

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

Direktor: Herr PD Dr. med. Rainer Gerhard Kozlik-Feldmann

Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum-Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Vorgelegt von:

Christian Gunkel
aus Darmstadt

Hamburg 2017

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.09.2018

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Joachim Weil

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Dr. Marc Hirt

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Zielsetzung der Arbeit, Arbeitshypothese und Fragestellung	2
1.2	Kardiale Biomarker	3
1.2.1	Troponin I und T	3
1.2.1.1	Kardiales Troponin I und T in der Klinik	5
1.2.1.2	High sensitive Messverfahren	5
1.2.2	N-terminal-pro brain natriuretic peptide.....	5
1.2.2.1	N-terminal-pro brain natriuretic peptide in der Klinik.....	6
1.2.3	Midregional-pro Adrenomedullin	7
1.2.3.1	Midregional-pro Adrenomedullin in der Klinik	8
1.2.4	Midregional-pro atrial natriuretic peptide	9
1.2.4.1	Midregional-pro atrial natriuretic peptide in der Klinik	10
1.2.5	Copeptin.....	10
1.2.5.1	Copeptin in der Klinik.....	11
1.3	Aristotle-Score	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Studiendesign.....	13
2.2	Ethikantrag/-votum	13
2.3	Einverständniserklärungen	13
2.4	Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien	14
2.5	Probenmaterial von Patienten	14
2.6	Verarbeitung der Proben	15
2.7	Probenanalyse.....	15
2.7.1	High sensitive Troponin I.....	15
2.7.2	High sensitive Troponin T	16
2.7.3	N-terminales-pro brain natriuretic peptide	16
2.7.4	Midregional-pro Adrenomedullin	16
2.7.5	Midregional-pro atrial natriuretic peptide	17
2.7.6	Copeptin.....	17
2.8	Clusterung	17
2.9	Statistische Verfahren	18
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Patientenkohorte und klinische Daten	19
3.1.1	Mortalität nach 6 Monaten und Geschlechterverteilung	20
3.1.2	HLM-Zeit, Intensivstation-Verweildauer und Beatmungszeit.....	20
3.1.3	Intraoperative Öffnungen des Herzens	24

3.1.4	Aristotle-Score	25
3.2	High sensitive Troponin I	27
3.2.1	Untersuchung nach Clustern.....	29
3.3	High sensitive Troponin T	33
3.3.1	Untersuchung nach Clustern.....	34
3.4	N-terminal-pro brain natriuretic peptide	37
3.4.1	Untersuchung nach Clustern.....	40
3.4.2	Untersuchung nach Alter	44
3.5	Midregional-pro Adrenomedullin.....	46
3.5.1	Untersuchung nach Clustern.....	49
3.6	Midregional-pro atrial natriuretic peptide	53
3.6.1	Untersuchung nach Clustern.....	56
3.7	Copeptin	60
3.7.1	Untersuchung nach Clustern.....	61
4	Diskussion.....	66
4.1	Beurteilung der Ergebnisse und Einordnung in die Fachliteratur.....	66
4.1.1	High sensitive Troponin I.....	66
4.1.2	High sensitive Troponin T	67
4.1.3	N-terminal-pro brain natriuretic peptide.....	68
4.1.4	Midregional-pro Adrenomedullin	71
4.1.5	Midregional-pro atrial natriuretic peptide.....	73
4.1.6	Copeptin.....	74
4.2	Studienlimitierende Faktoren	76
4.3	Ausblick	77
5	Zusammenfassung	78
6	Summary.....	79
	Abkürzungsverzeichnis	i
	Abbildungsverzeichnis	ii
	Tabellenverzeichnis.....	iv
	Literaturverzeichnis.....	v
	Anhang	xiv
	Danksagung	xxi
	Lebenslauf.....	xxii
	Eidesstattliche Erklärung.....	xxiii

1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation ist eine Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum-Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen.

Einleitend werden die Zielsetzung, Arbeitshypothese und Fragestellung dargelegt sowie die sechs studienrelevanten kardialen Biomarker definiert: High sensitive Troponin I (hsTnI), High sensitive Troponin T (hsTnT), N-terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Midregional-pro Adrenomedullin (MR-proADM), Midregional-pro atrial natriuretic peptide (MR-proANP) und Copeptin. Anschließend wird der Aristotle-Score beleuchtet.

Weiterhin werden die angewandten Materialien und Methoden vorgestellt. Hierbei wird auf das Studiendesign, die ethische Grundlage, Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien und das Probenmaterial sowie dessen Verarbeitung und Analyse näher eingegangen. Zudem werden die Kriterien der Clusterung und das gewählte statistische Verfahren aufgezeigt.

Im Anschluss werden die Studienergebnisse vorgestellt. Es wird auf allgemein erhobene Daten der Patientenkohorte eingegangen. Hierzu zählen neben spezifischen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe auch klinische Daten wie Mortalität, HLM-Zeit, Beatmungsdauer und Intensivstation-Verweildauer. Es folgt eine Betrachtung der operativen Daten wie der angewandten Operationstechnik und des Aristotle-Score. Anschließend werden die sechs untersuchten Biomarker hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft, ihres postoperativen Verlaufes und ihres Verhaltens in den Clustern genauer betrachtet.

Abschließend werden auf Basis der zuvor dargelegten Studienresultate und theoretischen Inhalte die Ergebnisse diskutiert und in die Fachliteratur eingeordnet sowie studienlimitierende Faktoren aufgezeigt. Geschlossen wird mit einem Ausblick, wie weiter mit dem Forschungsthema verfahren werden kann.

1.1 Zielsetzung der Arbeit, Arbeitshypothese und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit werden kardiale Biomarker bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern untersucht, die sich einer korrigierenden Operation unterziehen. Folgende Biomarker werden hierbei bestimmt und untersucht:

- High sensitive Troponin I (hsTnI)
- High sensitive Troponin T (hsTnT)
- N-terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)
- Midregional-pro Adrenomedullin (MR-proADM)
- Midregional-pro atrial natriuretic peptide (MR-proANP)
- Copeptin

Es werden die diagnostischen und prognostischen Eigenschaften dieser Biomarker analysiert. Die oben genannten Biomarker sind bereits Gegenstand zahlreicher Studien für Erwachsene mit Herzinsuffizienz und zeigen erfolgversprechende Ergebnisse bezüglich ihres zukünftigen Einsatzes zur Risikostratifizierung im klinischen Alltag. Studien bei Kindern sind notwendig, um die bisherigen Studienergebnisse auch auf das pädiatrische Patientenkollektiv zu übertragen.

Ein besonderes Augenmerk wird in der vorliegenden Studie auf die genaue Beschreibung des mehrtägigen postoperativen Verlaufs gelegt.

Konkret soll mit dieser Studie die Fragestellung beantwortet werden: „Wie unterscheiden sich die perioperativen Biomarkerverläufe bei Kindern? Gibt es Unterschiede zwischen links- und rechtsherzbelasteten Patienten? Welcher prognostische Wert kann aus den Biomarkern bei Kindern perioperativ gezogen werden?“ Ausgegangen wird von der Hypothese, dass die genannten Biomarker prognostische Vorhersagen in Bezug auf die Intensivstation-Verweildauer und eine 6-Monate-Mortalität postoperativ treffen können.

1.2 Kardiale Biomarker

Die sechs kardialen Biomarker High sensitive Troponin I (hsTnI), High sensitive Troponin T (hsTnT), N-terminal-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Midregional-pro Adrenomedullin (MR-proADM), Midregional-pro atrial natriuretic peptide (MR-proANP) und Copeptin sind Gegenstand der vorliegenden Forschungsarbeit. Im Folgenden wird der aktuelle Wissensstand über die genannten Biomarker dargelegt.

1.2.1 Troponin I und T

Es gibt drei unterschiedliche Troponinproteine, die in einem Regulatorproteinkomplex Tropomyosin/Troponin den Aktinfilamenten des Myokards angelagert sind (Abb. 1). Troponin T (TnT) bindet den Troponinkomplex an Tropomyosin, Troponin I (TnI) verhindert im muskulären Ruhezustand die Bindung des Myosins an das Aktinfilament und Troponin C (TnC) bindet Kalzium. Es existieren gewebespezifische Isoformen des jeweiligen Troponins. Jedes Protein erfüllt eine wichtige Funktion bei der Regulation der Aktin-Myosin-Interaktion im Herzmuskel und spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Herzkontraktion (Welsch and Deller, 2010).

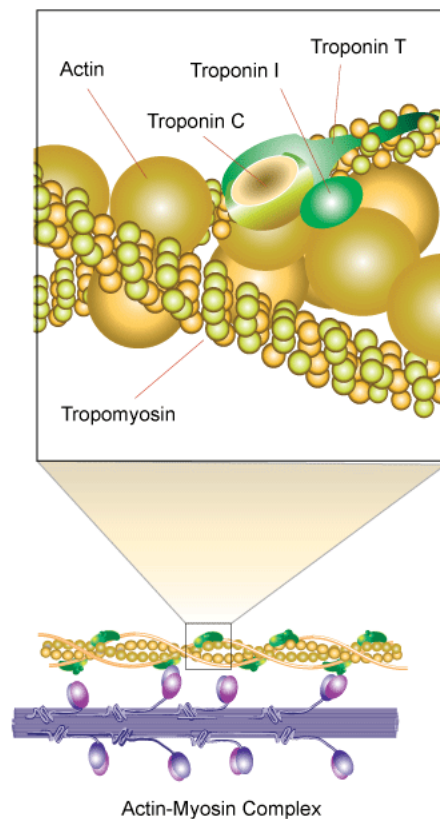


Abbildung 1: Aktin-Myosin-Komplex mit Detaildarstellung der Troponine (Sigma-Aldrich, 2017)

Bei den Biomarkern aus der Familie der Troponine handelt es sich um hoch spezifische Marker, die auf eine Myokardschädigung schließen lassen. Eine solche Myokardschädigung kann infolge einer Ischämie, hämodynamischem Stress oder mechanischer Irritation auftreten. Infolge der Zellschädigung tritt Troponin ins Blut über und wird laborchemisch messbar. Für die klinische Diagnostik sind die kardialen Isoformen cTnT und cTnI entscheidend (Adams et al., 1993; Karim et al., 1995). Troponin C liefert, aufgrund seiner fehlenden kardialen Spezifität, keine verwertbaren Ergebnisse in der Diagnostik von Myokardschädigungen (Parmacek and Solaro, 2004; Thygesen et al., 2010).

Die Freisetzung des Troponins erfolgt biphasisch. Über einen „early releasable pool“ im Zytosol (früher „cytosolic pool“) wird kurz nach einer Herzschiädigung Troponin freigesetzt. Dies sorgt für einen raschen Anstieg der Troponin Konzentration im Blut. Die zweite Freisetzung erfolgt über einen gebundenen („bound“) Pool, aus dem Troponin etwas später freigesetzt wird, während Umbauprozesse im geschädigten Herzgewebe stattfinden. Daher kann die Troponin-Konzentration für einige Tage oder auch Wochen, je nach Schweregrad der Schädigung, erhöht sein. Es wird diskutiert, ob die erste Troponin-Erhöhung

nach einer Schädigung möglicherweise nicht den Niedergang von Zellen anzeigt, sondern lediglich eine reversible Verletzung. Wohingegen bei anhaltender Freisetzung durch den gebundenen Pool auf den Niedergang von Zellen geschlossen werden kann. Alternativ wird argumentiert, dass jeglicher Anstieg von Troponin ein Maß für den Zell Niedergang sei (Jaffe, 2012; Jaffe and Wu, 2012). Die Halbwertszeit von Troponin beträgt circa 6 Stunden (O'Brien et al., 2006).

1.2.1.1 Kardiales Troponin I und T in der Klinik

Die kardialen Troponine I und T sind in der Erwachsenen-Kardiologie als spezifische Marker von Myokardschädigungen etabliert. In den Leitlinien kardiologischer Gesellschaften stehen sie in der Kombination mit der Elektrokardiographie an oberster Stelle zur Diagnostik von Myokardinfarkten (Roffi et al., 2016; Vafaie et al., 2016).

Im Fachgebiet der Kinderkardiologie finden Troponine Einzug im Bereich der Kinderherzchirurgie zur postoperativen Überwachung von Myokardschädigungen (Immer et al., 1997).

1.2.1.2 High sensitive Messverfahren

Die Verwendung von high sensitive Messverfahren der Troponine nimmt weltweit stark zu. Das Verfahren zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und somit geringe analytische Ungenauigkeit im niedrigschwelligen Bereich herkömmlicher Troponin-Messverfahren aus. Dies führt gerade im Bereich der Herzinfarkt-Diagnostik zu früheren Diagnosestellungen und früherer Therapieeinleitung. Mit Hilfe der high sensitive Messmethode ist es möglich, bereits eine geringe Myokardschädigung nachzuweisen (Lindahl et al., 2010; Mair, 2014). Zudem können hoch sensitive Messverfahren für prognostische Aussagen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit herangezogen werden (Omland et al., 2009).

1.2.2 N-terminal-pro brain natriuretic peptide

N-terminales-proBNP (NT-proBNP) ist ein Surrogatmarker für B-type/brain natriuretic peptide (BNP) (Hammerer-Lercher et al., 2001). Es handelt sich hierbei um einen Herzinsuffizienzmarker (Hobbs et al., 2002).

ProBNP kommt als inaktive Vorstufe des BNP in den Myokardzellen der Ventrikel vor. Es wird aus dem Myokardgewebe sezerniert, wenn der Herzmuskel durch mechanische Spannung gedehnt oder durch Noradrenalin und Angiotensin II

Cardiomyocyte

preproBNP (134 aa)

Translation, ER

Signal peptide (26 aa)

proBNP (108 aa)

Prohormone convertase

Blood

Cleavage

NT-proBNP 1-76

BNP 1-32

physiologically active hormone

Adapted from Mair J, Clin Chem Lab Med 2001;39:571-88.

BNP hat eine Halbwertszeit von 22 Minuten, was für den klinischen Gebrauch kritisch zu sehen ist (Holmes et al., 1993). Die Halbwertszeit von NT-proBNP hingegen beträgt 60-120 Minuten (Davis et al., 2006). NT-proBNP ist somit der geeignetere Parameter für die klinische Verwendung.

1.2.2.1 N-terminal-pro brain natriuretic peptide in der Klinik

6

Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor nach kardiochirurgischen Eingriffen (Hutfless et al., 2004; Nozohoor et al., 2011).

In der Kinderkardiologie hat das Alter eines Kindes mit einem angeborenen Herzfehler keinen Einfluss auf die NT-proBNP Werte. Kinder mit angeborenen Herzfehlern weisen höhere Werte auf, als herzgesunde Kinder. Die Höhe der Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der klinischen Symptome. Die NT-proBNP Messung kann bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz zur Therapiekontrolle verwendet werden (Mir et al., 2002). Gesunde Kinder weisen eine Alters- aber keine Geschlechtsabhängigkeit der NT-proBNP Werte auf (Mir et al., 2006). Aktuell gibt es noch keine Normal-Werte für herzkranken Kinder bezüglich NT-proBNP (Lin et al., 2013).

1.2.3 Midregional–pro Adrenomedullin

MR-proADM ist ein Surrogatmarker für die Adrenomedullin-Konzentration im Körper. Die in vitro Halbwertszeit von Adrenomedullin beträgt ca. 22 Minuten (Meeran et al., 1997). MR-proADM ist aufgrund seiner höheren Stabilität und äquivalent vorliegender Konzentration der geeignetere Parameter in der Klinik (Morgenthaler et al., 2005).

Adrenomedullin kann, neben Zellen im Herzventrikel, auch in Zellen des Nebennierenmarks, der Lunge und der Niere synthetisiert werden. Das Polypeptid durchläuft den Prozess der Synthese über das Vorstufenprotein präproAdrenomedullin. Im Rahmen posttranslationaler Modifikationen entstehen die Peptide Adrenomedullin und MR-proADM (Abb. 3). MR-proADM stellt hierbei den mittleren Teil des Vorläufer Proteins dar (Kitamura et al., 1993b).

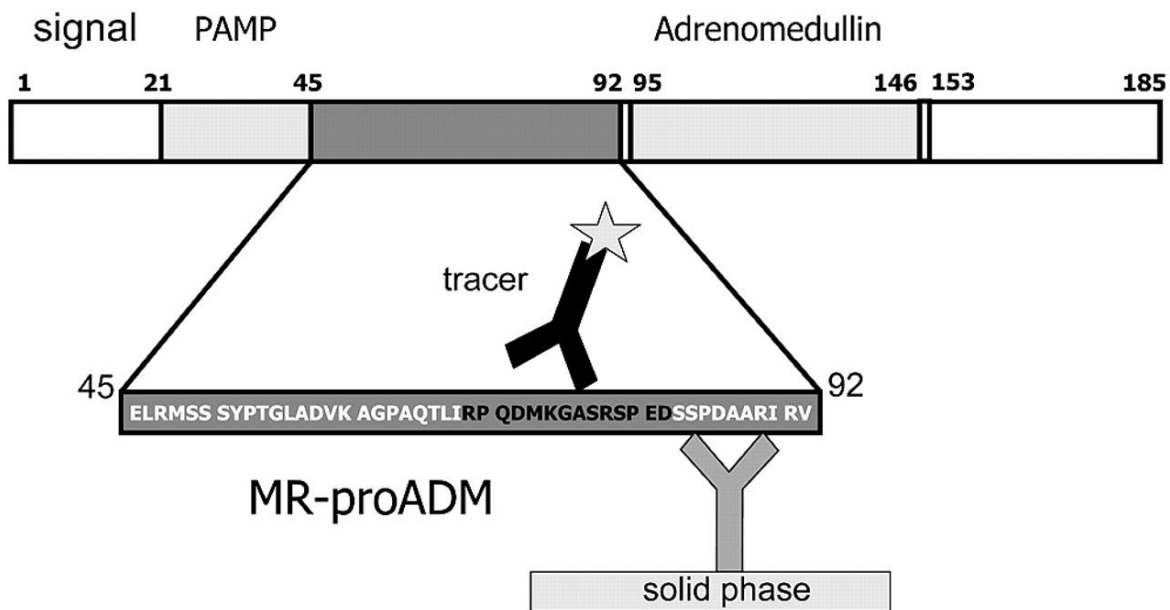


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Adrenomedullin Polypeptids (Morgenthaler et al., 2005)

Adrenomedullin wurde erstmals in Phäochromozytom-Zellen des Nebennierenmarks entdeckt. Bereits damals wurden dem Peptid hypotensive Eigenschaften zugeschrieben (Kitamura et al., 1993a). Diese resultieren aus einer Kombination unterschiedlicher Wirkungen. Eine Wirkung besteht in der Inhibition der Aldosteron-Produktion (Yamaguchi et al., 1996). Dies erzeugt einen diuretischen und natriuretischen Effekt (Ebara et al., 1994). Des Weiteren besitzt Adrenomedullin potente vasodilatatorische Wirksamkeit über die Erhöhung der Stickstoffmonoxid-Synthese in glatter Muskulatur (Hattori et al., 1999). Hinzu kommt ein positiv inotroper Effekt insbesondere auf Herzmuskelzellen der Vorhöfe (Bisping et al., 2007; Ihara et al., 2000).

1.2.3.1 Midregional–pro Adrenomedullin in der Klinik

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz können erhöhte ADM-Werte gezeigt werden (Jougasaki et al., 1995; Nishikimi et al., 1995). Dabei kann ADM als 14-Tage-Kurzzeit-Mortalitätsmarker herangezogen werden (Peacock et al., 2011).

Kinder mit angeborenen Herzfehlern zeigen ebenfalls erhöhte ADM-Werte (Watanabe et al., 2003). Weitere Publikationen über den klinischen Nutzen von Adrenomedullin insbesondere in der pädiatrischen Kardiologie stehen aus.

1.2.4 Midregional–pro atrial natriuretic peptide

Midregional-pro ANP wird als Surrogatmarker für die Bestimmung von atrialem natriuretischem Polypeptid (ANP) verwendet, da ANP selbst bei einer Lagerung von -20°C instabil und so die Bestimmung im klinischen Alltag erschwert ist (Buckley et al., 1999; Goetze et al., 2015).

ANP wird in den Myokardzellen der Herzvorhöfe synthetisiert und aus ebendiesen sezerniert (De Bold, 1979). Ursächlich für die Ausschüttung ist ein Dehnungsreiz in den Vorhöfen durch erhöhte Druck- oder Volumenbelastung (Dietz, 1984; Lang et al., 1985). In den Myokardzellen wird zunächst das Vorstufenprotein präproANP synthetisiert, welches im Rahmen der Sekretion in die Proteine NT-proANP und das endokrin aktive ANP gespalten wird (Abb. 4). Das NT-proANP enthält zudem den MR-proANP Teil (Wu et al., 2002). Im Jahre 2004 entwickelten Morgenthaler et al. ein Messverfahren zur Detektion von MR-proANP (Morgenthaler et al., 2004).

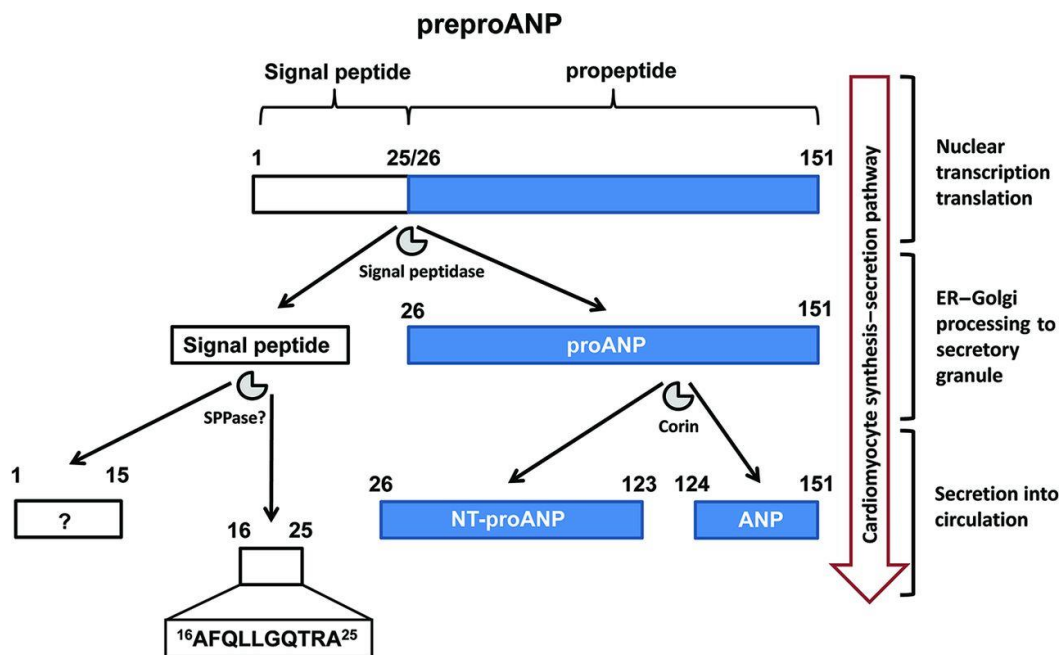


Abbildung 4: Darstellung der ANP Prozessierung in einem Kardiomyozyten (Pemberton et al., 2012)

Über eine Inhibition der Natrium- und Wasser-Rückresorption im proximalen Tubulus der Nieren hat ANP eine diuretische und natriuretische Wirkung (Harris et al., 1987). Durch diesen Mechanismus wird die Vorlast des Herzens gesenkt. Zudem senkt ANP den peripheren Gefäßwiderstand und senkt somit den Blutdruck (Parkes et al., 1994).

1.2.4.1 Midregional–pro atrial natriuretic peptide in der Klinik

In der Klinik gilt MR-proANP als ein Prädiktor für zukünftige Herz-Kreislauf-Ereignisse bei Patienten, die sich mit akutem Brustschmerz im Sinne eines akuten Koronarsyndroms klinisch vorstellen (Tzikas et al., 2013). Zudem konnte MR-proANP als unabhängiger Mortalitätsmarker bei Patienten mit ST-Hebungs-Infarkt bestimmt werden (Lindberg et al., 2015).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz korrelieren die MR-proANP-Werte mit dem Schweregrad der Erkrankung und stellen somit einen ebenso zuverlässigen Marker wie NT-proBNP in der Diagnostik der Herzinsuffizienz dar (von Haehling et al., 2007). Auch bei Kindern kann MR-proANP zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz herangezogen werden (Hauser et al., 2016).

Beim Vorliegen angeborener Herzfehler können bei Kindern mit klinischen Herzinsuffizienz-Zeichen erhöhte ANP-Werte gemessen werden (Westerlind et al., 2004).

1.2.5 Copeptin

Copeptin ist ein Surrogatmarker für die Vasopressin-Sekretion des Körpers (Abb. 5). Vasopressin (ADH) ist ein instabiles Hormon, daher wird auf das äquimolar ausgeschüttete Copeptin zurückgegriffen, welches deutlich stabiler und einfacher zu messen ist (Morgenthaler et al., 2006). Copeptin ist der C-Terminale Teil des Proteins Prä-proVasopressin. Es wird äquivalent mit Vasopressin aus der Neurohypophyse sezerniert (Land et al., 1982).

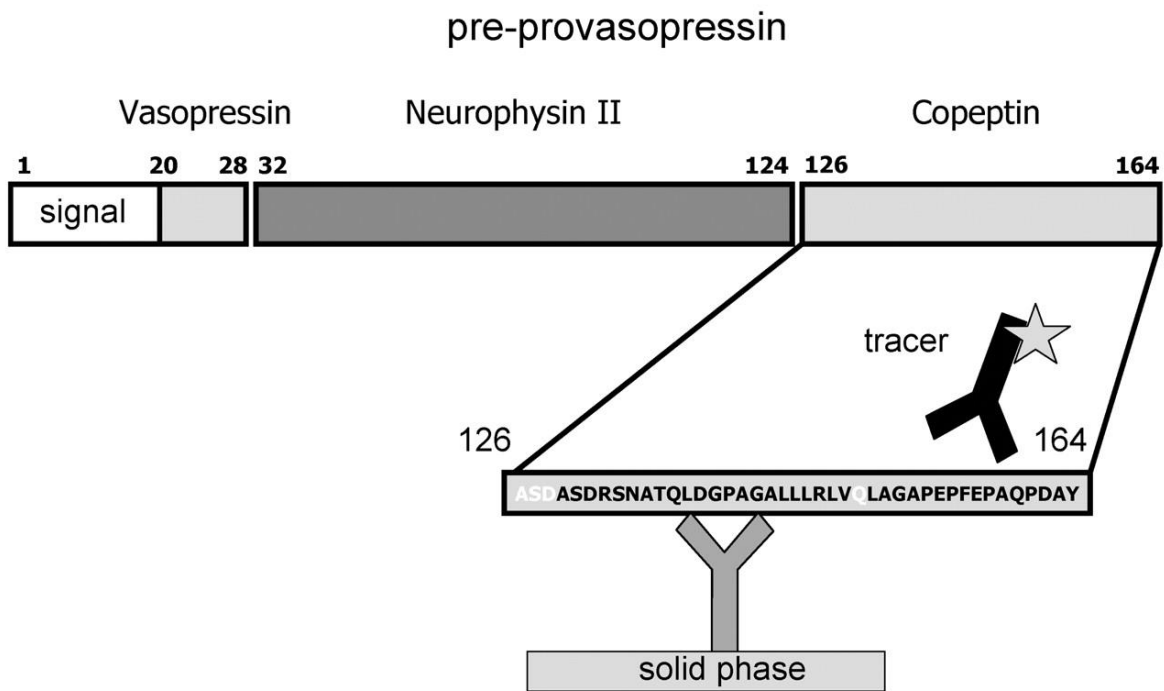


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Copeptin Polypeptids (Morgenthaler et al., 2006)

Hauptstimuli der Vasopressin-Sekretion sind Hypovolämie und Hypotonie (Kondo et al., 2004). Daneben gibt es weitere Stimuli, die zu einer Vasopressin-Sekretion führen können wie: Endotoxine (Kasting et al., 1985), Schmerz (Kendler et al., 1978), Übelkeit (Verbalis et al., 1987) und Hypoxie (Forsling and Aziz, 1983). Am Herzen führt ein geringer Vorhofdruck zum Beispiel durch Volumenmangel zur Ausschüttung von Vasopressin (Klinke, 2010).

Die Funktion des Vasopressins besteht darin, durch Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur und Wasser-Retention den Blutdruck zu erhöhen (Knepper, 1997; Wakatsuki et al., 1992). Zudem steigert Vasopressin die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol (Perraudin et al., 1993).

1.2.5.1 Copeptin in der Klinik

Vasopressin spiegelt die individuelle Stressantwort des endokrinen Systems wider (Katan et al., 2008). Über die Copeptin-Bestimmung kann somit auf die Stressantwort des Körpers zurückgeschlossen werden. Endogener Stress ist jedoch ein sehr unspezifisches Ereignis. Daher sollte Copeptin immer in Verbindung mit weiterer Diagnostik kombiniert werden, um die genaue Ursache des endogenen Stresses zu ergründen.

Gerade im Bereich der Herzinfarkt-Diagnostik ist festzustellen, dass der endogene Stress über Copeptin bereits früher nachweisbar ist als ein Anstieg der kardialen Troponine über herkömmliche Messverfahren (Keller et al., 2010).

Copeptin stellt zudem einen guten Vorhersageparameter in Bezug auf das Outcome von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz dar (Stoiser et al., 2006).

1.3 Aristotle-Score

Der Aristotle-Score ermöglicht eine Einteilung von 145 unterschiedlichen Prozeduren in der Kinderherzchirurgie. Hierbei werden die Prozeduren nach Komplexität (Sterblichkeit, Morbidität und Schwierigkeit) eingeteilt und erhalten einen Score-Wert. Diese Komplexität ist eine Konstante, welche weltweit gleichermaßen für einen Patienten mit der entsprechenden Herzfehler-Korrekturoperation gilt. Somit wird eine internationale Vergleichbarkeit im Hinblick auf die Komplexität von kinderherzchirurgischen Eingriffen erreicht. Der Basic Aristotle-Score reicht von 1,5 bis 15. Je höher der Score, desto komplexer ist die Korrekturoperation und das Mortalitätsrisiko für den Patienten (Lacour-Gayet et al., 2004).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden prospektiven Kohortenstudie erfolgten bei pädiatrischen Patienten, die kardiochirurgisch versorgt wurden, maximal 5 Blutentnahmen über 4 Tage. Auf eine präoperative Blutentnahme folgte eine postoperative Entnahme am selben Tag zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Drei weitere postoperative Blutproben wurden im Abstand von jeweils einem Tag gewonnen. Diese Probeentnahmen von 2,6 ml Vollblut fanden im Rahmen klinisch notwendiger Blutentnahmen statt. Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Prozeduren unternommen.

Blutentnahmen:	Zeitpunkt 0: Präoperativ	(nach ZVK-Anlage)
	Zeitpunkt 1: Postoperativ	(Aufnahme auf ITS)
	Zeitpunkt 2: Post-OP Tag 1	(~24 Stunden postoperativ)
	Zeitpunkt 3: Post-OP Tag 2	(~48 Stunden postoperativ)
	Zeitpunkt 4: Post-OP Tag 3	(~72 Stunden postoperativ)

Die Blutentnahmen erfolgten nur im Rahmen der Routineuntersuchungen. Waren bei einem Patienten keine Routineblutentnahmen mehr geplant, wurde das Studienprotokoll entsprechend vorzeitig beendet. Die Blutprobenverarbeitung fand direkt nach der Entnahme statt.

2.2 Ethikantrag/-votum

In der vorliegenden Studie wurden Blutproben von pädiatrischen Patienten untersucht. Da die Blutentnahme ein invasives Verfahren darstellt, wurde ein Antrag zur Bewilligung der Studie bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingereicht. Diese wertete die Studie als „den berufsrechtlichen und gesetzlichen Anforderungen entsprechend“ und stimmte dem Antrag vom 07.05.2013 zu.

