persistierenden Ductus Arteriosus bei Neugeborenen korreliert. Ein Zusammenhang, den viele Studien schon mit NT-proBNP-Werten aus dem Blut zeigen konnten (Farombi-Oghuvbu et al., 2008; Hsu et al., 2010; Jameii Khosroshahi et al., 2014; Nuntnarumit et al., 2009; Potsiurko et al., 2020). An kleineren Kollektiven untersuchte auch die Arbeitsgruppe Müller et al. NT-proBNP im Urin bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Sie konnten zeigen, dass sich mit Kreatinin-korrigiertem NT-proBNP gut zwischen einfachen und komplexen Herzfehlern unterscheiden lässt (n=52) (Müller et al., 2021). Des Weiteren belegten sie, dass NT-proBNP aus dem Urin gerade im ambulanten Setting eine

Möglichkeit bietet, Kinder auf hämodynamisch relevante Herzpathologien zu screenen und NT-proBNP im Urin als Langzeit-Verlaufsparmeter für Kinder nach Herzoperationen fungieren kann (Müller et al., 2022). In dieser Arbeit soll nun NT-proBNP aus dem Urin im perioperativen Setting von Kindern mit angeborenen Herzfehlern untersucht werden. Dabei liegt das Augenmerk auf der Frage, inwiefern postoperative NT-proBNP-Urinwerte mit der postoperativen invasiven und nicht-invasiven Beatmung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern korrelieren.

1.5 Klinische Kreislaufindikatoren

Die Kreislagsituation bei Kindern nach Herzoperationen kann auch mit klinischen Parametern beschrieben werden. Als Indikatoren etablierten sich zunehmend der Vaso-Inotropic Score (VIS) und die Differenzen zwischen arteriell und zentral-venös gemessenen Sauerstoffsättigungen und Kohlendioxid-Partialdrücken (ΔSO_2 und ΔpCO_2).

1.5.1 Vaso-Inotropic-Score

Um zu vergleichen, wie viel medikamentöse Kreislaufunterstützung ein Kind erhält, entwickelten Wernovsky et al. (1995) einen Inotropic-Score, in den zu unterschiedlichen Teilen die Menge an appliziertem Dopamin, Dobutamin und Adrenalin eingingen. Gaies et al. (2010) erweiterten diesen Score um Noradrenalin, Vasopressin und Milrinon und nannten den Score Vaso-Inotropic-Score (VIS). Unterschiedliche Versionen des VIS wurden bisher eingesetzt, um die Menge an verwendeten Inotropika und Vasopressoren zu vergleichen und Zusammenhänge zwischen Bedarf und unterschiedlichen Outcome-Parametern zu untersuchen. Bisher konnte gezeigt werden, dass der VIS in den ersten 48h nach einer Kinderherzoperation mit dem Intensivaufenthalt, dem Krankenhausaufenthalt und der Mortalität korreliert (Gaies et al., 2010; Gaies et al., 2014). Zudem besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang, zwischen dem VIS und der Dauer der postoperativen Beatmung (Davidson et al., 2012; Garcia et al., 2016). Tabib et al. (2016) konnten die Höhe des VIS als unabhängigen Prädiktor für prolongierte (>72 h) postoperative Beatmung nach Kinderherzoperationen ausmachen. Bisher gibt es wenige Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen NT-proBNP und VIS explorieren, die Vorhandenen Daten weisen auf einen schwach-positiven linearen Zusammenhang hin (Cui et al., 2018; Ibarra-Sarlat et al., 2019). Das Verhältnis zwischen dem VIS und NT-

proBNP aus dem Urin wurde noch nicht untersucht. Ein besseres Verständnis für die Beziehung zwischen dem Bedarf an kreislaufunterstützenden Medikamenten, dargestellt durch den VIS und NT-proBNP-Werten in Serum und Urin könnte einen wichtigen Beitrag zur Interpretation von NT-proBNP-Werten und ihrem prognostischen Nutzen liefern.

1.5.2 ΔsO_2 und ΔpCO_2

Eine andere Möglichkeit die Kreislagsituation von Personen einzuschätzen, ist die Untersuchung der peripheren Sauerstoff-Ausschöpfung und damit der Gewebedurchblutung. Diese wird oft über eine Berechnung der Differenzen zwischen arteriell und zentral-venös gemessener Sauerstoffsättigung und Kohlendioxid-Partialdrücken (ΔsO_2 ; ΔpCO_2) approximiert. Je mehr Sauerstoff peripher aus dem Blut ausgeschöpft und Kohlendioxid im Blut angereichert wird, desto größer die Differenzen zwischen arteriellen und zentral-venösen Werten. Beide Parameter wurden schon in unterschiedlichen Kontexten bei Erwachsenen untersucht. Durch die zentral-venöse Sauerstoffsättigung wird die Gewebeoxygenierung angezeigt, die hauptsächlich vom Herzzeitvolumen, jedoch auch von Hämoglobinkonzentration, Körpergröße und metabolischem Bedarf abhängig ist (Walley, 2011). Da bei Erwachsenen mit guter respiratorischer Funktion und physiologischer Kreislaufanatomie von einer arteriellen Sauerstoffsättigung nahe 100% ausgegangen werden kann, ist die Betrachtung der zentral-venösen Sättigung oft ausreichend. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern kann jedoch auch nach Operationen eine Verbindung zwischen Körper- und Lungenkreislauf verbleiben, sodass arteriell Mischblut gemessen wird und niedrigere Sauerstoffkonzentrationen erreicht werden. Aus diesem Grund verwenden wir auch hier immer die Differenz zwischen arterieller und zentral-venöser Sättigung. Die Differenz zwischen arteriellem und zentral-venösen pCO_2 kann in gleicher Weise einen Rückschluss auf das Herzzeitvolumen geben und ist ein guter Marker zur Erkennung eines Low Cardiac Outputs bei Kindern nach Herzoperation (Furqan et al., 2009).

Eine kardiale Dysfunktion kann die Beatmungsentwöhnung erschweren, da der Sauerstoffbedarf der Atemmuskulatur unter Umständen nicht gedeckt werden kann (Teixeira et al., 2010). Jubran et al. (1998) führten in einer Studie das Extubationsversagen bei Erwachsenen darauf zurück, dass sie nicht in der Lage waren,

ihr HZV nach Extubation ausreichend zu steigern. Teixeira et al. (2010) zeigten, dass die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ein früher und unabhängiger Prädiktor für Extubationsversagen ist und sich gut als Parameter zur Beatmungsentwöhnung eignet. Neben der zentral-venösen Sauerstoffsättigung kann auch das $\Delta p\text{CO}_2$ einen Hinweis auf Beatmungsdauer und Entwöhnungserfolg geben. Dies konnte in einer Studie von Mallat et al. (2020) bestätigt werden, die zeigten, dass $\Delta p\text{CO}_2$ und die zentral-venöse Sauerstoffsättigung unabhängige Prädiktoren für Beatmungsentwöhnungserfolg sind, deren gemeinsame Anwendung den prognostischen Wert steigern kann. Diese klinischen Kreislaufindikatoren können neben NT-proBNP wichtige Hinweise auf Gründe für verlängerte postoperative Beatmung geben und werden daher ebenfalls in dieser Studie untersucht.

1.6 Ziele der Studie

Kinder mit angeborenem Herzfehler müssen sich in vielen Fällen mindestens einer Herzoperation unterziehen um eine stabile Kreislautsituation zu erreichen. Häufig gehen diese Operationen mit der Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine einher und oft sind die postoperativen Aufenthalte auf einer Intensivstation lang. Ein Grund dafür ist die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung.

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob NT-proBNP-Werte aus dem Urin in der frühen postoperativen Phase ein prognostischer Marker sein können um prolongierte invasive und nicht-invasive Beatmung sowie Extubationsversagen nach korrigierenden oder palliativen Operationen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern vorherzusagen. Dazu soll zuvor untersucht werden, ob NT-proBNP-Werte aus dem Urin in der frühen postoperativen Phase gut mit den Serumwerten korrelieren und damit eine Alternative zu häufigen Blutentnahmen bieten könnten, um gegebenenfalls den postoperativen Transfusionsbedarf senken zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In einer prospektiven Studie wurde bei Kindern mit angeborenem Herzfehler, die sich im Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Bonn zu einer Herzoperation vorstellten, nach schriftlicher Einwilligung der Sorgeberechtigten, NT-proBNP-Werte im Serum und Urin vor und nach der Herzoperation bestimmt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Nummer: 502/20) und orientiert sich an der Deklaration von Helsinki.

2.1.1 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Kinder mit angeborenem Herzfehler im Alter von 0 bis 18 Jahren, die sich im Zeitraum vom 01.03.2021 und 31.01.2022 für eine kurative oder palliative Herzoperation im Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Bonn vorstellten. Ausgeschlossen wurden Kinder mit fehlender Einwilligung der Sorgeberechtigten, akuter Infektion oder anderen Kontraindikation für die geplante Herzoperation und einem Alter über 18 Jahren.

Insgesamt wurde ein Kollektiv von 117 Kindern mit angeborenen Herzfehlern zum Zeitpunkt einer korrigierenden oder palliativen Herzoperation zwischen März 2021 und Januar 2022 beobachtet. Eine Einwilligung der Sorgeberechtigten lag zudem noch bei 22 weiteren Kindern vor, die im Nachgang von der Studie ausgeschlossen werden mussten. Bei allen Kindern war der Ausschlussgrund, dass die Operation nicht am geplanten Termin stattfinden konnte, da Operations- oder Intensivkapazitäten fehlten. Eine erfolgreiche Probensammlung erfolgte bei 118 postoperativen Verläufen (N=118). Bei einem Kind, welches sich in diesem Zeitraum 2 Operationen unterziehen musste, lagen die beiden Ereignisse 103 Tage auseinander und das Kind war zwischendurch mehrere Monate nach Hause entlassen worden, sodass die Operationen als zwei getrennte Ereignisse angesehen werden.

2.1.2 Einteilung nach Komplexität der Herzfehler

Die Studienpopulation wurde nach Komplexität der Herzfehler in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Einteilung wurde von zwei unabhängigen Kinderkardiologinnen mit Zusatzbezeichnung pädiatrische Intensivmedizin und langjähriger Berufserfahrung vorgenommen. Es gab keine Fälle ohne Übereinstimmung der Einteilung.

In der Gruppe der einfachen Herzfehler finden sich vor allem einfache Shuntvitien, einfache Stenosen sowie extrakardiale Fehler wie einen doppelten Aortenbogen. Die Gruppe der komplexen Herzfehler ist von deutlicher Heterogenität geprägt. In aller Regel ist hierbei nicht nur eine Herzseite betroffen und die hämodynamischen Verhältnisse weisen eine deutlich höhere Komplexität auf.

2.1.3 Probensammlung

Für die Studie erfolgten pro Kind mehrere Probeentnahmen, die von zwei Doktorandinnen koordiniert wurden. Die erste Probe (Serumröhrchen 1,3 mL) wurde im Rahmen der routinemäßigen präoperativen Blutentnahme durch eine einfache venöse Punktion von den Ärzten und Ärztinnen der kinderkardiologischen Stationen ein oder wenige Tage (in der Regel 1 Tag, im Einzelfall bis 10 Tage) vor der Operation gewonnen. Falls bei der Punktion nicht genügend Blut für die Studie gewonnen werden konnte, wurde zu diesem Zweck nicht erneut punktiert. Die zweite Blutprobe wurde über einen zentralen Venenkatheter nach Intubation vor Beginn der Herzoperation von der Anästhesie oder den Doktorandinnen gewonnen (Serumröhrchen, 1,3 mL). Aus dem zur Operation gelegten Harnblasenkatheter wurde postoperativ nach Aufnahme auf die Kinder-Herzintensivstation (KHITS) eine Urinprobe entnommen, sobald genug Urin zusammengekommen war. Die Abnahmen erfolgen durch die Doktorandinnen und das Pflegepersonal der KHITS. Weiterhin wurden nachts um 3:00 Uhr Spot-Urinproben durch das Pflegepersonal der KHITS gewonnen bis der Blasenkatheeter entfernt oder das Kind von der Beatmung entwöhnt werden konnte (Abb. 5). Ab Oktober 2021 wurde zum gleichen Zeitpunkt bei routinemäßigen nächtlichen Blutentnahmen in einigen Fällen eine NT-proBNP-Bestimmung aus dem Blut ärztlich veranlasst. In der Auswertung berücksichtigt wurden alle Blutproben präoperativ, nach Intubation und postoperativ, sowie alle Urinproben bis zur dritten postoperativen Nacht. Nachfolgend wurde das NT-

proBNP im Urin nur bestimmt, falls ein Beatmungsereignis (Extubation, Reintubation, NIV-Ende) am Tag vor oder nach Probeentnahme stattgefunden hatte oder das Kind an der ECMO versorgt werden musste.

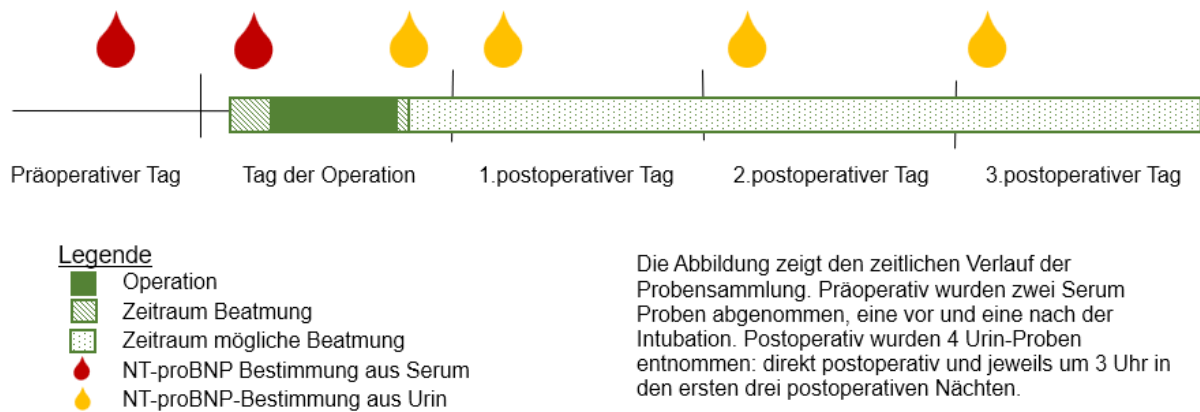


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der Probensammlung

Tab. 1: Anzahl der Proben zu verschiedenen Entnahmezeitpunkten

Blutproben				
Entnahmezeitpunkt	Anzahl Proben		Fehlende Proben	
präoperativ	98		20	
nach Intubation	115		3	
Urinproben				
Entnahmezeitpunkt	Anzahl Proben	Fehlende Proben	Fehlend, Kind nicht auf KHITS	Fehlend, andere Gründe
postoperativ	104	14	2	12
1. Postoperative Nacht	100	18	2	16
2. Postoperative Nacht	74	44	36	8
3. Postoperative Nacht	51	67	58	9

Zu jedem Entnahmezeitpunkt fehlen einige Proben (Tab.1). Bei der präoperativen Blutentnahme sind fehlende Proben dadurch entstanden, dass sie vergessen wurden oder bei der routinemäßigen präoperativen Blutentnahme nicht genügend Blut gewonnen werden konnte. Fehlende Blutproben nach der Intubation wurden vergessen. Bei den Urinproben fehlen viele Proben, da Kinder sich zum geplanten Entnahmezeitpunkt nicht mehr auf der Intensivstation aufhielten. Andere Gründe beinhalten sowohl vergessene Probeentnahmen, als auch fehlende Blasenkatheter oder mangelnde Urinproduktion. Proben nach der 3. Postoperativen Nacht beinhalteten 13 Proben vor und nach einer späteren Extubation. 21 Proben vor einem späteren NIV-Ende und 11 Proben nach einem späteren NIV-Ende. Bestimmt wurden außerdem 3 Proben vor und 2 Proben nach Reintubation, sowie zweiter Extubation; 3 Proben vor und 2 Proben nach erneutem NIV-Ende und eine Probe vor zweiter Reintubation. Bei drei Kindern war eine Versorgung an der ECMO notwendig, wobei bei einem Kind insgesamt 5 Proben gewonnen werden konnten, davon jeweils eine vor und nach, sowie 3 während der ECMO. Bei den anderen Kindern waren die Proben vergessen worden.

2.1.4 Probenverarbeitung

Alle Proben wurden direkt nach Entnahme in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn verschickt. Dort wurden die Blutproben zentrifugiert. Das Serum und der Urin wurden bei 4°C für maximal 55 h bis zu den Öffnungszeiten der Biobank gelagert. In der Biobank wurde das Serum auf Aliquots à 200 µL, der Urin auf Aliquots à 500 µL aufgeteilt um sie dann für einige Wochen bis zu einem Jahr bei -80 °C einzufrieren. NT-proBNP ist bei Raumtemperatur in Serum und Urin für mind. 48 h stabil (Goryacheva et al., 2022; Michielsen et al., 2008). Zum Vergleich konnten 17 NT-proBNP-Serumwerte herangezogen werden, die zum gleichen Zeitpunkt wie die präoperative Probe gewonnen und direkt bestimmt worden waren. Für Urinproben konnte darüber hinaus eine Stabilität für 96h nachgewiesen werden (Müller et al., 2022).