2.3 Einverständniserklärungen

Spätestens einen Tag vor dem geplanten kardiochirurgischen Eingriff wurden der Studienteilnehmer sowie die Erziehungsberechtigten von einem behandelnden Arzt über die Studie aufgeklärt. Erfolgte eine freiwillige Einwilligung zur Teilnahme,

wurde der Patient in die Studie aufgenommen. Kinder zwischen 5 und 12 Jahren erhielten einen zusätzlichen Aufklärungsbogen zu dem der Eltern, um ihre Zustimmung zur Studie zu erteilen. Ebenso gaben junge Erwachsene zwischen 13 und 18 Jahren ihre persönliche Einwilligung neben der Einwilligung der Erziehungsberechtigten ab.

2.4 Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien

Alle Patienten, die zu einem kardiochirurgischen Eingriff aufgenommen wurden und deren Erziehungsberechtigte, wurden über die Studie informiert und bei erfolgter Einwilligung in die Studie eingeschlossen.

Ein, innerhalb der letzten zehn Tage, vorangegangener interventioneller oder kardiochirurgischer Eingriff galt als Ausschlusskriterium.

Unerwartet eintretende Komplikationen während des chirurgischen Eingriffs und des Aufenthaltes auf der Intensivstation führten zum Abbruch der Studie. Zu diesen Komplikationen zählten neben einer Reanimation eine elektrische Kardioversion, die Notwendigkeit einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)-Therapie und der Einsatz von Nierenersatzverfahren.

Ein Rückzug der Einverständniserklärung führte zum Verwurf des gewonnenen Materials und der Patientendaten und kam einem Abbruch gleich.

2.5 Probenmaterial von Patienten

Das Blut der Studienteilnehmer wurde im Hinblick auf die sechs oben genannten kardialen Biomarker analysiert. Die Entnahme des Vollblutes erfolgte aus einem zentralen Venenkatheter. Parallel zu den laufenden Blutgasuntersuchungen prä- und postoperativ wurden zusätzlich 2,6 Milliliter venöses Blut entnommen. Davon wurden 1,8 Milliliter zur Serum- und 0,8 Milliliter zu Plasma-Gewinnung verwendet. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde maximal fünfmal Blut entnommen. Die erste Blutentnahme erfolgte präoperativ zum Zeitpunkt der anästhesiologischen Einleitung zum Operationssaal – direkt nach der Anlage eines Zentralvenenkatheters. Postoperativ nach der Aufnahme auf die Intensivstation wurde die zweite Blutentnahme durchgeführt. An den darauffolgenden drei postoperativen Tagen wurde einmal täglich parallel zu den routinemäßigen Blutgasuntersuchungen Blut gewonnen. Auf diese Weise konnten pro Patient eine präoperative Probe und vier postoperative Proben gewonnen

werden. Aufgrund unterschiedlich langer Liegezeiten des Zentralvenenkatheters war nicht bei allen Patienten der volle Umfang von fünf Blutentnahmen über vier Tage ausschöpfbar.

2.6 Verarbeitung der Proben

Auf die Blutentnahme folgend wurde die Blutprobe umgehend im Labor bei 3100G zentrifugiert. Die Zentrifugation erfolgte 10 Minuten lang bei 6800 Umdrehungen pro Sekunde in einer eppendorf MiniSpin® plus Zentrifuge. Das Proben-Plasma und -Serum wurde in Aliquots umgefüllt und bei -80°C bis zum Zeitpunkt der Biomarkeranalyse eingefroren.

Die Probenverarbeitung dieser Art erfolgte innerhalb von 30 Minuten nach der Blutentnahme. Proben, die nicht innerhalb dieses Zeitraums verarbeitet werden konnten, wurden bei 5°C auf der Intensivstation gelagert und nach maximal 24 Stunden zentrifugiert und in Aliquots umgefüllt.

2.7 Probenanalyse

Im Folgenden wird auf die Messverfahren zur Probenanalyse der sechs studienrelevanten Biomarker eingegangen.

2.7.1 High sensitive Troponin I

Mit dem ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I System wurde die Messung des hsTnI durchgeführt. Die Messung erfolgte aus Serum. Bei der Messmethode handelt es sich um ein chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) Verfahren. In einem zwei Schritte Immunoassay wird hierbei die Konzentration von hsTnI erfasst. Im ersten Schritt werden zu der Probe Mikropartikel hinzugegeben, die von anti-Troponin I Antikörpern umhüllt sind. Während einer Inkubationsphase binden die Antikörper an Troponin I. Nach einer Waschphase werden im zweiten Schritt Konjugate aus anti-Troponin I Antikörpern und Acridinium hinzugegeben. Nach einer erneuten Inkubations- und Waschphase wird eine prä-Trigger- und Trigger-Lösung hinzugegeben. Die daraufhin ablaufende chemilumineszenz-Reaktion wird in relative light units (RLU) gemessen. Da eine direkte Beziehung zwischen der TnI-Konzentration und den gemessenen RLU besteht, wird durch das Ablesen einer Standardkurve auf die Konzentration in der Probe geschlossen.

2.7.2 High sensitive Troponin T

Der Elecsys Troponin T hs Test wurde in der vorliegenden Studie als Messverfahren für hsTnT verwendet. Dem Verfahren liegt ein ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay (ECLIA) zugrunde. Hierbei lagern sich in der ersten Phase des Tests zwei monoklonale cTnT spezifische Antikörper nach dem Sandwichprinzip um einen cTnT Partikel und bilden mit diesem einen Sandwich-Komplex. Ein Antikörper ist biotinyliert, der andere mit einem Ruthenium-Komplex markiert. In der zweiten Phase werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel hinzugegeben, welche mit dem biotinylierten Antikörper eine Komplexbildung eingehen und den gesamten Sandwich-Komplex somit an die Mikropartikel binden. Über eine magnetische Wirkung werden die Mikropartikel von einer Elektrode angezogen und an deren Oberfläche fixiert. Durch das Anlegen einer Spannung wird der Ruthenium-Komplex am zweiten Antikörper angeregt, ein chemilumineszentes Signal zu emittieren, welches mit Hilfe eines Photomultipliers gemessen wird. Je mehr cTnT Partikel sich in der Probe befinden, desto stärker ist das emittierte Signal (Roche Diagnostics GmbH, 2012).

2.7.3 N-terminales-pro brain natriuretic peptide

Wie bei der hsTnT-Bestimmung wird auch NT-proBNP über das ECLIA Verfahren bestimmt. Als Gerät dient hierzu der Elecsys proBNP II STAT Test. NT-proBNP spezifische monoklonale Antikörper lagern sich hierbei in der ersten Phase an das N-terminale Ende des proBNP an. Die Anlagerung erfolgt sandwichartig. Ein Antikörper ist biotinyliert, der andere mit einem Ruthenium-Komplex markiert. Die Zugabe von Mikropartikeln mit einer Streptavidin-Beschichtung führt zu einer Komplexbildung mit dem Sandwich-Komplex über eine Streptavidin-Biotin-Bindung. Vor dem Ablauf der Messung werden die Mikropartikel magnetisch von einer Elektrode angezogen und in der Messzelle fixiert. Beim Anlegen einer Spannung wird der Ruthenium-Komplex angeregt. Er emittiert ein Signal, welches von einem Photomultiplier gemessen wird (Roche Diagnostics GmbH, 2011).

2.7.4 Midregional-pro Adrenomedullin

Zur Messung des MR-proAdrenomedullin wurde der BRAHMS MR-proADM KRYPTOR eingesetzt. Die Bestimmung der MR-proAdrenomedullin Konzentration erfolgt über ein automatisiertes Immunfluoreszenzassay. Dieses Verfahren beruht auf der TRACE Technologie (Time Resolved Amplified Cryptate Emission).

Hierbei bildet sich um jedes MR-proADM-Protein im EDTA-Plasma ein Immunkomplex, im Sandwich-Prinzip, bestehend aus einem Donator (Kryptat) und einem Akzeptor (XL 665). Dieser Komplex ermöglicht einen strahlungslosen Energietransfer vom Donator auf den Akzeptor. Der Immunkomplex wird durch einen Stickstofflaser bei 337nm angeregt. Dies erzeugt ein langlebiges Fluoreszenzsignal vom Donator, welches auf den Akzeptor übertragen wird. In diesem führt es zu der Erzeugung eines kurzlebigen Signals. Im Endeffekt entsteht, sofern beide Komponenten gebunden sind, ein langlebiges Signal bei 665 nm, welches in [y]-Sekunden gemessen werden kann. Dieses Signal verhält sich proportional zur MR-proADM-Konzentration in der Probe (Thermo Scientific, 2011a).

2.7.5 Midregional-pro atrial natriuretic peptide

Die Bestimmung des MR-proANP erfolgte mit dem BRAHMS MR-proANP KRYPTOR. Diesem Gerät liegt ebenfalls die TRACE Technologie (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) zugrunde. Ein strahlungsloser Energietransfer zwischen einem Donator (Kryptat) und einem Akzeptor (XL 665) sind grundlegend für diese Bestimmung. Der Donator und der Akzeptor bilden um ein MR-proANP Teilchen einen Immunkomplex. Wird dieser Immunkomplex durch einen Stickstofflaser bei 337nm angeregt, findet der strahlungslose Energietransfer statt und der Komplex emittiert ein spezifisches Signal bei 665 nm. Dieses Signal kann in [y]-Sekunden gemessen werden. Da zwischen dem Signal und der MR-proANP-Konzentration eine Proportionalität besteht, kann man mit dem erhaltenen Sekunden-Wert die MR-proANP-Konzentration berechnen (Thermo Scientific, 2011b).

2.7.6 Copeptin

Copeptin wurde in der vorliegenden Studie mit dem BRAHMS Copeptin KRYPTOR bestimmt. Auch diese Messung erfolgt, wie MR-proANP und MR-proADM mit Hilfe der TRACE Technologie (BRAHMS Aktiengesellschaft, 2009).

2.8 Clusterung

In der vorliegenden Studie werden die Probanden in drei Cluster aufgeteilt. Die Cluster unterscheiden sich in Bezug auf die Herzbelastung. Belastungen des

rechten Herzens werden Cluster 1 zugeordnet. Belastungen des linken Herzens entsprechend Cluster 2. Eine Aufteilung in Volumen- und Druck-Belastung wird nicht vorgenommen, da die Clustergröße sonst sehr klein würde. Patienten mit Single-Ventrikel erhalten ein gesondertes Cluster 3.

Folgende Herzfehler werden dem Cluster 1 mit Rechtsherzbelastung zugeordnet: ASD, pulmonale Hypertonie (Fallot Tetralogie), Trikuspidalklappenfehler und double outlet right ventricle. Dem Cluster 2 werden folgende Herzfehler mit Linksherzbelastung zugeordnet: VSD, Aortenisthmus Stenose, Aortenstenose und Persistierender Ductus Arteriosus Botalli. AVSDs werden ihrer führenden Belastung entsprechend eingeteilt.

Cluster 1 beinhaltet 17 Probanden. 25 Patienten werden Cluster 2 zugeteilt und 5 Kinder sind Teil des Cluster 3. Ein Studienteilnehmer kann aufgrund seines Herzfehlers keinem Cluster zugeordnet werden.

2.9 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgt mit der Software R-Studio und den Packages „sciplo“ und „Hmisc“ (Harrell Jr, 2016; Morales, 2012; R Core Team, 2014).

Als Korrelationsmethode wird in der vorliegenden Arbeit die „Pearson’s product-moment correlation“ mit der Ergebnis-Schreibweise $r(df)=\text{pearson coefficient}, p=p\text{-Wert}$ eingesetzt. Die Variable df (degree of freedom) entspricht n minus 2.

Die grafische Darstellung der Biomarker-Verläufe in Spaghetti-Plots erfolgt mit dem Package „sciplo“. Der Ausführungsbefehl lautet „interaction.plot“. Die Verlaufsdarstellung mit Fehlerbalken ist über die Funktion „Lineplot.CI“ möglich.

3 Ergebnisse

Im vorliegenden Ergebnisteil wird zunächst auf allgemein erhobene Daten der Patientenkohorte eingegangen. Hierzu zählen neben spezifischen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe auch klinische Daten wie Mortalität, HLM-Zeit, Beatmungsdauer und Intensivstation-Verweildauer. Es folgt eine Betrachtung der operativen Daten wie der angewandten Operationstechnik und des Aristotle-Score. Anschließend werden die sechs untersuchten Biomarker hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft, ihres postoperativen Verlaufes und ihres Verhaltens in den oben genannten Clustern genauer betrachtet.

3.1 Patientenkohorte und klinische Daten

In diese Studie wurden 52 pädiatrische Patienten eingeschlossen, die im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes kardiochirurgisch versorgt wurden. Drei Patienten wurden ausgeschlossen, da intraoperativ eine ECMO-Therapie notwendig wurde. Zudem erfüllte ein Patient die Gewichtsvorgabe der Studie nicht und wurde ausgeschlossen. Daher lieferten insgesamt 48 Patienten auswertbare Daten für diese Studie. Von einem Patienten konnte keine präoperative Probe entnommen werden, weshalb von ihm nur postoperative Proben in die Auswertung mit einfließen.

Die 48 eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend ihrer Herzbelastung in Cluster eingeteilt. Cluster 1 beinhaltete 17 Probanden mit Rechtsherzbelastung. 25 Patienten mit Linksherzbelastung wurden Cluster 2 zugeteilt und 5 Kinder mit single ventricle waren Teil des Cluster 3. Ein Studienteilnehmer konnte aufgrund seines Herzfehlers keinem Cluster zugeordnet werden.

Tabelle 1: Allgemeine Daten wie Alter, Größe und Gewicht

	Alter (Mon.)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
n	48	48	48
Mittelwert	42.17	85.68	14.74
SD	± 67.20	± 38.84	± 16.77
Median	6.00	67.60	7.00
Minimum	0.00	40.00	2.50
Maximum	209.00	177.00	71.00

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 42.17 ± 67.20 Monaten. Dabei verteilte sich das Alter von 0 bis 209 Monate. Der Median des Alters war 6 Monate (Tab. 1). Die mittlere Körpergröße der Patienten betrug 85.68 ± 38.84 cm. Im Median war ein Kind 67.60 cm groß. Der kleinste Patient war 40 cm und der größte 177cm groß (Tab. 1). Das mittlere Körpergewicht der Kinder lag bei 14.74 ± 16.77 kg. Der Median betrug 7 kg. Der leichteste Patient wog 2.5 kg und der schwerste 71 kg (Tab. 1).

3.1.1 Mortalität nach 6 Monaten und Geschlechterverteilung

Tabelle 2: Follow-up nach 6 Monaten und Geschlecht der Patienten

Follow-up	n	Geschlecht	n
lebend	45	männlich	32
verstorben	3	weiblich	16

Von 48 eingeschossenen Patienten in dieser Studie waren 16 weiblich und 32 männlich (Tab. 2). Sechs Monate nach dem Eingriff wurde erfasst, ob der Patient noch am Leben ist. Dabei zeigte sich, dass drei Patienten im Verlauf von sechs Monaten postoperativ verstarben (Tab. 2). Es handelte sich um zwei Patienten aus Cluster 2 (Linksherzbelastung) und einen Probanden aus Cluster 3 (single ventricle). Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Clustern.

3.1.2 HLM-Zeit, Intensivstation-Verweildauer und Beatmungszeit

Tabelle 3: HLM-Zeit, ITS-VWD und Beatmungszeit

	HLM-Zeit (Min.)	ITS-VWD (d)	Beatmung (h)
n	33	48	48
Mittelwert	144.4	7.92	89.16
SD	± 82.7	± 11.48	± 201.96
Median	139	3.50	24.00
Minimum	57	1.00	0.00
Maximum	283	65.00	1056.00

Nach dem kardiochirurgischen Eingriff wurden die Patienten auf die Intensivstation verlegt und gegebenenfalls weiter beatmet. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse über die Verweil- und Beatmungsdauer. Im Mittel konnte ein Patient die Intensivstation nach 7.92 ± 11.48 Tagen verlassen und auf die Normalstation

verlegt werden. Im Median waren es 3.5 Tage. Dabei ergab sich eine Verteilung von einem bis 65 Tage Verweildauer auf der Intensivstation (Tab. 3). Durchschnittlich 89.16 ± 201.96 Stunden wurden die Patienten nach dem Eingriff weiter beatmet. Der Median lag bei 24 Stunden. Das Kind mit der längsten Beatmungsdauer wurde 1056 Stunden beatmet. Ein Kind wurde postoperativ nicht weiter beatmet (Tab. 3).

Zu den erhobenen Daten zählt des Weiteren die Zeit, wie lange ein Patient intraoperativ mit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) versorgt wurde. Insgesamt wurden 33 Kinder an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Im Mittel dauerte die Versorgung über die HLM 144.4 ± 82.7 Minuten. Maximal war ein Kind 283 Minuten HLM versorgt. Die kürzeste HLM-Zeit betrug 57 Minuten. Im Median waren es 139 Minuten Versorgungszeit (Tab. 3).

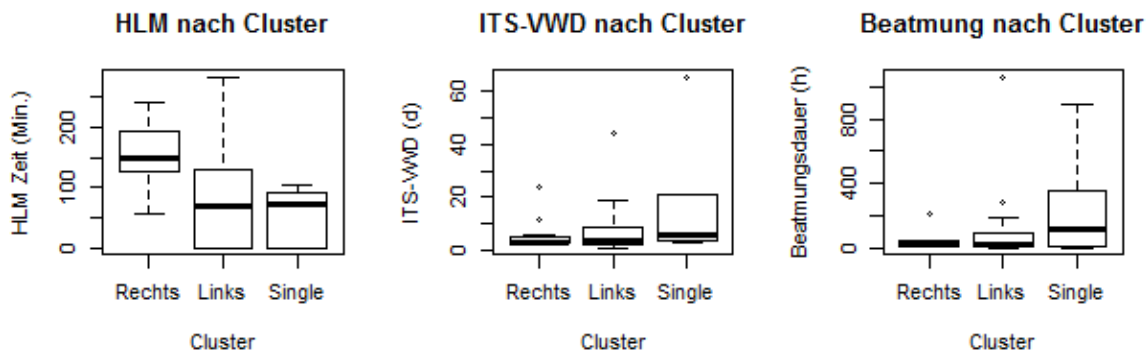


Abbildung 6: Boxplots HLM, ITS-VWD und Beatmungsdauer nach Cluster

Abbildung 6 zeigt drei Boxplots, in denen die drei Cluster in Bezug auf die HLM-Zeit, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Beatmungsdauer verglichen wurden.

Bei der HLM-Zeit war ersichtlich, dass diese signifikant im Mittel bei Rechtsherzbelastung über der bei Linksherzbelastung ($r(37)=-0.40, p=0.0114$) oder single ventricle ($r(20)=-0.61, p=0.0021$) lag.

Bezüglich der Intensivstation-Verweildauer unterschieden sich Patienten mit Rechtsherzbelastung und Patienten mit single ventricle signifikant voneinander ($r(28)=0.34, p=0.007$). Patienten mit single ventricle wiesen häufiger eine längere Verweildauer auf.

Dies galt auch für die Beatmungsdauer, welche sich signifikant zwischen Rechtsherzbelastung und single ventricle unterschied ($r(20)=0.53, p=0.012$).

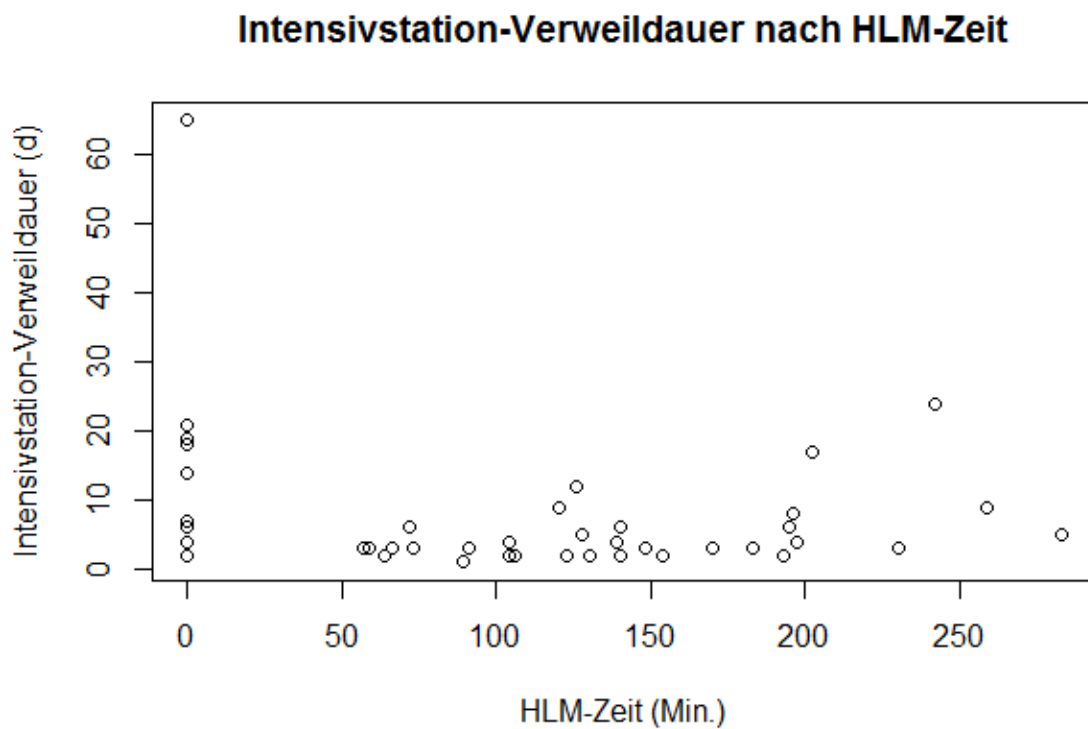


Abbildung 7: Darstellung der Intensivstation-Verweildauer nach HLM-Zeit

Eine Darstellung der Intensivstation-Verweildauer nach der HLM-Zeit (Min.) ist in Abbildung 7 dargestellt. Statistisch zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen der Zeit eines Patienten an der Herzlungenmaschine und der anschließenden Verweildauer auf der Intensivstation ($r(43)=-0.19, p=0.2081$). Auffällig war, dass der Patient mit der längsten Verweildauer während der Operation keine Herzlungenmaschine benötigte.

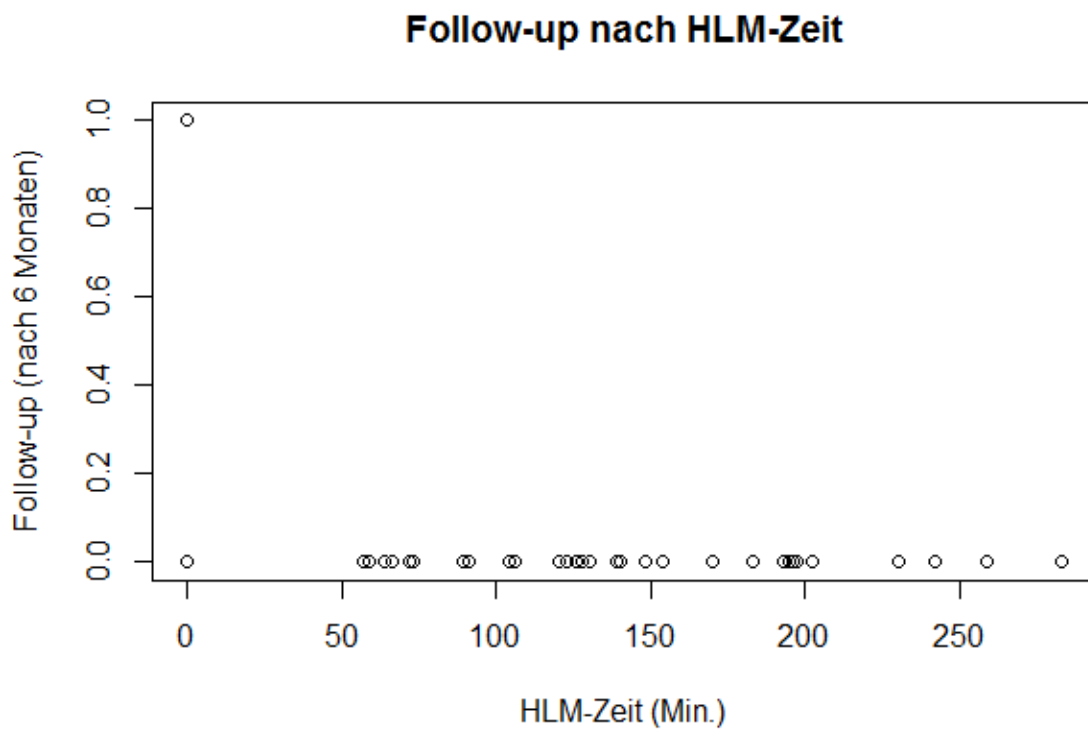


Abbildung 8: Darstellung des Follow-up nach HLM-Zeit

In Abbildung 8 ist das Follow-up der Patienten nach 6 Monaten gegen die HLM-Zeit (Min.) während der Operation aufgetragen. Alle drei verstorbenen Patienten im Rahmen der Studie waren während der Operation nicht an die Herzlungenmaschine angeschlossen. Dies war statistisch signifikant ($r(43)=-0.34, p=0.0198$).

3.1.3 Intraoperative Öffnungen des Herzens

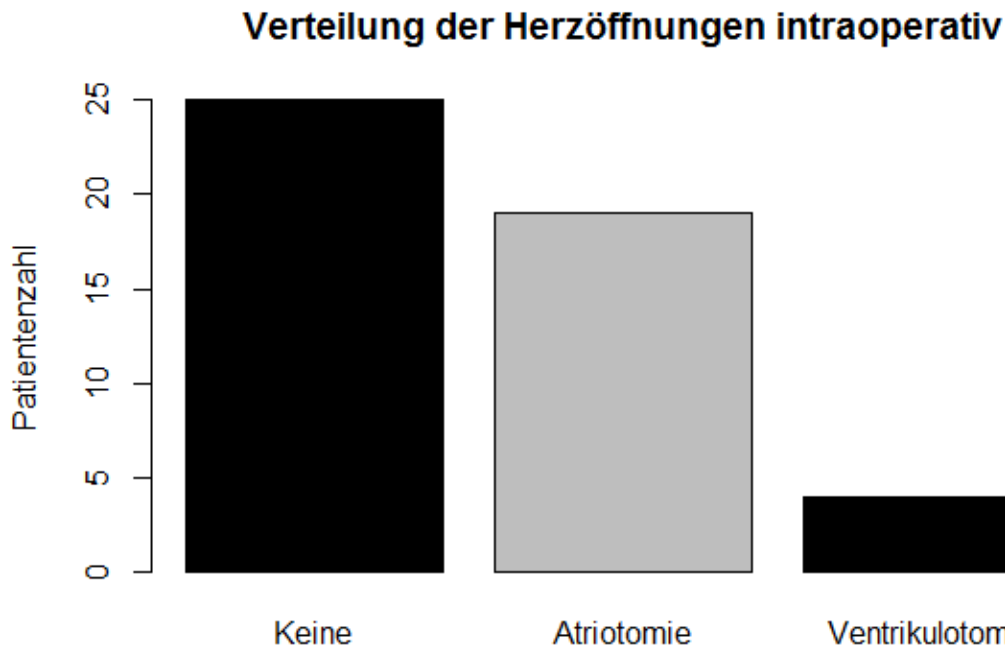


Abbildung 9: Verteilung der Herzöffnung intraoperativ

Tabelle 4: Verteilung der Herzöffnung intraoperativ

Herzöffnung	n
Ventrikulotomie	4
Atriotomie	19
Keine Öffnung	25

Neben den bereits beschriebenen Daten wurde im Rahmen der Operationstechnik erfasst, ob intraoperativ eine Öffnung des Ventrikels, des Vorhofs oder keine Herzöffnung erfolgte. In vier Fällen erfolgte eine Ventrikulotomie. Bei neunzehn Patienten wurde eine Atriotomie durchgeführt und fünfundzwanzig Kinder wurden ohne eine Öffnung des Herzens versorgt (Tab. 4 und Abb. 9).

In Cluster 1 wurden sechs Atriotomien durchgeführt. Demgegenüber standen dreizehn Atriotomie-Eingriffe in Cluster 2. Ventrikulotomien gab es keine in Cluster 2, dafür fanden alle vier Ventrikulotomien bei Kindern mit Rechtsherzbelastung statt.

3.1.4 Aristotle-Score

Tabelle 5: Gesamtverteilung des Aristotle-Score in der Studie

Aristotle-Score	n
3	7
4	1
6	26
7	1
7.5	3
8	4
9	4
11	1
12.5	1

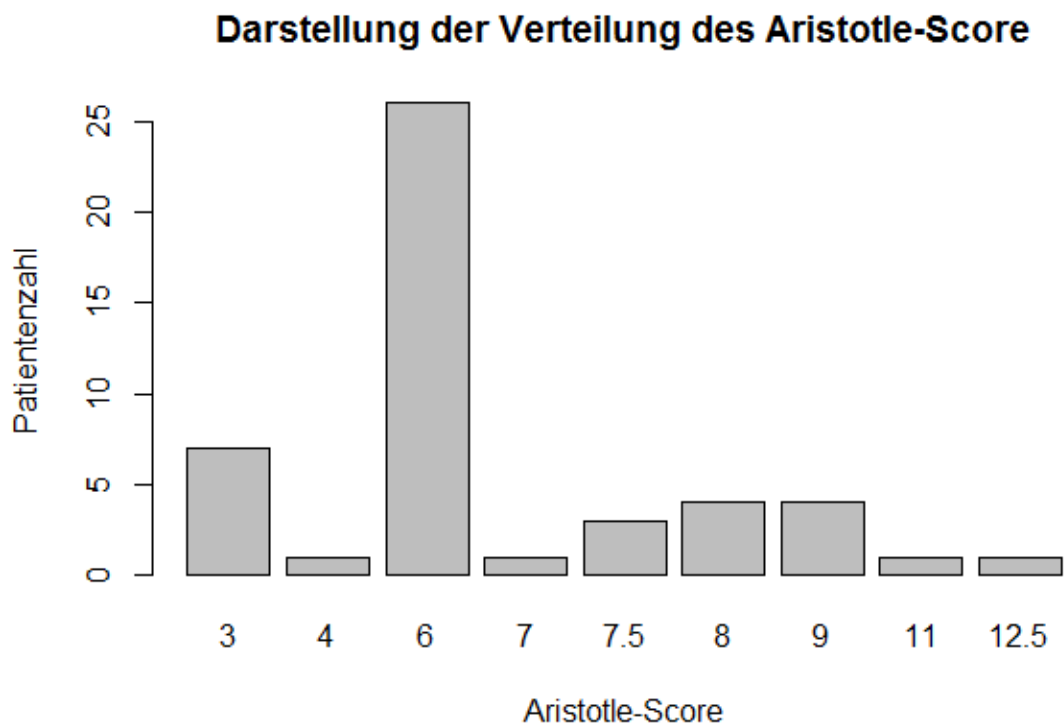


Abbildung 10: Verteilung des Aristotle-Score

Allen 48 Studienteilnehmern wurde ein Wert des Basic Aristotle-Score zugeordnet, um ihren Eingriff klassifizieren zu können. Der Basic Aristotle-Score liegt zwischen 1,5 und 15 je nach Komplexität der Korrekturoperation des Herzfehlers. Hierbei ergab sich eine Verteilung, welche mit den Daten aus Tabelle 5 in Abbildung 10 grafisch dargestellt ist. Der Score 6 überwog deutlich mit 26 Patienten. Die zweithäufigste Zuordnung lag bei Score 3 mit sieben Kindern. Es folgten Score 8

und 9 mit jeweils 4 Probanden. Der Score 7.5 wurde drei Patienten zugeteilt. Einmal in der Kohorte traten jeweils die Scores 4,7,11 und 12.5 auf.

Tabelle 6: Verteilung des Aristotle-Score nach Herzbelastung

	Rechtsbelastung	Linksbelastung	Single ventricle
n	17	25	5
Aristotle-Score Mittelwert	5.9	6.1	7.8
Aristotle-Score Median	6.0	6.0	9.0
Aristotle-Score Minimum	3.0	3.0	3.0
Aristotle-Score Maximum	8.0	12.5	11.0

Im Durchschnitt lag der Aristotle-Score bei Rechtsherzbelastung bei 5.9. Linksherzbelastete Patienten zeigten im Schnitt einen Aristotle Score von 6.1. Bei single ventricle Kindern ergab sich im Mittel ein Score von 7.8. Im Median lag der Aristotle Score sowohl bei Rechts- als auch bei Linksherzbelastung bei 6.0 und bei single ventricle bei 9.0. Der geringste Score lag in allen drei Clustern bei 3.0. Der Maximalwert von 12.5 trat bei Linksherzbelastung auf, gefolgt von 11.0 bei single ventricle Patienten. Der Höchstwert bei Rechtsherzbelastung war 8.0 (Tab. 6).

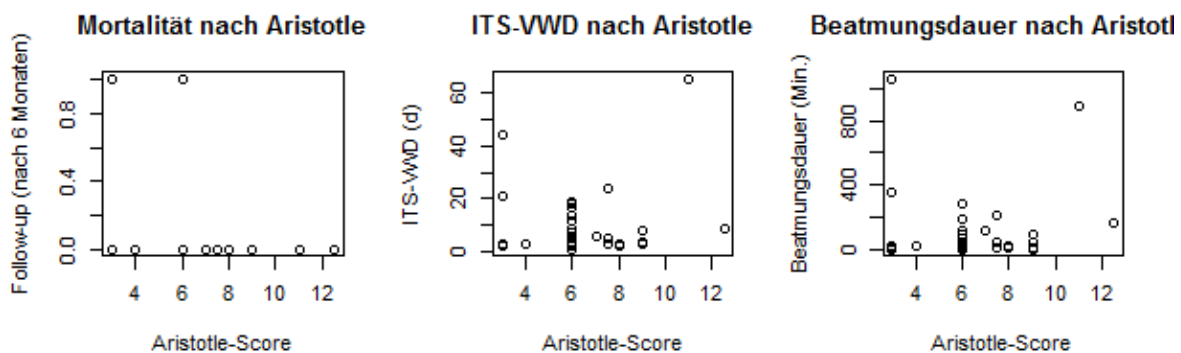


Abbildung 11: Darstellungen des Follow-up, der ITS-VWD und der Beatmungsdauer gegen den Aristotle-Score

Abbildung 11 zeigt drei Plot-Darstellungen, in denen die Mortalität nach 6 Monaten, die Intensivstation-Verweildauer sowie die Beatmungsdauer gegen den Aristotle-Score aufgetragen sind. Zwischen dem Follow-up und dem Aristotle-Score lag keine Korrelation vor ($r(46)=-0.17, p=0.2547$). Ebenso nicht zwischen dem Aristotle-Score und der Intensiv-Verweildauer ($r(46)=0.15, p=0.3120$). Auch mit der Beatmungsdauer konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden ($r(46)=0.05, p=0.7420$).

3.2 High sensitive Troponin I

Tabelle 7: hsTroponin I Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pg/ml)

	präOP	postOP	postOP Tag 1	postOP Tag 2	postOP Tag 3
n	45	47	47	38	28
Mittelwert	246.4	16450.0	6138.0	3633.0	2452.0
SD	± 234.9	± 19460.7	± 9752.3	± 9075.7	± 6007.6
Median	4.7	8706.0	2375.0	998.4	715.2
Minimum	0.0	4.5	7.1	14.1	6.6
Maximum	7932.0	> 50000.0	> 50000.0	> 50000.0	31720.0

Bei der Messung von hsTnI lieferten 45 Probanden präoperatives Blut zur Analyse (Tab. 7). Dabei ergab sich ein durchschnittlicher Troponin I Gehalt von 246.4 ± 234.9 pg/ml. Der Median betrug 4.7 pg/ml. Die Probe mit der niedrigsten Konzentration enthielt 0 pg/ml. Maximal wurden 7932 pg/ml gemessen.

Auf die Operation folgend wurden 47 Blutentnahmen durchgeführt. Der Mittelwert lag bei 1645 ± 19460.7 pg/ml. Im Median waren es 8706 pg/ml. Das Minimum ergab 4.5 pg/ml und das Maximum > 50000 pg/ml.

Am ersten postoperativen Tag wurden 47 Patienten zur hsTnI-Messung herangezogen. Der Durchschnittswert war 6138 ± 9752.3 pg/ml. Der Median lag bei 2375 pg/ml. Die geringste Konzentration ergab 7.1 pg/ml, wohingegen der Höchstwert > 50000 pg/ml betrug.

Zwei Tage nach der operativen Intervention standen 38 Patientenproben zur Analyse zur Verfügung. Durchschnittlich waren 3633 ± 9075.7 pg/ml hsTnI in einer Probe enthalten. Der errechnete Median betrug 998.4 pg/ml. Der niedrigste Wert lag bei 14.1 pg/ml und der höchste erreichte > 50000 pg/ml.

Zur Analyse am dritten Tag postoperativ konnten 28 Proben gewonnen werden. Hierunter lag der Wert im Mittel bei 2452 ± 6007.6 pg/ml. Der Median ergab 715.2 pg/ml. Das Minimum betrug 6.6 pg/ml und das Maximum 31720 pg/ml.

Der durchschnittliche hsTnI Gehalt stieg postoperativ sehr stark an. Ein zügiger Abfall war in den darauffolgenden Tagen zu erkennen.

Tabelle 8: Korrelation der hsTnI-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up

	n	ITS-VWD	Follow-up
präOP	45	0.0036	0.8894
postOP	47	0.5763	0.1400
postOP Tag 1	47	0.6150	0.2850
postOP Tag 2	38	0.8804	0.5009
postOP Tag 3	28	0.5286	0.4822

Tabelle 8 zeigt die Korrelation zwischen der hsTnI-Konzentration und der Intensivstation-Verweildauer. Es fiel auf, dass eine Korrelation zwischen dem präoperativ gemessenen hsTnI und der Verweildauer bestand ($r(43)=0.42, p=0.0036$). Abbildung 12 stellt die präoperativen hsTnI-Konzentrationen in Abhängigkeit der Intensivstation-Verweildauer im Detail dar. Andere Korrelationen wiesen keine signifikanten Zusammenhänge auf. Eine Korrelation der hsTnT-Konzentration und dem Follow-up nach 6 Monaten zeigte keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 8).

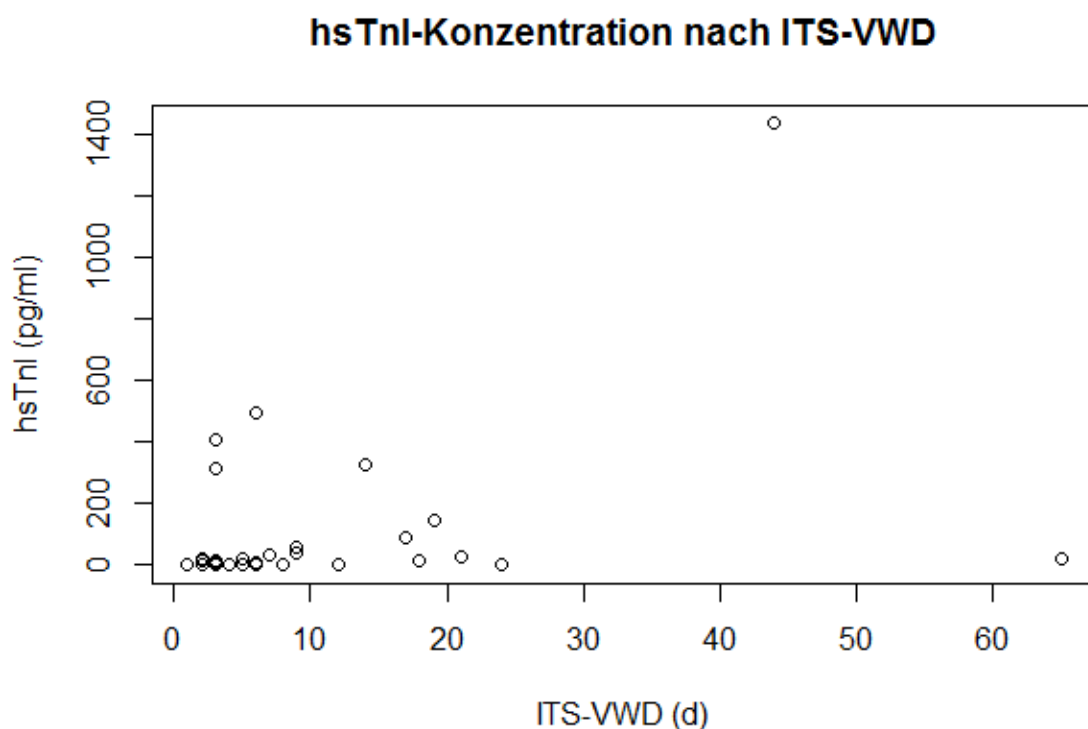


Abbildung 12: Detaildarstellung der präoperativen hsTnI-Konzentrationen aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD)

3.2.1 Untersuchung nach Clustern

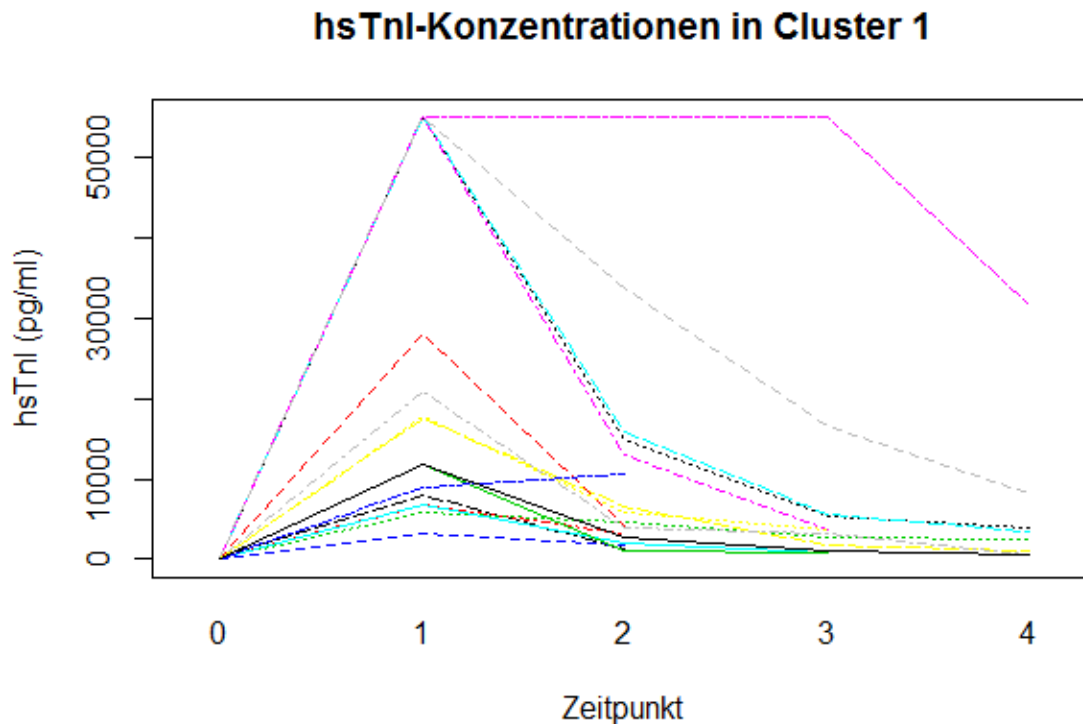


Abbildung 13: Darstellung der hsTnl-Konzentrationen in Cluster 1

Zur anschaulichen Verlaufsbetrachtung der hsTnl-Messungen des Cluster 1 dient Abbildung 13. Cluster 1 beinhaltete 17 Kinder mit Rechtsherzbelastung.

Perioperativ stiegen die Konzentrationen von allen siebzehn Probanden unterschiedlich stark an. Einen Tag später lagen bei fünfzehn Patienten fallende Werte vor. Einmal wurde ein steigender Spiegel beobachtet. Bei einem Patienten war keine Änderung zu erkennen. Im weiteren Verlauf fielen elf Konzentrationen zwei Tage nach dem Eingriff ab, wohingegen in einem Fall die Konzentration gleich blieb. Am letzten Tag der Studiendurchführung fiel bei allen acht verbliebenen Patienten der hsTnl-Spiegel ab.

Eine Messung des Höchstwertes lag bei 15 Kindern zum Zeitpunkt 1 (Aufnahme Intensivstation) vor. Ein Patient erreichte den Höchstwert einen Tag nach der Intervention. In einem Fall war das Maximum nicht eindeutig bestimmbar (zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 3).

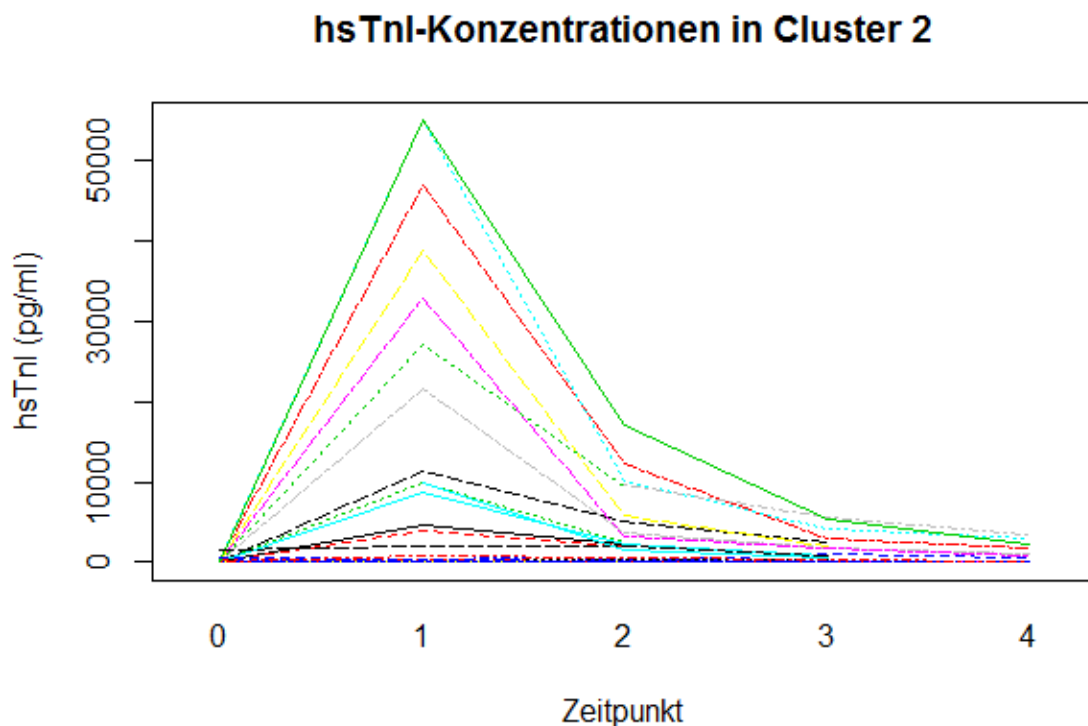


Abbildung 14: Darstellung der hsTnI-Konzentrationen in Cluster 2

Dem Cluster 2 wurde in Bezug auf die hsTnI-Konzentration 25 Probanden mit Linksherzbelastung zugeteilt (Abb. 14). Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (Zeitpunkt 1) stieg der hsTnI-Spiegel bei 23 Patienten an. Im Gegensatz dazu sanken bei zwei Probanden die Konzentrationen ab. Einen Tag postoperativ war in 21 Fällen ein Abfall zu verzeichnen. Drei Patienten wiesen steigende hsTnI-Werte auf. Bei 21 Probanden war ein Abfall zum Zeitpunkt 3 zu erkennen. In zwei Fällen stieg hsTnI an. Drei Tage nach der Operation (Zeitpunkt 4) lagen 11 Messwerte vor. Bei allen elf fiel die Konzentration im Blut ab.

Ein Proband erreichte präoperativ sein gemessenes Maximum. Neunzehn zeigten zum Zeitpunkt 1 ihren Höchstwert an hsTnI im Verlauf. Bei drei Kindern wurde einen Tag nach dem Eingriff der Höchststand erfasst. In zwei Fällen wurde zwei Tage postoperativ der Maximalwert gemessen.

Insgesamt war festzustellen, dass sich ein sehr homogenes Bild mit ähnlichen Verlaufsmustern in Cluster 2 in Bezug auf hsTnI zeigte.

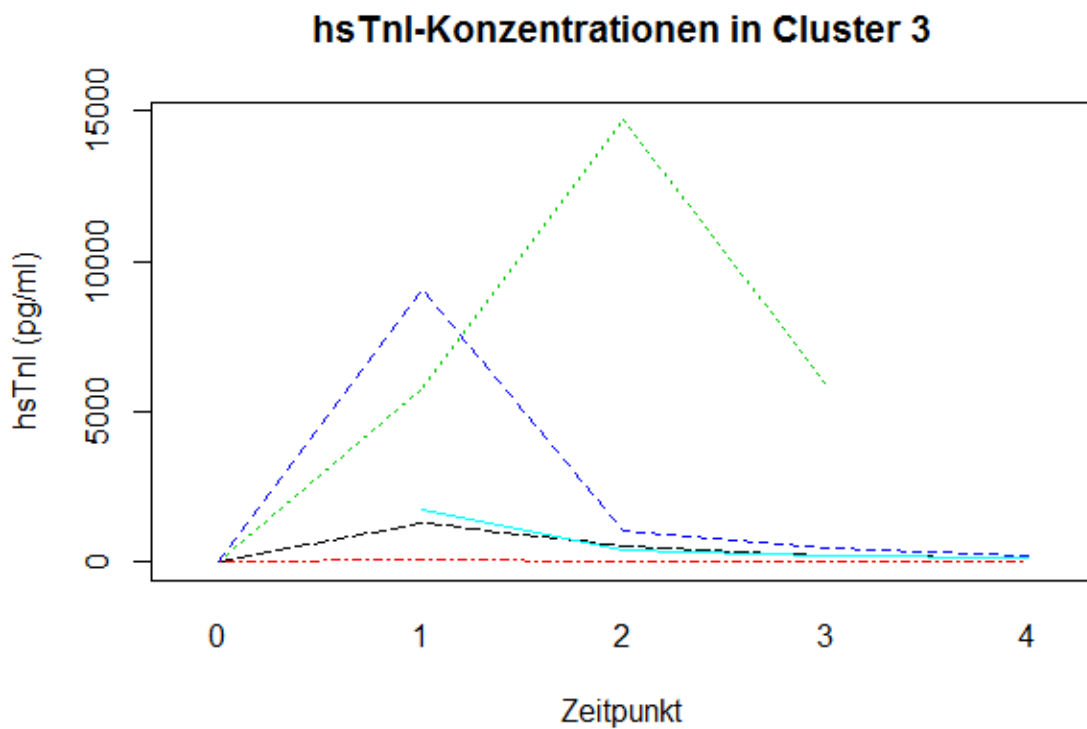


Abbildung 15: Darstellung der hsTnI-Konzentration in Cluster 3

Fünf Patienten mit single ventricle waren Teil des Cluster 3, deren high sensitive Troponin I Verlauf perioperativ in Abbildung 15 dargestellt ist. Ein Proband wies keine Messung präoperativ auf. In ihrem hsTnI-Verlauf stiegen daher vier Verläufe zum Zeitpunkt 1 hin an. Danach fielen bei vier Patienten die hsTnI-Konzentrationen ab. In einem Fall stieg sie weiter an. Zum Zeitpunkt 3 fielen die Werte in allen Kindern ab. Dieser Verlauf setzte sich in drei Messungen zwei Tage postoperativ fort.

Vier von fünf Studienteilnehmern erreichten zur Aufnahme auf die Intensivstation ihr Maximum. In einem Fall lag der Höchstwert einen Tag postoperativ vor.

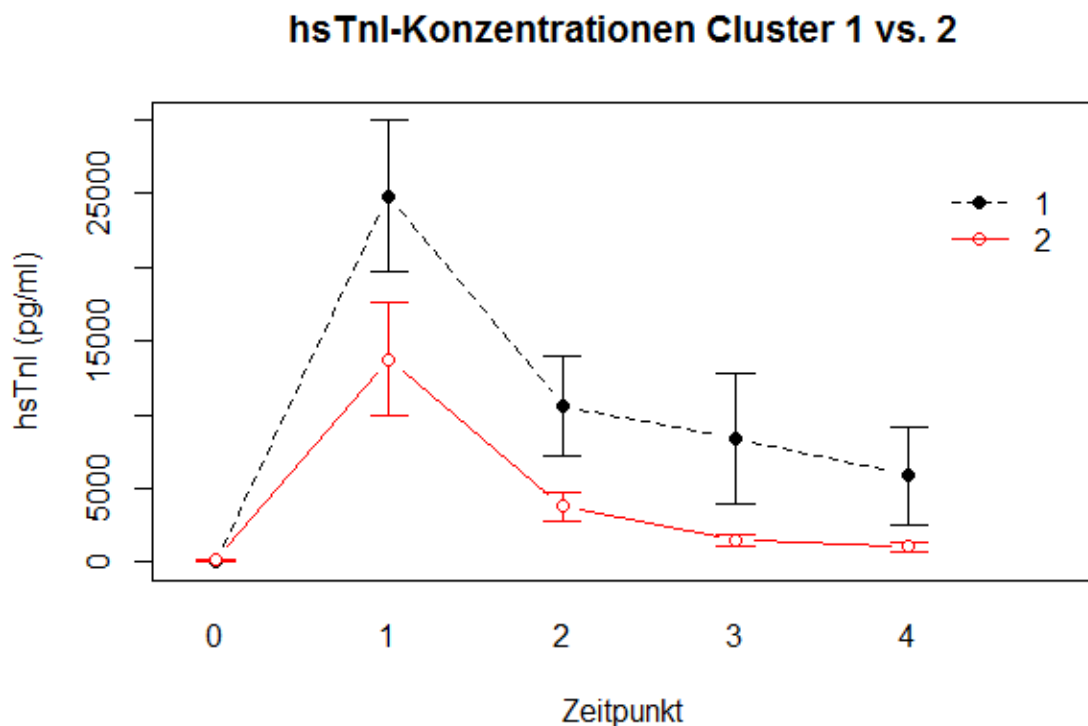


Abbildung 16: Darstellung der hsTnI-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2

Der hsTnI Verlauf der Mittelwerte aus Cluster 1 mit Rechtsherzbelastung und Cluster 2 mit Linksherzbelastung (Abb. 16) stellt sich ähnlich dar wie der des hsTnT-Verlaufs zwischen den beiden Gruppen (Abb. 20).

Einem deutlichen Anstieg der hsTnI-Konzentration zum Zeitpunkt 1 hin folgte ein starker Abfall der Werte einen Tag nach der Operation. Über die folgenden zwei Tage sank hsTnI stetig ab, erreichte aber nicht den Ausgangswert zum Zeitpunkt 0. Obwohl beide Gruppen mit ähnlichen Ausgangswerten präoperativ starteten, war eine scheinbar gleichbleibend höhere Konzentration von Zeitpunkt 1 an in Cluster 1 messbar und hielt den Messzeitraum über an.

3.3 High sensitive Troponin T

Tabelle 9: hsTroponin T Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pg/ml)

	präOP	postOP	postOP Tag 1	postOP Tag 2	postOP Tag 3
n	46	48	47	38	28
Mittelwert	72.69	2412.00	1181.00	896.60	778.50
SD	± 121.45	± 3127.17	± 1769.24	± 1287.65	± 867.46
Median	14.62	1186.00	622.10	508.70	517.50
Minimum	< 3.00	16.72	23.28	15.92	24.60
Maximum	839.10	> 10000.00	> 10000.00	7448.00	3838.00

Zur hsTnT-Messung standen präoperativ 46 Proben zur Analyse zur Verfügung (Tab. 9). Der Mittelwert ergab 72.69 ± 121.45 pg/ml pro Probe. Im Median lag die Konzentration bei 14.62 pg/ml. Das Minimum betrug < 3 pg/ml. Im Maximum wurden 839.1 pg/ml gemessen.

Unmittelbar nach dem Eingriff erfolgte eine Blutentnahme bei 48 pädiatrischen Patienten. Hierunter ergab sich im Mittel der Wert 2412 ± 3127.17 pg/ml bei einem Median von 1186 pg/ml. Die geringste Konzentration lag bei 16.72 pg/ml, wohingegen der Maximalwert >10000 pg/ml ausmachte.

Am ersten Tag nach der Intervention lieferten 47 Probanden verwertbares Material für die Studie. Im Schnitt lag die gemessene Konzentration bei 1181 ± 1769.24 pg/ml. Der Median betrug 622.1 pg/ml. Im Minimum waren 23.28 pg/ml in einer Probe enthalten. Der Höchstwert war > 10000 pg/ml.

Von 38 Patienten wurde eine Probe am zweiten Tag postoperativ gewonnen. Der Mittelwert ergab 896.6 ± 1287.65 pg/ml. Der Median-Wert der Proben lag bei 508.7 pg/ml. Minimal waren 15.92 pg/ml und maximal 7448 pg/ml TnT enthalten.

Am dritten Tag wurden 28 Patientenproben in die Auswertung eingeschlossen. Unter ihnen wurden durchschnittlich 778.5 ± 867.46 pg/ml hsTnT gemessen. Der Median ergab 517.5 pg/ml. Die niedrigste Konzentration lag bei 24.6 pg/ml und die höchste bei 3838 pg/ml.

Die hsTnT-Messung durchliefen 28 Probanden in vollem Umfang von 5 Blutentnahmen. Der Durchschnittswert stieg unmittelbar postoperativ am stärksten an und fiel im weiteren Verlauf kontinuierlich ab.

Tabelle 10: Korrelation der hsTnT-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up

	n	ITS-VWD	Follow-up
präOP	46	0.2167	0.2685
postOP	48	0.8190	0.2353
postOP Tag 1	47	0.7592	0.3578
postOP Tag 2	38	0.7559	0.4341
postOP Tag 3	28	0.5700	0.2560

Die Korrelation zwischen der hsTnT-Konzentration und der Intensivstation-Verweildauer zeigt Tabelle 10. Keine Korrelation wies einen signifikanten Zusammenhang dieser beiden Parameter auf. Eine Korrelation der hsTnT-Konzentration und dem Follow-up nach 6 Monaten zeigte keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 10).

3.3.1 Untersuchung nach Clustern

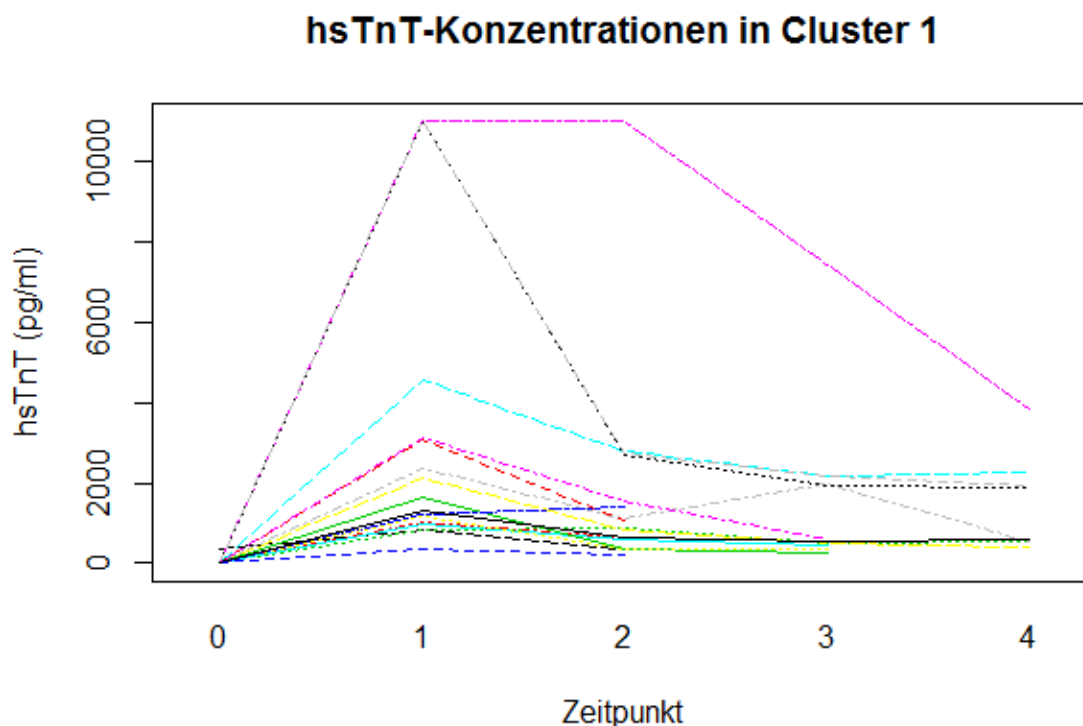


Abbildung 17: Darstellung der hsTnT Konzentration in Cluster 1

Zur hsTnT-Konzentration-Bestimmung beinhaltete Cluster 1 siebzehn Patienten mit Rechtsherzbelastung (Abb. 17). Zum Zeitpunkt 1 hin stieg hsTnT bei allen 17 Probanden an. Bei zwei Kindern gab es einen Anstieg der hsTnT-Konzentration

einen Tag postoperativ (Zeitpunkt 2). Vierzehn Patienten verzeichneten einen Abfall der Konzentration in diesem Zeitbereich. Einmal war keine Veränderung messbar. Im weiteren Verlauf zwei Tage nach der Operation sanken in zehn von elf Fällen die hsTnT-Werte ab. Bei einem Patienten war ein Anstieg zu verzeichnen. In der Grafik ist zu erkennen, dass bei zwei Kindern drei Tage postoperativ hsTnT erneut leicht anstieg, wohingegen bei fünf verbliebenen Proben zum Zeitpunkt 4 die Konzentrationen sanken.

Sehr auffällig war, dass in vierzehn Fällen zur Aufnahme auf die Intensivstation (Zeitpunkt 1) der höchste Wert im zeitlichen Verlauf gemessen wurde. Bei zwei Patienten wurde einen Tag nach dem Eingriff ein Maximum erreicht. Einmal war der Höchstwert nicht exakt bestimmbar (zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2).

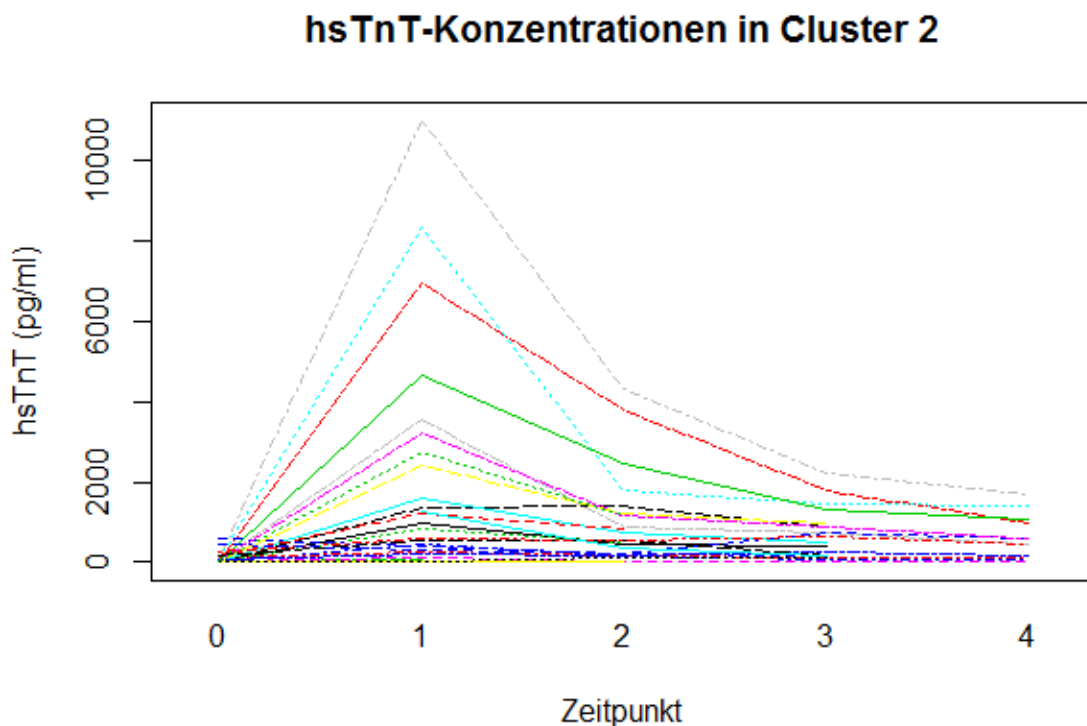


Abbildung 18: Darstellung der hsTnT-Konzentration in Cluster 2

Cluster 2 beinhaltete 25 linksherzbelastete Probanden mit hsTnT-Messungen. Jeder der Probanden wird mit einer Linie in der Grafik (Abb. 18) im zeitlichen Verlauf dargestellt. Während bei 22 Kindern die Konzentration zum Zeitpunkt 1 anstieg, fiel sie bei zwei Probanden ab. Dreimal stiegen die Werte im weiteren Verlauf einen Tag postoperativ an. Einundzwanzig Patienten verzeichneten einen Abfall der hsTnT-Werte in dieser Zeit. Zwei Tage nach der Intervention stieg hsTnT bei drei Kindern an, bei siebzehn sank es ab. Dreizehn Messungen

verblieben zum Zeitpunkt 4. Davon stieg bei einem Probanden die Konzentration an. In zwölf Fällen sanken die hsTnT-Konzentrationen ab.