2.1.5 NT-proBNP Bestimmung

Die NT-proBNP-Werte wurden mit dem cobas e801 und dem Elecsys proBNP II assay der Firma Roche Diagnostics, Canada bestimmt. Das Messverfahren ist ein ECLIA (Elektrochemilumineszenzimmunoassay). Die Probe (9 µL) wird gemeinsam mit dem

Reagnez „Elecsys proBNPII von Roche Diagnostics bei 37 °C inkubiert. Das Reagenz enthält biotinylierte monoklonale NT-proBNP-spezifische Antikörper und mit Ruthenium-Komplex markierte monoklonale NT-pro-BNP spezifische Antikörper, die gemeinsam mit dem NT-proBNP Antigen in der Probe einen Sandwich-Komplex bilden. Die Antikörper erkennen Epitope im N-terminalen Teil (1-76) des proBNP (1-108). Vor der zweiten Inkubation werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel hinzugegeben, die den Sandwich-Komplex über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase binden. Danach wird das Reaktionsgemisch in eine Messzelle überführt. Die Mikropartikel mit den biotinylierten Reaktanden werden durch eine magnetische Wirkung an der Oberfläche der Anode fixiert, alle ungebundenen Substanzen werden durch Spülung mit der Pufferlösung ProCell II M entfernt. Die Procell Pufferlösung enthält Tripropylamin (TPA) welches die Rutheniumkomplexe unter Anlegung einer Spannung aktiviert. Unter Verbrauch des TPA gibt der Ruthenium-Komplex in einer Redoxreaktion Licht der Wellenlänge 620nm ab, welches durch einen Fotomultiplier registriert wird. Bei der Reaktion wird durch die angelegte Spannung ein Elektron des TPAs gelöst, sodass ein TPA-Radikal entsteht. Auch das Ruthenium wird oxidiert, übernimmt dann jedoch das freie Radikal des TPA. Da dieser Zustand labil ist, zerfällt der Ruthenium-Komplex unter Abgabe eines Photons wieder in seinen Grundzustand. Die Menge des NT-proBNP-Antigens korreliert mit der Menge des Abgegebenen Lichts. Der Messbereich liegt bei 5-35000 pg/mL, bzw. 70000pg/mL bei einer 1:1 Verdünnung der Probe (Roche Diagnostics GmbH, 2020).

2.1.5.1 Zlog bei Serum NT-proBNP-Werten

Da NT-proBNP-Werte altersabhängig sind, wird die von Palm et al. entwickelte Zlog-Gleichung genutzt, um die absoluten Werte in altersunabhängige Zlog-Werte zu überführen:

$$Zlog_{NT-proBNP} = \frac{\log(NT-proBNP) + 0.512 * \log(\text{Alter in Tagen}) - 3.417}{1.489 + 0.014 * \log(\text{Alter in Tagen})} * 3.92$$

(Palm et al., 2020).

2.1.5.2 Intubationsindex

Angelehnt an eine Studie der Arbeitsgruppe aus Bonn (Müller et al., 2021) wurde ein Intubationsindex als Quotienten aus dem NT-proBNP der präoperativen Probe und der Probe nach Intubation definiert.

$$\text{Intubationsindex} = \frac{\text{NT-proBNP präOP}}{\text{NT-proBNP postIntubation}}$$

Zusätzlich wurde der Intubationsindex auch mit den durch die Zlog-Formel alterskorrigierten Werte berechnet.

$$\text{ZlogIntubationsindex} = \frac{\text{Zlog(NT-proBNP präOP)}}{\text{Zlog(NT-proBNP postIntubation)}}$$

2.1.5.3 Logarithmus-Transformation bei schiefer Verteilung der Urinwerte

Da die Zlog-Gleichung für NT-proBNP-Werte aus dem Blut entwickelt wurde, kann sie nicht ohne weitere Untersuchungen bei Urinwerten Anwendung finden. Die Urinwerte weisen eine starke linksgipflige Verteilung auf, was jeweils durch Minimum, Maximum, Mittelwert und Median belegt wird. Aufgrund der schiefen Verteilung werden diese mit einer Logarithmus-Transformation zur Basis 10 normalisiert. Um die Normalverteilung der neuen Werte zu zeigen werden diese ebenfalls mit Minimum, Maximum, Mittelwert und Median beschrieben.

2.1.6 Kreatinin Bestimmung

Für die Einordnung der gemessenen NT-proBNP-Werte im Urin, wurde immer auch das Kreatinin in den Urinproben bestimmt. Die Kreatinin-Bestimmung erfolgte mit dem Reagenz CREJ2 im Gerät cobas c702 (VIS-Photometrie, Roche Diagnostics Canada) nach der Jaffé-Methode. Dabei setzt man dem Kreatinin in einem alkalischen Medium Pikrinsäure hinzu. Diese bildete gemeinsam mit Kreatinin eine orangerote Verbindung welche mittels Elektronenabsorptionsspektroskopie gemessen werden kann. Die Kreatininkonzentration ist dabei proportional zur Geschwindigkeit der Farbstoffbildung. Der Messbereich von Kreatinin liegt für Urin bei 4,2-622 mg/dL (Roche Diagnostics GmbH, 2023).

2.1.6.1 Kreatinin-Korrektur Urin

Um die NT-proBNP-Urinwerte im Hinblick auf die Urin-Konzentration zu korrigieren, wurde für jede Urinprobe der Quotient aus NT-proBNP und Kreatinin im Urin bestimmt.

$$\text{Kreatinin – korrigiertes NT – proBNP} = \frac{\text{NT – proBNP aus dem Urin}}{\text{Kreatinin aus dem Urin}}$$

2.1.7 Erfassung weiterer Parameter

Bei allen Kindern wurde während ihres Aufenthaltes auf der KHITS der Bedarf an Inotropika und Vasopressoren erfasst und arteriell und zentralvenös die Sauerstoffsättigungen und Kohlendioxidpartialdrücke gemessen. Diese wurden jeweils zu 3 Zeitpunkten erhoben: direkt postoperativ, in der ersten postoperativen Nacht und in der zweiten postoperativen Nacht. Gemeinsam mit weiteren Parametern, wie die Dauer und Art der Beatmung, wurden diese Informationen durch das Personal der KHITS im Patientendatenmanagementsystem (PDMS) von Dräger erfasst und retrospektiv händisch ausgelesen. Laborwerte, welche im Rahmen von Routinebestimmungen erhoben worden waren, wurden retrospektiv aus dem Laborinformationssystem Lauris der Universitätsklinik Bonn zusammengetragen.

2.1.7.1 VIS

Zur Berechnung des Vaso-Inotropic-Scores (VIS) verwendeten wir hinsichtlich der auf der KHITS eingesetzten Inotropika und Vasopressoren folgende Gleichung:

$$\text{VIS} = [\text{Adrenalin } (\mu\text{g/kg/min}) * 100] + [\text{Noradrenalin } (\mu\text{g/kg/min}) * 100] + [\text{Milrinon } (\mu\text{g/kg/min}) * 100] + [\text{Vasopressin } (\text{mU/kg/h}) * 10].$$

2.1.7.2 ΔsO_2 und ΔpCO_2

Die Differenzen von arterieller und zentralvenöser Sauerstoffsättigung, sowie den Kohlendioxid-Partialdrücken wurden wie folgt berechnet:

$$\Delta\text{sO}_2 = \text{sO}_2(\text{arteriell}) - \text{sO}_2(\text{zentralvenös})$$

$$\Delta\text{pCO}_2 = \text{pCO}_2(\text{zentralvenös}) - \text{pCO}_2(\text{arteriell})$$

2.2 Methoden der Statistik

2.2.1 Deskriptive Statistik

Die Verteilung der NT-proBNP- und Kreatininwerte wurde mit Minimum, Maximum, Mittelwert und Median beschrieben. Anhand dieser Parameter wurde entschieden, ob es sich um eine schiefe Verteilung handelt, welche dann mit einer Lg10-Transformation der Werte normalisiert wurde.

2.2.2 Analytische Statistik

Der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und kontinuierlichen Variablen wie die Dauer der Beatmung wurden mittels Pearson-Korrelation untersucht. T-Tests für unabhängige Stichproben wurden eingesetzt um die verschiedenen Gruppen im Studienkollektiv zu vergleichen. Um die Abhängigkeit der NT-proBNP-Urinwerte von NT-proBNP-Blutwerten zu untersuchen, wurde eine lineare Regression gerechnet. Um zu ermitteln inwiefern bestimmte Parameter zur Bewertung der Trennschärfe zweier Gruppen herangezogen werden können, wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) -Analyse durchgeführt, die Bestimmung des optimalen Schwellenwerts erfolgte anhand des maximalen Youden-Index. Die Ergebnisse werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung bzw. Median angegeben. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten [n (%)] dargestellt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBMs SPSS Version 29.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Unter den Kindern und Jugendlichen befanden sich 71 männliche und 47 weibliche Personen im Alter von 7 Tagen bis 18 Jahren (M=4 a; Md=3,5 a). Das präoperative Gewicht lag zwischen 2,4 kg und 80,4 kg (M=16,5 kg; Md=13,8 kg). Insgesamt wurden von 118 perioperativen Verläufen 44 (37,29 %) in die Gruppe der einfachen Herzfehler und 74 (62,71 %) in die Gruppe der komplexen Herzfehler eingeordnet (Tab 2, Abb.6).

In die Gruppe der einfachen Herzfehler fielen: doppelter Aortenbogen, persistierender Ductus arteriosus, ASD, PAPVD, Artrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD), VSD, verbleibende Ausflusstraktstenosen einschließlich Aorten- und Pulmonalstenose, kombinierte Aortenvitien mit Stenose und Insuffizienz

In die Gruppe der komplexen Herzfehler fielen: Pulmonalatresie, Shone-Komplex, Double Outlet Right Ventricle (DORV), TOF, Ebstein-Anomalie, Heterotaxie, hypoplastisches rechtes Herz, hypoplastisches linkes Herz, Transposition der Großen Arterien (TGA), Aortenisthmusstenose mit Hypoplasie des Aortenbogens, Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVD), kombinierte Läsionen beider Ausflusstraktklappen, Parachute-Mitralklappe, Trikuspidalatresie, doppelter Einlass des rechten Ventrikels

Tab. 2: Studienpopulation

Charakteristika der Studienpopulation	
N	118 postoperative Verläufe (117 Kinder)
Geschlecht (männlich/weiblich)	71 (60 %) / 47 (40 %)
Alter bei OP	7 Tage bis 18 Jahre (Median= 3,5 Jahre)
Einfache Herzfehler	44 (37,3 %)
Komplexe Herzfehler	74 (62,7 %)

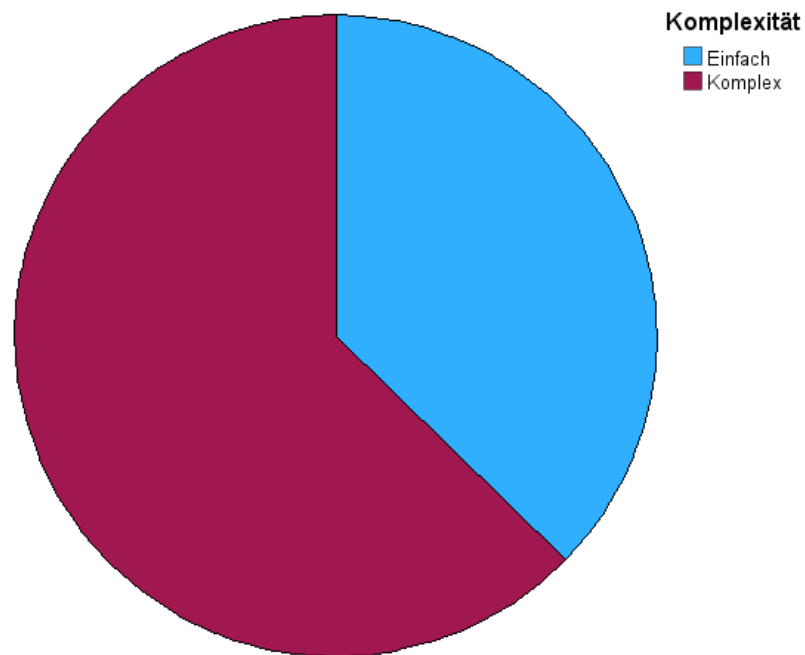


Abb. 6: Kreisdiagramm Komplexität der Herzfehler

In der Gruppe der einfachen Herzfehler waren 25 männliche und 19 weibliche Kinder, in der Gruppe der komplexen Herzfehler fanden sich 46 männliche und 28 weibliche Kinder. Das Alter betrug in der Gruppe der einfachen Herzfehler im Mittel 5 Jahre (7 d-18 a, Md=4,5 a) und in der Gruppe der komplexen Herzfehler im Mittel 3,5 Jahre (8 d-18 a, Md=3a). Das präoperative Gewicht lag in der Gruppe der einfachen Herzfehler zwischen 3,1 kg und 80,4 kg (M=19,7; Md=15,7) und in der Gruppe der komplexen Herzfehler zwischen 2,4 kg und 72 kg (M=14,6 kg; Md=12,8 kg).

3.2 NT-proBNP im Serum

In 17 Fällen lagen Probenpaare von präoperativ gemessenem NT-proBNP in EDTA-Blut (direkt bestimmt), und Serum-Blut (eingefroren) vor. Die Werte der direkt bestimmten Proben lagen zwischen 7,7 pg/mL und 6270 pg/mL ($M=659,51$ pg/mL, $Md=190$ pg/mL). Die Werte der eingefrorenen Proben lagen zwischen 14,3 pg/mL und 5525 pg/mL ($M=709,79$ pg/mL, $Md=212$ pg/mL). Aufgrund der links-gipfligen Verteilung wurde eine Lg10-Transformation der Werte durchgeführt. Die Lg10-Werte lagen für die direkt bestimmten Proben zwischen 0,89 und 4,49 ($M=2,67$; $M=2,51$) und für die eingefrorenen Proben zwischen 1,02 und 4,03 ($M=2,47$; $Md=2,43$). Eine Pearson-Korrelation zwischen den Lg10-transformierten Werten ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,964$ ($p<0,001$).

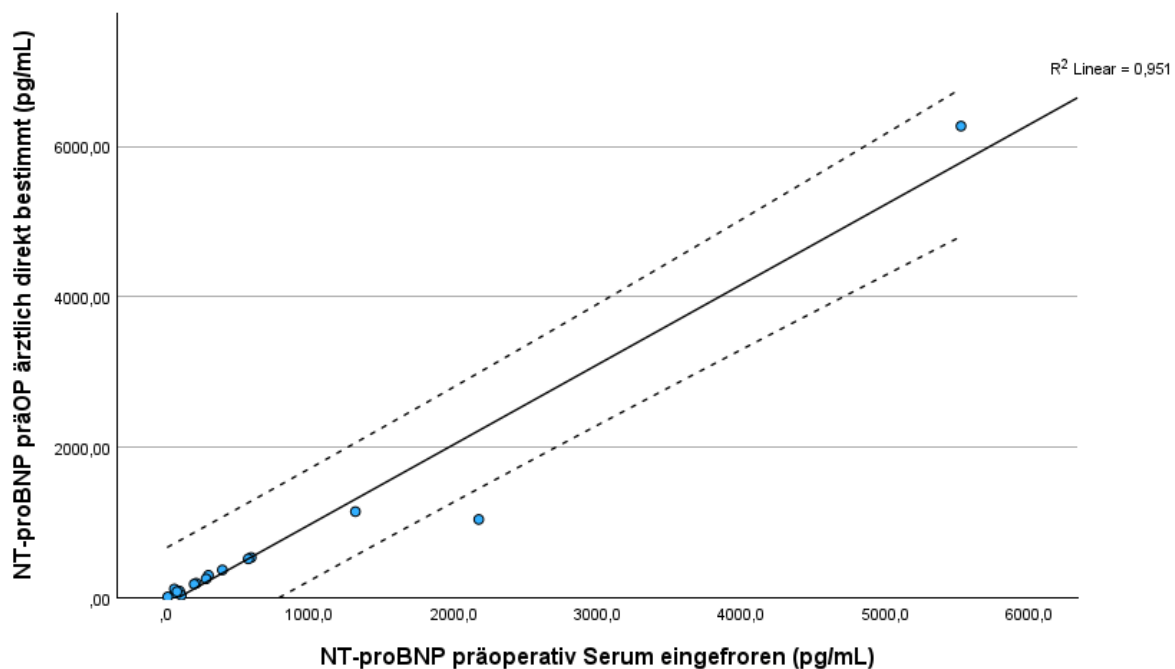


Abb. 7: Lineare Regression mit 95%-KI von NT-proBNP direkt bestimmt und eingefroren

Mittels einer linearen Regressionsanalyse erhielten wir ein R^2 von 0,951 (Abb. 7). Es fällt auf, dass eine Probe signifikant niedrigeres NT-proBNP nach dem Lagern und Einfrieren aufweist, als die anderen. Präanalytische oder analytische Unterschiede konnten für diese Probe nicht identifiziert werden.

3.3 NT-proBNP-Werte und Zlog-Score

NT-proBNP-Werte, die präoperativ und nach Intubation aus dem Serum gewonnen wurden, wurden mittels Zlog-Gleichung in altersunabhängige Werte transformiert (Tab.3).

Tab. 3: Serum NT-proBNP (pg/mL) und Zlog-NT-proBNP

Zeitpunkt		N	Min	Max	M	SD
Präoperativ	NT-proBNP	98	10,5	10656	852,14	1625,6
	Zlog		-1,36	3,84	1,36	1,22
Nach Intubation	NT-proBNP	115	19,4	13086	1171,1	2466,94
	Zlog		-1,28	4,96	1,36	1,37

Die präoperativen NT-proBNP-Werte zeigen einen logarithmischen Abfall in Abhängigkeit vom Alter der Kinder (Abb. 8). Die präoperativen Zlog-Werte liegen im Durchschnitt oberhalb der altersspezifischen Referenzwerte gesunder Kinder mit einem Mittelwert von 1,36 (Abb. 9).