Einmal wurde der Höchstwert in Verlauf präoperativ erreicht. In 18 Fällen war dies zum Zeitpunkt 1 der Fall. Drei Patienten hatten einen Maximalwert einen Tag nach der Operation. Ebenfalls drei Probanden verzeichneten ihre höchste hsTnT-Konzentration zwei Tage nach dem Eingriff.

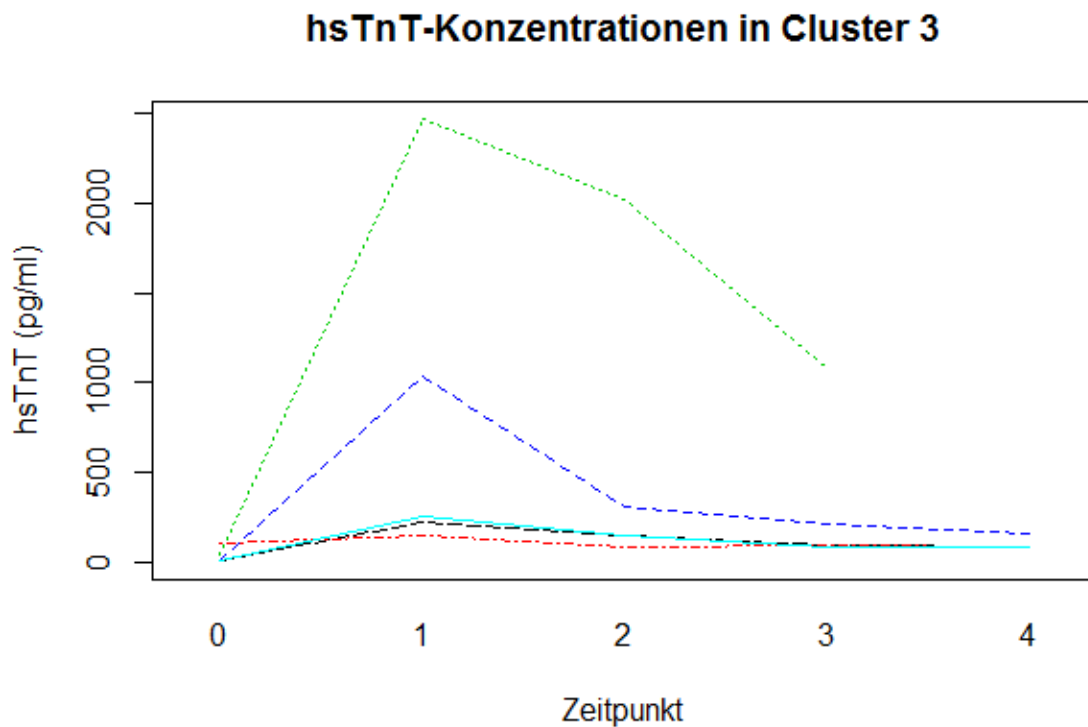


Abbildung 19: Darstellung der hsTnT-Konzentration in Cluster 3

Die fünf Verläufe der hsTnT-Konzentrationen der single ventricle Patienten in Cluster 3 sind in Abbildung 19 dargestellt. Alle fünf Konzentrationen stiegen zur Aufnahme auf die Intensivstation an. Einen Tag später fielen alle fünf Werte im Vergleich zum Vortag ab. Im weiteren Verlauf zu Zeitpunkt 3 hin stieg hsTnT einmal an und fiel viermal ab. Zum Zeitpunkt vier stieg eine Konzentration leicht an, während drei Konzentrationen abfielen.

In allen fünf Fällen war ein Höchstwert zum Zeitpunkt 1 zu sehen.

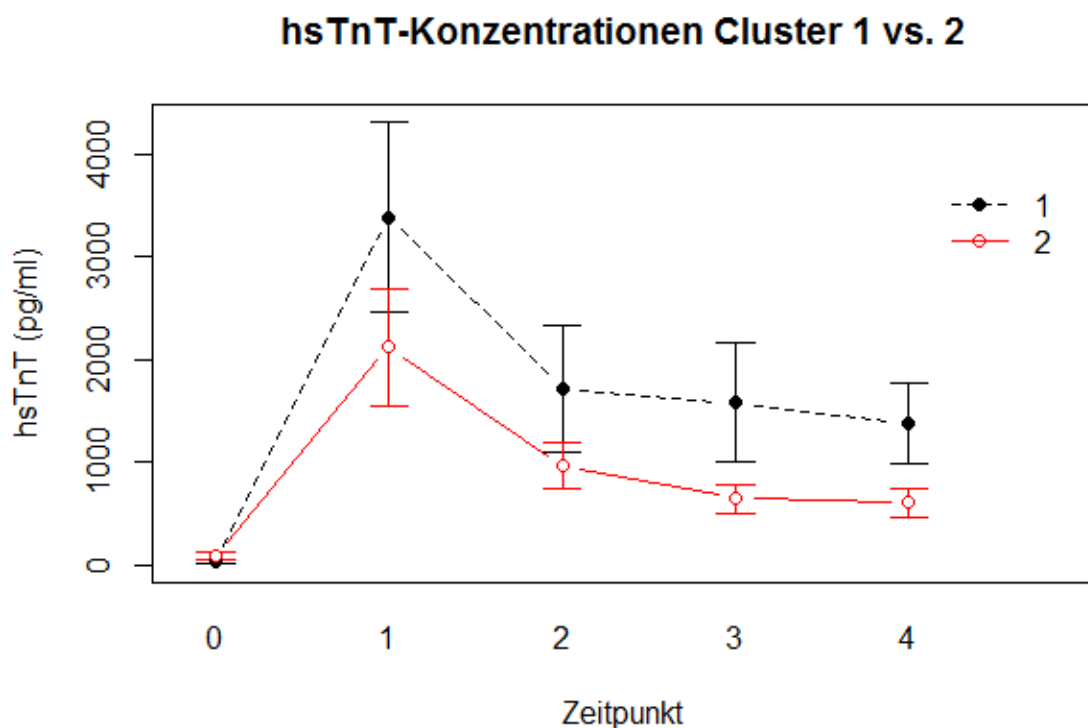


Abbildung 20: Darstellung der hsTnT-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2

Im Vergleich der hsTnT-Mittelwerte der Cluster 1 (Rechtsherzbelastung) und 2 (Linksherzbelastung) zeigte sich ein ähnlicher Verlauf über die Zeit (Abb. 20). Nach einem starken Anstieg der Konzentrationen in beiden Clustern zum Zeitpunkt 1 (Aufnahme Intensivstation) folgte ein starkes Sinken der Werte einen Tag postoperativ. Über die folgenden zwei Tage war ein stetiger Abfall der hsTnT-Konzentration in beiden Gruppen ersichtlich. Einzig auffällig war, dass die Konzentrationen in Cluster 1, von Zeitpunkt 1 an, in gleichbleibendem Maße höher verlief als in Cluster 2.

3.4 N-terminal-pro brain natriuretic peptide

Tabelle 11: NT-proBNP Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pg/ml)

	präOP	postOP	postOP Tag 1	postOP Tag 2	postOP Tag 3
n	46	48	47	38	28
Mittelwert	6157.00	3892.00	7898.00	10120.00	9746.00
SD	± 12683.95	± 7504.42	± 9976.87	± 11720.03	± 11899.64
Median	529.20	576.60	4292.00	5447.00	5334.00
Minimum	34.47	38.48	402.70	333.50	279.90
Maximum	> 35000.00	27570.00	> 35000.00	> 35000.00	> 35000.00

Vor der Operation konnte von 46 Patienten eine Blutprobe zur Messung des NT-proBNP-Spiegels gewonnen werden (Tab. 11). Der Mittelwert an diesem Tag lag bei 6157 ± 12683.95 pg/ml. Der errechnete Median betrug 529.2 pg/ml. Die minimale Konzentration war 34.47 pg/ml. Der Maximal-Wert ergab > 35000 pg/ml. Nach der Intervention wurde unmittelbar bei 48 Patienten Probenmaterial entnommen. Durchschnittlich lag die Konzentration bei 3892 ± 7504.42 pg/ml. Der Median ergab 576.6 pg/ml. Das Minimum betrug 38.48 pg/ml und der Höchstwert 27570 pg/ml.

Einen Tag postoperativ wurden 47 Proben gewonnen. Durchschnittlich 7898 ± 9976.87 pg/ml NT-proBNP waren in einer Probe enthalten. Der Median ergab 4292 pg/ml. Die geringste Konzentration einen Tag nach der Operation betrug 402.7 pg/ml. Der Maximalwert lag bei > 35000 pg/ml.

Von 38 Patienten wurde eine Probe am zweiten Tag postoperativ gewonnen. Der Mittelwert ergab 10120 ± 11720.03 pg/ml. Der Median-Wert der Proben lag bei 5447 pg/ml. Minimal waren 333.5 pg/ml und maximal > 35000 pg/ml NT-proBNP enthalten.

Am letzten Tag des Studienprotokolls wurden 28 Patienten zur NT-proBNP Messung eingeschlossen. Unter diesen lag der Mittelwert bei 9746 ± 11899.64 pg/ml. Der Median war 5334 pg/ml. Der niedrigste analysierte Wert ergab 279.9 pg/ml und der höchste > 35000 pg/ml.

Insbesondere direkt nach der Operation konnte ein starker Abfall der NT-proBNP-Konzentration beobachtet werden, welche in den anschließenden Tagen wieder stark anstieg, um zwei Tage nach der Intervention einen Höhepunkt zu erreichen.

Tabelle 12: Korrelation der NT-proBNP-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up

	n	ITS-VWD	Follow-up
präOP	46	0.1001	< 0.0001
postOP	48	0.0660	< 0.0001
postOP Tag 1	47	0.1114	0.0446
postOP Tag 2	38	0.0426	0.0030
postOP Tag 3	28	< 0.0001	0.0336

In Tabelle 12 ist die Korrelation zwischen der NT-proBNP-Konzentration und der Intensivstation-Verweildauer dargestellt. Auffällig war, dass die Biomarker-Spiegel

postoperativ an Tag 2 ($r(36)=0.33, p=0.0426$) und Tag 3 ($r(26)=0.69, p<0.0001$) einen signifikanten Zusammenhang mit der Verweildauer zeigten. Andere Korrelationen wiesen keine signifikanten Korrelationen auf. Abbildung 21 zeigt im Detail die NT-proBNP-Konzentration in Bezug auf die Intensivstation-Verweildauer für den zweiten und dritten postoperativen Tag.

Alle Korrelationen der NT-proBNP-Konzentration mit dem Follow-up nach 6 Monaten zeigten ein signifikantes Ergebnis (Tab. 12). Am signifikantesten stellte sich hierbei die Korrelation zwischen dem präoperativen Wert und dem Follow-up dar ($r(44)=0.71, p<0.0001$). Kinder mit sehr hohen Spiegeln wiesen hierbei eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, sechs Monate postoperativ zu versterben. Alle drei verstorbenen Probanden wiesen über 35000 pg/ml NTproBNP im Blut präoperativ auf. Im Detail sind die Konzentrationen nach Follow-up in Abbildung 22 dargestellt.

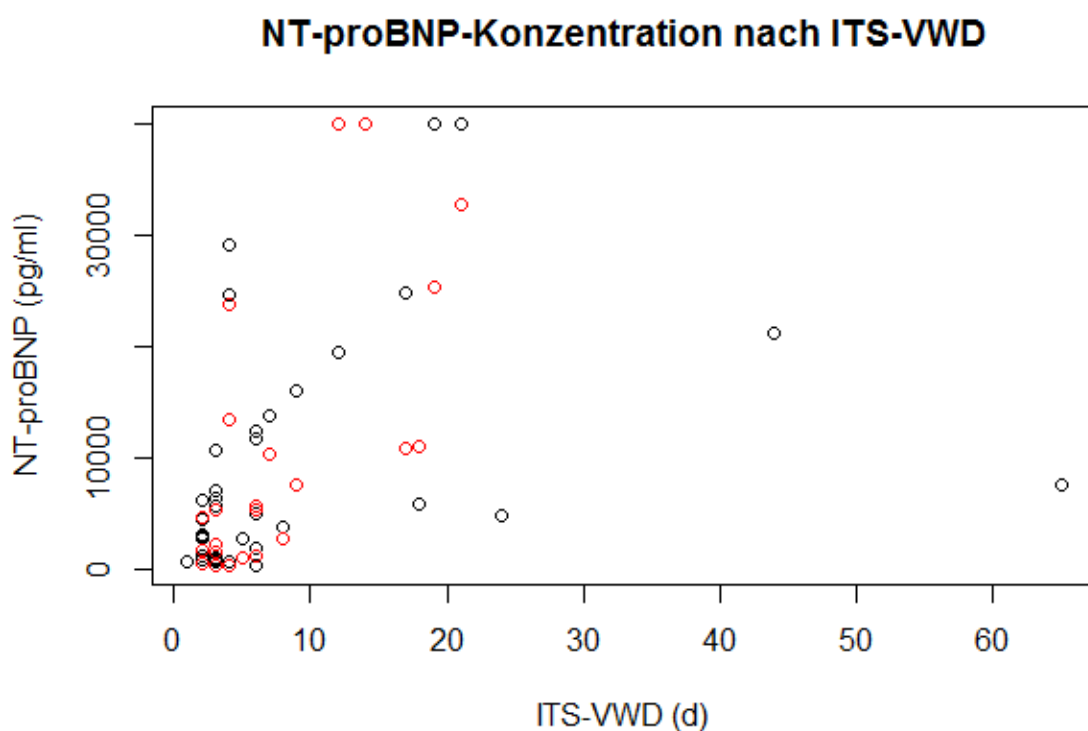


Abbildung 21: Detaildarstellung der NT-proBNP-Konzentrationen von Tag 2 (schwarz) und 3 (rot) postoperativ aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD)

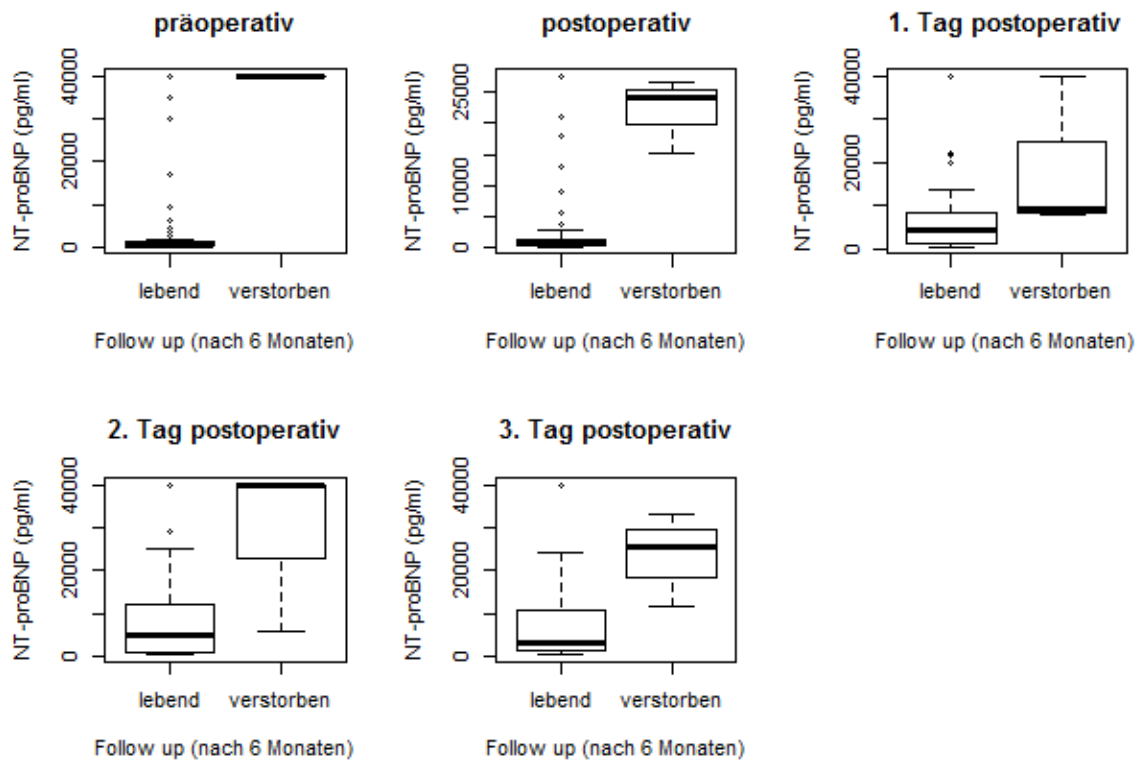


Abbildung 22: Boxplots der NT-proBNP-Konzentrationen nach Follow-up

3.4.1 Untersuchung nach Clustern

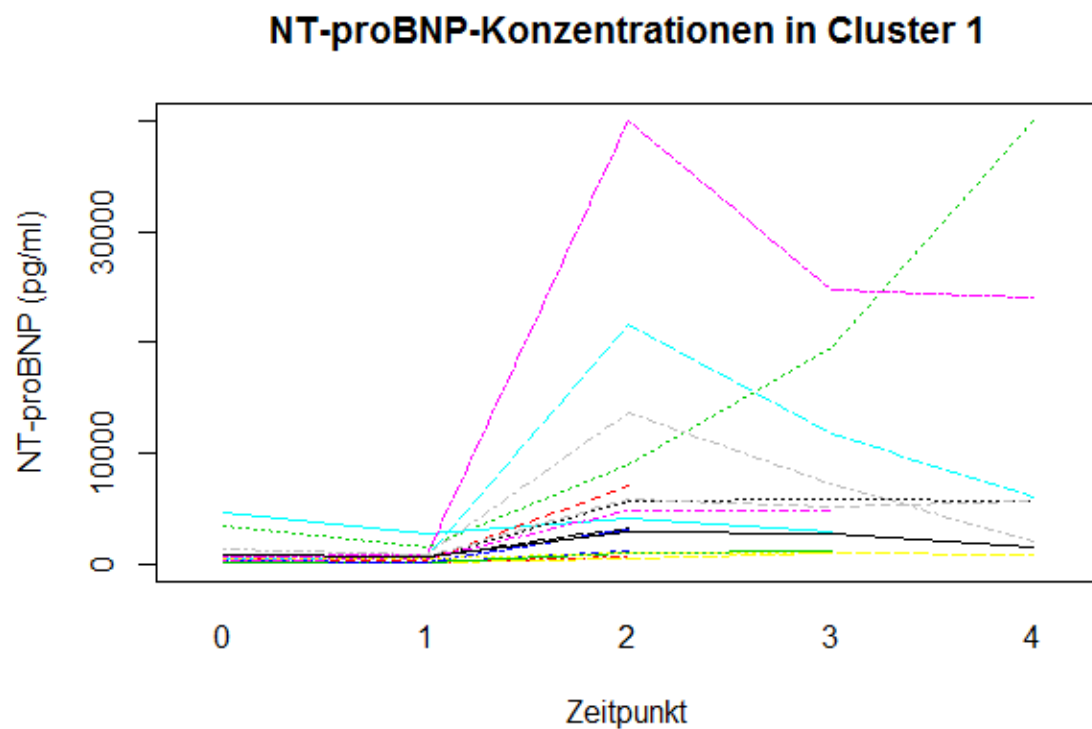


Abbildung 23: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 1

In Abbildung 23 ist der NT-proBNP-Verlauf von 17 Patienten mit Rechtsherzbelastung aus Cluster 1 dargestellt. Zu Beginn der Messreihe (präoperativ) lagen in zwölf von siebzehn Fällen Werte unter 1000 pg/ml vor. Eine Steigerung der NT-proBNP-Konzentration postoperativ wiesen acht Probanden auf. Bei neun Kindern nahmen die Konzentrationen ab. Einen Tag postoperativ (Zeitpunkt 2) verzeichneten alle siebzehn Probanden eine Zunahme der zuvor gemessenen Konzentrationen. Eine Steigerung zum Zeitpunkt 3 hin trat bei vier Studienteilnehmern auf. Ein Absinken fand bei acht Teilnehmern statt. Bei zwei Patienten war ein Anstieg drei Tage nach dem Eingriff messbar. Fünfmal sank die NT-proBNP-Konzentration ab.

In einem Fall wurde die höchste gemessene NT-proBNP-Konzentration zum Zeitpunkt 0 ermittelt. Elfmal wurde einen Tag postoperativ der Maximalwert erfasst. Vier Kinder wiesen einen Höchstwert zwei Tage nach dem Eingriff auf. Drei Tage nach dem Eingriff wurde bei einem Probanden der Spitzenwert gemessen.

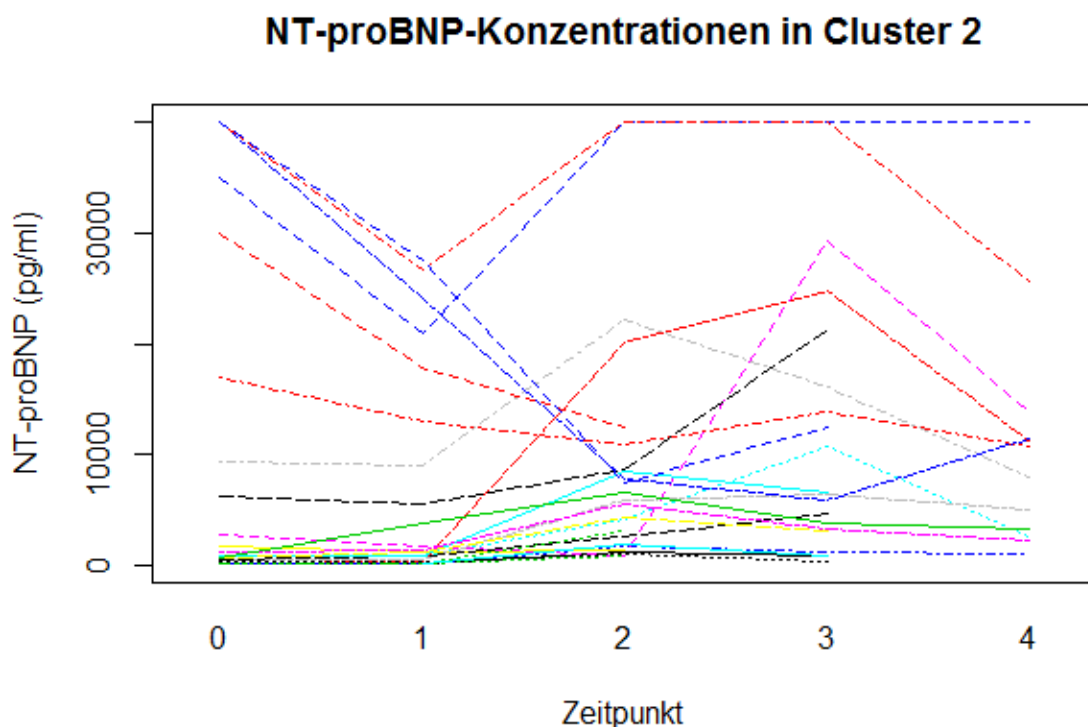


Abbildung 24: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 2

Abbildung 24 zeigt den NT-proBNP-Konzentration Verlauf der 25 Probanden aus Cluster 2 mit Linksherzbelastung. Neunmal stieg die Konzentration zum postoperativen Zeitpunkt hin an, während in fünfzehn Fällen ein Abfall ermittelt

wurde. Einen Tag nach dem Beginn der Messreihe (Zeitpunkt 2) war ein Anstieg bei neunzehn Patienten und ein Abfall bei fünf Kindern zu verzeichnen. Zwei Tage nach der Operation (Zeitpunkt 3) standen acht Probanden mit einem Steigen der NT-proBNP-Konzentrationen zehn Probanden mit fallenden Werten gegenüber. Zweimal war kein Unterschied in Bezug auf die Konzentration festzustellen. Am letzten Tag der Messungen stieg die Konzentration einmal an. In zehn Fällen fielen die Werte ab. Ein Patient wies keine Veränderung von NT-proBNP auf. Sechs Patienten zeigten präoperativ den Höchstwert im Messverlauf auf. Elfmal wurde das persönliche Maximum einen Tag nach dem Eingriff erreicht. Sechs Kinder hatten ihren höchsten Spiegel zwei Tage postoperativ. Unklar war der Maximalwert in zwei Fällen, da die Werte außerhalb des messbaren Bereiches lagen.

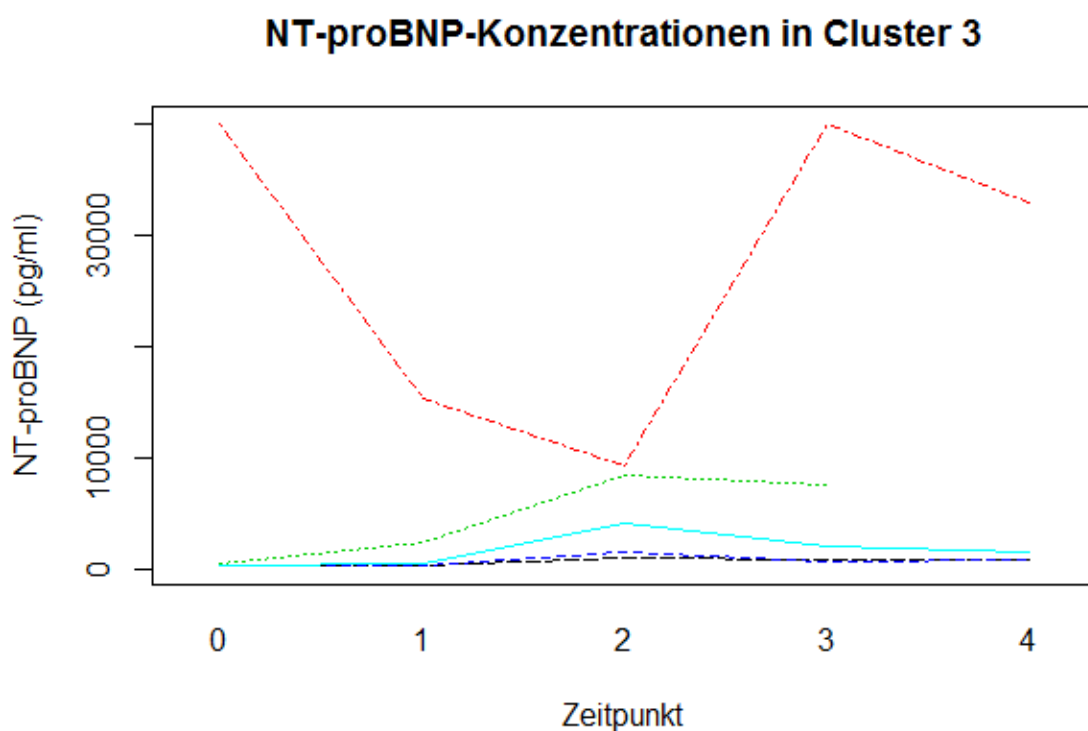


Abbildung 25: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 3

Abbildung 25 stellt den Verlauf der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 3 der single ventricle Patienten dar. Bei der ersten Betrachtung fällt bereits auf, dass ein Wert bereits präoperativ deutlich höher lag als die anderen. Einmal sank NT-proBNP postoperativ stark ab. In vier Patienten stiegen die Werte leicht an. Einen stärkeren Anstieg verzeichneten die vier Probanden zu Zeitpunkt 2, während die Konzentration eines Probanden weiter abfiel und seinen Tiefstwert erreichte. Zum

Zeitpunkt 3 stieg in einem Fall die Konzentration erneut stark an. Unterdessen sank sie in vier Fällen wieder ab. In einem Fall stieg NT-proBNP zwei Tage postoperativ leicht an. Dreimal sank die Konzentration ab.

Ihren Höchstwert erreichten vier von fünf Probanden einen Tag nach dem Eingriff. In einem Fall war der Wert präoperativ maximal.

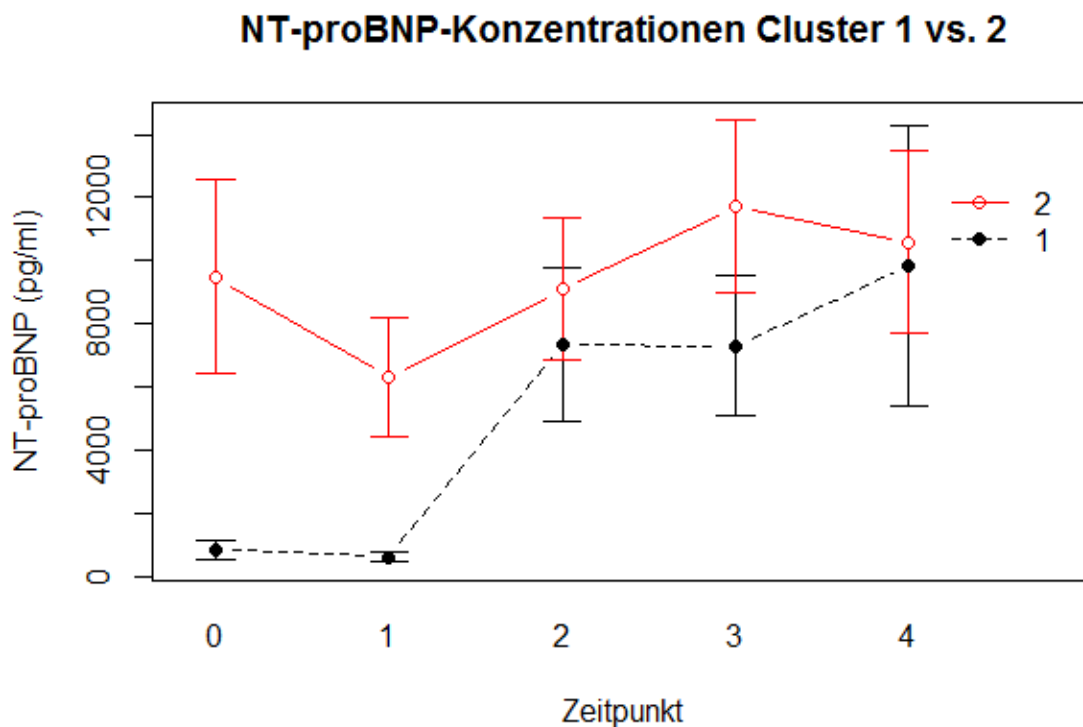


Abbildung 26: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2

Der grafische Verlauf der Cluster-Mittelwerte (Abb. 26) legt dar, dass Cluster 2 (Linksherzbelastung) präoperativ deutlich höhere Konzentrationen aufwies als Cluster 1 (Rechtsherzbelastung). In beiden Clustern sank die NT-proBNP-Konzentration postoperativ ab. Dies geschah in Cluster 2 deutlicher als in Cluster 1. Einen Tag nach der Operation stieg NT-proBNP in Cluster 1 stark an und näherte sich im Mittelwert Cluster 2 an, welches ebenfalls anstieg. Nach zwei Tagen (Zeitpunkt 3) trennten sich die Verläufe wieder, indem sich die Werte in Cluster 2 weiter erhöhten und in Cluster 1 leicht abfielen. Zum Zeitpunkt 4 erhöhte sich die NT-proBNP-Konzentration in Cluster 1. Durch ein Sinken der Cluster 2-Konzentration fand eine Annäherung der Graphen statt.

3.4.2 Untersuchung nach Alter

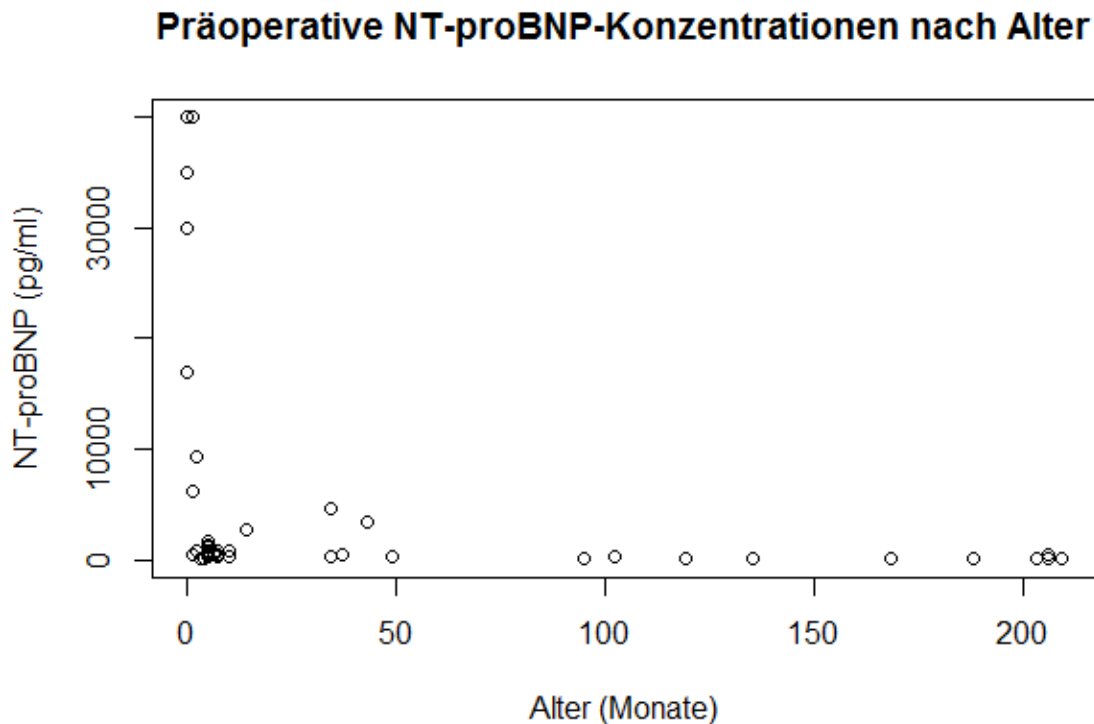


Abbildung 27: Präoperative NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter

Die Abbildungen 27 bis 29 veranschaulichen den Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der präoperativen NT-proBNP-Konzentration. Es wurde lediglich die präoperative Konzentration betrachtet, da mögliche Standard-Werte für Kinder mit Herzfehlern noch nicht erforscht sind. Ohne Clusterung (Abb. 27) lagen bei Probanden zwischen 0 und 12 Monaten NT-proBNP-konzentrationen zwischen 108 und >35000 pg/ml. Mit fortschreitendem Alter zwischen 12 und 209 Monaten lagen die Konzentrationen zwischen 34.47 und 4550 pg/ml. Die Pearson's product-moment Correlation wies keine signifikante Korrelation auf ($r(44)=-0.29, p=0.05$).

In Cluster 1 (Abb. 28) wiesen Patienten unter 50 Monate meist höhere NT-proBNP-Spiegel auf, als Patienten über 50 Monate ($r(15)=-0.29, p=0.25$). Cluster 2 (Abb. 29) zeigte bei sehr jungen Studienteilnehmern eine breite Verteilung der Konzentrationen auf. Ältere Patienten zeigten niedrigere Konzentrationen. Hierbei lag keine signifikante Korrelation in Cluster 2 vor ($r(22)=-0.30, p=0.15$). Auch Cluster 3 zeigte keine Korrelation zwischen dem Alter der Kinder und der NT-proBNP Konzentration ($r(3)=-0.49, p=0.41$).

PräOP NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter in Cluster 1

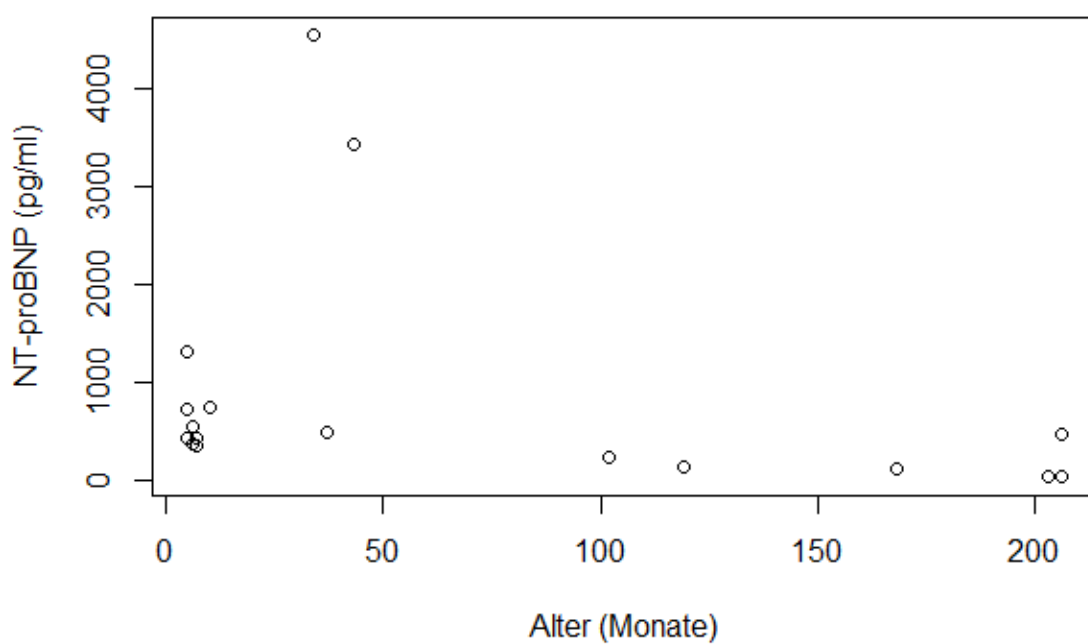


Abbildung 28: PräOP NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter in Cluster 1

PräOP NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter in Cluster 2

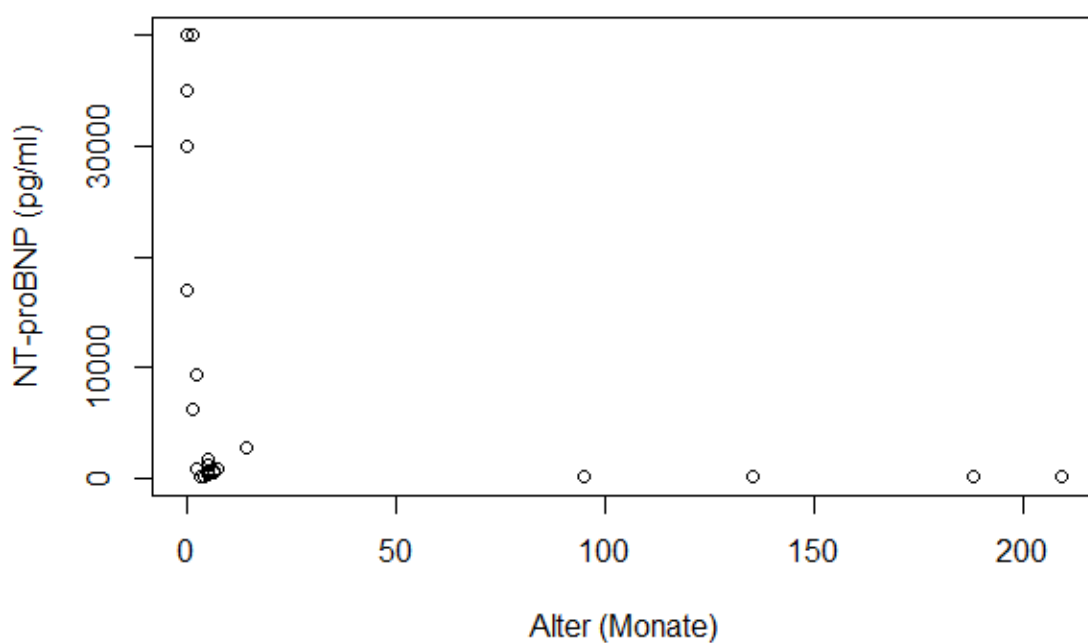


Abbildung 29: PräOP NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter in Cluster 2

3.5 Midregional-pro Adrenomedullin

Tabelle 13: MR-proADM Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in nmol/l)

	präOP	postOP	postOP Tag 1	postOP Tag 2	postOP Tag 3
n	46	48	45	38	26
Mittelwert	1.2820	3.0980	4.5350	2.8780	3.5860
SD	± 3.0131	± 4.8935	± 5.9689	± 3.5964	± 5.8323
Median	0.5893	1.3090	1.4120	1.2900	1.0700
Minimum	0.3091	0.5436	0.5075	0.3304	0.3990
Maximum	20.5500	19.9800	24.9600	15.7000	25.1800

Zur präoperativen MR-proADM-Bestimmung wurden 46 Proben verwendet (Tab. 13). Der Durchschnittswert dieser Proben lag bei 1.282 ± 3.0131 nmol/l. Die Bestimmung des Median ergab 0.5893 nmol/l. Als geringster Wert präoperativ wurden 0.3091 nmol/l gemessen. Der Maximum-Wert ergab 20.55 nmol/l.

Direkt nach der Operation wurde von 48 Probanden eine Blutprobe gewonnen. Im Mittel lagen die analysierten Werte bei 3.098 ± 4.8935 nmol/l. Die Analyse ergab einen Median von 1.309 nmol/l MR-proADM. Der Minimalwert war 0.5436 nmol/l. Als Maximum wurden 19.98 nmol/l gemessen.

Einen Tag postoperativ wurden 45 Proben gewonnen. Durchschnittlich 4.535 ± 5.9689 nmol/l MR-proADM waren in einer Probe enthalten. Der Median ergab 1.412 nmol/l. Die geringste Konzentration einen Tag nach der Operation betrug 0.5075 nmol/l. Der Maximalwert lag bei 24.96 nmol/l.

Von 38 Patienten wurde eine Probe am zweiten Tag postoperativ gewonnen. Der Mittelwert ergab 2.878 ± 3.5964 nmol/l. Der Median-Wert der Proben lag bei 1.29 nmol/l. Minimal waren 0.3304 nmol/l und maximal 15.7 nmol/l MR-proADM enthalten.

Am letzten Tag des Studienprotokolls wurden 26 Patienten zur MR-proADM Messung eingeschlossen. Hierunter lag der Mittelwert bei 3.586 ± 5.8323 nmol/l. Der Median war 1.07 nmol/l. Der niedrigste analysierte Wert ergab 0.399 nmol/l und der höchste 25.18 nmol/l.

Im Verlauf des Studienprotokolls nahm die Anzahl der Probanden ab. 26 Patienten durchliefen den gesamten Umfang der Studie von fünf Blutentnahmen. Der Mittelwert stieg postoperativ an. Einen Tag nach dem Eingriff erreichte er den Höchstwert von 4.535 nmol/l. Daraufhin sank die Konzentration am Folgetag ab, um bei den nächsten Entnahmen wieder anzusteigen.

Tabelle 14: Korrelation der MR-proADM-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up

	n	ITS-VWD	Follow-up
präOP	46	0.2307	< 0.0001
postOP	48	0.0024	0.2541
postOP Tag 1	45	0.2720	0.3798
postOP Tag 2	38	0.1089	0.8288
postOP Tag 3	26	0.1189	0.1815

Tabelle 14 stellt die Korrelation zwischen der MR-proADM-Konzentration und der Intensivstation-Verweildauer dar. Insbesondere zeigte sich eine Korrelation zwischen der postoperativen Messung und der Dauer des Intensivstation Aufenthalts ($r(46)=0.43, p=0.0024$). Eine Detaildarstellung der Konzentrationen nach Intensivstation Verweildauer zeigt Abbildung 30. Die anderen Vergleiche wiesen keine signifikanten Zusammenhänge auf. Tabelle 14 zeigt zudem die Korrelationen zwischen der MR-proADM-Konzentration und einem 6-monatigen Follow-up nach Versterben der Patienten. Auffällig war, dass der präoperative MR-proADM-Wert signifikant mit dem Follow-up korrelierte ($r(44)=0.56, p<0.0001$). Abbildung 31 stellt die Konzentrationsunterschiede in Bezug auf das Follow-up in Form eines Boxplots dar. Die anderen Messungen zeigten keine signifikante Korrelation.

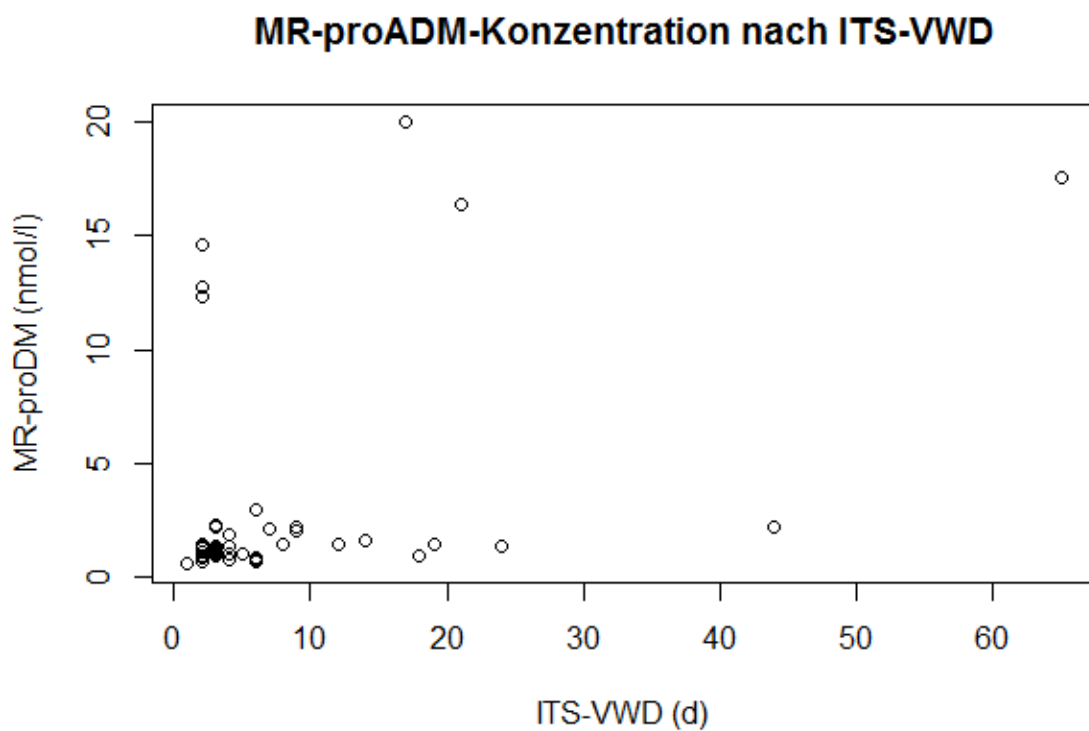


Abbildung 30: Detaildarstellung der MR-proADM-Konzentration postoperativ aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD)

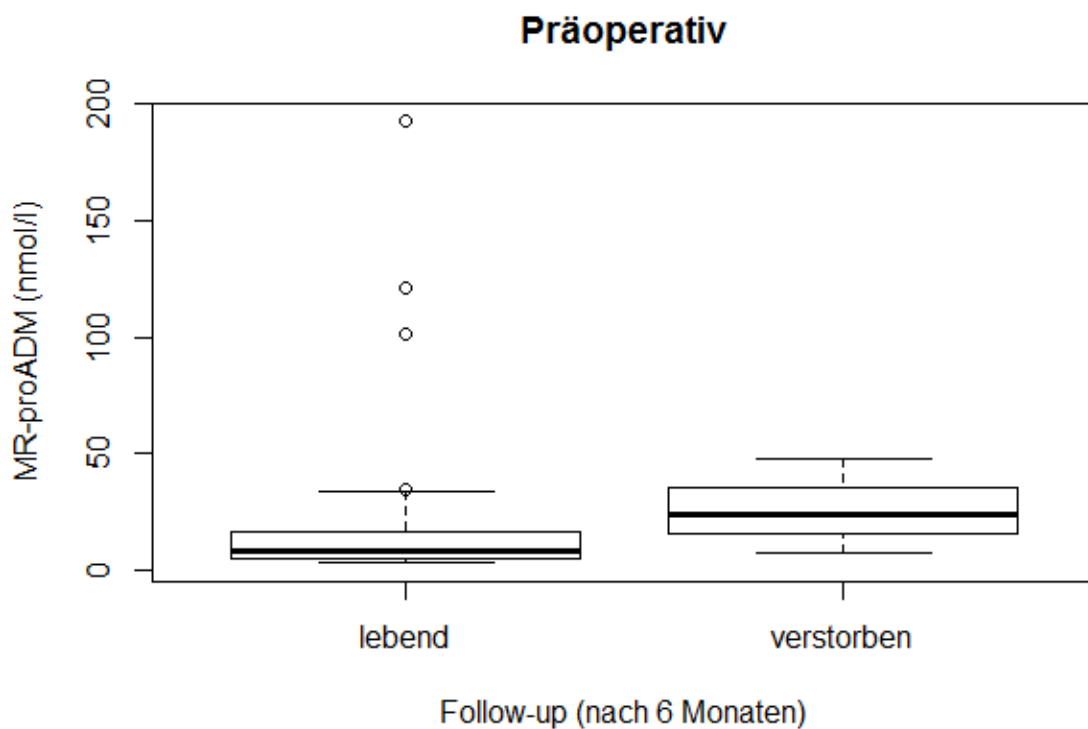


Abbildung 31: Boxplot der präOP MR-proADM-Konzentration nach Follow-up

3.5.1 Untersuchung nach Clustern

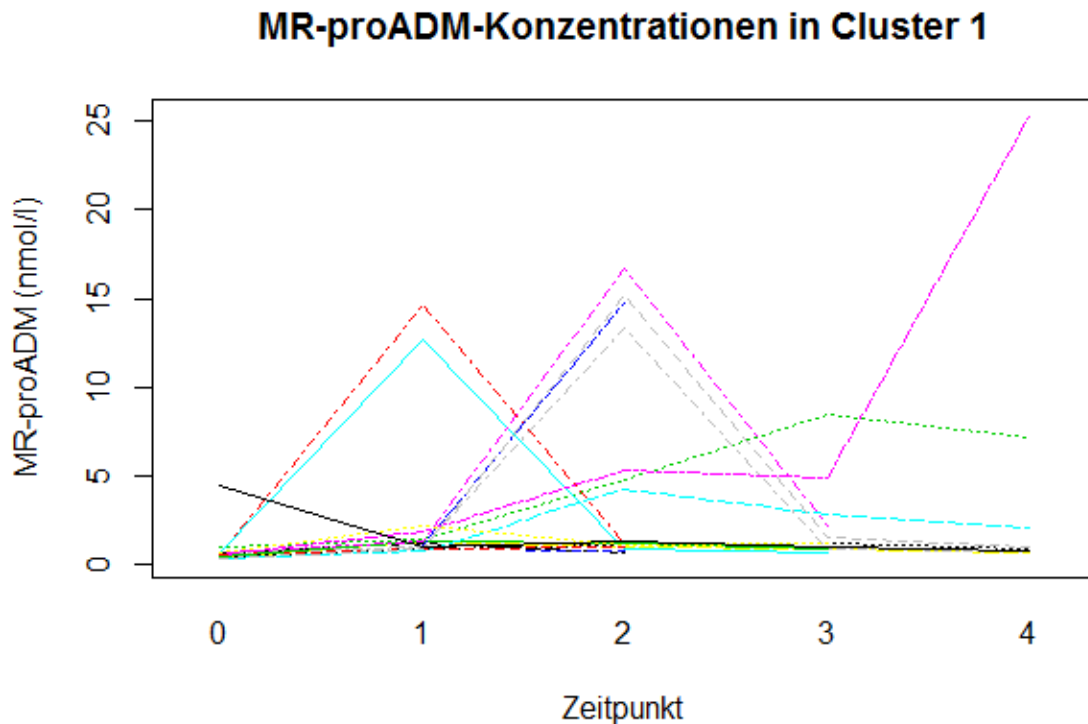


Abbildung 32: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen in Cluster 1

Zur Bestimmung der MR-proADM-Konzentration beinhaltet Cluster 1 siebzehn Patienten mit Rechtsherzbelastung (Abb. 32). Beim Blick auf die Grafik fällt auf, dass sich bei einigen Patienten die Werte sehr stark veränderten, bei anderen hingegen kaum Veränderungen der MR-proADM-Konzentration darstellbar waren. Ein Kind hatte präoperativ über 4 nmol/l MR-proADM im Blut und wies somit einen deutlich höheren Ausgangswert auf als die anderen 16 Probanden in diesem Cluster. Zum Zeitpunkt 1 hin stieg MR-proADM bei 16 Patienten an und fiel bei einem Kind ab. Bei elf Probanden gab es einen Anstieg der MR-proADM-Konzentration zum Zeitpunkt 2. Sechs Patienten verzeichneten einen Abfall der Konzentration in diesem Zeitbereich. Im weiteren Verlauf zwei Tage nach der Operation sank die Probandenzahl auf 12. In neun von zwölf Fällen fielen die MR-proADM-Werte ab. Bei drei Patienten war ein Anstieg zu verzeichnen. Deutlich in der Grafik zu erkennen ist, dass bei einem Kind drei Tage postoperativ MR-proADM stark anstieg, wohingegen bei den sieben verbliebenen Proben zum Zeitpunkt 4 die Konzentrationen sanken.

In einem Fall war präoperativ der höchste Wert im zeitlichen Verlauf messbar. Bei sechs Patienten wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ein Maximum erreicht. Sieben Kinder hatten ihre Höchstwerte einen Tag postoperativ. Zwei Probanden verzeichneten ihren Maximalwert zum Zeitpunkt 3 und ein Patient am dritten Tag nach der Operation.

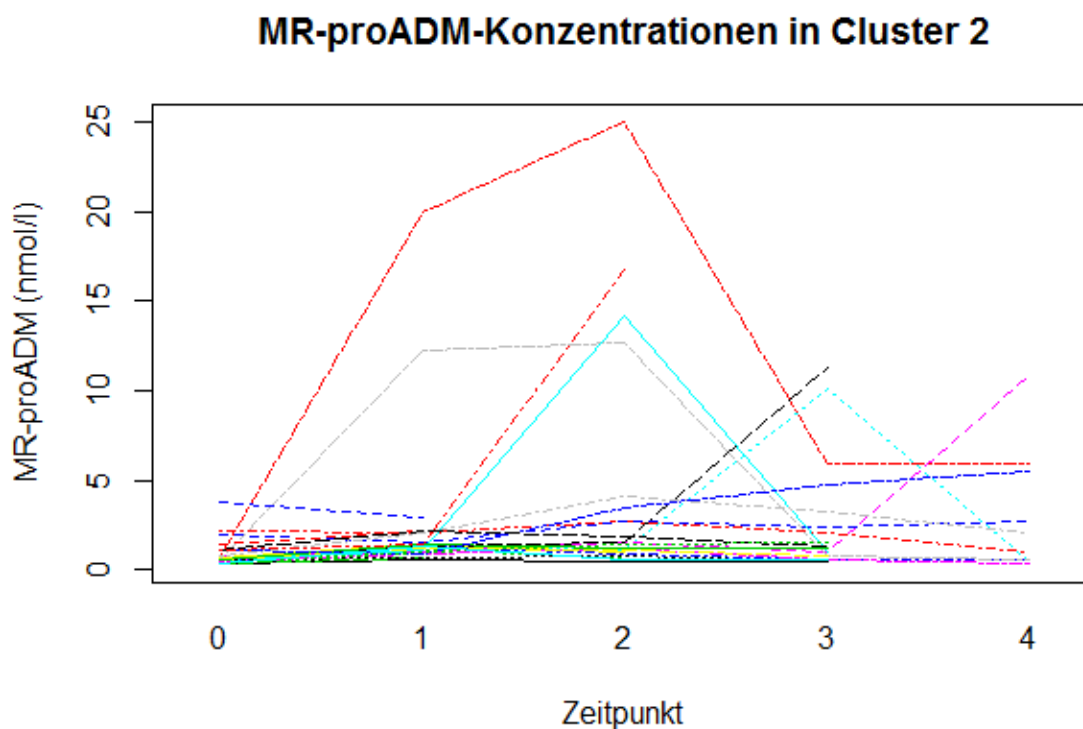


Abbildung 33: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen in Cluster 2

Cluster 2 beinhaltete 25 Probanden mit Linksherzbelastung. Jeder der Probanden ist in der Grafik (Abb. 33) mit einem Linienvverlauf dargestellt. Während bei 21 Patienten die Konzentration zum Zeitpunkt 1 anstieg, fiel sie bei vier Probanden ab. Dreizehnmal stiegen die Werte im weiteren Verlauf einen Tag postoperativ an. Neun Kinder verzeichneten einen Abfall der MR-proADM-Werte zu diesem Zeitpunkt. Zwei Tage nach dem Eingriff stieg MR-proADM bei vier Patienten an, bei fünfzehn fiel es ab. Von zehn verbliebenen Messungen zum Zeitpunkt 4 stieg bei vier Probanden die Konzentration an. In sechs Fällen sanken die MR-proADM-Konzentrationen ab.

Einmal wurde der Höchstwert in Verlauf präoperativ erreicht. In zehn von 23 Fällen war dies zum Zeitpunkt 1 der Fall. Acht Patienten hatten einen Maximalwert einen Tag nach der Operation. Jeweils drei Probanden verzeichneten ihre höchste MR-proADM-Konzentration zwei und drei Tage nach dem Eingriff.

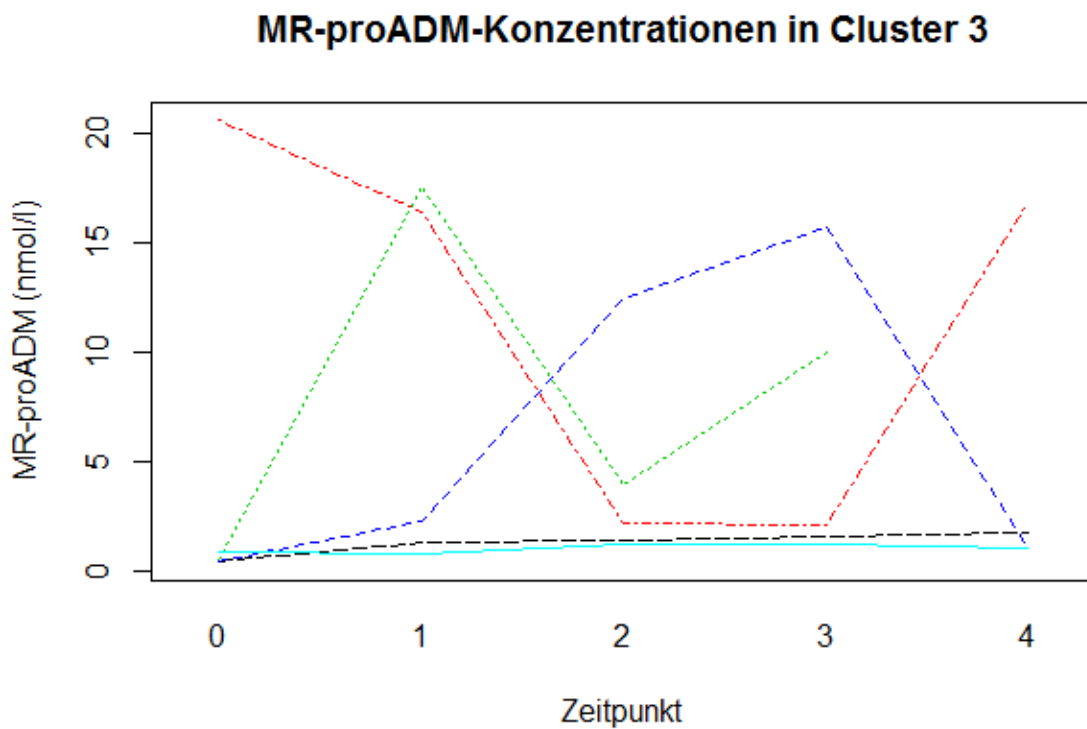


Abbildung 34: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen in Cluster 3

Abbildung 34 zeigt den perioperativen Verlauf des Biomarkers MR-proADM in Cluster 3 bei Patienten mit single ventricle. Präoperativ fiel ein Wert auf, der deutlich höher als der Rest lag. Zum Zeitpunkt 1 stieg MR-proADM dreimal an und fiel zweimal ab. Einen Tag nach der Operation sank der Spiegel in zwei Fällen und stieg in dreien an. Am zweiten Tag postoperativ wurden vier steigende Werte gemessen. Demgegenüber stand ein sinkender Wert. Im weiteren Verlauf zum Zeitpunkt 4 sank MR-proADM zweimal ab und stieg ebenfalls in zwei Patienten an. An jedem Entnahmezeitpunkt wurde einmal im Verlauf von einem Patienten ein Höchstwert erreicht.

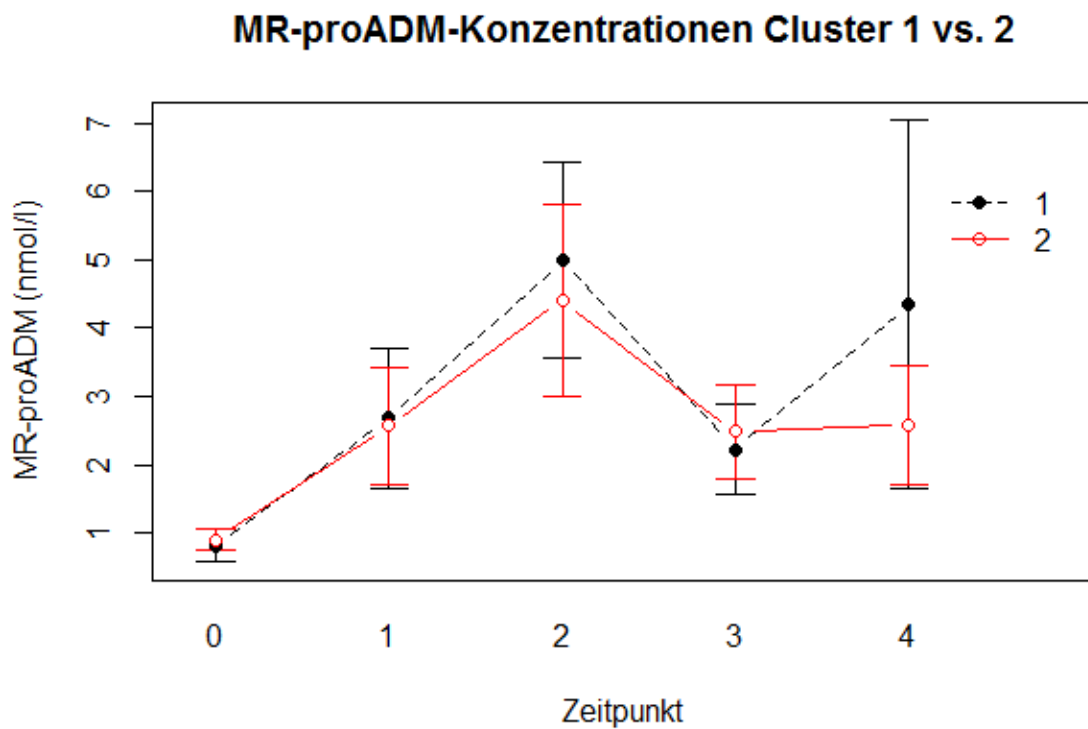


Abbildung 35: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2

In Abbildung 35 werden die Mittelwerte mit Standardabweichungen der Cluster 1 (Rechtsherzbelastung) und 2 (Linksherzbelastung) über den Gesamtverlauf hin in einer Grafik dargestellt. Dabei war, von sehr ähnlichen Messwerten präoperativ ausgehend, ein sehr homogener Anstieg bis zum Zeitpunkt zwei zu erkennen. Auch zwei Tage nach der Intervention sanken die MR-proADM-Konzentrationen in ähnlicher Weise ab. Zeitpunkt vier wies die größte gemessene Differenz zwischen den beiden Clustern auf. Während in Cluster 1 die Konzentration erneut anstieg, fiel sie in Cluster 2 leicht ab. Jedoch war die Standardabweichung in Cluster 1 drei Tage postoperativ auch am größten.