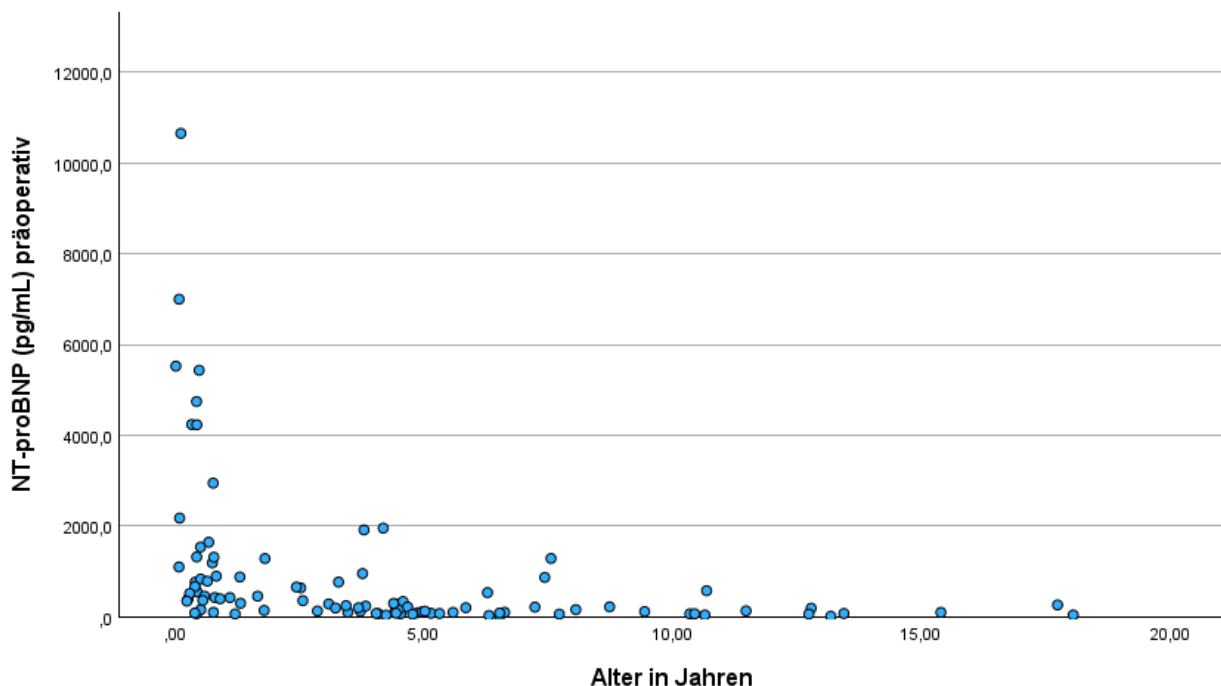


Abb. 8: Streudiagramm von NT-proBNP präoperativ und Alter

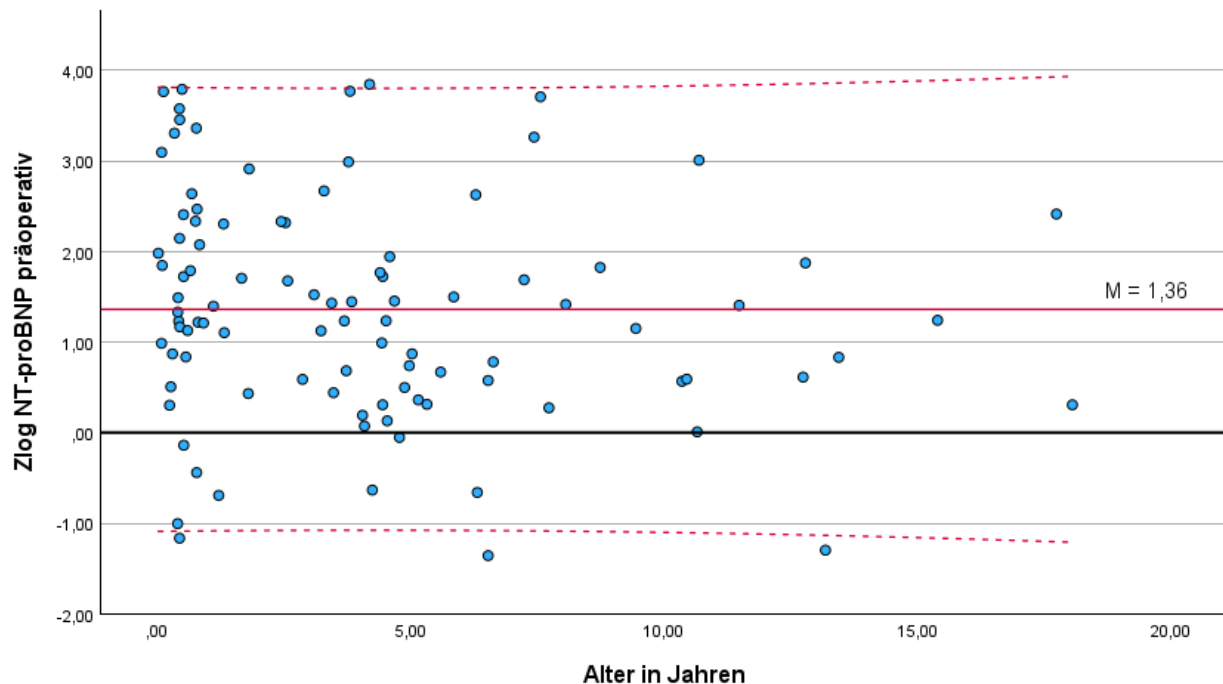


Abb. 9: Streudiagramm Zlog-Werte und Alter mit Mittelwert und 95%-KI

3.4 NT-proBNP in Serum und Urin

In der ersten postoperativen Nacht wurden bei 38 Kindern und in der zweiten postoperativen Nacht bei 27 Kindern, zeitgleich NT-proBNP-Werte aus Urin und Serum bestimmt. Insgesamt lagen somit 65 Paare an Serum und Urin-Proben vor.

Bei den NT-proBNP-Werten aus Serum und Urin zeigte sich jeweils eine links-gipflige Verteilung. Für eine bessere Analysierbarkeit der Daten wurden jeweils Lg10-Werte errechnet, bei denen sich eine Normalverteilung der Werte zeigte. Serum-NT-proBNP-Werte lagen zwischen 388 pg/mL und 44352 pg/mL mit einem Mittelwert von 7500,2 pg/mL und einem Median von 4045 pg/mL (Lg10-Werte 2,59 bis 4,65; $M=3,58$; $Md=3,6$). NT-proBNP-Werten aus dem Urin lagen zwischen 13,6 pg/mL und 21015 pg/mL mit einem Mittelwert von 474,2 pg/mL und einem Median von 96,4 pg/mL (Lg10-Werte 1,13 bis 4,32; $M=2,08$; $Md=1,98$). Zudem wurde ein Quotient aus NT-proBNP und Kreatinin der Urinproben gebildet und ebenfalls durch eine Lg10-Transformation eine lognormale Verteilung geschaffen. Für weitere Berechnungen wurden die Lg10-Werte verwendet. Ein t-Test für unabhängige Variablen bestätigte den statistisch signifikanten Unterschied

zwischen Serum- und Urinwerten ($t=6,697$; $df=77,869$; $p<0,001$). Eine Pearson Korrelation zwischen Lg10-Serum und Lg10-Urin NT-proBNP-Werten zeigte einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,721$ ($p<0,001$). Eine Analyse der linearen Regression dieser Parameter ergab einen R^2 -Wert von 0,52 (Abb.10).

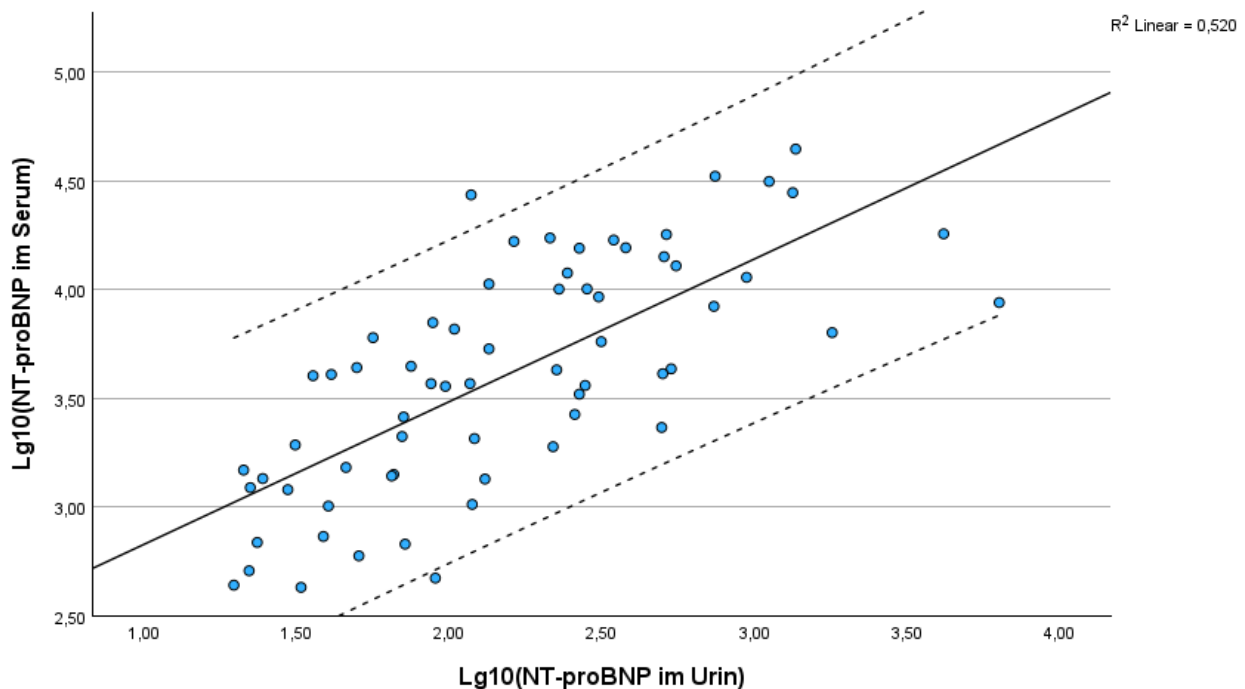


Abb. 10: Lineare Regression mit 95%-KI von NT-proBNP in Serum und Urin

Um den Zusammenhang zwischen den Serum-NT-proBNP-Werten und der Kreatinin-korrigierten Urinwerte zu untersuchen, wurde auch hier eine Pearson-Korrelation mit den Lg10-Werten durchgeführt, wobei eine bessere Korrelation durch die Kreatinin-Korrektur mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,885$ ($p<0,001$) gefunden wurde. Der R^2 -Wert einer linearen Regressionsanalyse ergab 0,783 (Abb.11).

Bei der getrennten Betrachtung beider Nächte zeigte sich in einer Stichprobe von 38 Wertepaaren aus der ersten postoperativen Nacht eine Pearson-Korrelation von $r=0,763$ ($p<0,001$) ohne Kreatinin-Korrektur und $r=0,903$ ($p<0,001$) mit Kreatinin-Korrektur. In der zweiten postoperativen Nacht fielen die Korrelationen mit $r=0,689$ ($p<0,001$) ohne

Kreatinin-Korrektur und $r=0,867$ ($p<0,001$) mit Kreatinin-Korrektur in einer Stichprobe von 27 Wertepaaren etwas schwächer aus.

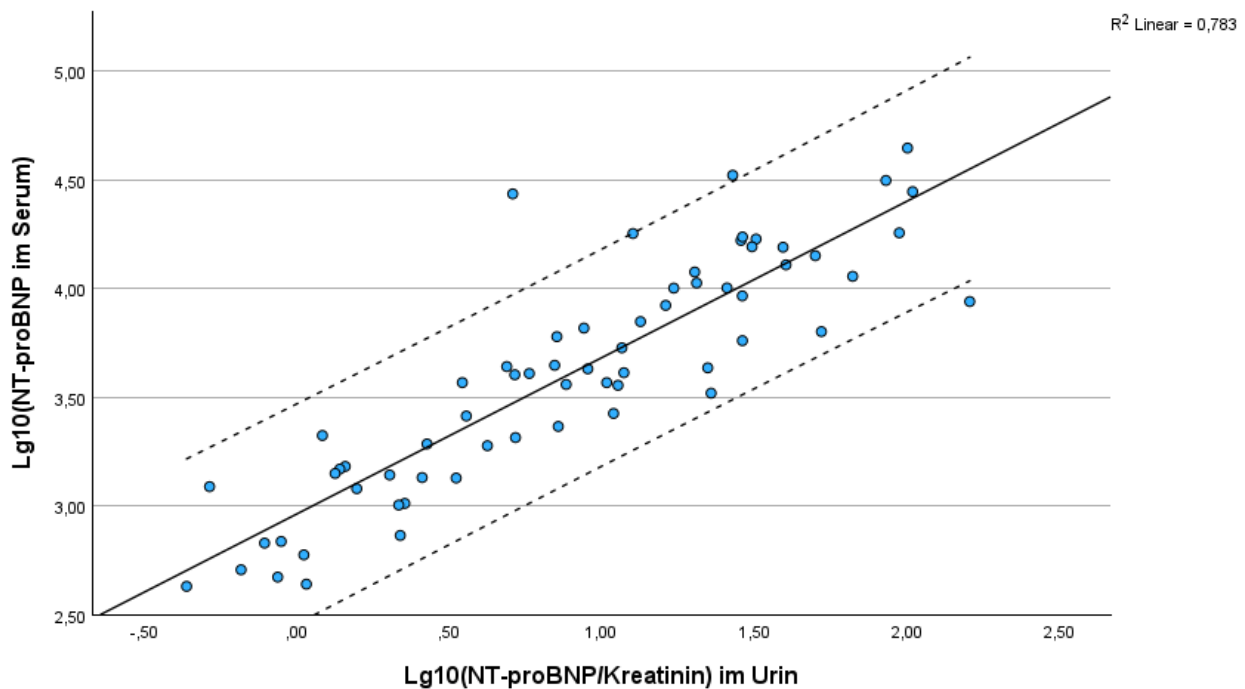


Abb. 11: Lineare Regression mit 95%-KI von NT-proBNP in Serum und Urin mit Kreatininkorrektur

3.5 Beatmung

3.5.1 Beatmung in Abhängigkeit vom Alter

Die Altersverteilung des Kollektivs zeigte sich linksgipflig mit Kindern im Alter von 7 Tagen bis 18 Jahren ($M=4$ a; $Md=3,5$ a) (Abb. 12). Um eine Normalverteilung zu erhalten wurden die Log10-Werte des Alters errechnet ($Min= -1,72$; $Max= 1,26$; $M=0,3$; $Md=0,5$). Die Log10-Werte des Alters der Kinder korrelierten mit $r=-0,479$ ($p<0,001$) zweiseitig signifikant mit der Dauer der Invasiven Beatmung. Das Verhältnis von Alter und Beatmungsdauer wurde in Abbildung 13 als Streudiagramm dargestellt.