3.6 Midregional-pro atrial natriuretic peptide

Tabelle 15: MR-proANP Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pmol/l)

	präOP	postOP	postOP Tag 1	postOP Tag 2	postOP Tag 3
n	47	48	45	38	26
Mittelwert	438.90	357.40	276.20	405.90	527.10
SD	± 787.74	± 459.87	± 314.35	± 472.99	± 701.37
Median	123.90	186.40	149.20	260.40	279.60
Minimum	30.86	48.86	46.80	71.14	56.05
Maximum	3374.00	2115.00	1834.00	2359.00	3312.00

Am Tag vor dem chirurgischen Eingriff erfolgte eine Blutentnahme bei 47 Probanden. Im Durchschnitt lag die MR-proANP-Konzentration der Proben bei 438.9 ± 787.74 pmol/l (Tab. 15). Der Median belief sich auf 123.9 pmol/l. Die geringste Konzentration wurde mit 30.86 pmol/l gemessen. Der Höchstwert lag bei 3374 pmol/l.

Die direkt postoperative Kohorte umfasste 48 Patienten. Unter ihnen ergab sich im Mittel der Wert von 357.4 ± 459.87 pmol/l. Als Median wurden 186.4 pmol/l bestimmt. Das Minimum betrug 48.86 pmol/l. Eine Konzentration von 2115 pmol/l war die höchste unmittelbar postoperativ.

Unter den 45 eingeschlossenen Patienten am ersten Tag nach dem Eingriff errechnete sich ein Mittelwert von 276.2 ± 314.35 pmol/l. Der Median ergab 149.2 pmol/l. Minimal 46.8 pmol/l befanden sich in einer Blutprobe. Als Maximalwert wurden 1834 pmol/l gemessen.

Zwei Tage nach der operativen Intervention standen 38 Patientenproben zur Analyse zur Verfügung. Durchschnittlich waren 405.9 ± 472.99 pmol/l MR-proANP in einer Probe enthalten. Der errechnete Median betrug 260.4 pmol/l. Der niedrigste Wert lag bei 71.14 pmol/l und der höchste erreichte 2359 pmol/l.

Zur Analyse am dritten Tag postoperativ konnte auf 26 Proben zurückgegriffen werden. Hierunter lag der Wert im Mittel bei 527.1 ± 701.37 pmol/l. Der Median ergab 279.6 pmol/l. Das Minimum betrug 56.05 pmol/l und das Maximum 3312 pmol/l.

Über den Verlauf der Entnahmetage war eine Reduktion der gewonnenen Proben zu erkennen. 26 Probanden durchliefen die Studie bis zum dritten postoperativen Tag. Der Mittelwert sinkt nach der Operation und am darauffolgenden Tag ab um

dann erneut anzusteigen und sein Maximum am dritten postoperativen Tag zu erreichen.

Tabelle 16: Korrelation der MR-proANP-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up

	n	ITS-VWD	Follow-up
präOP	47	0.1117	< 0.0001
postOP	48	0.1409	0.0046
postOP Tag 1	45	0.0578	0.0012
postOP Tag 2	38	0.0552	0.0022
postOP Tag 3	26	0.0008	0.0487

In Tabelle 16 wird die Korrelation zwischen der MR-proANP-Konzentration und der Intensivstation-Verweildauer gezeigt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich hierbei an Tag 3 ($r(24)=0.62, p=0.0008$). Eine Detaildarstellung der Konzentrationen nach Verweildauer ist in Abbildung 36 zu sehen. Die vorangegangenen Messungen des MR-proANP waren nicht signifikant.

Die MR-proANP-Konzentrationen aller Messzeitpunkte zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Follow-up nach 6 Monaten (Tab. 16). Hierbei stellte sich die Korrelation zwischen dem präoperativen Wert und dem Follow-up am signifikantesten dar ($r(45)=0.59, p<0.0001$). Kinder mit sehr hohen Konzentrationen zeigten hierbei eine höhere Wahrscheinlichkeit, sechs Monate postoperativ zu versterben. Dies ist in Abbildung 37 im Detail in einer Darstellung von Boxplots zu sehen.

MR-proANP-Konzentration 3. Tag nach ITS-VWD

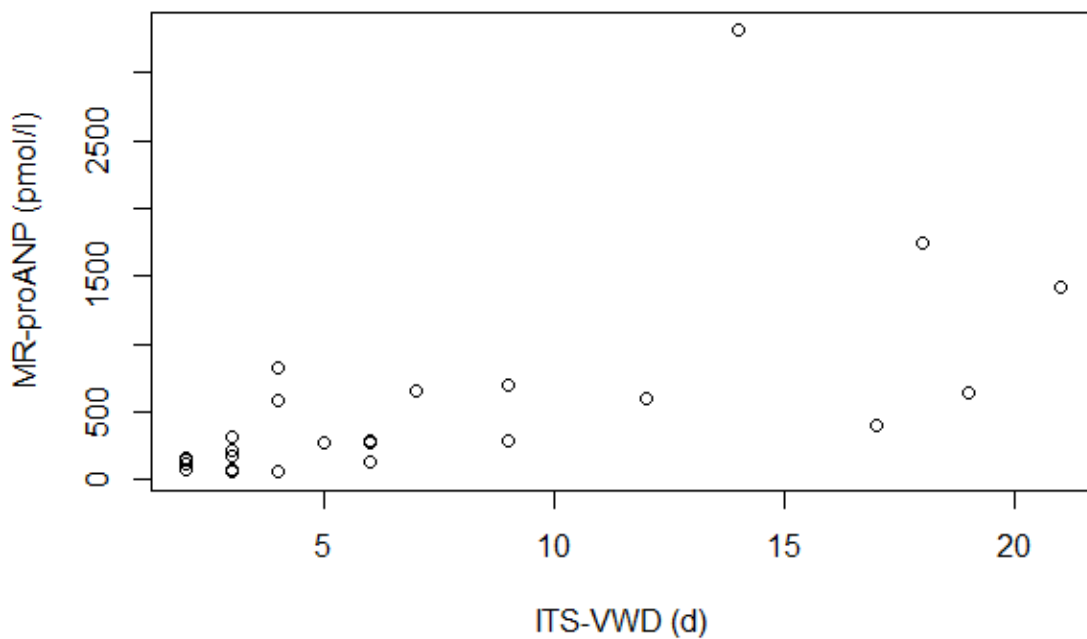


Abbildung 36: Detaildarstellung der MR-proANP-Konzentration 3 Tage nach der OP aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD)

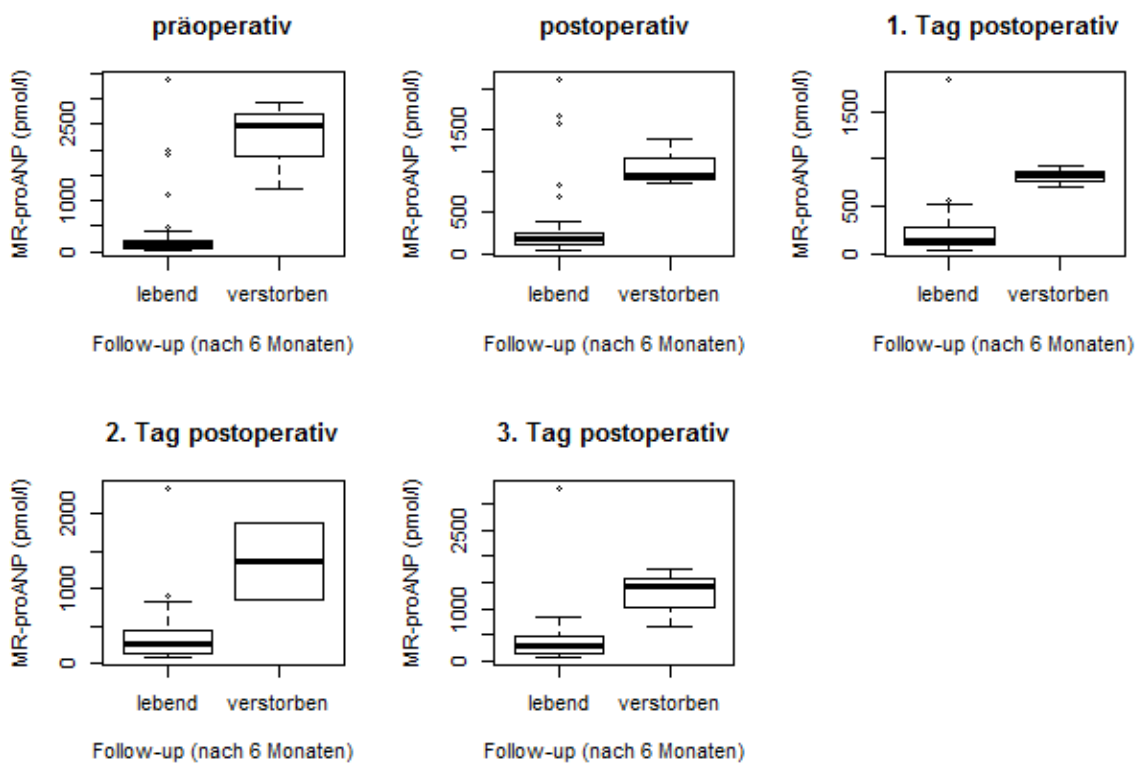


Abbildung 37: Boxplots der MR-proANP-Konzentrationen nach Follow-up

3.6.1 Untersuchung nach Clustern

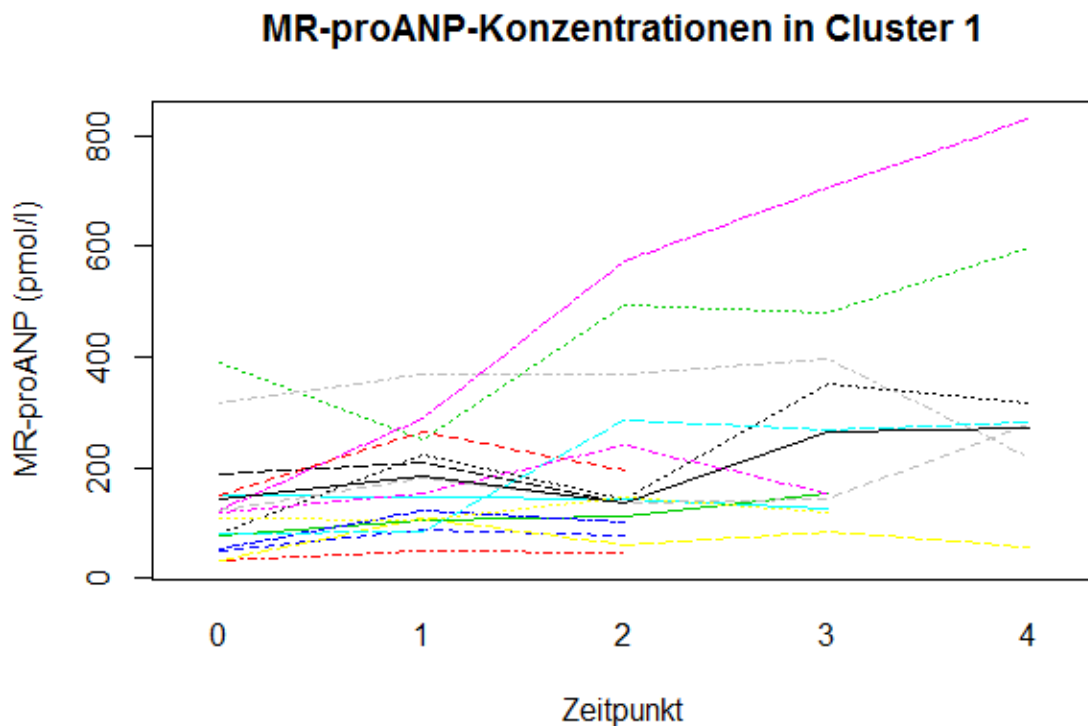


Abbildung 38: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen in Cluster 1

In Abbildung 38 ist der MR-proANP-Konzentrationsverlauf von 17 Patienten mit Rechtsherzbelastung aus Cluster 1 dargestellt. Zum Zeitpunkt 0 (präoperativ) lagen in zwei Fällen Werte von über 200 pmol/l vor. Im Vergleich zu der Blutentnahme vor der Operation wiesen 14 Probanden eine Steigerung der MR-proANP-Konzentration auf. Bei drei Kindern nahmen die Werte ab. Einen Tag postoperativ (Zeitpunkt 2) verzeichneten sechs Probanden eine Zunahme und elf eine Abnahme der zuvor gemessenen Konzentrationen. Eine Steigerung zum Zeitpunkt 3 hin trat bei sieben Studienteilnehmern auf. Bei fünf Teilnehmern war ein Absinken zu erkennen. Bei 5 von 8 verbliebenen Patienten war ein Anstieg drei Tage nach dem Eingriff messbar. Dreimal sank die MR-proANP-Konzentration ab.

In einem Fall wurde die höchste gemessene MR-proANP-Konzentration zum Zeitpunkt 0 ermittelt. Sechsmal war zur Aufnahme auf die Intensivstation der Höchststand erfasst worden. Zum Zeitpunkt 2 lagen in 6 Fällen Maximalwerte vor. Zwei Kinder wiesen einen Höchstwert zwei Tage postoperativ auf. Drei Tage nach dem Eingriff wurde bei fünf Heranwachsenden das Maximum gemessen.

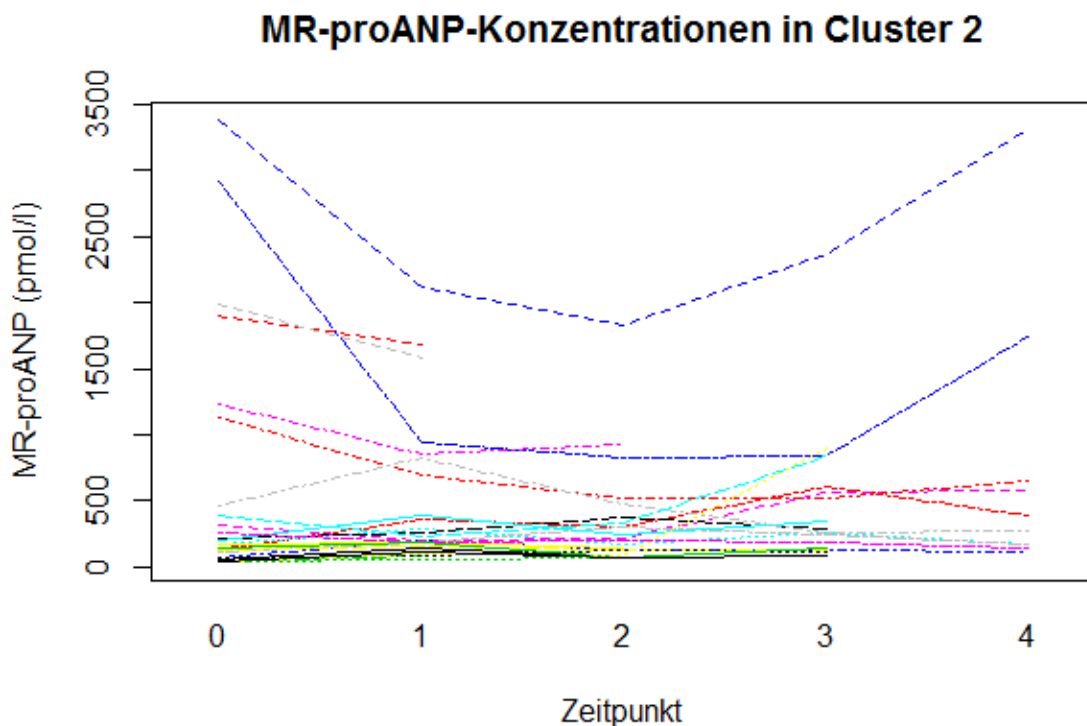


Abbildung 39: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen in Cluster 2

Abbildung 39 zeigt die MR-proANP-Konzentration der 25 Probanden mit Linksherzbelastung aus Cluster 2. Sechzehnmal stieg die Konzentration zum postoperativen Zeitpunkt hin an, während in neun Fällen ein Abfallen stattfand. Zum Zeitpunkt 2 hin war ein Anstieg bei acht Patienten und ein Abfall bei vierzehn Kindern zu verzeichnen. Zwei Tage nach der Operation (Zeitpunkt 3) standen 11 Probanden mit einem Steigen der MR-proANP-Konzentrationen acht Probanden mit fallenden Werten gegenüber. Am letzten Tag der Messungen stiegen die Konzentrationen fünfmal an und fielen ebenfalls in fünf Fällen ab.

Sieben Patienten wiesen präoperativ den Höchstwert im Messverlauf auf. In zehn Fällen war die höchste Konzentration bei der Aufnahme auf die Intensivstation messbar. Viermal wurde das persönliche Maximum einen Tag nach dem Eingriff erreicht. Drei Kinder zeigten ihren Höchststand zwei Tage postoperativ. Drei Tage nach der Operation wurde bei einem Probanden ein Maximalwert gemessen.

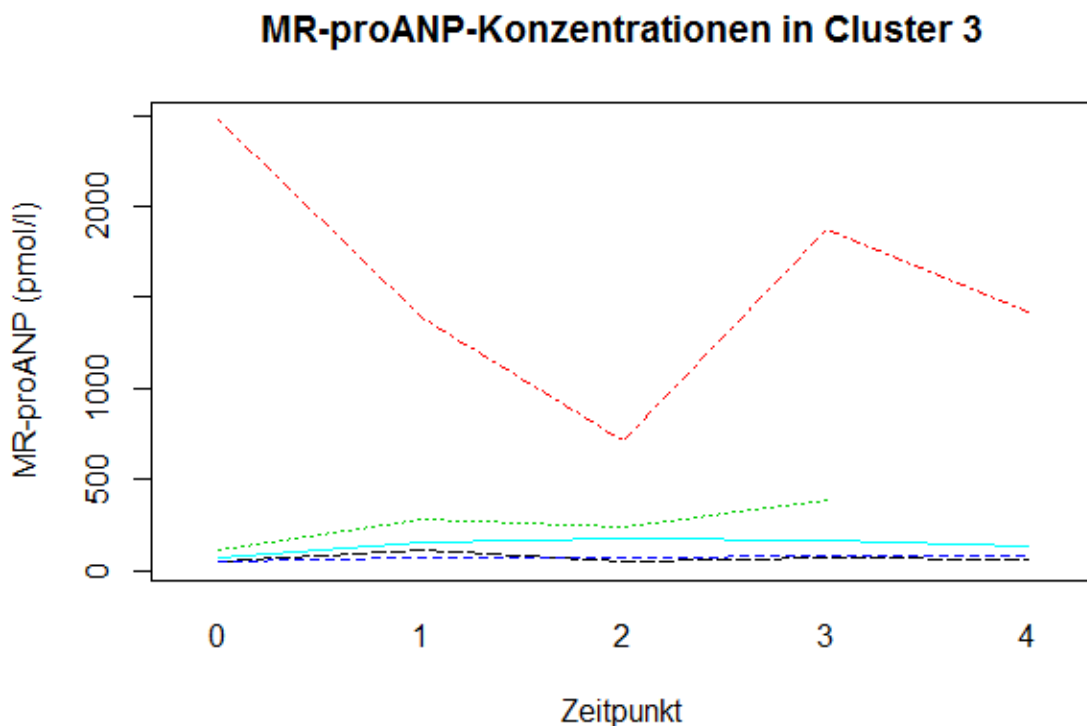


Abbildung 40: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen in Cluster 3

Die fünf MR-proANP-Verläufe der single ventricle Patienten in Cluster 3 sind in Abbildung 40 zu sehen. Ein Wert lag bereits präoperativ deutlich über den anderen Messungen in diesem Cluster. Nach der Operation stieg MR-proANP in vier Probanden an. Einmal sank es ab. Einen Tag nach dem Eingriff wiesen vier Patienten fallende Konzentrationen auf, während einmal der Wert anstieg. Zum Zeitpunkt 3 stiegen vier Spiegel an und einer fiel ab. Die vier verbliebenen Probanden, nach drei Tagen, wiesen alle fallende MR-proANP-Konzentrationen auf.

Jeweils einmal wurde der Höchstwert im Verlauf präoperativ, zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation und einen Tag postoperativ erreicht. Zwei Tage nach dem Eingriff lag in zwei Fällen ein Maximalwert vor.

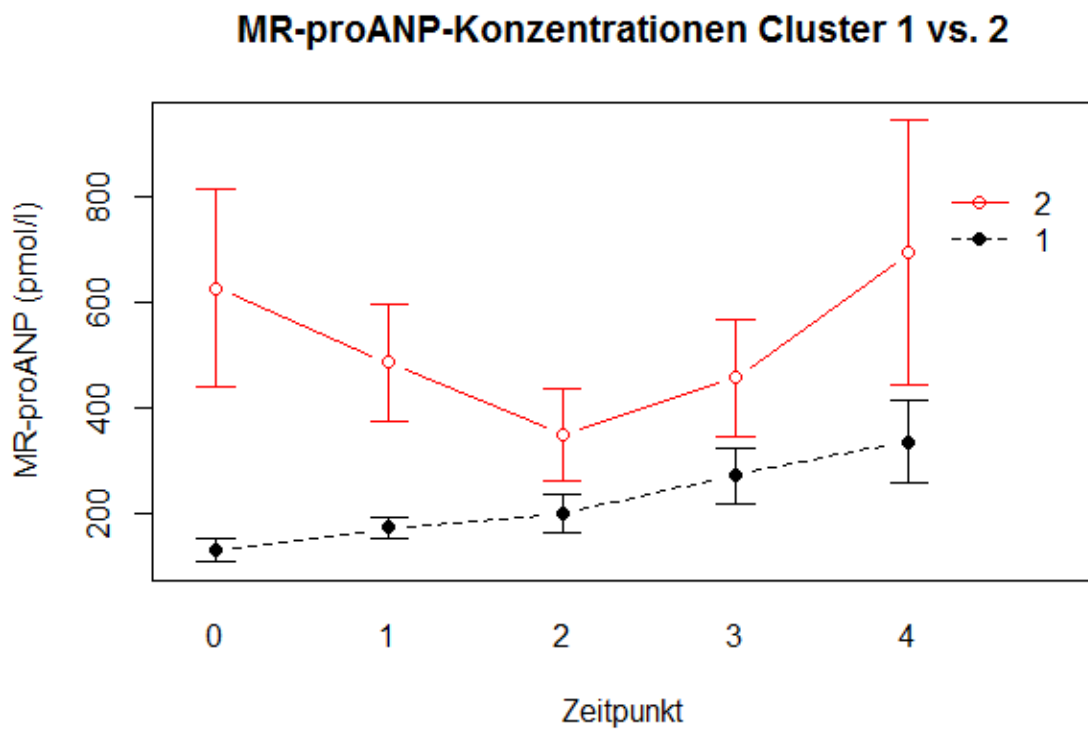


Abbildung 41: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2

Die MR-proANP-Konzentration im Clustervergleich ist in Abbildung 41 gezeigt. Cluster 1 beinhaltet die Patienten mit Rechtsherzbelastung, Cluster 2 solche mit Linksherzbelastung. Auffällig war ein stetig leichtes Ansteigen der Konzentration über die Zeit in Cluster 1. Demgegenüber stand ein talartiger Verlauf des Cluster 2. Von einem Mittelwert über 600 pmol/l ausgehend fiel die MR-proANP Konzentration bis einen Tag postoperativ ab, um im Verlauf der folgenden zwei Tage stetig weiter anzusteigen.

3.7 Copeptin

Tabelle 17: Copeptin Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pmol/l)

	präOP	postOP	postOP Tag 1	postOP Tag 2	postOP Tag 3
n	47	48	45	38	27
Mittelwert	19.970	96.870	129.700	100.600	100.500
SD	± 34.033	± 134.442	± 231.497	± 129.928	± 117.252
Median	8.389	49.460	60.580	40.780	54.100
Minimum	2.873	6.747	6.775	4.171	6.103
Maximum	192.500	676.900	1286.000	576.000	427.800

Präoperativ wurden für die Copeptin-Bestimmung 47 Proben gewonnen (Tab. 17). Im Mittel wurde in diesen Proben eine Konzentration von 19.97 ± 34.033 pmol/l gemessen. Der Median lag bei 8.389 pmol/l. Die geringste präoperative Copeptin-Konzentration betrug 2.873 pmol/l, die höchste 192.5 pmol/l.

Unmittelbar postoperativ konnten 48 Proben gemessen werden. Die durchschnittliche Konzentration betrug 96.87 ± 134.442 pmol/l. Im Median waren 49.46 pmol/l Copeptin enthalten. Der geringste postoperativ gemessene Wert war 6.747 pmol/l. Die höchste Konzentration direkt nach dem Eingriff lag bei 676.9 pmol/l.

Am ersten Tag nach der Operation wurden 45 Proben ausgewertet. Hierbei lag der Mittelwert bei 129.7 ± 231.497 pmol/l. Im Median erreichten die Konzentrationen 60.58 pmol/l. Der höchste Wert der gesamten Messreihe tritt am ersten postoperativen Tag mit 1286 pmol/l auf. Als Minimum-Wert wurden 6.775 pmol/l gemessen.

Zwei Tage nach der kardiochirurgischen Intervention wurden 38 Proben von Probanden gewonnen. Der Mittelwert war 100.6 ± 129.928 pmol/l. Im Median lagen die Werte bei 40.78 pmol/l. Als Geringster Wert wurden am zweiten postoperativem Tag 4.171 pmol/l bestimmt. Der Maximalwert lag bei 576 pmol/l.

An Tag drei postoperativ wurden 27 Blutentnahmen durchgeführt. Im Mittel lagen die Werte bei 100.5 ± 117.252 pmol/l. Der Median betrug 54.1 pmol/l. Als Minimal-Wert wurde 6.103 pmol/l gemessen. Der höchste Wert in der Messung am dritten postoperativen Tag betrug 427.8 pmol/l.

Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass die Probenanzahl im Verlauf ab der unmittelbar postoperativen Probe abnahm. Der Mittelwert stieg postoperativ auf den Wert von 96.87 pmol/l an und erreichte einen Tag nach dem Eingriff seinen

Höchstwert mit 129.7 pmol/l. An den folgenden Tagen war ein Absinken der Konzentration zu verzeichnen, die jedoch noch nicht den Ausgangswert erreichte.

Tabelle 18: Korrelation der Copeptin-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up

	n	ITS-VWD	Follow-up
präOP	47	0.8291	0.7530
postOP	48	0.2676	0.3945
postOP Tag 1	45	0.7887	0.5427
postOP Tag 2	38	0.0649	0.4164
postOP Tag 3	27	0.7865	0.3783

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die Copeptin-Konzentration und mit der Intensivstation-Verweildauer verglichen. Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Copeptin-Werten und der Intensivstation-Verweildauer.

Eine Korrelation der Copeptin-Konzentration und dem Follow-up nach 6 Monaten zeigte ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 18).

3.7.1 Untersuchung nach Clustern

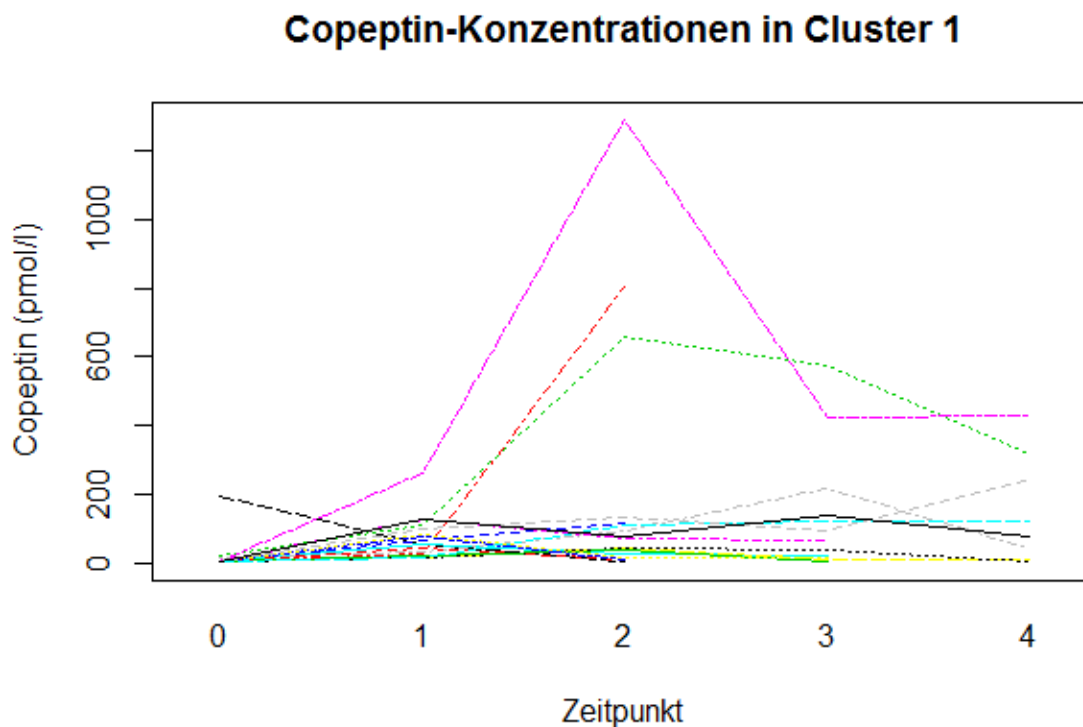


Abbildung 42: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 1

Cluster 1 beinhaltete in Bezug auf Copeptin 17 Probanden mit Rechtsherzbelastung. Innerhalb dieses Clusters konnte man im zeitlichen Verlauf erkennen, dass einen Tag postoperativ drei Patienten eine besonders hohe Copeptin-Konzentration aufwiesen. Die anderen 14 Patienten schienen aufgrund der hohen Skalierung einen ähnlichen Verlauf aufzuweisen (Abb. 42).

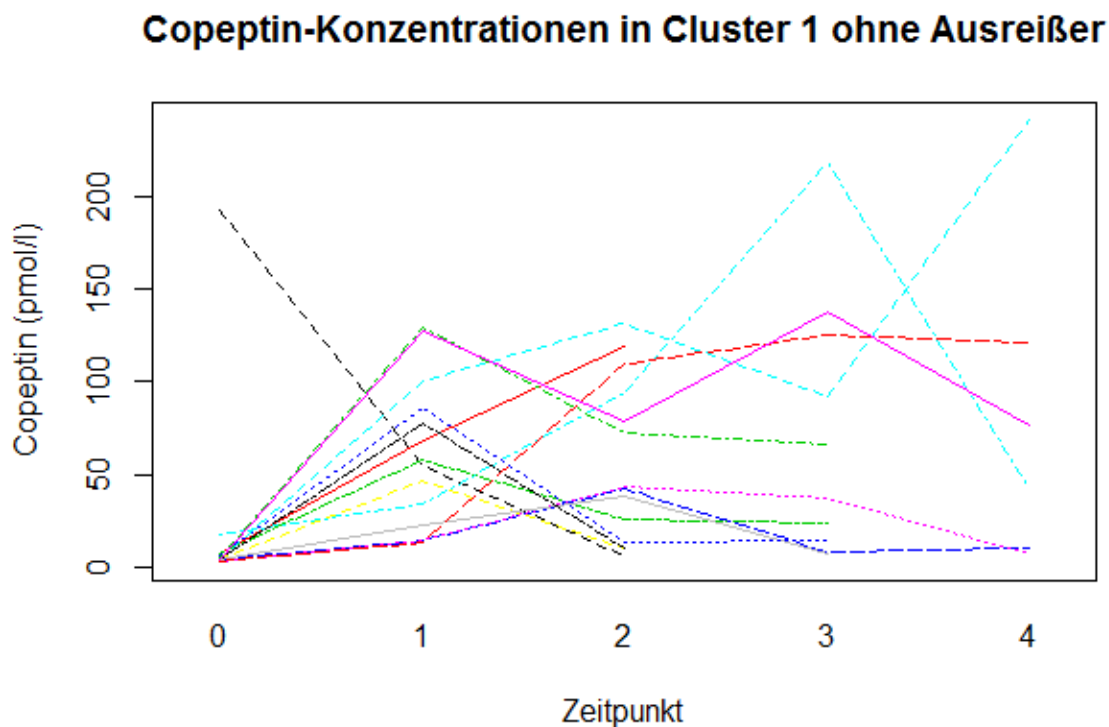


Abbildung 43: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 1 ohne Ausreißer

Bei genauerer Betrachtung ohne die drei Ausreißer ist zu erkennen, dass die Verläufe der Copeptin-Konzentrationen sich doch etwas unterschieden (Abb. 43). Gemeinhin war festzustellen, dass bei 16 von 17 Probanden die Konzentration postoperativ anstieg. Siebenmal fiel die Konzentration einen Tag postoperativ ab, zehnmal stieg sie weiter an. Für Zeitpunkt 3 lagen zwölf verwertbare Daten vor. Von zwölf Patienten sank der Copeptin-Spiegel bei neun Probanden, bei dreien stieg er an. Zum Zeitpunkt 4 konnten acht Konzentrationen gemessen werden. Fünfmal fiel die Konzentration ab, dreimal stieg sie an. Lediglich in einem Fall war präoperativ eine Konzentration über 150 pmol/l gemessen worden, was bei diesem Patienten auch die höchste Konzentration über die Zeit darstellte. Die maximale Konzentration erreichte Copeptin bei fünf Probanden zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (Zeitpunkt 1). Sieben Kinder wiesen ihren

Höchstwert einen Tag nach der Operation (Zeitpunkt 2) auf. Bei drei Patienten erreichte die Copeptin-Konzentration zum Zeitpunkt drei ihren Höhepunkt. In einem Fall wurde drei Tage im Verlauf die Höchstkonzentration ermittelt.