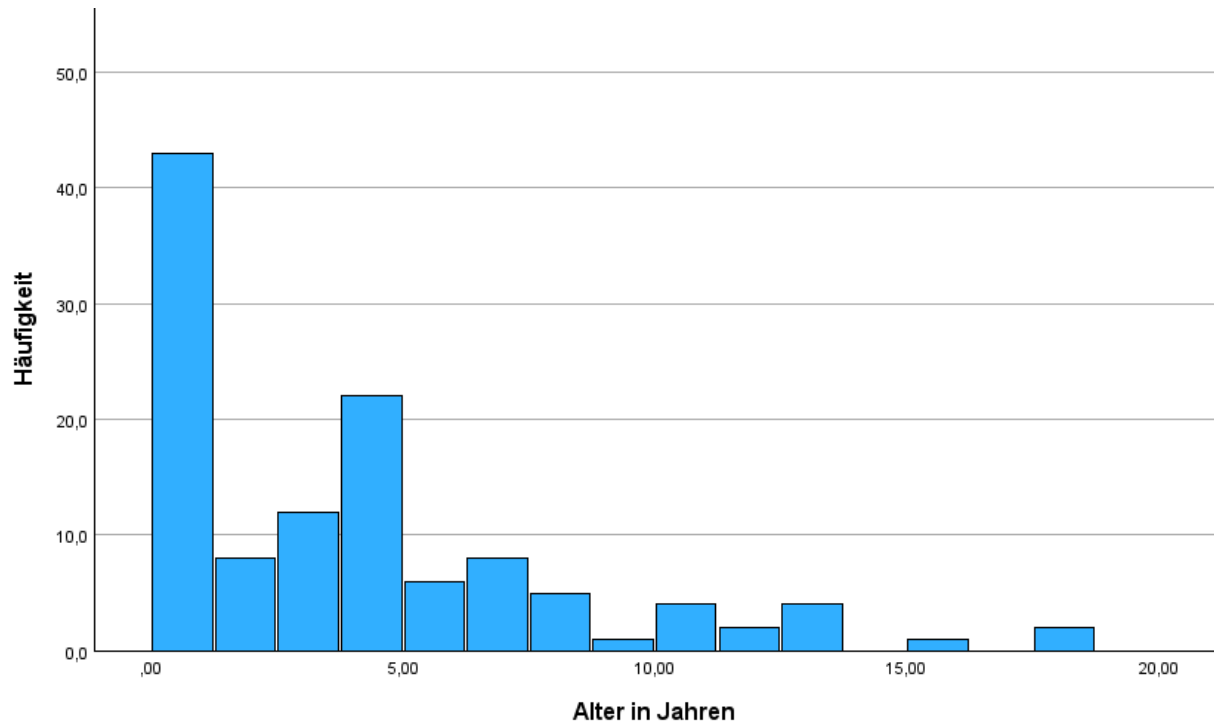


Abb. 12: Histogramm Altersverteilung in Jahren

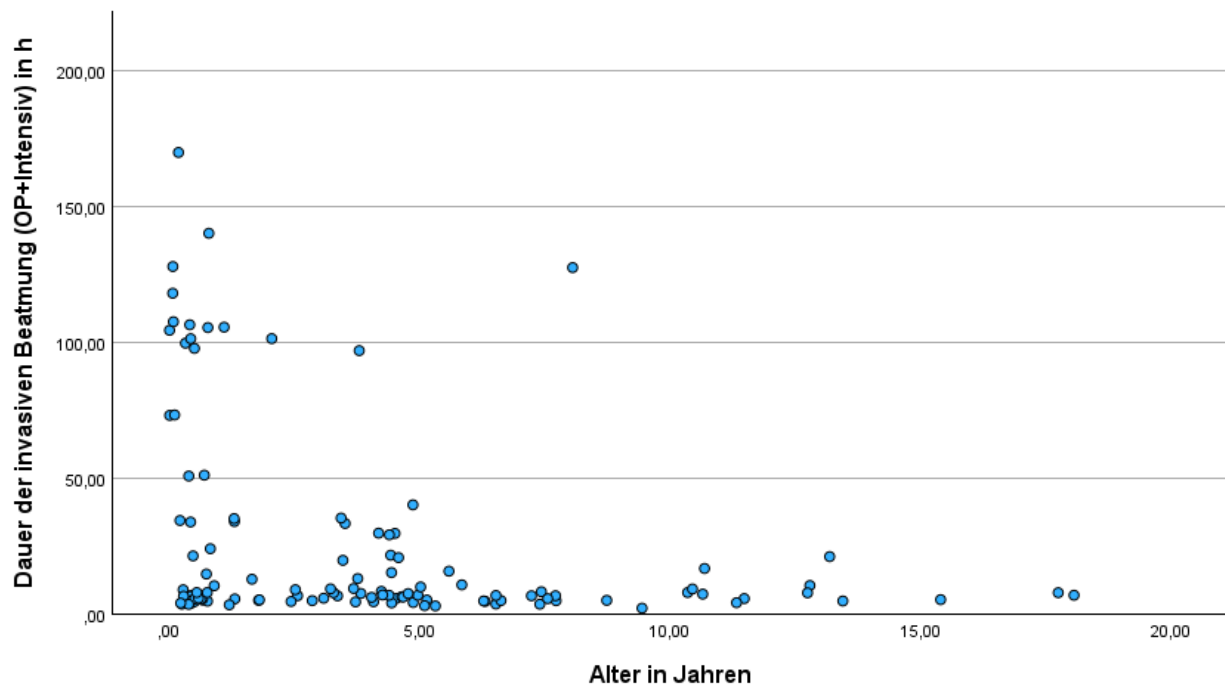


Abb. 13: Streudiagramm Dauer der Invasiven Beatmung in h und Alter in Jahren

3.5.2 Beatmung in Abhängigkeit der Komplexität der Herzfehler

Die Kinder in der Gruppe der einfachen Herzfehler wurden zwischen 2,1 h und 106,5 h invasiv beatmet (M=12,9 h; Md=5,1 h). Die Dauer der gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmung belief sich in der Gruppe der einfachen Herzfehler auf 2,1 h bis 207,1 h (M=34,2 h; Md=18,5 h). Die Beatmungsdauern der Kinder in der Gruppe der komplexen Herzfehler lag für die invasive Beatmung zwischen 2,9 h und 170 h (M=32,5 h; Md=10,4 h) und für die gesamte invasive und nicht-invasive Beatmung zwischen 2,9 h und 1774 h (M=153,5 h; Md=71,7 h). Mit einem t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich die Dauer der invasiven Beatmung der Kinder mit komplexen Herzfehlern im Mittel ca. 20 h länger, mit einem t-Wert von $t=3,228$ bei 115,844 Freiheitsgraden und einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,002$. Auch für die Dauer der gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmung ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem t-Wert von 3,598 bei 81,353 Freiheitsgraden und einer zweiseitigen Signifikanz von $p<0,001$. Die Unterschiede zwischen den Beatmungsdauern (Tab.4) der beiden Gruppen wurden auch graphisch aufgearbeitet (Abb.14 und Abb.15).

Tab. 4: Dauer der Beatmung in h nach Komplexität der Herzfehler

Einfache Herzfehler	N	Min	Max	M	SD
Dauer IV	44	2,1	106,5	12,9	25,2
Dauer IV+NIV	44	2,1	207,1	34,2	44
Zeitraum erste Intubation bis letzte Extubation	44	2,1	106,5	12,9	25,2
Zeitraum erste Intubation bis letztes NIV-Ende	34	8,4	207,1	40,8	45,4

Komplexe Herzfehler	N	Min	Max	M	SD
Dauer IV	74	2,9	170	32,5	40,9
Dauer IV+NIV	74	2,9	1774	135,5	235,4
Zeitraum erste Intubation bis letzte Extubation	74	2,9	1034	66,4	152,8
Zeitraum erste Intubation bis letztes NIV-Ende	69	15,3	1774	144,7	247,3

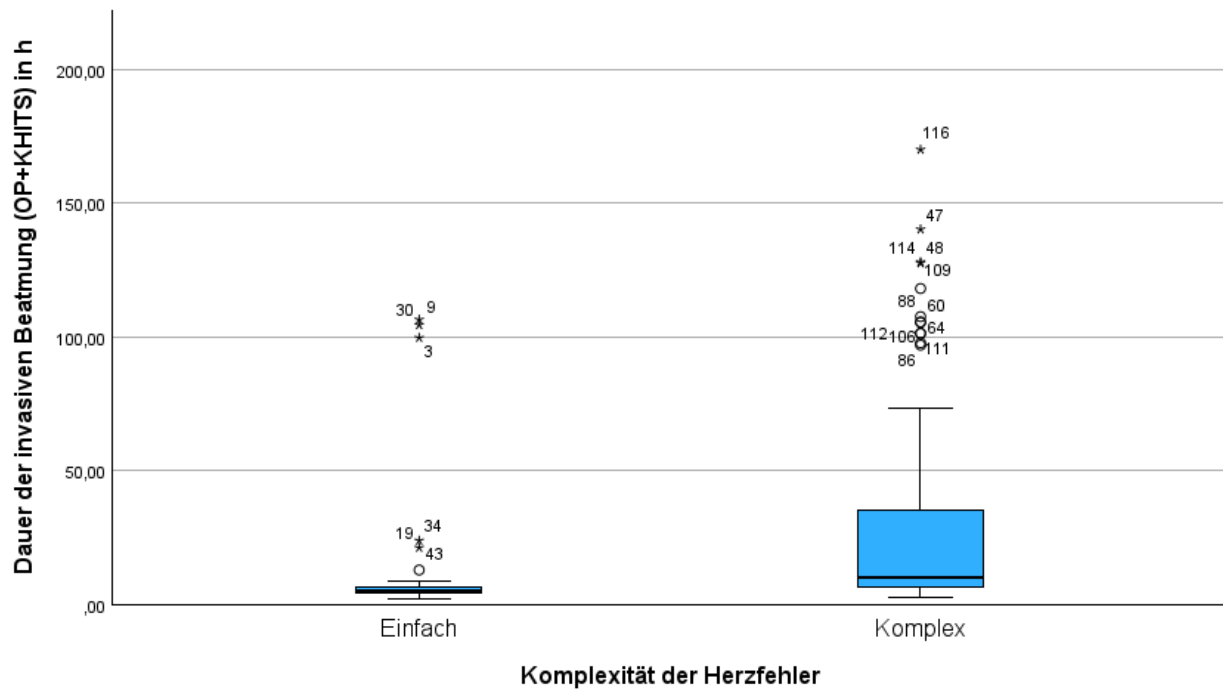


Abb. 14: Boxplot der IV-Dauer in h nach Komplexität der Herzfehler

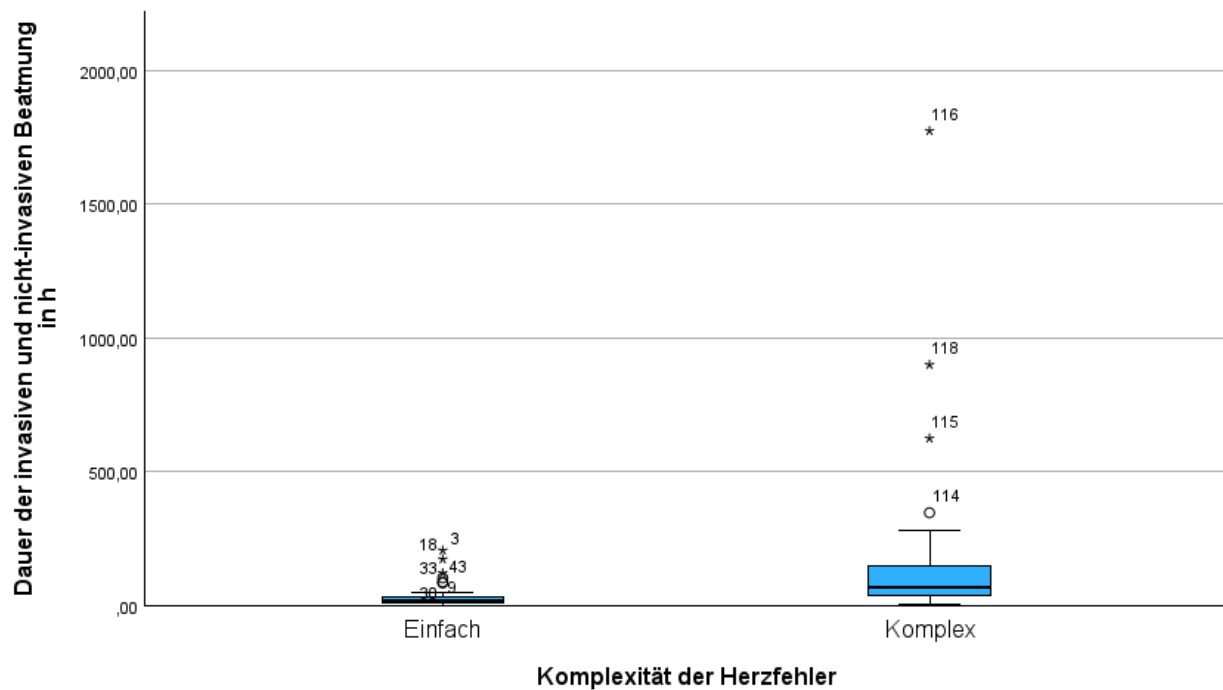


Abb. 15: Boxplot der IV- und NIV-Dauer in h nach Komplexität der Herzfehler

3.5.3 Präoperatives NT-proBNP

Die präoperativen NT-proBNP-Werte aus dem Serum (N=98) lagen zwischen 10,5 pg/mL und 10656 pg/mL (M=852 pg/mL; Md=270 pg/mL). Die alterskorrigierten Zlog-Werte lagen zwischen -1,36 und 3,84 (M=1,36; Md=1,24).

In der Gruppe der einfachen Herzfehler korrelierte das präoperative NT-proBNP im Serum mit der postoperativen Beatmung. Dabei korrelierte es sowohl mit der Dauer der invasiven Beatmung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,57$, als auch mit der Dauer der gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,645$ mit jeweils einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $p<0,001$. Bei der Betrachtung der alterskorrigierten Werte fand sich keine Korrelation der Werte mit der Dauer der invasiven Beatmung und die Korrelation zur gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmungsdauer fiel mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,442$ ($p=0,005$) schwächer aus.

3.5.4 Intubationsindex

Zur Berechnung des Intubationsindex ($Intubationsindex = \frac{NT-proBNP\ präOP}{NT-proBNP\ postIntubation}$) lagen 96 Paare an Serum NT-proBNP Werten präoperativ und nach Intubation vor. Er lag zwischen 0,29 und 15,18 mit einem Mittelwert von 1,33 (Md=1,09). Bei den 38 Kindern aus der Gruppe der einfachen Herzfehler fand sich eine Korrelation von $r=0,525$ mit einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $p<0,001$ zwischen dem Intubationsindex und der gesamten invasiven Beatmungsdauer in OP und auf der Intensivstation. Bei 58 Kindern aus der Gruppe der komplexen Herzfehler fand sich keine signifikante Korrelation mit der Beatmungsdauer.

Der Zlog-Intubationsindex ($Zlog - Intubationsindex = \frac{Zlog(NT-proBNP\ präOP)}{Zlog(NT-proBNP\ postIntubation)}$) lag zwischen -2,29 und 12,34 mit einem Mittelwert von 1,15 (Md=1,06). Bei der Betrachtung des Zlog-Intubationsindex fand sich keine signifikante Korrelation mit der Beatmungsdauer in der Gruppe der einfachen Herzfehler, jedoch korrelierte der Zlog-Intubationsindex in der Gruppe der komplexen Herzfehler mit der gesamten Beatmungsdauer gemessen an der Zeit zwischen der ersten Intubation bis zur letzten

Extubation ($r=0,459$; $p<0,001$) und der Zeit zwischen der ersten Intubation und dem letzten Ende der NIV ($r=0,469$; $p<0,001$).

3.5.5 Postoperative NT-proBNP Werte im Urin

Postoperative Urinwerte wurden bei 104 Kindern direkt nach der OP, bei 100 Kindern in der ersten postoperativen Nacht, bei 74 Kindern in der zweiten postoperativen Nacht und bei 51 Kindern in der dritten postoperativen Nacht erhoben. Die NT-proBNP-Werte dieser Urin-Proben lagen zwischen 11,2 pg/mL und 21012 pg/mL ($M=426,96$ pg/mL; $Md=103$ pg/mL) (Abb.13). Kreatininwerte dieser Urinproben lagen zwischen 4,8 mg/dL und 178,4 mg/dL ($M= 30,83$ mg/dL; $Md=22,45$ mg/dL). In beiden Fällen liegt eine linksgipflige Verteilung vor. Nach Normalisierung der Daten mit einer Logarithmus-Transformation zur Basis 10 lagen die NT-proBNP-Werte zwischen 1,05 und 4,32 ($M=2,06$; $Md=2,01$) und die Kreatininwerte zwischen 0,68 und 2,25 ($M=1,36$; $Md=1,35$). Die Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte finden sich in Tabelle 5.

Tab. 5: Urin NT-proBNP (pg/mL) / Kreatinin (mg/dL), in Klammern Lg10-Werte

Zeitpunkt	N	Min	Max	M	SD
Postoperativ	101	0,22 (-0,66)	858,99 (2,93)	33,48 (0,6)	124,43 (0,8)
Erste postoperative Nacht	100	0,34 (-0,47)	817 (2,91)	31,7 (0,72)	115,89 (0,75)
Zweite postoperative Nacht	74	0,31 (-0,52)	104,38 (2,02)	14,61 (0,78)	20,26 (0,63)
Dritte postoperative Nacht	51	0,45 (-0,35)	150,68 (2,18)	18,3 (0,8)	30,4 (0,66)

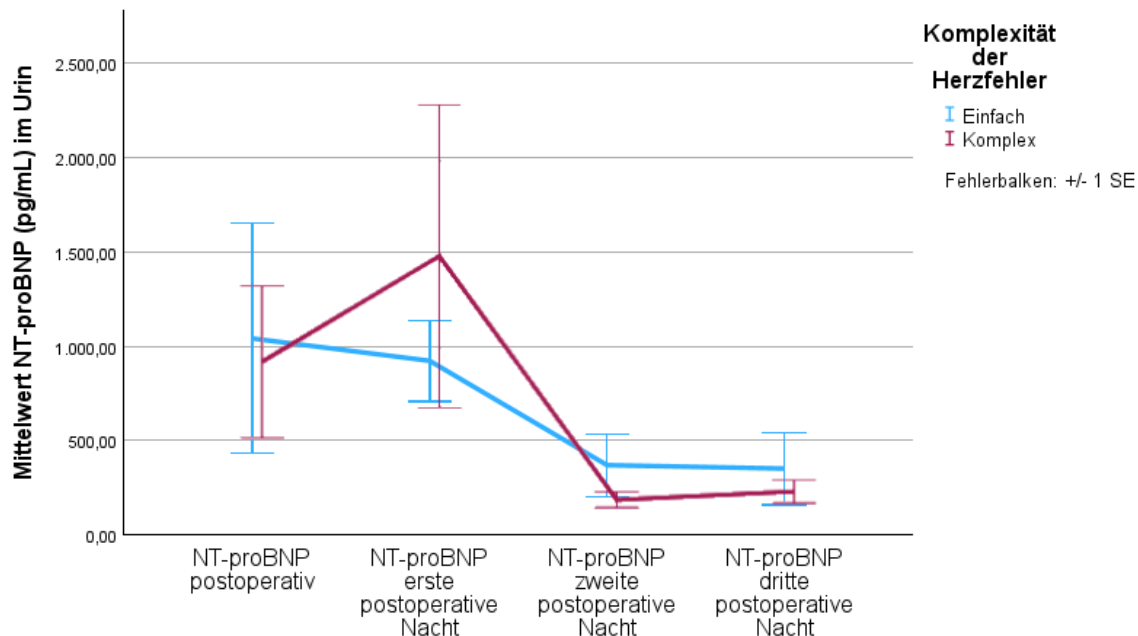


Abb. 16: Verlauf der postoperativen NT-proBNP-Werte (pg/mL) im Urin

Der Verlauf der NT-proBNP-Werte zeigt in beiden Gruppen einen Abfall nach der ersten postoperativen Nacht (Abb. 16).

In der Gruppe der Kinder mit einfachen Herzfehlern korrelierten die Log10-transformierten und Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte aus dem Urin bis zur zweiten postoperativen Nacht signifikant mit der Dauer der gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmung. Die Korrelationskoeffizienten lagen bei $r=0,527$ direkt postoperativ, $r=0,650$ in der ersten postoperativen Nacht und $r=0,629$ in der zweiten postoperativen Nacht, jeweils mit einer zweiseitigen Signifikanz von $p<0,001$.

In der Gruppe der Kinder mit komplexen Herzfehlern korrelierten die Log10-transformierten und Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte aus dem Urin zu allen Zeitpunkten mit der Dauer der invasiven Beatmung. Dabei lagen die Korrelationskoeffizienten bei $r=0,489$ direkt postoperativ, $r=0,567$ in der ersten

postoperativen Nacht, $r=0,445$ in der zweiten postoperativen Nacht und $r=0,510$ in der dritten postoperativen Nacht, jeweils mit einer zweiseitigen Signifikanz von $p<0,001$.

Von 100 Kindern, bei denen Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte der ersten postoperativen Nacht vorlagen, wurden 20 länger als 24h beatmet. Eine ROC-Analyse der Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte der ersten postoperativen Nacht zur Unterscheidung der länger und kürzer als 24h beatmeten Kinder ergab eine Area Under the Curve (AUC) von 0,893 (siehe Abb. 17). Die optimale Schwelle wurde anhand des Youden-Index identifiziert und liegt bei 10,289 (pg/mL) / (mg/dL), was einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 82,5% entspricht.