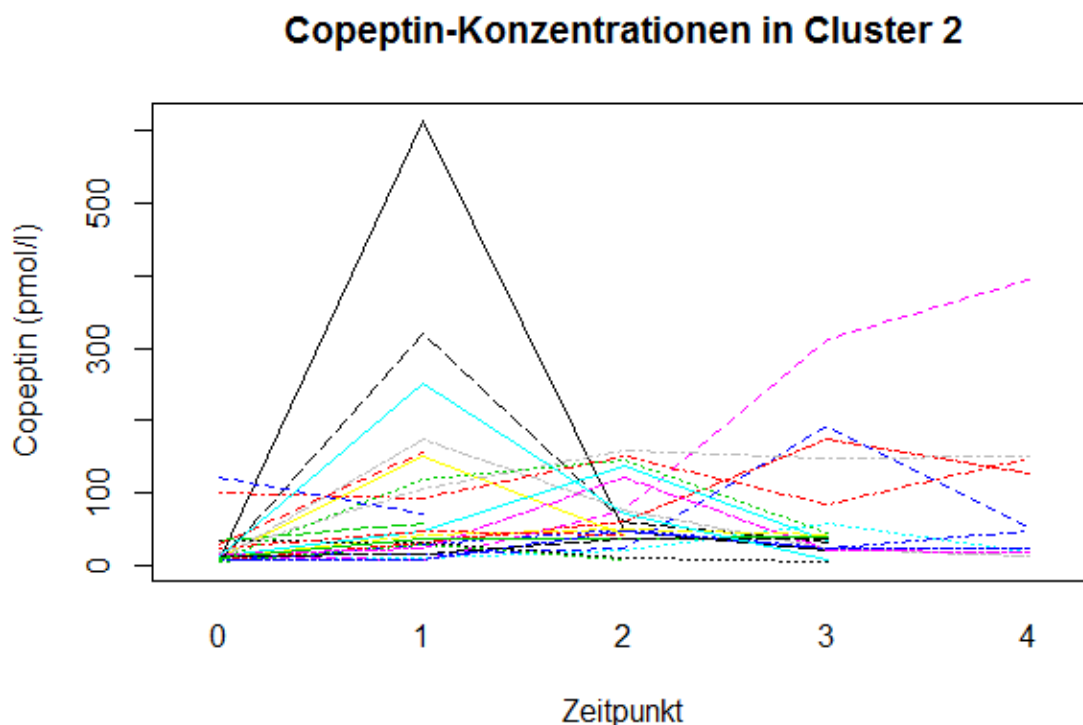


Abbildung 44: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 2

Der Gruppierung „Cluster 2“ in Bezug auf Copeptin wurden 25 Probanden mit Linksherzbelastung zugeteilt (Abb. 44). Zwei Probanden zeigten bereits vor der Operation eine Copeptin-Konzentration über 100 pmol/l. Die anderen 21 Patienten wiesen Werte zwischen 4 und 35 pmol/l auf. Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (Zeitpunkt 1) sank der Copeptin-Spiegel bei vier Patienten ab. Im Gegensatz dazu stiegen bei 21 Patienten die Konzentrationen an. Zum Zeitpunkt 2 (einen Tag postoperativ) bestand das Probandenkollektiv noch aus 22 Personen. In neun Fällen war ein Abfall zu verzeichnen. Dreizehn Patienten verzeichneten einen Copeptin-Anstieg. Neunzehn Patienten lieferten Daten zur Auswertung von Zeitpunkt 3 (zwei Tage postoperativ). Bei dreizehn Probanden war ein Abfall zu erkennen. In sechs Fällen stieg Copeptin nochmals an. Drei Tage nach der Operation (Zeitpunkt 4) lagen zehn Konzentrationen vor. Sechs sinkenden Konzentrationen standen vier steigende gegenüber. Zwei Probanden erreichten präoperativ ihren Höchstwert. Zehn zeigten zum Zeitpunkt 1 die

höchste Copeptin-Konzentration im Verlauf. Bei sechs Kindern wurde zum Zeitpunkt 2 der Maximalwert gemessen. In fünf Fällen wurde zum Zeitpunkt 3 eine Höchstkonzentration erfasst. Zwei Probanden zeigten einen Höchstwert an Tag drei postoperativ (Zeitpunkt 4).

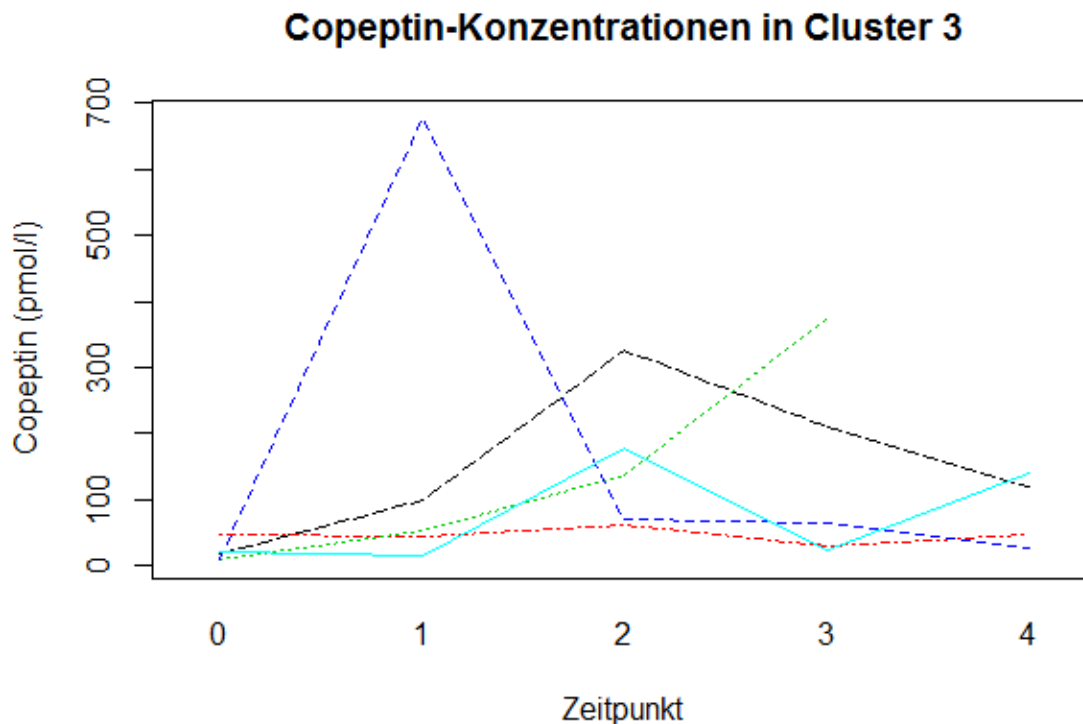


Abbildung 45: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 3

Fünf Patienten mit single ventricle waren Teil des Cluster 3, deren Copeptin-Verlauf perioperativ in Abbildung 45 dargestellt ist. Drei Probanden zeigten steigende Messwerte unmittelbar postoperativ. In zwei Fällen sank sie ab. Einen Tag nach dem Eingriff stiegen bei vier Patienten die Copeptin-Spiegel im Vergleich zum Vortag an. Demgegenüber stand eine fallende Messung. Vier Konzentrationen verringerten sich zum Zeitpunkt 3. Ein Kind zeigte steigende Werte. Im weiteren Verlauf zum letzten Messpunkt erhöhten sich in jeweils zwei Fällen die Konzentrationen und sanken ebenfalls in zwei Fällen ab.

Einmal lag ein Höchstwert zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation vor. In drei Fällen zeigten sich Maximalwerte einen Tag postoperativ. Ein Patient erreichte sein Maximum zum Zeitpunkt 3.

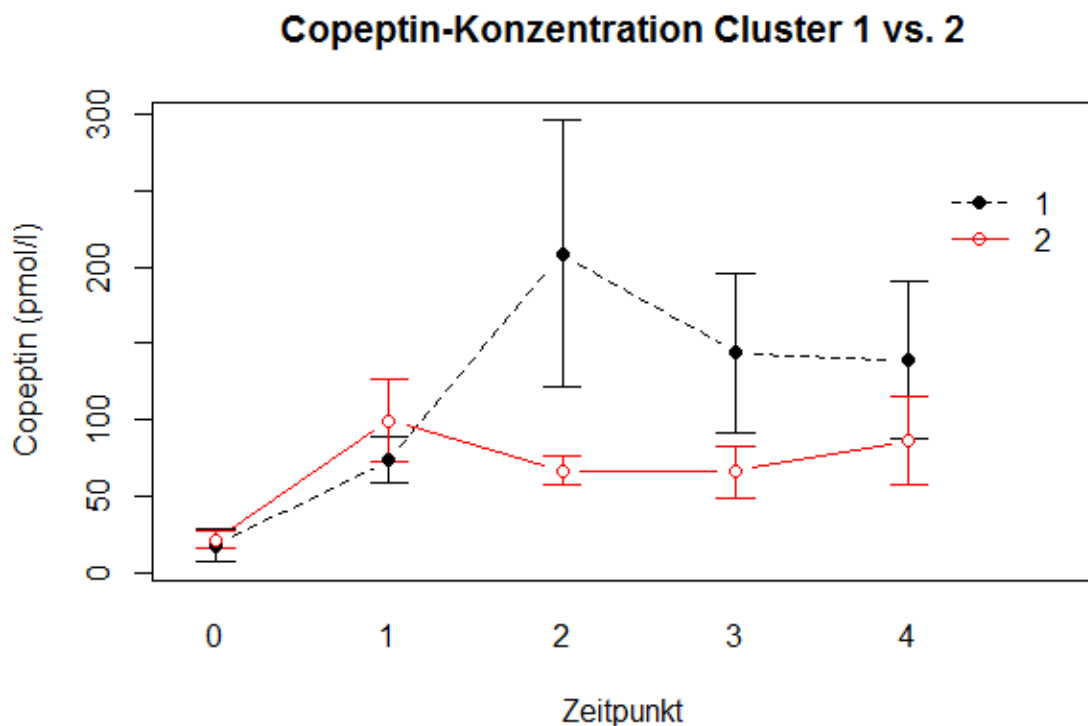


Abbildung 46: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2

Im Vergleich der Cluster 1 (Rechtsherzbelastung) und 2 (Linksherzbelastung) im zeitlichen Verlauf (Abb. 46) war zu erkennen, dass beide Cluster mit ähnlichen Ausgangswerten begannen. Unmittelbar postoperativ (Zeitpunkt 1) zeigte sich in Cluster 2 ein leicht höherer Mittelwert als in Cluster 1. Dies änderte sich jedoch zum Zeitpunkt 2 (einen Tag postoperativ), an dem Cluster 1 einen deutlich höheren Mittelwert verzeichnete als Cluster 2. Zwei Tage nach dem operativen Eingriff (Zeitpunkt 3) sank die Copeptin-Konzentration in Cluster 1 deutlich, in Cluster 2 leicht ab. Es fand sich jedoch immer noch eine große Differenz zwischen den beiden Clustern. Zum Zeitpunkt 4 (3 Tage postoperativ) näherten sich die beiden Cluster an, da im Cluster 2 die Konzentration stieg, während sie in Cluster 1 abfiel.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die oben genannten Ergebnisse der vorliegenden Studie mit bereits bestehenden Forschungsergebnissen in Relation gesetzt. Zudem werden Studienlimitierende Faktoren näher betrachtet. Abschließend folgt ein Ausblick wie mit den Studienresultaten weiter verfahren werden kann.

4.1 Beurteilung der Ergebnisse und Einordnung in die Fachliteratur

Die Ergebnis-Einordnung in die Fachliteratur und ihre daraus folgende Beurteilung erfolgt für die sechs untersuchten Biomarker.

4.1.1 High sensitive Troponin I

In der vorliegenden Studie zeigt die präoperative hsTnI-Messung die höchste prognostische Aussagekraft in Bezug auf die Verweildauer auf der Intensivstation ($r(43)=0.42, p=0.0036$). Patienten mit höheren hsTnI-Konzentrationen zeigen signifikant häufiger verlängerte Intensivstation-Aufenthalte. Diese Beobachtung könnte mit bereits präoperativ stärkeren Schäden der Herzmuskulatur zu tun haben, wodurch sich der Herzmuskel schlechter erholt als bei Patienten mit weniger Zellschäden im Vorfeld des Eingriffs. Da die Messwerte postoperativ bei allen Patienten stark ansteigen, ist hieraus kein prognostischer Mehrwert zu erzielen. Dieser postoperativ starke Anstieg erfolgt unabhängig der Cluster. Dies ist vermutlich auf ischämischen Stress und Schädigung von Myokardzellen im Rahmen der Operation zurückzuführen (Hirsch et al., 1998). Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die cTnI-Konzentration, welche 20 Stunden nach dem Ende einer Operation gemessen wird, ein unabhängiger Vorhersagewert für ein Versterben des Patienten während seines Krankenhausaufenthaltes zu sein scheint (Lasocki et al., 2002). Insbesondere eine Konzentration von über 13 ng/ml (13000 pg/ml) sei hierbei letal. Dies kann in der vorliegenden Studie für Kinder nicht bestätigt werden. Der Mittelwert circa 24 Stunden postoperativ (Zeitpunkt 2) liegt bei 6138 ± 9752.3 pg/ml bei einer Verteilung von 7.1 – 55000 pg/ml. Sechs Patienten weisen zu diesem Zeitpunkt eine hsTnI-Konzentration über 13000 pg/ml auf. Keiner dieser Patienten ist im Rahmen des anschließenden Krankenhausaufenthaltes verstorben.

Prognostisch konnte hsTnI bisher als Mortalitätsmarker bei schweren Sepsispatienten (John et al., 2010), im akuten Koronarsyndrom (Antman et al., 1996) oder auch bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (You et al., 2007) gezeigt werden. Bei Kindern, im Rahmen von Herzoperationen, kann diese Studie keine Korrelation zwischen hsTnI und einer 6-Monate-Mortalität feststellen.

Siaplaouras et al. untersuchten bei 115 Kindern cTnI-Werte prä- und postoperativ. Die vorliegende Studie bestätigt Ergebnisse von Siaplaouras, womit bei der Mehrzahl der Patienten der erste postoperative cTnI-Wert der im Verlauf höchste ist. Zudem zeigt Siaplaouras auf, dass ein weiterer Anstieg, bei klinisch unauffälligem Verlauf, bis 18 Stunden nach Operation möglich ist. Ein weiterer cTnI-Anstieg nach diesem Zeitpunkt oder ein sekundärer Anstieg wird als prognostisch ungünstig gesehen (Siaplaouras et al., 2001).

Im Clustervergleich zeigen sich über die gesamte postoperative Zeit höhere Mittelwerte im Cluster der Rechtsherzbelastung im Vergleich zur Linksherzbelastung. Auffällig ist hierbei, dass sich in Cluster 1 von zehn operativen Öffnungen des Herzens vier Patienten einer Ventrikulotomie unterziehen mussten. Sechsmal wurde eine Atriotomie durchgeführt. In Cluster 2 liegen zwölf Atriotomien vor und keine Ventrikulotomie. Die unterschiedlichen Operationsverfahren könnten somit einen Einfluss auf die Unterschiede im Biomarker-Verlauf haben. Cluster 3 zeigt ähnliche Verläufe wie Cluster 1 und Cluster 2 mit Maximalwerten insbesondere unmittelbar postoperativ.

4.1.2 High sensitive Troponin T

Der Biomarker hsTnT unterscheidet sich scheinbar in seiner prognostischen Aussagekraft von hsTnI. Die präoperative Bestimmung von hsTnT gibt keinen Hinweis auf die Dauer des Intensivstation-Aufenthaltes. Möglicherweise liegt dies an einer Beeinflussung der cTnT-Konzentration durch Skelettmuskelschäden/-Erkrankungen und einer dadurch geringeren kardialen Spezifität (Anderson et al., 1991).

In ihrer Studie beschreiben Mildh et al. Troponin T als einen starken, unabhängigen Vorhersageparameter in Bezug auf postoperatives Versterben von Kindern innerhalb von 30 Tagen nach einem kardiochirurgischen Eingriff (Mildh et al., 2006). Diese Aussage kann die vorliegende Studie nicht bestätigen ($r(46)=-0.17, p=0.2353$). Mildhs Studie beinhaltet jedoch 1001 Probanden, so dass die genannten Ergebnisse eher als richtig anzunehmen sind. Zudem können Mokhtar

et al. die Ergebnisse von Mildh unter Erwachsenen bestätigen (Mokhtar et al., 2017). Bei Mokhtar et al. werden bei Erwachsenen bereits postoperative Troponin T Spiegel über 0.6 ng/ml (600 pg/ml) als unabhängiger Prädiktor für ein Versterben während des Krankenhausaufenthaltes herangezogen. Lurati Buse et al. stellen in Bezug auf eine 1-Jahres-Mortalität nach kardialen Operationen ebenfalls einen Zusammenhang mit Troponin T Spiegel her (Lurati Buse et al., 2014). Doch selbst mit, einem Tag postoperativ gemessenem, Troponin lässt sich diese Aussage nicht mit der Kinderstudie bestätigen ($r(45)=-0.14, p=0.3578$).

Unter Erwachsenen, die sich einer Herzoperation unterziehen mussten, messen Omar et al. 24 Stunden postoperativ hsTnT-Konzentrationen von 1812.2 ± 111.5 ng/l (1812.2 ± 111.5 pg/ml) (Omar et al., 2015). Troponin T stellt dabei einen sensitiveren und spezifischeren Marker im Vergleich zu Troponin I in Bezug auf perioperative Myokardinfarkte dar. Einen Tag nach der Intervention zeigen die Kinder der vorliegenden Studie einen Mittelwert von 1181 ± 1769.24 pg/ml, welcher deutlich unterhalb der Konzentration von Erwachsenen liegt. Dies kann an einer geringeren Herzmuskelmasse im Kindesalter liegen oder an weniger invasiven Eingriffen im Vergleich zum Erwachsenen-Kollektiv.

Markman et al. zeigen in ihrer Studie, dass bei Erwachsenen nach einer Herzoperation 4 bis 8 Stunden nach dem Eingriff die hsTnT-Konzentration in den meisten Fällen ihren Höhepunkt erreicht (Markman et al., 2016). Dementsprechend scheint es auch bei den Biomarker-Verläufen der Kinder zu sein, da in der vorliegenden Studie 77% der Probanden zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ihren Höchstwert im Verlauf verzeichnen. Ebenfalls besteht eine starke Ähnlichkeit zwischen Troponin I und T in Bezug auf den zeitlichen Verlauf und die Interpretation dieser Ergebnisse (siehe Kap. 4.1.1).

4.1.3 N-terminal-pro brain natriuretic peptide

Im Folgenden wird der Biomarker NT-proBNP näher betrachtet. Laut Nahum et al. stellt eine BNP-Konzentration über 170 pg/ml bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, welche operativ korrigiert werden, einen Vorhersagewert für eine längere Verweildauer auf der Intensivstation dar. Am zuverlässigsten für die Prognose sind präoperative und frühe postoperative BNP-Konzentrationen (Nahum et al., 2013). Dieses Ergebnis kann die vorliegende Studie nicht bestätigen. Es liegt keine signifikante Korrelation zwischen den perioperativen NT-proBNP-Konzentrationen und der Verweildauer auf der Intensivstation vor.

Lediglich die letzten zwei Messungen im Studienverlauf zeigen eine Signifikanz. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass zu diesen Zeitpunkten die Patienten, die sich schnell erholten, nicht mehr an der Studie teilnahmen. Weiterhin ist festzustellen, dass Nahum et al. lediglich 19 Patienten in ihrer Studie untersuchen. Die vorliegende Studie verfügt mit 48 eingeschlossenen Patienten somit über eine höhere Aussagekraft. Das Alter und Gewicht der Probanden in Nahums' Studie liegt im Mittel bei 166 ± 126 Tagen sowie 5.3 ± 1.9 kg. Die vorliegende Studie liegt mit 42.17 ± 67.20 Monaten (Median 6 Monate) und einem Gewicht von 14.74 ± 16.77 kg (Median 7 kg) im Mittel deutlich über den Messwerten von Nahum et al.. Dies hat vermutlich einen Einfluss auf die Biomarker-Konzentrationen.

Mir et al. zeigten 2006 eine Altersabhängigkeit der NT-proBNP-Konzentrationen unter herzgesunden Kindern (Mir et al., 2006). Diese Beobachtung wird von Nir et al. in einer Kombination von vier Studien ebenfalls belegt (Nir et al., 2009). Die vorliegende Studie legt keine signifikante Altersabhängigkeit der präoperativen NT-proBNP-Konzentrationen bei herzkranken Kindern dar. Auch eine Untersuchung nach Clustern weist keine Korrelationen auf (siehe Kap. 3.4.2).

Eine Untersuchung von 31 herzinsuffizienten Kindern zeigte im Jahr 2002 durchschnittliche NT-proBNP-Spiegel von 846 fmol/ml. Die Werte lagen hierbei zwischen 219 und 2718 fmol/ml (Mir et al., 2002). Im Vergleich mit der vorliegenden Studie ist eine Umrechnung der Einheit fmol zu pg nötig. Dazu wird der fmol-Wert mit 16.11 multipliziert. Daraus ergeben sich ein Mittelwert von 13629 pg/ml sowie eine Spanne von 3528 bis 43786 pg/ml. Die vorliegende Studie weist präoperativ einen Mittelwert von 6157 ± 12683.95 pg/ml auf und eine Verteilungsbreite von 34.47 bis 40000 pg/ml. Im Mittel liegt der Wert unter dem von herzinsuffizienten Patienten mit klinischen Zeichen. Herzgesunde Kinder weisen altersabhängige Mittelwerte von 203 pg/ml (0-9 Jahre), 151,6 pg/ml (10-14 Jahre) und 98,3 pg/ml (15-19 Jahre) auf (Mir et al., 2006) und liegen stark unter dem Mittelwert der vorliegenden Studie. Der NT-proBNP-Mittelwert von Kindern mit angeborenen Herzfehlern scheint zwischen dem Wert von gesunden und herzinsuffizienten Kindern zu liegen. Dies bestätigt zudem eine Studie von Qu et al., in der operativ zu versorgende Kinder mit einem Herzfehler präoperativ eine NT-proBNP-Konzentration von im Mittel 808.6 pg/ml (267 - 2535 pg/ml) aufwiesen (Qu et al., 2017).

Qu et al. zeigen in ihrer aktuellen Studie, dass eine NT-proBNP-Bestimmung eine Stunde postoperativ einen prognostischen Wert in Bezug auf die Intensivstation-Verweildauer von Kindern besitzt (Qu et al., 2017). In der vorliegenden Studie liegt der p-Wert in Bezug auf eine Korrelation zwischen der postoperativen Blutentnahme und der Intensivstation-Verweildauer bei 0.066 und ist nicht signifikant. Jedoch weist die Studie von Qu et al. eine deutlich höhere Power mit 363 Probanden auf, womit die erzielten Werte eher als richtig anzunehmen sind. Die Kinder dieser Studie waren im Mittel 15.8 ± 27.4 Monate alt und 7.4 ± 5.7 kg schwer und somit deutlich jünger und leichter als die in der vorliegenden Studie. NT-proBNP gilt bei Erwachsenen als Kurzzeit-Mortalitätsmarker bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Zdravkovic et al., 2013), bei Sepsis und septischem Schock (Varpula et al., 2007) oder auch in Bezug auf Langzeit-Mortalität in Patienten mit Rheumatoider Arthritis (Provan et al., 2010). Diese Ergebnisse der Betrachtung von NT-proBNP als Mortalitätsmarker bestätigt die vorliegende Studie. Insbesondere präoperative ($r(44)=0.71, p<0.0001$) und unmittelbar postoperative ($r(46)=0.63, p<0.0001$) Werte zeigten hierbei die größte Vorhersagekraft von Mortalität bei kardiochirurgisch versorgten Kindern für die folgenden 6 Monate.

Bei der Betrachtung der NT-proBNP-Verläufe fällt auf, dass Kinder mit Linksherzbelastung deutlich höhere präoperative Konzentrationen aufweisen als Probanden mit Rechtsherzbelastung. Dies liegt vermutlich an der größeren Muskelmasse des linken Ventrikels, der bei Belastung mehr BNP ausschüttet als das rechte Herz. Weiterhin ist festzustellen, dass die postoperative NT-proBNP-Konzentration zunächst in Cluster 2 stark abfällt. Erklärbar wäre dies durch eine Entlastung des Ventrikels durch die Herzoperation. Postoperativ nähert sich die NT-proBNP-Konzentration der Cluster 1 und 2 an. Dies kann an der Reduzierung des Patientenkollektivs im Studienverlauf liegen. Einen Tag nach der Operation fanden keine großen Veränderungen an der Population statt. Der Anstieg in Cluster 1 könnte an den vorgenommenen Herz-Kreislauf-Veränderungen der Patienten durch die Operation liegen, wodurch das linke Herz nun mehr belastet wird als zuvor.

Die Frage, ob sich das Herz nach mehr als 3 Tagen wieder an die neuen Belastungszustände adaptiert und in welcher Geschwindigkeit dies geschieht, kann aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nicht beantwortet werden. Dies stellt

jedoch einen Ausblick dar, wie weiter mit den Studienergebnissen verfahren werden kann.

Kinder mit univentrikulären Herzfehlern weisen einen Tag postoperativ den höchsten NT-proBNP-Wert auf. Aufgrund der sehr geringen Population von 5 Probanden erfolgte keine Gegenüberstellung von Cluster 3 mit den Clustern 1 und 2. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung des Verlaufs.

4.1.4 Midregional-pro Adrenomedullin

In einer Studie von Takeuchi et al. zeigen Kinder nach Herzoperationen steigende Adrenomedullin-Konzentrationen (Takeuchi et al., 2001). Am höchsten ist die Konzentration 10 Minuten nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses. Einen Tag nach dem Eingriff sinkt der Mittelwert der Konzentrationen wieder ab, liegt aber über dem präoperativen Ausgangswert. Diese Ergebnisse kann die vorliegende Studie nicht bestätigen. Nach dem Eingriff ist bei Aufnahme auf die Intensivstation ein Anstieg der MR-proADM-Konzentration zu erkennen. Dieser setzt sich auch einen Tag nach der Operation weiter fort und findet an diesem einen Höhepunkt im Verlauf. Mit 13 eingeschlossenen Studienteilnehmern liegt Takeuchis Studie in Bezug auf die Aussagekraft hinter der vorliegenden Studie mit 48 Probanden. Daher ist anzunehmen, dass die gezeigten Ergebnisse mit höherer Wahrscheinlichkeit auf pädiatrische Probanden nach kardialen Operationen zutreffen. Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung in der Studie von Takeuchi ist der hohe Anteil von 10 Mädchen auffällig. Im Vergleich waren in der vorliegenden Studie von 48 Patienten 32 männlich. Das Durchschnittsalter in Takeuchis Studie lag mit 28.2 ± 7.3 Monaten und das Durchschnittsgewicht mit 10.8 ± 1.5 kg unterhalb der Daten der vorliegenden Studie. Diese Parameter könnten ebenfalls einen Einfluss auf die Biomarker-Konzentration und deren Verlauf haben und daher zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

In einer Studie von Schoe wurde bei 679 Erwachsenen vor einer elektiven Herzoperation die MR-proADM-Konzentration im Blut bestimmt. Diese stellt einen möglichen Vorhersagewert einer 30-Tage-Mortalität dar (Schoe et al., 2014). Diese Erwachsenen zeigen einen präoperativen Mittelwert von 0.67 nmol/l und einen Median von 0.63 nmol/l. Die Kinder der vorliegenden Studie weisen präoperativ einen Mittelwert von 1.28 nmol/l und einen Median von 0.59 nmol/l auf. Im Median zeigen Erwachsene und Kinder ähnliche Konzentrationen. Der Mittelwert variiert vermutlich aufgrund des Unterschieds in der Populationsgröße,

einigen Ausreißern sowie möglicher Altersabhängigkeit und Komorbiditäten in der Erwachsenen-Population.

Die vorliegende Studie kann bestätigen, dass präoperative MR-proADM-Konzentrationen einen Vorhersagewert für eine Mortalität innerhalb von 6 Monaten darzustellen scheinen ($r(44)=0.56, p<0.0001$). Auch andere Studien stellen einen Zusammenhang zwischen MR-proADM und einer folgenden Mortalität her. Palladini et al. zeigen dies bei Patienten mit AL-Amyloidose (Palladini et al., 2011), Landman et al. in Patienten mit Typ 2 Diabetes (Landman et al., 2016) oder Pedowska-Włoszek bei Lungenembolie (Pedowska-Włoszek et al., 2013).

Eine Korrelation der MR-proADM-Konzentration mit der Intensivstation-Verweildauer zeigt eine Signifikanz zwischen der Konzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation und der Verweildauer auf ebendieser ($r(46)=0.43, p=0.0024$). Weitere Vergleiche der Entnahmezeitpunkte mit der ITS-VWD sind nicht signifikant.

Szekely et al. untersuchten, ob erhöhte ADM-Konzentrationen während eines kardiochirurgischen Eingriffs die Myokardschädigung, abgebildet in der anfallenden Troponin I Konzentration, beeinflussen. Patienten mit hoher präoperativer ADM-Konzentration zeigen eine geringere perioperative Myokardschädigung. Es ist davon auszugehen, dass durch die ADM-Ausschüttung einer Vasokonstriktion der Koronargefäße, durch die kardioplege Lösung, entgegengewirkt wird und sich dadurch die kardioplege Lösung besser verteilen kann. Somit wird das Myokard durch eine optimale Kardioplegie vor Schädigungen geschützt (Szekely et al., 2000). Diese Studie wurde mit 19 Patienten durchgeführt, welche in drei Gruppen nach präoperativen Troponin I Werten aufgeteilt wurden. In der vorliegenden Studie werden die Ergebnisse von Szekely et al. nicht bestätigt. Unter den Probanden dieser Studie, die mit einer HLM versorgt wurden, verglichen wir präoperative MR-proADM-Konzentrationen mit postoperativen hsTnI- (30 Probanden) und hsTnT-Konzentrationen (31 Probanden). Beide Fälle sind nicht signifikant (hsTnI $r(28)=-0.15, p=0.42$; hsTnT $r(29)=-0.13, p=0.5$).