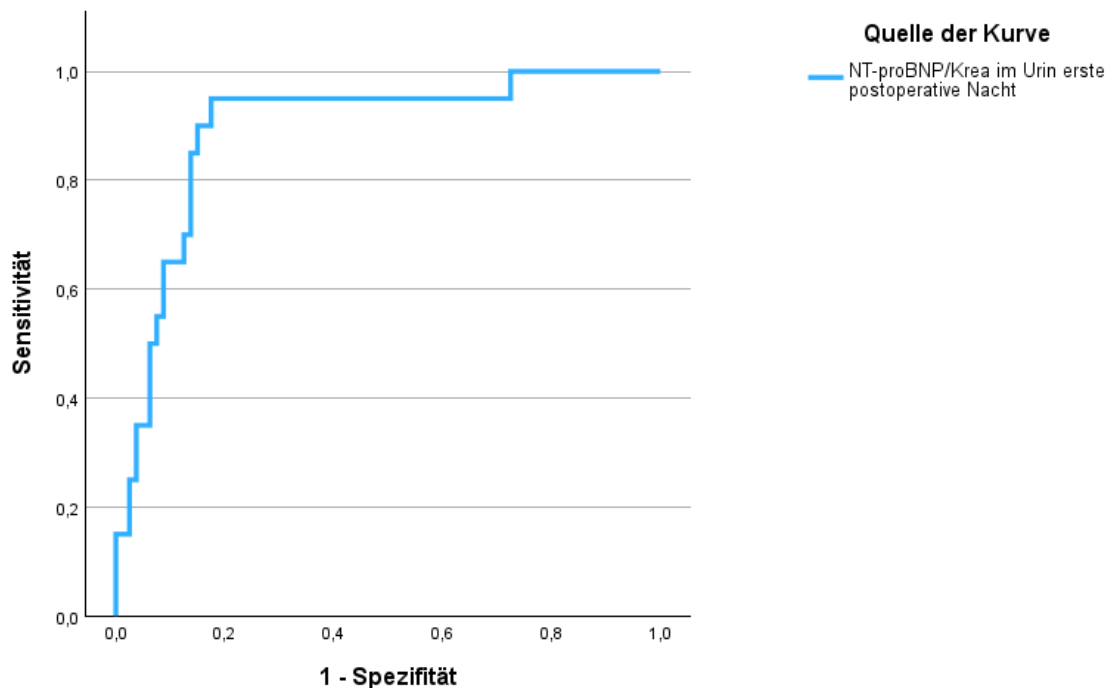


Abb. 17: ROC-Kurve Invasive Beatmung länger als 24h postoperativ

Abbildung 18 zeigt die ROC-Kurve zur Unterscheidung der verlängerten invasiven Beatmung über 48h postoperativ anhand der Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte der ersten postoperativen Nacht mit einer AUC von 0,892. Die optimale Schwelle liegt ebenfalls bei 10,289 (pg/mL) / (mg/dL), was einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 78,8% entspricht.

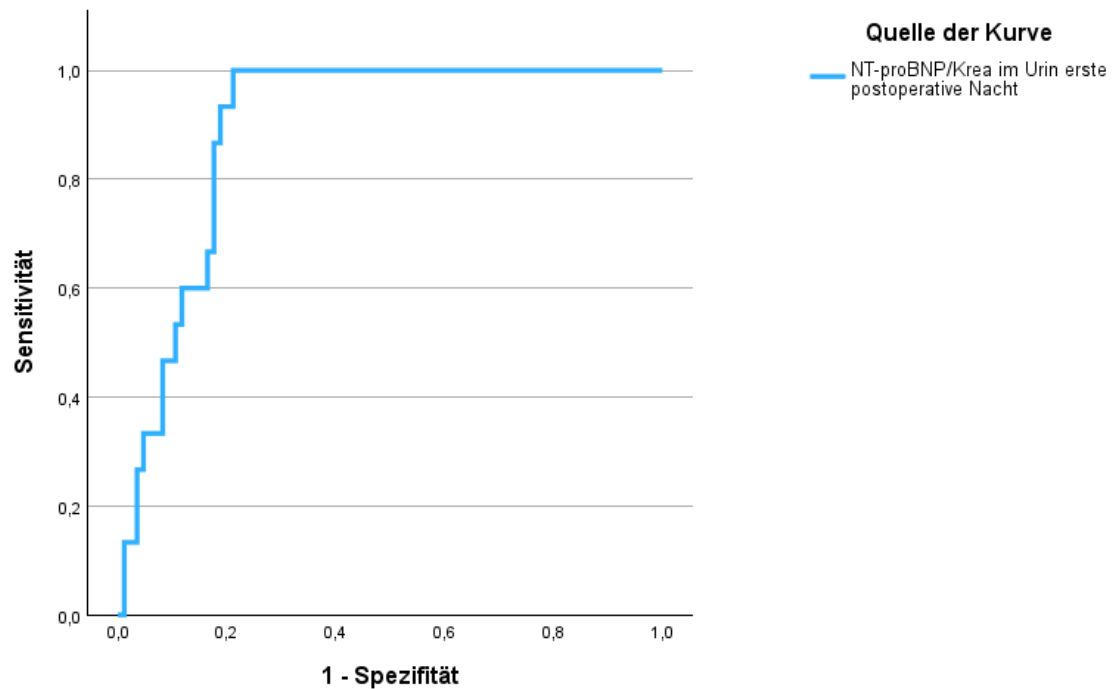


Abb. 18: ROC-Kurve Invasive Beatmung länger als 48h postoperativ

Tabelle 6 zeigt die AUC-Werte von ROC-Analysen über verlängerte postoperative invasive Beatmung mit unterschiedlichen Zeitfenstern anhand der Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte direkt postoperativ und der ersten postoperativen Nacht, sowie die Anzahl an länger und kürzer beatmeten Kindern, auf denen die Berechnungen beruhen.

Tab. 6: AUC-Werte unterschiedlicher Beatmungsdauern anhand NT-proBNP/Kreatinin-Urinwerten

Beatmung länger als	24h postOP		48h postOP		96h postOP	
	Läng./Kürz.	AUC	Läng./Kürz.	AUC	Läng./Kürz.	AUC
Postoperativ	16 / 85	0,848	12 / 89	0,822	6 / 95	0,749
postop. Nacht	20 / 80	0,893	15 / 85	0,892	6 / 94	0,824

3.5.6 Extubationsversagen

In unserem Studienkollektiv mussten 7 Kinder nach erfolgter Extubation reintubiert werden. Ein unabhängiger T-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der präoperativen alterskorrigierten Zlog-NT-proBNP-Werte zwischen der Gruppe mit Extubationsversagen und dem restlichen Kollektiv. Dabei waren die präoperativen Zlog-NT-proBNP-Werte in der Reintubations-Gruppe (N=4) im Mittel 1,72 höher, mit einem t-Wert von $t=2,849$ bei 95 Freiheitsgraden und einer zweiseitigen Signifikanz von $p=0,005$ (Abb. 17). Cohen's d zeigt einen großen Effekt ($d=1,455$). Zudem konnten auch signifikante Unterschiede der beiden Gruppen bei den direkt postoperativ und in der ersten Nacht postoperativ bestimmten Log10-transformierten und Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Urinwerten gefunden werden. Dabei lag der t-Wert für die direkt postoperativen Werte (N=6) bei $t(98)=2,747$ mit zweiseitiger Signifikanz auf dem Niveau $p=0,007$ und einer großen Effektstärke bemessen an Cohen's d von $d=1,157$. Der t-Wert für die Werte aus der ersten postoperativen Nacht (N=6) lagen bei $t(97)=2,992$ mit zweiseitiger Signifikanz auf dem Niveau $p=0,004$ und einer großen Effektstärke bemessen an Cohen's d von $d=1,26$.

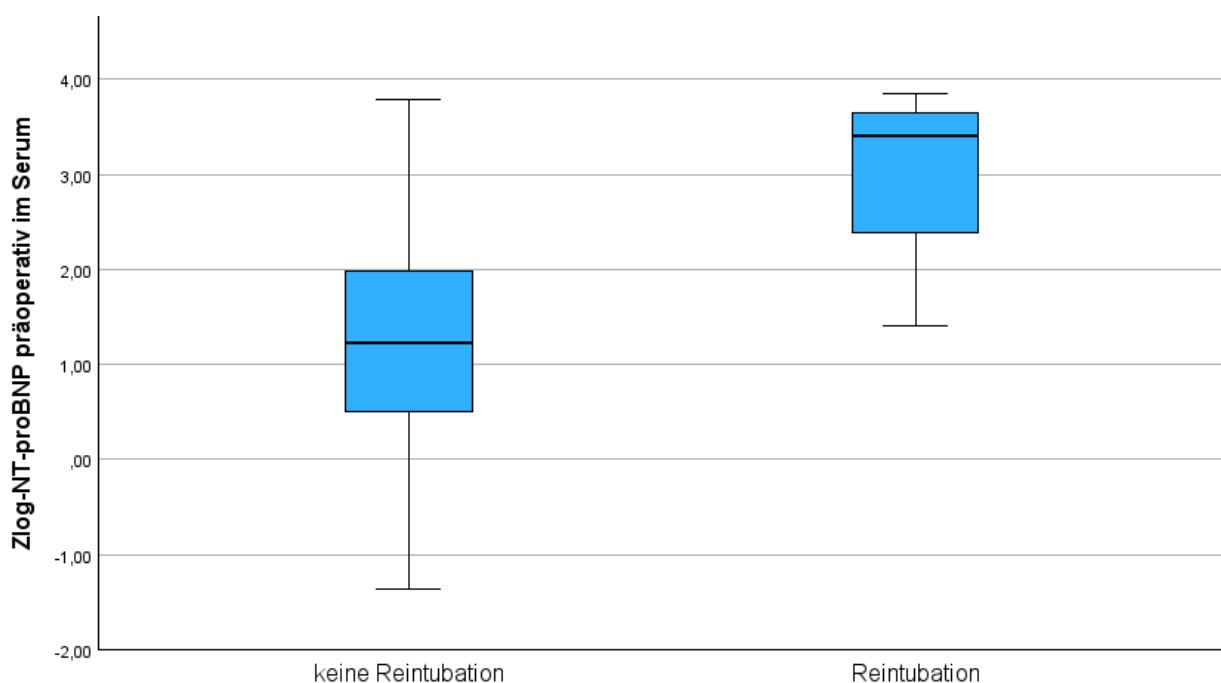


Abb. 19: Boxplot Zlog-NT-proBNP bei Kindern mit und ohne Extubationsversagen

3.5.7 NT-proBNP nach Extubation

In 40 Fällen wurde das NT-proBNP in der Nacht nach Extubation im EDTA-Blut bei ärztlicher Anordnung direkt bestimmt. Die NT-proBNP-Werte lagen zwischen 388 pg/mL und 44352 pg/mL ($M=7385$ pg/mL; $Md=3885$ pg/mL). Nach Alterskorrektur durch Zlog-Transformation lagen die Werte zwischen 2,39 und 6,56 ($M=4,03$; $Md=4,02$).

In der Gruppe der einfachen Herzfehler ($N=13$) korrelierte das NT-proBNP nach Extubation mit der Dauer der nicht-invasiven Beatmung mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,731$ und mit der Zeit zwischen erster Intubation und letztem Ende der NIV mit $r=0,728$, jeweils mit einer beidseitigen Signifikanz von $p=0,005$. Diese Korrelationen waren stärker, wenn Zlog-NT-proBNP-Werte verwendet wurden ($r=0,777$, $p=0,002$ und $r=0,788$, $p=0,001$).

In der Gruppe der komplexen Herzfehler korrelierten die NT-proBNP-Werte nach Extubation ebenfalls gut mit der Beatmungsdauer, bemessen an der Zeit zwischen erster Intubation und letzter Extubation ($r=0,69$) und der Zeit zwischen erster Intubation und letztem Ende der NIV ($r=0,684$) mit beidseitiger Signifikanz auf dem Niveau $p<0,001$. Diese Korrelationen ließen sich mit alterskorrigierten Werten nicht mehr nachweisen.

3.6 Klinische Kreislaufindikatoren

Der VIS lag über alle Zeitpunkte zwischen 0 und 109 mit einem Mittelwert von 7 ($Md=5$). ΔsO_2 lag zwischen 1,5 % und 64,5 % mit einem Mittelwert von 26,35 % ($Md=25,5$ %). ΔpCO_2 lag zwischen -6,3 mmHg und 7,5 mmHg mit einem Mittelwert von 2,18 mmHg ($Md=2,3$ mmHg).

In der Gruppe der einfachen Herzfehler fanden sich für alle Zeitpunkte gute Korrelationen des VIS mit der Dauer der gesamten Beatmung bemessen an der Zeit zwischen erster Intubation und letztem Ende der NIV. Dabei betrug der Korrelationskoeffizient direkt postoperativ $r=0,781$ und in der ersten postoperativen Nacht $r=0,792$, jeweils mit zweiseitiger Signifikanz auf dem Niveau $p=0,001$ und in der zweiten postoperativen Nacht $r=0,823$ mit einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $p=0,012$. Eine Korrelation der Beatmungsdauer mit ΔsO_2 und ΔpCO_2 konnten in der Gruppe der einfachen Herzfehler nicht nachgewiesen werden.

In der Gruppe der komplexen Herzfehler korrelierte der VIS direkt postoperativ ($r=0,445$, $p=0,002$) und in der ersten postoperativen Nacht ($r=0,355$, $p=0,021$) mit der Dauer der invasiven Beatmung. Ein Zusammenhang zur Dauer der nicht invasiven Beatmung konnte nicht festgestellt werden. Bedeutend für die Dauer der gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmung waren jedoch ΔsO_2 und ΔpCO_2 in der zweiten postoperativen Nacht mit Korrelationskoeffizienten von $r=0,698$ ($p=0,003$) und $r=0,775$ ($p<0,001$).

3.7 NT-proBNP und VIS

Die postoperativen NT-proBNP-Werte aus dem Urin korrelierten mit dem VIS. Dabei korrelierten die Lg10-transformierten und Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte der ersten postoperativen Nacht mit dem VIS direkt postoperativ mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,456$ und mit dem VIS in der ersten postoperativen Nacht mit $r=0,472$, jeweils mit einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $p<0,001$. Stärker waren die Korrelationen, wenn nur die Gruppe der einfachen Herzfehler betrachtet wurde. Dabei zeigten sich Korrelationskoeffizienten von $r=0,581$ mit einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $p=0,009$ und $r=0,703$ mit einer zweiseitigen Signifikanz auf dem Niveau $p=0,003$ bei einer Korrelation zwischen den Lg10-transformierten und Kreatinin-korrigierten NT-proBNP-Werte der ersten postoperativen Nacht mit dem VIS direkt postoperativ und dem VIS der ersten postoperativen Nacht.

Von 101 Kindern, bei denen postoperative Kreatinin-korrigierte-NT-proBNP-Urinwerte vorlagen, erhielten 33 auch noch nach 24 Stunden eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mittels Inotropika und/oder Vasopressoren (positiver VIS). Um zu beurteilen, ob sich der postoperative Urinwert eignet um diese Kinder zu unterscheiden, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Die ROC-Kurve wird in Abbildung 20 gezeigt, die AUC beträgt 0,8.

Abbildung 21 zeigt die ROC-Kurve für einen Inotropika- und/oder Vasopressorenbedarf 36 Stunden postoperativ anhand Kreatinin-korrigierter-NT-proBNP-Urinwerte aus der ersten postoperativen Nacht mit einer AUC von 0,773.

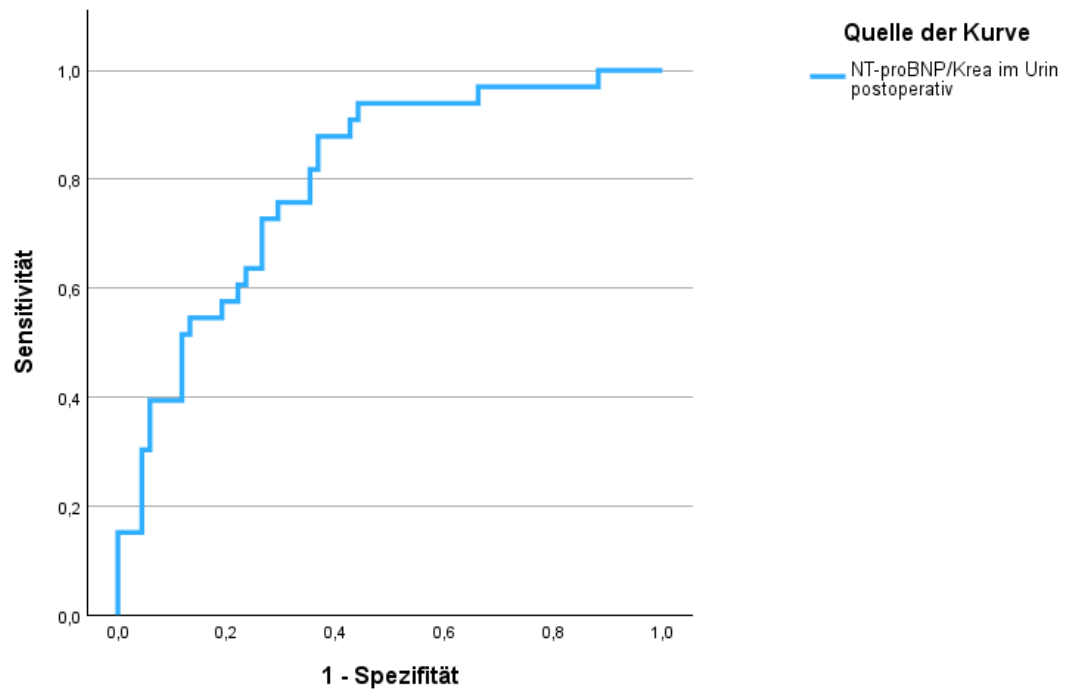


Abb. 20: ROC-Kurve positiver VIS 24 h postoperativ

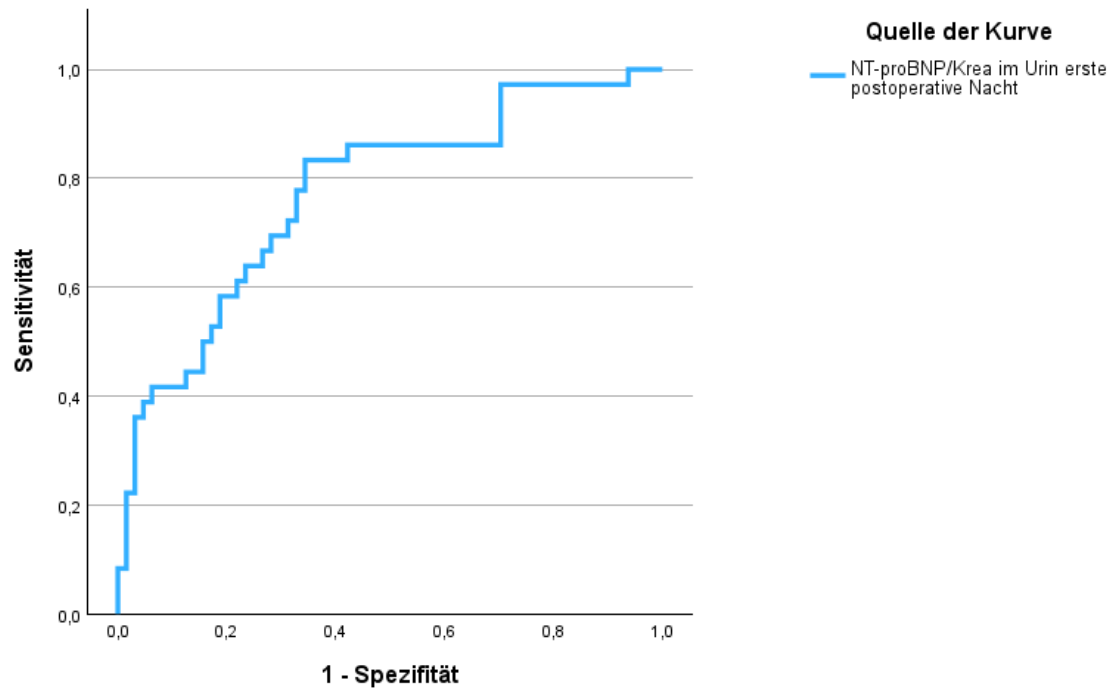


Abb. 21: ROC-Kurve positiver VIS 36 h postoperativ

4. Diskussion

Die Untersuchung perioperativer Serum- und Urin-NT-proBNP-Werte bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern lieferte wichtige Erkenntnisse über ihren Nutzen als klinischer Marker für die Diagnostik und Prognostik im Rahmen der postoperativen Beatmung. Ziel der Studie war zu beurteilen, ob NT-proBNP-Werte im Urin eine brauchbare Alternative zu Serumwerten darstellen und damit die Notwendigkeit häufiger Blutentnahmen in der Pädiatrie verringern könnten. Darüber hinaus untersuchte die Studie den prognostischen Wert dieser Marker für die Vorhersage unmittelbarer postoperativer Ergebnisse, insbesondere der Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung und des Extubationsversagens.

4.1 NT-proBNP in Serum und Urin

NT-proBNP ist ein etablierter Biomarker für Kinder mit angeborenen Herzfehlern und von großer Bedeutung in Diagnostik und Verlaufsbeurteilung (Cantinotti et al., 2015). Könnten Messungen von NT-proBNP im Blut durch Messungen im Urin ersetzt werden, würde sich die Häufigkeit und das Volumen von Blutentnahmen verringern, was gerade im pädiatrischen Setting bei den geringen Blutvolumina der Kinder von Vorteil ist. Dazu muss jedoch erst gezeigt werden, dass NT-proBNP-Werte im Urin gut mit den Serumwerten korrelieren. Müller et al. (2020) konnten dies für präoperative Proben bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern belegen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit, inwiefern diese Korrelation auch mit postoperativen Proben reproduziert werden kann. In einer Stichprobe von 65 Probenpaaren konnten wir klar zeigen, dass NT-proBNP Urin-Werte auch postoperativ gut mit Serumwerten korrelieren. Deutlich besser waren die Korrelationen zwischen Serum- und Urinwerten, wenn die NT-proBNP-Werte aus dem Urin mit den Kreatininwerten aus dem Urin korrigiert wurden. Die Kreatinin-Korrektur ermöglicht es, unterschiedlich stark konzentrierten Urin miteinander zu vergleichen und liefert somit Werte, die besser die NT-proBNP Blutkonzentrationen widerspiegeln. Damit bestätigt diese Arbeit die Untersuchung der Arbeitsgruppe aus Bonn, die ebenfalls zeigen konnten, dass NT-proBNP im Urin insbesondere dann gut mit dem NT-proBNP aus dem Serum korreliert, wenn die Urinwerte mit dem Urin-Kreatinin korrigiert werden (Müller et

al., 2020). Die Praxis NT-proBNP-Werte aus dem Urin mit Kreatinin zu korrigieren ist noch nicht in allen Studien verbreitet. Anhand unserer Ergebnisse zeigt sich dadurch aber eine deutliche verbesserte Korrelation mit den Serumwerten, sodass wir bei allen weiteren Analysen mit den Kreatinin-korrigierten Urinwerten gerechnet haben.

Ein weiteres Ergebnis, welches den Nutzen und die Aussagekraft von NT-proBNP Urinwerten unterstreicht, zeigt der Vergleich der Varianz zwischen zeitgleich gewonnen Serum-Serum- und Serum-Urin-Wertepaaren. Die Korrelation zwischen 17 zeitgleich abgenommenen Probenpaaren von direkt bestimmten und eingefrorenen Blutwerten ist nicht viel stärker, als die Korrelation zwischen Kreatinin-korrigierten Urin- und Blutwerten. Damit weisen Kreatinin-korrigierte NT-proBNP-Werte aus dem Urin im Vergleich zu Serumwerten nur eine etwas höhere Spannbreite der Messgenauigkeit auf. Dies bestätigt die Präzision, mit der NT-proBNP-Werte im Urin die Serumkonzentration widerspiegeln. Anders als von Müller et al. (2021) vermutet, legen die hier gefundenen starken Korrelationen zwischen Serum- und Urinwerten nahe, dass NT-proBNP-Werte aus dem Urin kein zeitversetztes Abbild der Serumwerte liefern, sondern die aktuelle Serumkonzentration gut widerspiegeln. Demzufolge ist NT-proBNP im Urin auch in der dynamischen postoperativen Periode ein valider Marker und ein potentieller Ersatz für Blutbestimmungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

4.2 NT-proBNP-Werte und Zlog-Score

Verglichen mit den Zlog-Werten herzkranker Kinder aus der Veröffentlichung von Palm et al. (2020) hat unser Studienkollektiv ebenfalls in großen Teilen Zlog-Werte oberhalb der altersentsprechenden Norm, jedoch liegen die maximalen Werte beider Populationen deutlich auseinander. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unsere Werte nicht wie bei Palm et al. aus einer retrospektiven Erhebung aller NT-proBNP Laborbestimmungen, sondern aus einer prospektiven Studie stammen. Die hat zu einer Stichprobenverzerrung geführt, da wir besonders kranke Kinder oft nicht in die Studie einschließen konnten. Diese Kinder waren häufig so instabil, dass ihre Operationen sehr kurzfristig durchgeführt wurden, sodass eine vorherige Aufklärung der Eltern und Probenentnahme schlechter zu koordinieren war. Es ist davon auszugehen, dass wir verhältnismäßig gesündere Kinder untersucht haben, als es der Gesamtpopulation entspricht und daher unsere Zlog-Werte

etwas niedriger liegen, als bei der Gesamtheit herzkranker Kinder zu erwarten wäre. Dennoch unterscheiden sich die Werte deutlich von den Zlog-Werten gesunder Kinder.

4.3 Beatmung

4.3.1 Beatmung in Abhängigkeit vom Alter

Wie durch viele Studien bekannt, ist das Alter der Kinder ein wesentlicher Risikofaktor für prolongierte Beatmung nach Operationen (Gupta et al., 2016; Payen et al., 2012; Tabib et al., 2016). Auch in diesem Kollektiv konnte gezeigt werden, dass das Alter gut mit der Beatmungsdauer korreliert. Diese Variable sollte bei der Interpretation aller Ergebnisse immer berücksichtigt werden, zumal auch die NT-proBNP-Werte stark vom Alter abhängig sind (Palm et al., 2020).

4.3.2 Beatmungsdauern in den zwei Gruppen

Eine große Schwierigkeit der Studien zu angeborenen Herzfehlern ist das kleine und in seinen Krankheitsbildern sehr diverse Kollektiv an Kindern, welches eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Krankheitsverläufen erschwert. In Studien muss daher immer eine Entscheidung getroffen werden, in wie viele und welche Gruppen das Kollektiv sinnvoll zu unterteilen ist. Entsprechend anderer Studien der Arbeitsgruppen Cantinotti et al. (2011) und Müller et al. (2021), wurde die dieser Studie die Einteilung in einfache und komplexe Herzfehler verwendet. Bei komplexen Herzfehlern, bei denen mehrere Teile des Herzens betroffen sein können und eine komplizierte Hämodynamik vorliegt, ist mit einem längeren und komplexeren postoperativen Verlauf zu rechnen. Auch in unserem Kollektiv bestätigte sich diese Annahme, da signifikante Unterschiede des primären Outcome-Parameters der Beatmungsdauer festgestellt werden konnten.

4.3.3 Präoperatives NT-proBNP

Es ist bekannt, dass präoperative NT-proBNP-Werte aus dem Blut mit der Dauer der postoperativen Beatmung korrelieren (Cantinotti et al., 2011; Walsh et al., 2008). Dies konnten wir ebenfalls in unserer Studienpopulation bestätigen. Allerdings ließ sich diese Korrelation nicht mit alterskorrigierten NT-proBNP-Werten reproduzieren. Dies lässt sich dadurch erklären, dass jüngere Kinder, wie oben erläutert, zum einen physiologisch

höhere NT-proBNP-Werte aufweisen und zum anderen auch länger beatmet werden. Natürlich bleibt ein Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Werten und Beatmungsdauer bestehen, denn jüngere Kinder haben sowohl höhere NT-proBNP-Werte als auch eine längere Beatmungsdauer, jedoch sollte in den Studien immer hinterfragt werden, ob es sich hier um einen kausalen Zusammenhang handelt, oder nicht. Das Alter spielt hier als Störvariable die größte Rolle im Zustandekommen der Korrelation. Damit zeigt sich deutlich, dass das Alter der Kinder einen sehr hohen Stellenwert bei der Interpretation von NT-proBNP-Werten einnehmen sollte.

4.3.4 Intubationsindex

Der von Müller et al. (2021) etablierte Intubationsindex korrelierte in ihrer Studie bei einer Stichprobe von 10 Kindern stark mit der Dauer der nicht-invasiven Beatmung nach Herzfehler-Operation. Ein solcher Zusammenhang ließe sich durch die Annahme erklären, dass schwer herzinsuffiziente Kinder von der Abnahme der Atemarbeit mehr profitieren, als gesündere Kinder. Dies zeigt sich in einem stärkeren Abfall der BNP-Werte über die Intubation (Intubationsindex). Kinder, die durch ihre Herzinsuffizienz von Wachheit, Aktivität und Atemarbeit schwerer belastet sind, benötigen daher postoperativ eine längere Unterstützung und Entwöhnung von der Beatmung. In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang in einem größeren Kollektiv von 96 Kindern untersucht.

In der Gruppe der einfachen Herzfehler konnten wir eine Korrelation des Intubationsindex mit der Dauer der invasiven Beatmung feststellen. Diese verschwand, wenn die alterskorrigierten Zlog-Werte für die Berechnung des Intubationsindex herangezogen wurden. Daher ist davon auszugehen, dass bei einfachen Herzfehlern die Beatmungsdauer sowohl vom Alter der Kinder, als auch von der Herzinsuffizienz, repräsentiert durch NT-proBNP, abhängt. Insgesamt sind die Kinder mit einfachen Herzfehlern jedoch deutlich kürzer beatmungspflichtig, sodass das Alter hier vermutlich eine größere Rolle für die Beatmungsdauer spielt, als die Kreislagsituation.

Ein anderes Bild ergibt sich bei der Betrachtung des Intubationsindex in der Gruppe der komplexen Herzfehler. Hier muss der Effekt des Alters auf das NT-proBNP zuvor durch die Zlog-Gleichung herausgerechnet werden um eine signifikante Korrelation mit den Beatmungsdauern zu erhalten. Dies legt nahe, dass in der Gruppe der komplexen

Herzfehler die Beatmungsdauer wesentlich mehr mit der Kreislauftsituation, der Anatomie und der zusätzlichen Belastung durch die Atemarbeit als mit dem Alter zusammenhängt, sodass der Intubationsindex mit alterskorrigierten Werten eine bessere Aussage über eine potentiell verlängerte Beatmungsdauer ermöglicht.

4.3.5 Postoperative NT-proBNP-Werte im Urin

Der Verlauf der NT-proBNP-Mittelwerte zeigt für beide Herzfehlergruppen einen Abfall nach der ersten postoperativen Nacht. Dies deckt sich auch mit den Daten aus Studien, die postoperative BNP- und NT-proBNP-Werte aus dem Blut untersuchten (Fangqin et al., 2019; Gupta et al., 2019; Hsu et al., 2008; Koch et al., 2007). In den darauffolgenden Nächten liegen die Mittelwerte der Gruppe mit den einfachen Herzfehlern höher, als die der komplexen Herzfehler. Dies ist auf eine Stichprobenverzerrung zurückzuführen, da in der Gruppe der einfachen Herzfehler viele Kinder die Intensivstation schon am ersten postoperativen Tag verlassen konnten und von diesen keine Proben mehr gesammelt wurden. So verblieben aus dieser Gruppe zu späteren Zeitpunkten nur besonders kranke Kinder auf der Intensivstation, wohingegen Kinder mit komplexen Herzfehlern meist länger auf der Intensivstation lagen und daher auch Proben gesünderer Kinder dieser Gruppe gewonnen wurden. Um ein genaueres Bild der NT-proBNP-Werte aus dem Urin nach über 24h postoperativ zu gewinnen, sollten Studien durchgeführt werden, bei denen Proben des gesamten Studienkollektivs zu diesen späteren Zeitpunkten mit einfließen.

Der Zusammenhang von postoperativen NT-proBNP-Werten aus dem Serum und Beatmungszeiten von Kindern nach Herzfehleroperationen konnte schon in mehreren Studien gezeigt werden (Afshani et al., 2015; Hsu et al., 2008; Qu et al., 2017; Shih et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und NT-proBNP-Werten aus dem Urin untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Urinwerte in der Gruppe der komplexen Herzfehler mit der Dauer der invasiven und in der Gruppe der einfachen Herzfehler mit der Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung korreliert. Dies zeigt, dass postoperatives NT-proBNP auch im Urin ein potentieller Biomarker für Beatmungsentwöhnung nach Kinderherzoperationen sein kann. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist dadurch zu erklären, dass der Beobachtungszeitraum von drei postoperativen Nächten bei Kindern mit einfachen

Herzfehlern häufig sowohl den Zeitraum der invasiven, als auch der nicht-invasiven Beatmung abdeckt, wohingegen viele Kinder aus der Gruppe der komplexen Herzfehler erst später extubiert und nicht-invasiv beatmet werden. Daher sollte in einer weiteren Studie untersucht werden, ob in der Gruppe der komplexen Herzfehler das NT-proBNP zu späteren postoperativen Zeitpunkten ebenfalls ein prognostischer Marker für die nicht-invasive Beatmungsdauer sein kann.

Die ROC-Analysen konnten zeigen, dass frühe postoperative NT-proBNP-Urinwerte gute Marker sind, um Kinder zu identifizieren, die ein hohes Risiko für eine verlängerte postoperative invasive Beatmung haben. Dabei zeigte sich, dass insbesondere Werte aus der ersten postoperativen Nacht eine verlängerte Beatmung für einen Zeitraum bis zu 96 Stunden nach der Operation anzeigen können. Die in dieser Arbeit berechneten Cut-off-Werte sollten in größeren Stichproben überprüft und präzisiert werden. Hier besteht ein großes Potential für ein verbessertes prognostisches Verfahren postoperativer Beatmungsverläufe durch leicht zu gewinnende Urinproben ohne zusätzliche Blutentnahmen.

4.3.6 Extubationsversagen

Extubationsversagen kommt bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern häufiger vor als in anderen Populationen (Benneyworth et al., 2017). Eine solche Situation stellt immer ein Risiko für das Kind dar und sollte so gut wie möglich vermieden werden. Es fehlen jedoch gute Marker, die ein Extubationsversagen frühzeitig anzeigen und damit verhindern können. In einem kleinen Kollektiv von 7 Kindern unserer Stichprobe, bei denen eine Reintubation notwendig wurde, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen alterskorrigierten NT-proBNP Serumwerten sowie den postoperativen Kreatinin-korrigierten Urinwerten, direkt nach der Operation und in der ersten postoperativen Nacht. Dies weist darauf hin, dass sich höhere perioperative NT-proBNP-Werte als Biomarker für ein Extubationsversagen eignen könnten. Die postoperative Bestimmung des NT-proBNPs im Urin könnte somit ein Baustein sein um in Zukunft die Abschätzung einer sicheren Extubation zu ermöglichen.

4.3.7 NT-proBNP nach Extubation

In einer Gruppe von 40 Kindern konnte gezeigt werden, dass das NT-proBNP im Blut nach Extubation mit der Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung korreliert. In der Regel wurde das NT-proBNP nach Extubation nur bestimmt, wenn Kindern eine längere Beatmungsdauer hatten oder es andere komplizierende Faktoren im postoperativen Verlauf gab, die eine Bestimmung des NT-proBNP von ärztlicher Seite rechtfertigten. Auch hier muss wieder beachtet werden, dass jüngere Kinder physiologisch höhere NT-proBNP-Werte aufweisen und längere Beatmungsintervalle brauchen, dabei handelt es sich jedoch um eine Koinzidenz, nicht um eine ursächliche Beziehung. In der Gruppe der einfachen Herzfehler korreliert die Höhe des NT-proBNP nach Extubation auch unabhängig vom Alter hoch mit der Dauer der postoperativen Beatmung. Dies zeigt, dass hier die Herzinsuffizienz, die zu höheren NT-proBNP-Werten beiträgt, vermutlich Ursache der längeren Beatmungsdauer ist. In der Gruppe komplexer Herzfehler korrelieren die absoluten NT-proBNP-Werte ebenfalls gut mit der Beatmungsdauer, werden die NT-proBNP-Werte mit der Zlog-Gleichung nach dem Alter korrigiert, findet sich in dieser Gruppe jedoch keine signifikante Korrelation mehr. Hier ist wieder davon auszugehen, dass Kinder mit komplexen Herzfehlern aufgrund ihrer Anatomie und Kreislaufverhältnisse auch bei geringer Herzinsuffizienz hohe NT-proBNP-Werte aufweisen und die Korrelation bei den absoluten Werten daher eher auf den Einfluss des Alters zurückgeht.

4.4 Klinische Kreislaufindikatoren

Gerade in der Gruppe der Kinder mit angeborenen Herzfehlern ist die postoperative Beatmung stark von der Kreislagsituation der Kinder abhängig. Diese kann mittels unterschiedlicher Parameter beschrieben werden. Neben dem NT-proBNP, welches primär eine Volumenbelastung des Herzens anzeigt (Cea, 2005), gehören dazu auch die Menge an benötigten Inotropika und Vasopressiva, dargestellt durch den VIS und die arterielle und zentralvenöse Differenz von Sauerstoffsättigung und Kohlendioxidpartialdruck. Diese Werte korrelieren ebenfalls mit längeren Beatmungsdauern (Davidson et al., 2012; Garcia et al., 2016; Mallat et al., 2020; Tabib et al., 2016). Auch in dieser Arbeit bestätigte sich der VIS als Parameter für prolongierte

Beatmung über alle Herzfehler hinweg. Ein so leicht zu erhebender Parameter sollte daher unbedingt in die Prognose und Gestaltung der postoperativen Beatmungssituation miteinbezogen werden. Des Weiteren fiel auf, dass in der Gruppe der komplexen Herzfehler ΔSO_2 und ΔpCO_2 in der zweiten postoperativen Nacht hoch mit der Dauer der gesamten invasiven und nicht-invasiven Beatmung korrelierte. Diese Korrelationen lassen sich vermutlich darauf zurückführen, dass eine schlechte Durchblutung und Kreislautsuation auch eine schlechte Durchblutung der Atemmuskulatur nach sich zieht, sodass die Atemarbeit erschwert und eine längere Atemunterstützung notwendig ist. Auch wird Wachheit und Atmung von Kindern in schlechterem Gesundheitszustand weniger gut toleriert. Diese Parameter können vor allem für Kinder mit komplexen Herzfehlern einen zusätzlichen Hinweis auf die Kreislautsuation geben, welche neben dem Alter der wesentliche Faktor für die Dauer und Art der postoperativen Beatmung ist.

4.5 NT-proBNP und VIS

Einige Studien konnten einen schwach positiven linearen Zusammenhang zwischen VIS und NT-proBNP-Werten im Blut zeigen (Cui et al., 2018; Ibarra-Sarlat et al., 2019). Dies ist die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen VIS und NT-proBNP aus dem Urin untersucht. Es zeigte sich, dass insbesondere das Kreatinin-korrigierte NT-proBNP aus der ersten postoperativen Nacht gut mit dem VIS der frühen postoperativen Periode, also direkt postoperativ und in der ersten postoperativen Nacht, korreliert. Zudem zeigten ROC-Analysen, dass Kreatinin-korrigiertes NT-proBNP aus dem Urin sowohl direkt nach der Operation, als auch in der ersten postoperativen Nacht ein möglicher Marker sein kann, um verlängerten Inotropika/Vasopressoren-Bedarf anzuzeigen. Dieser Zusammenhang könnte neue Erkenntnisse für das Verständnis der hämodynamischen Zusammenhänge, gerade bei sehr komplexen Kreislautsverhältnissen, liefern.

4.6 Limitationen

Limitationen dieser Studie sind, dass zwar eine große Stichprobe an Kindern vorliegt (117), diese jedoch gerade in Aspekten wie Alter und Art des Herzfehlers sehr divers ist. Damit kann den unterschiedlichen NT-proBNP-Werten abhängig von der Hämodynamik nur begrenzt Rechnung getragen werden. Studien, die sich auf bestimmte Herzfehler, Operationen oder Altersgruppen beschränken, könnten die Aussagekraft deutlich

verbessern. Insbesondere ist das Kollektiv dadurch eingeschränkt, dass aus logistischen Gründen keine Kinder mit univentrikulärer Anatomie zur ersten palliativen Operation untersucht wurden. Hier sind multizentrische Studien notwendig, um spezifischere Aussagen zu einzelnen Herzfehlertypen treffen zu können. Gleiches gilt auch in Bezug auf Untersuchungen zum Extubationsversagen, da das vorliegende Studienkollektiv bei den niedrigen Fallzahlen an Reintubationen verhältnismäßig klein ist.

Um die Bedeutsamkeit von NT-proBNP-Werten aus dem Urin zu beurteilen und zu verstehen, wie gut diese die NT-proBNP-Spiegel im Blut widerspiegeln, ist es wichtig, den genauen Clearing-Mechanismus von BNP und NT-proBNP zu verstehen. Dieser ist aktuell noch nicht vollständig aufgeklärt. Weitere Untersuchungen, insbesondere im Hinblick auf altersabhängige Unterschiede im Clearing der natriuretischen Peptide, sollten erfolgen um mögliche pädiatrische Besonderheiten aufzudecken. Zudem sollte auch die besondere postoperative Situation Beachtung finden. Um hier ein noch besseres Verständnis für die Dynamik von NT-proBNP im Urin zu bekommen, sollte in zukünftigen Studien großflächig eine zeitgleiche Probeentnahme aus Blut und Urin erfolgen um diese in einer größeren Stichprobe vergleichen zu können, wobei darauf geachtet werden sollte, dass auch Werte gesünderer Kinder in die Erhebung einfließen, die die Intensivstation zeitnah postoperativ verlassen können.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie ist die erste, die in einem so großen Kollektiv an Kindern mit angeborenen Herzfehlern den prognostischen Wert von NT-proBNP aus dem Urin untersucht. Die Arbeit konnte zeigen, dass NT-proBNP Bestimmungen aus dem Urin auch postoperativ gut mit den Blutwerten korrelieren und daher einen Beitrag dazu liefern können, die postoperativen Blutentnahmen zu reduzieren. Des Weiteren konnte für perioperative NT-proBNP-Werte im Blut und im Urin gezeigt werden, dass sie sich als Biomarker für Beatmungsdauer und postoperative Beatmungsentwöhnung eignen. Dabei konnte auch gezeigt werden, dass das Alter der Kinder die NT-proBNP-Werte wesentlich beeinflusst und daher bei der Interpretation immer berücksichtigt werden sollte. Die starke Altersabhängigkeit der NT-proBNP-Werte legt nahe, auch für Urinwerte eine Gleichung zu entwickeln, um den Alterseffekt entsprechend zu berücksichtigen und die Werte

vergleichbarer zu machen. Genaue Normwerte könnten hier die klinische Relevanz von Urinwerten massiv erhöhen und zu einer neuen Praxis bei der NT-proBNP Gewinnung beitragen. Um den Nutzen der Kreatinin-Korrektur beim Vergleich von NT-proBNP Serum- und Urinwerten zu bestätigen, sollte diese Korrelation in größeren Kollektiven über unterschiedliche Altersklassen hinweg untersucht werden. Zudem sollten auch Menschen mit Niereninsuffizienz in diese Untersuchungen eingeschlossen werden um zu überprüfen, ob eine eingeschränkte Nierenfunktion die Aussagekraft der Urinwerte verringert.

Sowohl bei der Beurteilung von NT-proBNP-Werten im Kindesalter als auch bei der erwarteten Beatmungsdauer, sollte das Alter der Kinder einen hohen Stellenwert einnehmen. Gerade bei jüngeren Kindern ist das Alter der primäre Faktor für erhöhtes NT-proBNP sowie prolongierte Beatmung. Ein direkter Rückschluss auf die hämodynamische Situation ist somit nicht einfach möglich. Dennoch sind die Werte von Nutzen zur Prädiktion postoperativer Ereignisse. Vor allem ein Absinken des NT-proBNP früh postoperativ zeigt einen guten postoperativen Verlauf, stabile Kreislaufverhältnisse und geringe Beatmungskomplikationen an. Einfach gewonnene Werte aus dem Urin können so die Aussagekraft über die kardiopulmonalen Verläufe deutlich verbessern und zu einer besseren und sichereren postoperativen Therapie beitragen.

Um die erhöhten Raten an Extubationsversagen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern zu adressieren, sollten neben guter Schulung des Personals auch eine Etablierung klinischer Marker als Entscheidungshilfe für Extubationen erkundet werden. Wie oben gezeigt, kann das perioperative NT-proBNP hier eine entscheidende Rolle spielen, jedoch sollten zusätzliche Studien erfolgen um weitere Marker zu identifizieren und wenn möglich einen Cut-off-Wert oder ein Scoring-System zu finden, welche in der Praxis einfach anzuwenden sind. Um ausreichende Fallzahlen zu erhalten, werden hier multizentrische Studien benötigt.

Größere Studien sollten auch den Zusammenhang zwischen NT-proBNP in Blut und Urin und der Menge an benötigten Katecholaminen untersuchen. Hier können Einblicke in die hämodynamischen Verhältnisse gewonnen werden, die zum besseren Verständnis von komplexer Anatomie und Kreislaufsituationen beitragen.

Die vorliegende Arbeit ist ein weiterer Schritt auf dem Weg zu einem besseren Verständnis für NT-proBNP bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und seine mögliche Anwendung als Biomarker für postoperative Beatmungsverläufe. Die gewonnenen Erkenntnisse über NT-proBNP-Werte aus dem Urin können einen Beitrag dazu leisten, die Bestimmung dieses Parameters aus dem Urin in die klinische Praxis zu integrieren.

5. Zusammenfassung

NT-proBNP ist ein wichtiger Marker für Kinder mit angeborenen Herzfehlern. Gerade in diesem Kollektiv könnte sich ein Vorteil aus der Bestimmung des NT-proBNP aus dem Urin ergeben, da häufige Blutentnahmen bei dem geringem Blutvolumen der Kinder ein Risiko für erhöhten Transfusionsbedarf darstellen. Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang von postoperativ gewonnenen NT-proBNP-Werten aus Serum und Urin. Zudem wird der Zusammenhang zwischen der Höhe des NT-proBNPs und der Dauer der invasiven und nicht-invasiven Beatmung geprüft. Ziel ist es, zu eruieren, ob NT-proBNP als prognostischer Biomarker für Beatmungsdauern nach pädiatrischer Herz-Operation genutzt werden kann und ein Marker für Extubationsversagen in diesem Kollektiv darstellt.

Für die Studie entnahmen wir bei 117 Kinder mit angeborenen Herzfehlern im perioperativen Verlauf Blut- und Urinproben. Sowohl die Blut- als auch die Urinproben wurden direkt an die Biobank Core Facility verschickt, wo sie in 1mL Portionen aliquotiert und bis zur Analyse bei -80°C eingefroren wurden. Die NT-proBNP Bestimmungen erfolgten mit Elecsys proBNP II assay (ECLIA, Roche Diagnostics, Canada), die Kreatinin-Bestimmung mit Reagenz CREJ2, Gerät cobas c702 (VIS-Photometrie, Roche Diagnostics Canada). Die statistische Auswertung erfolgte mit IBMs SPSS Version 29. Der Zusammenhang zwischen NT-proBNP und kontinuierlichen Variablen wie die Dauer der Beatmung wurden nach Log10-Transformation in eine Normalverteilung mittels Pearson-Korrelation untersucht. Um den Einfluss des zugrundeliegenden Herzfehlers zu untersuchen wurden die Kinder nach der Komplexität des Herzfehlers von zwei erfahrenen Kinderkardiologinnen in zwei Gruppen eingeteilt. T-Tests für unabhängige Stichproben wurden eingesetzt um diese Gruppen untereinander zu vergleichen und Unterschiede zwischen den NT-proBNP-Werten von Kindern mit und ohne Extubationsversagen zu untersuchen.

Postoperative Urinwerte zeigten eine gute Korrelation zu NT-proBNP aus dem Serum ($r=0,721$, $p<0,001$), insbesondere, wenn die Urinwerte mit dem Urin-Kreatinin korrigiert werden ($r=0,885$, $p<0,001$). Eine Analyse der linearen Regression der Kreatinin-korrigierten Werte mit Serumwerten ergab einen R^2 -Wert von 0,783. In der Gruppe der

Kinder mit einfachen Herzfehlern korreliert das Kreatinin-korrigierte NT-proBNP im Urin bis zur zweiten postoperativen Nacht mit der Dauer der gesamten invasiven- und nicht-invasiven Beatmung ($r=0,527-0,650$, $p<0,001$) und in der Gruppe der komplexen Herzfehler bis zur dritten postoperativen Nacht mit der Dauer der invasiven Beatmung ($r=0,445-0,567$, $p<0,001$). Bei 7 von 118 Kindern die postoperativ reintubiert werden mussten, unterscheidet präoperatives Serum NT-proBNP und postoperatives Kreatinin-korrigiertes Urin NT-proBNP zwischen Kindern mit und ohne Extubationsversagen ($t=2,747-2,992$, $p\leq 0,007$).

Postoperative NT-proBNP-Werte aus dem Urin zeigen eine gute Korrelation mit Serumwerten, insbesondere wenn sie Kreatinin-korrigiert sind. Zudem korrelieren postoperative Urinwerte gut mit den Beatmungsdauern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Demzufolge ist NT-proBNP im Urin auch in der dynamischen postoperativen Periode ein valider Marker und ein potentieller Ersatz für Blutbestimmungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Darüber hinaus kann perioperatives NT-proBNP ein Marker für Extubationsversagen bei Kindern in diesem Setting sein.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Spaltung von proBNP (Hall, 2004)	12
Abbildung 2:	Zlog-Gleichung (Palm et al., 2020)	17
Abbildung 3:	NT-proBNP herzkranker Kinder nach Alter (Palm et al., 2020)	17
Abbildung 4:	Zlog-Werte herzkranker Kinder nach Alter (Palm et al., 2020)	18
Abbildung 5:	Zeitlicher Verlauf der Probensammlung	29
Abbildung 6:	Kreisdiagramm Komplexität der Herzfehler	36
Abbildung 7:	Lineare Regression mit 95%-KI von NT-proBNP direkt bestimmt und eingefroren	37
Abbildung 8:	Streudiagramm von NT-proBNP präoperativ und Alter	38
Abbildung 9:	Streudiagramm Zlog-Werte und Alter mit Mittelwert und 95%-KI	39
Abbildung 10:	Lineare Regression mit 95%-KI von NT-proBNP in Serum und Urin	40
Abbildung 11:	Lineare Regression mit 95%-KI von NT-proBNP in Serum und Urin mit Kreatininkorrektur	41
Abbildung 12:	Histogramm Altersverteilung in Jahren	42
Abbildung 13:	Streudiagramm Dauer der Invasiven Beatmung in h und Alter in Jahren	42
Abbildung 14:	Boxplot der IV-Dauer in h nach Komplexität der Herzfehler	44
Abbildung 15:	Boxplot der IV- und NIV-Dauer in h nach Komplexität der Herzfehler	44

Abbildung 16:	Verlauf der postoperativen NT-proBNP-Werte (pg/mL) im Urin	47
Abbildung 17:	ROC-Kurve Invasive Beatmung länger als 24h postoperativ	48
Abbildung 18:	ROC-Kurve Invasive Beatmung länger als 48h postoperativ	49
Abbildung 19:	Boxplot Zlog-NT-proBNP bei Kindern mit und ohne Extubationsversagen	50
Abbildung 20:	ROC-Kurve positiver VIS 24 h postoperativ	53
Abbildung 21:	ROC-Kurve positiver VIS 36 h postoperativ	53

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anzahl der Proben zu verschiedenen Entnahmezeitpunkten	29
Tabelle 2:	Studienpopulation	35
Tabelle 3:	Serum NT-proBNP (pg/mL) und Zlog-NT-proBNP	38
Tabelle 4:	Dauer der Beatmung in h nach Komplexität der Herzfehler	43
Tabelle 5:	Urin NT-proBNP (pg/mL) / Kreatinin (mg/dL), in Klammern Lg10-Werte	46
Tabelle 6:	AUC-Werte unterschiedlicher Beatmungsdauern anhand NT-proBNP/Kreatinin-Urinwerten	49

8. Literaturverzeichnis

Afshani N, Schüle S, Biccard BM, Thomas JM. Clinical utility of B-type natriuretic peptide (NP) in pediatric cardiac surgery--a systematic review. *Paediatr Anaesth* 2015; 25: 115–126

Amirnovin R, Keller RL, Herrera C, Hsu J-H, Datar S, Karl TR, Adatia I, Oishi P, Fineman JR. B-type natriuretic peptide levels predict outcomes in infants undergoing cardiac surgery in a lesion-dependent fashion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 1279–1287

Benneyworth BD, Mastropietro CW, Graham EM, Klugman D, Costello JM, Zhang W, Gaies M. Variation in extubation failure rates after neonatal congenital heart surgery across Pediatric Cardiac Critical Care Consortium hospitals. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 153: 1519–1526

Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168–2174

Bronicki RA. Cardiopulmonary Interactions in Children with Heart Failure. *Curr Cardiol Rev* 2016; 12: 104–106

Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B, Clerico A. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Lab Med* 2011: 567–580

Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, Crocetti M, Marco M, Murzi B, Clerico A. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 727–742

Cantinotti M, Walters HL, Crocetti M, Marotta M, Murzi B, Clerico A. BNP in children with congenital cardiac disease: is there now sufficient evidence for its routine use? *Cardiol Young* 2015; 25: 424–437

Cea LB. Natriuretic peptide family: new aspects. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2005; 3: 87–98

Chen J-Y, Lee S-Y, Tsai W-C, Lin C-Y, Shieh M-D, Ciou D-S. Urine N-terminal pro b-type natriuretic peptide is predictive of heart failure-related emergency department visits. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 2672–2678

Chien J-Y, Lin M-S, Huang Y-CT, Chien Y-F, Yu C-J, Yang P-C. Changes in B-type natriuretic peptide improve weaning outcome predicted by spontaneous breathing trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 1421–1426

Christou E, Iliodromiti Z, Pouliakis A, Loukatou E, Varela P, Panagoulia A, Chasiakou A, Zisimopoulos S, Iacovidou N, Boutsikou T. Urinary NT-proBNP: A Useful Biomarker for the Diagnosis of Respiratory Distress in the Neonatal Population. *Cureus* 2023; 15: e39019

Clausen H, Norén E, Valtonen S, Koivu A, Sairanen M, Liuba P. Evaluation of Circulating Cardiovascular Biomarker Levels for Early Detection of Congenital Heart Disease in Newborns in Sweden. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2027561

Clerico A, Franzini M, Masotti S, Prontera C, Passino C. State of the art of immunoassay methods for B-type natriuretic peptides: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 56–69

Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H12-20

Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein, Azaria J. J. T., Argaman Z, Nir A. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* 2005; 115: 1347–1350

Cortés R, Portolés M, Roselló-Lletí E, Martínez-Dolz L, Almenar L, Grigorian L, Bertomeu V, Rivera M. Impact of glomerular filtration rate on urinary BNP and NT-proBNP levels in heart failure. *Peptides* 2012; 33: 354–358

Cortés R, Portolés M, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Martínez-Dolz L, Lletí ER, Climent V, Jordán A, Payá R, Sogorb F, Rivera M. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 621–627

Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Effect of cardiopulmonary bypass and surgical intervention on the natriuretic hormone system in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 822–829

Cui Y, Qu J, Liang H, Li Z. Relationship between perioperative N-terminal pro-brain natriuretic peptide and maximum inotropic score in children after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 2619–2621

Das BB. Plasma B-type natriuretic peptides in children with cardiovascular diseases. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1135–1145

Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, Da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1184–1190

deFilippi CR, Christenson RH. B-type natriuretic peptide (BNP)/NT-proBNP and renal function: is the controversy over? *Clin Chem* 2009; 55: 1271–1273

Deschamps J, Andersen SK, Webber J, Featherstone R, Sebastiani M, Vandermeer B, Senaratne J, Bagshaw SM. Brain natriuretic peptide to predict successful liberation from mechanical ventilation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020; 24: 213

- Fangqin L, Zheng L, Cui Y, Chen W, Gupta RK, Li H, Chen X, Xia H, Liang H. Prognostic value of perioperative NT-proBNP after corrective surgery for pediatric congenital heart defects. *BMC Pediatr* 2019; 19: 497
- Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F257-60
- Fernández Lafever S, Toledo B, Leiva M, Padrón M, Balseiro M, Carrillo A, López-Herce J. Non-invasive mechanical ventilation after heart surgery in children. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 167
- Furqan M, Hashmat F, Amanullah M, Khan M, Durani HK, Anwar ul Haque. Venoarterial PCO₂ difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 640–643
- Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 234–238
- Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 529–537
- Garcia RU, Walters HL, Delius RE, Aggarwal S. Vasoactive Inotropic Score (VIS) as Biomarker of Short-Term Outcomes in Adolescents after Cardiothoracic Surgery. *Pediatr Cardiol* 2016; 37: 271–277
- Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, Eckardstein A von. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr* 2006; 148: 372–376
- Goetze JP, Gore A, Møller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004; 18: 1928–1930

Goryacheva OA, Ponomaryova TD, Drozd DD, Kokorina AA, Rusanova TY, Mishra PK, Goryacheva IY. Heart failure biomarkers BNP and NT-proBNP detection using optical labels. *Trends Anal Chem* 2022; 146: 116477

Green MD, Parker DM, Everett AD, Vricella L, Jacobs ML, Jacobs JP, Brown JR. Cardiac Biomarkers Associated With Hospital Length of Stay After Pediatric Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg* 2021; 112: 632–637

Gupta P, Rettiganti M, Gossett JM, Yeh JC, Jeffries HE, Rice TB, Wetzel RC. Risk factors for mechanical ventilation and reintubation after pediatric heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 451-8.e3

Gupta RK, Zheng H, Cui Y, Qu J, Li L, Liang H, Li K, Chen X, Xia H. Change in N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels and clinical outcomes in children undergoing congenital heart surgery. *Int J Cardiol* 2019; 283: 96–100

Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie*. Stuttgart, New York, NY: Thieme 2011

Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257–260

Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 2005; 11: S81-3

Hoque AKMF, Mazumder MK, Any OH, Moin S, Gupta RD, Polash SH, Mondol R, Alam SU. Role of Serum B-type Natriuretic Peptide before and after 2hours of Spontaneous Breathing Trial among Patients under Mechanical Ventilation. *J Curr Adv Med Res* 2021; 8: 125–129

Hsu J-H, Keller RL, Chikovani O, Cheng H, Hollander SA, Karl TR, Azakie A, Adatia I, Oishi P, Fineman JR. B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 939–945

Hsu J-H, Oishi PE, Keller RL, Chikovani O, Karl TR, Azakie A, Adatia I, Fineman JR. Perioperative B-type natriuretic peptide levels predict outcome after bidirectional

cavopulmonary anastomosis and total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 746–753

Hsu J-H, Yang S-N, Chen H-L, Tseng H-I, Dai Z-K, Wu J-R. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2010; 157: 79–84

Ibarra-Sarlat M, Fuentes-Lara EI, Sánchez-Bañuelos C, Núñez-Enríquez JC. Correlation between amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and the maximum vasoactive-inotropic score in the first 24 h post-intervention of cardiac ... *Arch Cardiol Méx* 2019; 89: 344–349

Inuzuka R, Tatebe S, Wakiguchi S, Nakajima H, Ohtsu H, Dimopoulos K, Aotsuka H. B-type natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload. *Int J Cardiol* 2012; 159: 88–93

Jameii Khosroshahi A, Kianfar A, Mohammadpour Aharanjani B, Sayadpour Zanjani K. Usefulness of serum brain natriuretic Peptide level for screening hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Iran J Pediatr* 2014; 24: 766–769

Jamison RL, Canaan-Kühl S, Pratt R. The Natriuretic Peptides and Their Receptors. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 519–530

Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948–954

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 330–337

Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1763–1769

Jungbauer CG, Buchner S, Birner C, Resch M, Heinicke N, Debl K, Buesing M, Biermeier D, Schmitz G, Riegger G, Luchner A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide from fresh urine for the biochemical detection of heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 331–337

Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259: 341–345

Khan SS, Sithisarn T, Bada HS, Vranicar M, Westgate PM, Hanna M. Urinary NT-proBNP levels and echocardiographic parameters for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2017; 37: 1319–1324

Koch A, Kitzsteiner T, Zink S, Cesnjevar R, Singer H. Impact of cardiac surgery on plasma levels of B-type natriuretic peptide in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2007; 114: 339–344

Koch AM, Rauh M, Zink S, Singer H. Decreasing ratio of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide according to age. *Acta Paediatr* 2006; 95: 805–809

Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 76–82

Kurihara N, Miwa M, Matsuzaki Y, Hokuto I, Kikuchi H, Katano S, Ikeda K. Usefulness of measurement of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide in neonatal period. *Pediatr It* 2011; 53: 608

Laudato N, Gupta P, Walters HL, Delius RE, Mastropietro CW. Risk Factors for Extubation Failure Following Neonatal Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 859–867

Lechner E, Gitter R, Mair R, Pinter M, Schreier-Lechner E, Vondrys D, Tulzer G.

Aminoterminal brain natriuretic peptide levels in children and adolescents after Fontan operation correlate with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 901–905

Lindinger A, Zemlin M, Hoffmann W. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: Gortner L, Meyer S, Bartmann P, Bauer C-P, Berner R, Bialek R, Böhlrs H, Dockter G, Hrsg. Pädiatrie. Stuttgart: Thieme, 2018: 352–415

Linssen GCM, Damman K, Hillege HL, Navis G, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Urinary N-terminal prohormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2009; 120: 35–41

Liu Y, Wang Q, Hu J, Zhou F, Liu C, Li J, Fu Y, Dang H. Characteristics and Risk Factors of Children Requiring Prolonged Mechanical Ventilation vs. Non-prolonged Mechanical Ventilation in the PICU: A Prospective Single-Center Study. *Front Pediatr* 2022; 10: 830075

Mallat J, Baghdadi FA, Mohammad U, Lemyze M, Temime J, Tronchon L, Thevenin D, Fischer M-O. Central Venous-to-Arterial PCO₂ Difference and Central Venous Oxygen Saturation in the Detection of Extubation Failure in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2020; 48: 1454–1461

Manthous CA, Hall JB, Kushner R, Schmidt GA, Russo G, Wood LD. The effect of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 210–214

Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101: 3–8

Masip J, Planas K, Mas A. Non-invasive ventilation. In: Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C, Hrsg. The ESC textbook of intensive and acute cardiovascular care. Oxford: Oxford University Press, 2015: 219-221

Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, Nowosielski M, Grubinger T, Pachinger O, Metzler B. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial

infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2011; 147: 118–123

McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 4: S13-9

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

Mekontso-Dessap A, Prost N de, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, Brochard L. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1529–1536

Michael Christ, Christian Mueller. Bestimmung natriuretischer Peptide bei Atemnot. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105: 95–100

Michielsen ECHJ, Bakker JA, van Kimmenade RRJ, Pinto YM, van Dieijen-Visser MP. The diagnostic value of serum and urinary NT-proBNP for heart failure. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 389–394

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402–1412

Müller N, Rothkegel ST, Boerter N, Breuer J, Freudenthal NJ. Urinary values of NT-proBNP in children with congenital heart disease - Is it feasible? *Clin Chim Acta* 2020; 509: 224–227

Müller N, Rothkegel ST, Boerter N, Sumaria K, Breuer J, Freudenthal NJ. Perioperative urinary NT-ProBNP values and their usefulness as diagnostic and prognostic markers in children with congenital heart disease. *Clin Chim Acta* 2021; 518: 28–32

Müller N, Schneider L, Breuer J, Freudenthal NJ. Evaluation of the Roche point of care system for determination of NT-proBNP in urine samples. *Clin Chim Acta* 2022; 537: 107–111

Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, Loke IW, O'Brien RJ. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci* 2004; 106: 129–133

Ng LL, Loke IW, Davies JE, Geeranavar S, Khunti K, Stone MA, Chin DT, Squire IB. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1043–1050

Niedner MF, Foley JL, Riffenburgh RH, Bichell DP, Peterson BM, Rodarte A. B-type natriuretic peptide: perioperative patterns in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2010; 5: 243–255

Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 3–8

Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2009; 29: 137–142

Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, Hill S, Booth R, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 413–419

Palm J, Hoffmann G, Klawonn F, Tutarel O, Palm H, Holdenrieder S, Ewert P. Continuous, complete and comparable NT-proBNP reference ranges in healthy children. *Clin Chem Lab Med* 2020: 1509–1516

Palm J, Holdenrieder S, Hoffmann G, Hörer J, Shi R, Klawonn F, Ewert P. Predicting Major Adverse Cardiovascular Events in Children With Age-Adjusted NT-proBNP. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1890–1900

Palmer SC, Richards AM. Does renal clearance differ between the B-type natriuretic peptides (BNP versus NT-proBNP)? J Am Coll Cardiol 2009; 53: 891–892

Payen V, Jouvet Phillippe, Lacroix J, Ducruet T, Gauvin F. Risk factors associated with increased length of mechanical ventilation in children. Pediatr Crit Care Med 2012: 152–157

Pisitcholakarn V, Sunkonkit K, Reungrongrat S. Incidence and factors associated with prolonged use of mechanical ventilation in pediatric intensive care unit in a single tertiary care hospital. PLOS ONE 2024; 19: e0311275

Potsiurko S, Dobryanskyy D, Sekretar L. Predictive Value of Blood N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentrations for Early Patent Ductus Closure in Very Preterm Infants. J Saudi Heart Assoc 2020; 32: 462–470

Qu J, Liang H, Zhou N, Li L, Wang Y, Li J, Cui Y. Perioperative NT-proBNP level: Potential prognostic markers in children undergoing congenital heart disease surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2017; 154: 631–640

Rao PS. Congenital Heart Defects. In: Rao PS, Hrsg. Congenital Heart Disease: InTech, 2012: 3–44

Reynen S, Schlossbauer M, Hubauer U, Hupf J, Mohr A, Orso E, Zimmermann M, Luchner A, Maier LS, Wallner S, Jungbauer CG. Urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide: prognostic value in patients with acute chest pain. ESC Heart Fail 2021; 8: 2293–2305

Roche Diagnostics GmbH. Method Sheet cobas Elecsys proBNP II. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH 2020

Roche Diagnostics GmbH. Method Sheet cobas CREJ2. Mannheim

Rodríguez-González M, Castellano-Martínez A, Estalella-Mendoza A, Rodríguez-Campoy P, Estepa-Pedregosa L, Calero-Ruiz MM, Sáez-Benito Godino A, Flores-

González JC. Correlation between urinary and serum NT-proBNP in acute bronchiolitis: A pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 492–499

Rooney SR, Donohue JE, Bush LB, Zhang W, Banerjee M, Pasquali SK, Gaies MG. Extubation Failure Rates After Pediatric Cardiac Surgery Vary Across Hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 450–456

Schoen SP, Zimmermann T, Kittner T, Braun MU, Fuhrmann J, Schmeisser A, Strasser RH. NT-proBNP correlates with right heart haemodynamic parameters and volumes in patients with atrial septal defects. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 660–666

Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Secher NH. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1676–1680

Shih C-Y, Sapru A, Oishi P, Azakie A, Karl TR, Harmon C, Asija R, Adatia I, Fineman JR. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 632–638

Spector LG, Menk JS, Knight JH, McCracken C, Thomas AS, Vinocur JM, Oster ME, St Louis JD, Moller JH, Kochilas L. Trends in Long-Term Mortality After Congenital Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2434–2446

Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP, and their ratio. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 14–23

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 726–732

Tabib A, Abrishami SE, Mahdavi M, Mortezaeian H, Totonchi Z. Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients After Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease. *Res Cardiovasc Med* 2016; 5: e30391

Teixeira C, Da Silva NB, Savi A, Vieira SRR, Nasi LA, Friedman G, Oliveira RP, Cremonese RV, Tonietto TF, Bressel MAB, Maccari JG, Wickert R, Borges LG. Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. *Crit Care Med* 2010; 38: 491–496

van den Bosch E, Bossers SSM, Kamphuis VP, Boersma E, Roos-Hesselink JW, Breur JMPJ, Harkel ADJ ten, Kapusta L, Bartelds B, Roest AAW, Kuipers IM, Blom NA, Koopman LP, Helbing WA. Associations Between Blood Biomarkers, Cardiac Function, and Adverse Outcome in a Young Fontan Cohort. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e015022

van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 50–60

van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, Crijns HJGM, van Dieijen-Visser MP, Leeuw PW de, Pinto YM. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 884–890

Vogt-Schaden M, Gagelmann M, Hock D, Herbst F, Forssmann WG. Degradation of porcine brain natriuretic peptide (pBNP-26) by endoprotease-24.11 from kidney cortical membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 1177–1183

Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 514–520

Walsh R, Boyer C, LaCorte J, Parnell V, Sison C, Chowdhury D, Ojamaa K. N-terminal B-type natriuretic peptide levels in pediatric patients with congestive heart failure undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 98–105

Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castañeda AR, Newburger JW, Wessel DL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation* 1995; 92: 2226–2235

Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbesé AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med* 2011; 37: 477–485

Zellner C, Protter AA, Ko E, Pothireddy MR, DeMarco T, Hutchison SJ, Chou TM, Chatterjee K, Sudhir K. Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol* 1999; 276: H1049-57

Zheng H, Cui Y, Li K, Zhang J, Qu J, Shi H, Li L, Xia H, Chen X, Liang H. The association between the pattern of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and short-term outcomes in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021; 32: 601–606

Zhou D, Luo Y-L, Luo S-H, Feng M, Tang M-L. The Effect of Diagnostic Blood Loss on Anemia and Transfusion Among Postoperative Patients With Congenital Heart Disease in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Nurs* 2018; 38: 62–67

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikum Bonn unter Betreuung von Prof. Johannes Breuer durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Noa Judith Freudenthal und PD Dr. med. Nicole Müller. Die Entnahme der Blut- und Urinproben erfolgte durch das Personal der Kinderklinik, Fidan Ismayilova und mich und wurde von mir in Zusammenarbeit mit Fidan Ismayilova koordiniert. Die Analysen der Blut- und Urinproben wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikum Bonn durchgeführt. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig zusammengestellt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Dr. Noa Freudenthal durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Johannes Breuer, für die Möglichkeit, an diesem faszinierenden und herausfordernden Thema zu promovieren.

Meinen Betreuerinnen, Dr. Noa Judith Freudenthal und PD Dr. Nicole Müller danke ich für die herzliche Aufnahme in ihre Forschungsgruppe und die wertvolle Begleitung während der Arbeit. Dr. Müller möchte ich für die hervorragende Organisation und die Hilfestellung bei der Probensammlung und Datenerhebung danken. In besonderem Maße gilt mein Dank Dr. Freudenthal für die fachkundige Supervision und die intensive Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie beim Verfassen dieser Arbeit.

Mein tief empfundener Dank gilt auch meiner Familie, die mich während meiner gesamten akademischen Laufbahn gefördert und motiviert hat. Danke für den Rückhalt und das Vertrauen in mich und meine Fähigkeiten.

Mein größter Dank gilt Kati und Johannes, die mir in den entscheidenden Momenten mentale Unterstützung, Ermutigung und die nötige Kraft gegeben haben, um dieses Projekt erfolgreich abschließen zu können.