Abbildung 35 zeigt einen sich nahezu deckenden Konzentrationsverlauf beider Cluster. Sichtbar wird, dass MR-proADM unabhängig von der Herzbelastung ähnliche Verläufe aufweist. Vermutlich handelt es sich um keinen herzspezifischen

Biomarker, sondern um ein kreislaufregulatorisches Hormon, welches nicht nur im Herzen oder in beiden Gruppen gleichermaßen sezerniert wird.

4.1.5 Midregional-pro atrial natriuretic peptide

Präoperativ gemessenes MR-proANP bei 679 Erwachsenen vor elektiven Herzeingriffen liegt in einer Studie von Schoe et al. im Mittel bei 152 pmol/l und im Median ebenfalls bei 152 pmol/l (Schoe et al., 2014). Die präoperativen Konzentrationen der Kinder dieser Studie liegt im Mittel bei 438.9 pmol/l und im Median bei 123.9 pmol/l. Ein Unterschied in der Konzentration zwischen Erwachsenen und Kindern liegt vor, was auf den Altersunterschied beider Gruppen zurückgeführt werden kann (Clark et al., 1990).

In Bezug auf ANP wird in einer Studie von Ationu mit 9 Kindern im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe gezeigt, dass präoperative Konzentrationen im Mittel 332 pg/ml (509 pmol/l) betragen (Ationu et al., 1993). Einen Tag postoperativ liegt deren Mittelwert bei 107 pg/ml (164 pmol/l). MRproANP beträgt in der Studie von Ationu präoperativ im Mittel 438 ± 787.74 pmol/l. Somit liegen ANP und MR-proANP präoperativ in ähnlichen Bereichen. Postoperativ stehen 357 ± 459.87 pmol/l dieser Studie 509 pmol/l gegenüber und unterscheiden sich somit stark. Dies kann auf eine kleinere Studienpopulation mit unterschiedlicher Herzfehler-Verteilung und anderer Alterszusammensetzung zurückzuführen sein.

Als Mortalitäts-Vorhersageparameter zeigt MR-proANP auf unterschiedlichen Gebieten Einsatzmöglichkeiten. Lindberg et al. zeigten 2015, dass MR-proANP bei Patienten mit vorangegangenen ST-Hebungsinfarkt einen unabhängigen Vorhersageparameter für eine Mortalität innerhalb von 5 Jahren darstellt (Lindberg et al., 2015). MR-proANP zeigt weiterhin bei Erwachsenen nach hämorrhagischen Schlaganfällen eine unabhängige Vorhersagekraft für die Mortalität nach 6 Monaten (Fischer et al., 2014) sowie eine 28-Tage-Mortalität bei Patienten mit septischem Schock (Guignant et al., 2010). In der vorliegenden Studie zeigt die MR-proANP-Konzentration zu jedem Zeitpunkt perioperativ unterschiedlich signifikante Korrelationen mit der Mortalität innerhalb von 6 Monaten postoperativ. Besonders sticht hierbei die präoperative Messung heraus ($r(45)=0.59, p<0.0001$). Durch die Zusammenführung aller aufgezeigten Studienergebnisse kann angenommen werden, dass MR-proANP unabhängig von der Erkrankung des Patienten ein Marker zur Mortalitätsvorhersage sein kann.

Midregional-proANP zeigt bei der letzten Blutentnahme des Studienprotokolls eine Korrelation mit der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Bei höheren MR-proANP-Konzentrationen zeigen sich längere Liegedauern der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits 22 Kinder, die sich schnell von der Operation erholten, aus der Studie ausgeschieden. Die 24 verbliebenen Probanden weisen somit ohnehin einen protrahierten Krankheitsverlauf auf. Trotz der statistisch hohen Signifikanz, muss davon ausgegangen werden, dass dies aufgrund der kleineren Population der Fall sein kann. Weitere prognostische Aussagen zur intensivstationären Betreuungszeit können mit MR-proANP nach Auswertung dieser Studie somit nicht vorgenommen werden.

Der Konzentrationsverlauf im Clustervergleich zeigt stetig steigende ANP-Konzentrationen unter Cluster 1 Patienten. Demgegenüber steht ein wannenförmiger Verlauf unter den Patienten mit Linksherzbelastung. Eine Rechtsherzbelastung scheint sich somit weniger auf die präoperativen MR-proANP-Spiegel auszuwirken als eine Linksherzbelastung, welche mit deutlich erhöhten Werten präoperativ auffällt. Postoperativ könnte aufgrund einer Belastungsumverteilung Richtung linkes Herz in Cluster 1 steigende MR-proANP-Konzentrationen erklären, da die Myokardmasse diesseits erhöht ist und die Muskelzellen sich an die neuen Verhältnisse adaptieren.

Der wannenförmige Verlauf von Cluster 2 scheint zunächst, aufgrund starker Entlastung, sinkende MR-proANP-Konzentrationen aufzuweisen. Zwei Tage nach dem Eingriff steigen die Werte jedoch wieder an. Dies könnte an der verkleinerten Studienpopulation mit schwerer kranken Kindern liegen, unter denen zwei starke Ausreißer die Mittelwerte stark beeinflussen.

4.1.6 Copeptin

Bei Erwachsenen nach kardiochirurgischen Eingriffen konnte gezeigt werden, dass sich Copeptin-Konzentrationen zwischen Patienten, die postoperativ einen vasodilatativen Schock erlitten und Erwachsenen, die einen unkomplizierten Verlauf aufwiesen, signifikant unterschieden (Jochberger et al., 2009). Patienten mit niedrigen Copeptin-Spiegeln hatten hierbei ein höheres Risiko einen Schock zu erleiden. Bezüglich präoperativer Copeptin-Konzentrationen legen Colson et al. dar, dass hohe Werte signifikant häufiger mit postoperativer Vasodilatation (MAP <60 mmHg) einhergingen (Colson et al., 2011). Probanden ohne postoperative Vasodilatation weisen hierbei einen Copeptin-Mittelwert von 4.8 (3.0 – 9.2) pmol/l

auf. Demgegenüber liegt der Mittelwert bei Patienten mit Vasodilatation bei 30.1 (9.8 – 69) pmol/l. Die vorliegende Studie zeigt bei Kindern im Mittel einen präoperativen Copeptin-Spiegel von 19.97 pmol/l und liegt somit genau zwischen den gegenübergestellten Werten von Colson. In der vorliegenden Studie wurde nicht der Blutdruckverlauf erfasst, um die Patienten besser mit denen von Colson beschriebenen Probanden vergleichen zu können.

Patienten mit nichtkardialen Operationen und präoperativen Copeptin-Spiegeln von >9.6 pmol/l sind signifikant häufiger von postoperativen Schädigungen des Myokards betroffen (Mauermann et al., 2016). Bei Patienten, die intensivpflichtig überwacht wurden, zeigen sich in einer Studie von Jochberger et al. höhere Copeptin-Konzentrationen als bei gesunden Probanden (Jochberger et al., 2006). Einen Tag nach einer Herzoperation wiesen 96 Patienten mit 101 ± 82 pmol/l höhere Werte auf als Patienten, die an einer Sepsis (52 ± 30 pmol/l) oder SIRS (88 ± 89 pmol/l) litten. Kinder zeigen in der vorliegenden Studie 24 Stunden postoperativ einen Mittelwert von 129.7 ± 231.497 pmol/l.

Copeptin zeigt zu keinem Zeitpunkt in dieser Studie einen signifikanten Zusammenhang mit der Liegedauer auf der Intensivstation. Dieses Ergebnis scheint in erster Linie daran zu liegen, dass Copeptin besonders in Stresssituationen oder bei Hypotonie sezerniert wird. Stresssituationen im Rahmen der Studie könnten zum Beispiel die anästhesiologische Operations-Einleitung, die Operation selbst oder die Extubation sowie weitere schmerzhaftere Ereignisse sein. Hypotonien kann durch perioperatives Monitoring schnell mit Flüssigkeits- oder Katecholamingabe entgegengewirkt werden, wodurch die Copeptin-Konzentration beeinflussbar ist. Je nach zeitlichem Zusammenhang mit diesen Ereignissen kann dies auf die Copeptin-Spiegel einwirken.

Die Verläufe von Copeptin in den Clustern 1 und 2 zeigen einen Anstieg postoperativ, welcher an dem vorangegangenen Operationsstress und der Aufnahme auf die Intensivstation liegen kann. Im weiteren Verlauf liegen die Copeptin-Konzentrationen in Cluster 1 über dem Graphen des Cluster 2. Da Copeptin ein unspezifischer Stressmarker ist, lässt sich nur spekulieren, weshalb dieser Unterschied zu sehen ist. Möglicherweise weisen Patienten mit vorangegangener Rechtsherzbelastung nach der Operation stärkere Blutdruckschwankungen auf, welche zu diesen Ergebnissen führen.

4.2 Studienlimitierende Faktoren

Die „Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum-Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen“ besteht aus einem Patientenkollektiv, welches 48 Probanden beinhaltet und durch eine Clusterung weiter verkleinert wird. Daher kann nicht der Anspruch erhoben werden, allgemein gültige Aussagen treffen zu können. Jedoch lassen sich anhand der vorliegenden Daten Tendenzen erkennen, die weiteren wissenschaftlichen Arbeiten auf diesem Gebiet als Grundlage dienen können. Zudem handelt es sich im Bereich der Kinderkardiologie um ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv, das an dieser Studie teilnahm.

Es kommt hinzu, dass bei einer kleinen Studienpopulation stark ausschlagende Extremwerte einen großen Einfluss auf den Mittelwert und somit die statistische Auswertung und Darstellung in Plots bewirken, insbesondere die Zeitpunkte 3 und 4 betreffend, an denen die Studienpopulation weiter sank. Hinzu kommt, dass in einigen Fällen bei der Messung von NT-proBNP, hsTnI und hsTnT Maximal- oder Minimalwerte der Messkits überschritten oder unterschritten wurden. Hierdurch war keine genaue Bestimmung der Konzentrationen möglich. In der statistischen Auswertung wurden die Konzentrationen bei hsTnI mit 55000 für >50000 pg/ml, bei hsTnT mit 11000 für >10000 pg/ml und 2 für <3 pg/ml und bei NT-proBNP mit 40000 statt >35000 pg/ml angenommen. Diese Annahmen können entsprechend über oder unter dem realen Wert liegen, der nicht exakt bestimmt werden konnte.

Ein weiterer Faktor, der eine wichtige Rolle bei der Betrachtung der erhobenen Daten spielt, sind schnell regenerierende Patienten, welche keine weitere Blutentnahme benötigten und somit frühzeitig aus der Studie ausschieden. Hierdurch wurden in den letzten Tagen des Studienprotokolls vermehrt Werte von Kindern gewonnen, die einen protrahierten Krankheitsverlauf und somit möglicherweise auch höhere Biomarker-Konzentrationen aufwiesen. Um diese Tatsache in der Auswertung zu berücksichtigen, erfordert es eine komplexere Herangehensweise an die statistische Auswertung der Daten zum Beispiel in der Form von Mixed-Models.

Der in der Studie als Zeitpunkt 1 (postoperativ bei Aufnahme auf die Intensivstation) bezifferte Punkt der Blutentnahme kann bei einigen Patienten aufgrund der Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine und der anschließenden modifizierten Ultrafiltration zur Beeinflussung der Parameter führen. Eine

Beeinflussung der Biomarker durch die HLM ist bisher nicht geklärt und stellt eine weiterreichende Fragestellung für zukünftige Studien dar.

4.3 Ausblick

Die genauere Betrachtung der Unterschiede der Herzreaktion auf einseitige Belastungszustände wird in den nächsten Jahren zunehmen und zu einem größeren Verständnis dessen beitragen. Solche Forschungsergebnisse sind insbesondere für die Kinderkardiologie von großer Bedeutung, da die jungen Patienten zum Beispiel durch Shunt-Verbindungen mit entsprechend einseitigen Belastungen zu kämpfen haben. Darum ist die Entwicklung eines Biomarker-Konzeptes essenziell, um individuell diagnostische und prognostische Aussagen für betroffene Kinder im Rahmen von Korrekturoperationen treffen und möglichen Komplikationen frühzeitig entgegenwirken zu können. Dabei kann eine Kombination mehrerer Biomarker entscheidend sein, um genauere Aussagen treffen zu können. Insbesondere kommt den untersuchten Biomarkern eine große Bedeutung in Bezug auf die Abschätzung der Mortalität und der Verweildauer auf der Intensivstation zu.

Zudem wirft die vorliegende Arbeit mögliche Fragestellungen für zukünftige Forschungsprojekte auf: Welchen Einfluss hat die Herz-Lungen-Maschine auf die perioperativen Biomarker-Konzentrationen? Wann adaptiert sich das Herz nach der Herzoperation an die neuen Belastungszustände und zeigt eine normwertige NT-proBNP-Ausschüttung?

5 Zusammenfassung

Die vorliegende „Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum-Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen“ beschäftigt sich mit der Fragestellung „Wie unterscheiden sich die perioperativen Biomarkerverläufe bei Kindern? Welcher prognostische Wert kann aus den Biomarkern bei Kindern perioperativ gezogen werden?“

Von 48 pädiatrischen Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen, wird zu fünf Zeitpunkten Blut entnommen. Die Blutentnahmen finden präoperativ, postoperativ zur Aufnahme auf die Intensivstation und bis zum dritten Tag nach dem Eingriff täglich statt. In den Blutentnahmen werden die Konzentrationen der Biomarker hsTnI, hsTnT, NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP und Copeptin gemessen. Zudem werden allgemeine Daten wie Patientengröße, Gewicht, Alter, Geschlecht, Intensivstation-Verweildauer, Beatmungsdauer, Aristotle-Score, Ventrikulo-/Atriotomie-Durchführung, die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine und eine 6-Monate-Mortalität nach der Operation (Follow-up) gesammelt. Die Probanden werden nach ihrer führenden kardialen Belastung in drei Cluster eingeteilt und untereinander verglichen. Es erfolgt eine Darstellung der Biomarker-Verläufe mittels Spaghetti-Plots sowie eine Gegenüberstellung der Verläufe in Cluster 1 und 2.

Die Untersuchungen führen zu den Ergebnissen, dass präoperative hsTnI- und unmittelbar postoperative MR-proADM-Konzentrationen mit der Verweildauer auf der Intensivstation korrelieren. Einen Marker für ein mögliches Versterben innerhalb von 6 Monaten postoperativ stellt NT-proBNP insbesondere präoperativ und zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation sowie präoperatives MR-proADM und insbesondere präoperatives MR-proANP dar.

Diese Ergebnisse können zukünftig dazu dienen, bessere prognostische Aussagen für pädiatrische Patienten im Rahmen von Herzoperationen treffen zu können.

6 Summary

The „Study for clinical evaluation of established and new serum biomarkers in pediatric patients with congenital cardiac defects undergoing cardiac surgery” deals with the questions “How do perioperative biomarker trends differ in children? What prognostic value do perioperative biomarker levels show in children?”

From the 48 patients undergoing cardiac surgery, blood was taken on five occasions. The blood collection took place preoperative, postoperative on admission to the intensive care unit and daily up to three days after surgery. In these blood samples, the concentration of the biomarkers hsTnI, hsTnT, NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP and Copeptin were measured. Additionally, general data like patients’ height, weight, age, sex, length of stay in intensive care unit, mechanical ventilation time, aristotle-score, execution of a ventriculo-/atriotomie, time on the heart-lung-machine and six-month-mortality after surgery (follow-up) were collected. The probands were separated into three clusters according to their leading cardiac load (left, right or univentricular) then compared to each other. The biomarker trends are shown in spaghetti-plots. A comparison between the trends in cluster 1 and 2 follows.

This study leads to the result that preoperative hsTnI and direct postoperative MR-proADM levels correlate with the length of stay at the intensive care unit. A possible marker for mortality within six month postoperative seem to be NT-proBNP especially preoperative and on admission to the intensive care unit as well as preoperative MR-proADM and especially preoperative MR-proANP.

These results could help to make better prognostic statements for pediatric patients undergoing cardiac surgery in the future.

Abkürzungsverzeichnis

ADH	– Antidiuretisches Hormon
ASD	– Vorhofseptumdefekt
AVSD	– Atrioventrikulärer Septumdefekt
cTn	– Kardiales Troponin
cTnI	– Kardiales Troponin I
cTnT	– Kardiales Troponin T
d	– Tage
ECMO	– Extrakorporale Membranoxygenierung
h	– Stunden
hs	– high sensitive
ITS	– Intensivstation
ITS-VWD	– Intensivstation-Verweildauer
Min.	– Minuten
Mon.	– Monate
MR-proANP	– Midregional-pro atrial natriuretic peptide (ANP)
MR-proADM	– Midregional–proAdrenomedullin
n	– Anzahl
NT-proBNP	– N-terminales-pro brain natriuretic peptide (BNP)
OP	– Operation
postOP	– postoperativ
präOP	– präoperativ
SD	– Standardabweichung
TGA	– Transposition der großen Arterien
VSD	– Ventrikelseptumdefekt
ZVK	– Zentralvenenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktin-Myosin-Komplex mit Detaildarstellung der Troponine (Sigma-Aldrich, 2017).....	4
Abbildung 2: Darstellung der NT-proBNP Sekretion aus einem Kardiomyozyten (Thygesen et al., 2012)	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Adrenomedullin Polypeptids (Morgenthaler et al., 2005).....	8
Abbildung 4: Darstellung der ANP Prozessierung in einem Kardiomyozyten (Pemberton et al., 2012)	9
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Copeptin Polypeptids (Morgenthaler et al., 2006).....	11
Abbildung 6: Boxplots HLM, ITS-VWD und Beatmungsdauer nach Cluster	21
Abbildung 7: Darstellung der Intensivstation-Verweildauer nach HLM-Zeit	22
Abbildung 8: Darstellung des Follow-up nach HLM-Zeit	23
Abbildung 9: Verteilung der Herzöffnung intraoperativ	24
Abbildung 10: Verteilung des Aristotle-Score.....	25
Abbildung 11: Darstellungen des Follow-up, der ITS-VWD und der Beatmungsdauer gegen den Aristotle-Score	26
Abbildung 12: Detaildarstellung der präoperativen hsTnI-Konzentrationen aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD).....	28
Abbildung 13: Darstellung der hsTnI-Konzentrationen in Cluster 1	29
Abbildung 14: Darstellung der hsTnI-Konzentrationen in Cluster 2	30
Abbildung 15: Darstellung der hsTnI-Konzentration in Cluster 3	31
Abbildung 16: Darstellung der hsTnI-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2	32
Abbildung 17: Darstellung der hsTnT Konzentration in Cluster 1	34
Abbildung 18: Darstellung der hsTnT-Konzentration in Cluster 2	35
Abbildung 19: Darstellung der hsTnT-Konzentration in Cluster 3	36
Abbildung 20: Darstellung der hsTnT-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2.....	37
Abbildung 21: Detaildarstellung der NT-proBNP-Konzentrationen von Tag 2 (schwarz) und 3 (rot) postoperativ aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD)	39
Abbildung 22: Boxplots der NT-proBNP-Konzentrationen nach Follow-up	40
Abbildung 23: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 1	40

Abbildung 24: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 2	41
Abbildung 25: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen in Cluster 3	42
Abbildung 26: Darstellung der NT-proBNP-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2 .	43
Abbildung 27: Präoperative NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter	44
Abbildung 28: PräOP NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter in Cluster 1	45
Abbildung 29: PräOP NT-proBNP-Konzentrationen nach Alter in Cluster 2	45
Abbildung 30: Detaildarstellung der MR-proADM-Konzentration postoperativ aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD).....	48
Abbildung 31: Boxplot der präOP MR-proADM-Konzentration nach Follow-up	48
Abbildung 32: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen in Cluster 1.....	49
Abbildung 33: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen in Cluster 2.....	50
Abbildung 34: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen in Cluster 3.....	51
Abbildung 35: Darstellung der MR-proADM-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2	52
Abbildung 36: Detaildarstellung der MR-proANP-Konzentration 3 Tage nach der OP aufgetragen gegen die Intensivstation-Verweildauer (ITS-VWD)	55
Abbildung 37: Boxplots der MR-proANP-Konzentrationen nach Follow-up	55
Abbildung 38: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen in Cluster 1	56
Abbildung 39: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen in Cluster 2	57
Abbildung 40: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen in Cluster 3	58
Abbildung 41: Darstellung der MR-proANP-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2.	59
Abbildung 42: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 1	61
Abbildung 43: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 1 ohne Ausreißer	62
Abbildung 44: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 2	63
Abbildung 45: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen in Cluster 3	64
Abbildung 46: Darstellung der Copeptin-Konzentrationen von Cluster 1 vs. 2.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Daten wie Alter, Größe und Gewicht	19
Tabelle 2: Follow-up nach 6 Monaten und Geschlecht der Patienten	20
Tabelle 3: HLM-Zeit, ITS-VWD und Beatmungszeit.....	20
Tabelle 4: Verteilung der Herzöffnung intraoperativ.....	24
Tabelle 5: Gesamtverteilung des Aristotle-Score in der Studie.....	25
Tabelle 6: Verteilung des Aristotle-Score nach Herzbelastung	26
Tabelle 7: hsTroponin I Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pg/ml) ..	27
Tabelle 8: Korrelation der hsTnI-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6- monatigen Follow-up.....	28
Tabelle 9: hsTroponin T Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pg/ml). 33	
Tabelle 10: Korrelation der hsTnT-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6- monatigen Follow-up.....	34
Tabelle 11: NT-proBNP Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pg/ml) . 37	
Tabelle 12: Korrelation der NT-proBNP-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up	38
Tabelle 13: MR-proADM Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in nmol/l) 46	
Tabelle 14: Korrelation der MR-proADM-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up.....	47
Tabelle 15: MR-proANP Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pmol/l) 53	
Tabelle 16: Korrelation der MR-proANP-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6-monatigen Follow-up.....	54
Tabelle 17: Copeptin Zusammenfassung im Verlauf (Konzentration in pmol/l).....	60
Tabelle 18: Korrelation der Copeptin-Konzentration mit der ITS-VWD und einem 6- monatigen Follow-up.....	61

Literaturverzeichnis

- Adams, J.E., Bodor, G.S., Dávila-Román, V.G., Delmez, J.A., Apple, F.S., Ladenson, J.H., Jaffe, A.S., 1993. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88, 101–106.
- Ahluwalia, A., MacAllister, R.J., Hobbs, A.J., 2004. Vascular actions of natriuretic peptides. Cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. *Basic Res. Cardiol.* 99, 83–89. <https://doi.org/10.1007/s00395-004-0459-6>.
- Anand, I.S., Fisher, L.D., Chiang, Y.-T., Latini, R., Masson, S., Maggioni, A.P., Glazer, R.D., Tognoni, G., Cohn, J.N., Val-HeFT Investigators, 2003. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107, 1278–1283.
- Anderson, P.A., Malouf, N.N., Oakeley, A.E., Pagani, E.D., Allen, P.D., 1991. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adult and fetal skeletal muscle. *Circ. Res.* 69, 1226–1233. <https://doi.org/10.1161/01.RES.69.5.1226>.
- Antman, E.M., Tanasijevic, M.J., Thompson, B., Schactman, M., McCabe, C.H., Cannon, C.P., Fischer, G.A., Fung, A.Y., Thompson, C., Wybenga, D., Braunwald, E., 1996. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 335, 1342–1349. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610313351802>.
- Ationu, A., Singer, D.R., Smith, A., Elliott, M., Burch, M., Carter, N.D., 1993. Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc. Res.* 27, 1538–1541.
- Bisping, E., Tenderich, G., Barckhausen, P., Stumme, B., Bruns, S., von Lewinski, D., Pieske, B., 2007. Atrial myocardium is the predominant inotropic target of adrenomedullin in the human heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293, H3001–3007. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01276.2006>.
- BRAHMS Aktiengesellschaft, 2009. Gebrauchsanweisung BRAHMS Copeptin KRYPTOR.
- Buckley, M.G., Marcus, N.J., Yacoub, M.H., 1999. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 97, 689–695.
- Clark, B.A., Elahi, D., Epstein, F.H., 1990. The influence of gender, age, and the menstrual cycle on plasma atrial natriuretic peptide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 349–352. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-2-349>.
- Colson, P.H., Bernard, C., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Albat, B., Guillon, G., 2011. Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration. *Crit. Care Lond. Engl.* 15, R255. <https://doi.org/10.1186/cc10516>.
- Davis, G.K., Bamforth, F., Sarpal, A., Dicke, F., Rabi, Y., Lyon, M.E., 2006. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin. Biochem.* 39, 600–605. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.12.004>.
- De Bold, A.J., 1979. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. Soc. Exp. Biol. Med. N. Y. N* 161, 508–511.
- Dietz, J.R., 1984. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distension. *Am. J. Physiol.* 247, R1093–1096.

- Ebara, T., Miura, K., Okumura, M., Matsuura, T., Kim, S., Yukimura, T., Iwao, H., 1994. Effect of adrenomedullin on renal hemodynamics and functions in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 263, 69–73.
- Fischer, M., Katan, M., Morgenthaler, N.G., Seiler, M., Müller, B., Lackner, P., Errath, M., Helbok, R., Pfausler, B., Beer, R., Schmutzhard, E., Broessner, G., 2014. The prognostic value of midregional proatrial natriuretic peptide in patients with hemorrhagic stroke. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz.* 37, 128–133. <https://doi.org/10.1159/000357215>.
- Forsling, M.L., Aziz, L.A., 1983. Release of vasopressin in response to hypoxia and the effect of aminergic and opioid antagonists. *J. Endocrinol.* 99, 77–86.
- Goetze, J.P., Hansen, L.H., Terzic, D., Zois, N.E., Albrethsen, J., Timm, A., Smith, J., Soltysinska, E., Lippert, S.K., Hunter, I., 2015. Atrial natriuretic peptides in plasma. *Clin. Chim. Acta* 443, 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.017>.
- Guignant, C., Venet, F., Voirin, N., Poitevin, F., Malcus, C., Bohé, J., Lepape, A., Monneret, G., 2010. Proatrial natriuretic peptide is a better predictor of 28-day mortality in septic shock patients than proendothelin-1. *Clin. Chem. Lab. Med.* 48, 1813–1820. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.341>.
- Hammerer-Lercher, A., Neubauer, E., Müller, S., Pachinger, O., Puschendorf, B., Mair, J., 2001. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 310, 193–197.
- Harrell Jr, F.E., 2016. Hmisc: Harrell Miscellaneous.
- Harris, P.J., Thomas, D., Morgan, T.O., 1987. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 326, 697–698. <https://doi.org/10.1038/326697a0>.
- Hattori, Y., Nakanishi, N., Gross, S.S., Kasai, K., 1999. Adrenomedullin augments nitric oxide and tetrahydrobiopterin synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Res.* 44, 207–214.
- Hauser, J.A., Demyanets, S., Rusai, K., Goritschan, C., Weber, M., Panesar, D., Rindler, L., Taylor, A.M., Marculescu, R., Burch, M., Wojta, J., Michel-Behnke, I., 2016. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure. *Heart Br. Card. Soc.* 102, 1633–1639. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309460>.
- Hirsch, R., Dent, C.L., Wood, M.K., Huddleston, C.B., Mendeloff, E.N., Balzer, D.T., Landt, Y., Parvin, C.A., Landt, M., Ladenson, J.H., Canter, C.E., 1998. Patterns and potential value of cardiac troponin I elevations after pediatric cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 65, 1394–1399.
- Hobbs, F.D.R., Davis, R.C., Roalfe, A.K., Hare, R., Davies, M.K., Kenkre, J.E., 2002. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 324, 1498.
- Holmes, S.J., Espiner, E.A., Richards, A.M., Yandle, T.G., Frampton, C., 1993. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 91–96. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.1.8380606>.

- Hunt, P.J., Richards, A.M., Nicholls, M.G., Yandle, T.G., Doughty, R.N., Espiner, E.A., 1997. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 47, 287–296.
- Hutfless, R., Kazanegra, R., Madani, M., Bhalla, M.A., Tulua-Tata, A., Chen, A., Clopton, P., James, C., Chiu, A., Maisel, A.S., 2004. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 1873–1879. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.048>.
- Ihara, T., Ikeda, U., Tate, Y., Ishibashi, S., Shimada, K., 2000. Positive inotropic effects of adrenomedullin on rat papillary muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 390, 167–172.
- Immer, F.F., Stocker, F., Seiler, A.M., Pfammatter, J.P., Printzen, G., Peheim, E., 1997. Troponin-T: improved diagnostic assessment of myocardial damage in childhood. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 86, 1321–1327.
- Jaffe, A.S., 2012. Troponin--past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 37, 209–228. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002>.
- Jaffe, A.S., Wu, A.H.B., 2012. Troponin release--reversible or irreversible injury? Should we care? *Clin. Chem.* 58, 148–150. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.173070>.
- Jochberger, S., Mayr, V.D., Luckner, G., Wenzel, V., Ulmer, H., Schmid, S., Knotzer, H., Pajk, W., Hasibeder, W., Friesenecker, B., Mayr, A.J., Dünser, M.W., 2006. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 34, 293–299.
- Jochberger, S., Velik-Salchner, C., Mayr, V.D., Luckner, G., Wenzel, V., Falkensammer, G., Ulmer, H., Morgenthaler, N., Hasibeder, W., Dünser, M.W., 2009. The vasopressin and copeptin response in patients with vasodilatory shock after cardiac surgery: a prospective, controlled study. *Intensive Care Med.* 35, 489–497. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1279-1>.
- John, J., Woodward, D.B., Wang, Y., Yan, S.B., Fisher, D., Kinasewitz, G.T., Heiselman, D., 2010. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J. Crit. Care* 25, 270–275. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.12.001>.
- Jougasaki, M., Wei, C.M., McKinley, L.J., Burnett, J.C., 1995. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 92, 286–289.
- Karim, M.A., Shinn, M., Oskarsson, H., Windle, J., Deligonul, U., 1995. Significance of cardiac troponin T release after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 76, 521–523. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80144-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80144-1).
- Kasting, N.W., Mazurek, M.F., Martin, J.B., 1985. Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am. J. Physiol.* 248, E420–424.
- Katan, M., Morgenthaler, N., Widmer, I., Puder, J.J., König, C., Müller, B., Christ-Crain, M., 2008. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol. Lett.* 29, 341–346.

- Keller, T., Tzikas, S., Zeller, T., Czyz, E., Lillpopp, L., Ojeda, F.M., Roth, A., Bickel, C., Baldus, S., Sinning, C.R., Wild, P.S., Lubos, E., Peetz, D., Kunde, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Post, F., Lackner, K.J., Genth-Zotz, S., Nicaud, V., Tiret, L., Münzel, T.F., Blankenberg, S., 2010. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 2096–2106. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.029>.
- Kendler, K.S., Weitzman, R.E., Fisher, D.A., 1978. The effect of pain on plasma arginine vasopressin concentrations in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 8, 89–94.
- Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H., Eto, T., 1993a. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 192, 553–560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>.
- Kitamura, K., Sakata, J., Kangawa, K., Kojima, M., Matsuo, H., Eto, T., 1993b. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 194, 720–725. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1881>.
- Klinke, R., 2010. *Physiologie*. Georg Thieme Verlag.
- Knepper, M.A., 1997. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am. J. Physiol.* 272, F3-12.
- Kondo, N., Arima, H., Banno, R., Kuwahara, S., Sato, I., Oiso, Y., 2004. Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286, E337-346. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00328.2003>.
- Lacour-Gayet, F., Clarke, D., Jacobs, J., Comas, J., Daebritz, S., Daenen, W., Gaynor, W., Hamilton, L., Jacobs, M., Maruszewski, B., Pozzi, M., Spray, T., Stellin, G., Tchervakov, C., Mavroudis And, C., Aristotle Committee, 2004. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 25, 911–924. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.027>.
- Land, H., Schütz, G., Schmale, H., Richter, D., 1982. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 295, 299–303.
- Landman, G.W.D., Kleefstra, N., Groenier, K.H., Bakker, S.J.L., Groeneveld, G.H., Bilo, H.J.G., van Hateren, K.J.J., 2016. Inflammation biomarkers and mortality prediction in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-27). *Atherosclerosis* 250, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.015>.
- Lang, R.E., Thölken, H., Ganten, D., Luft, F.C., Ruskoaho, H., Unger, T., 1985. Atrial natriuretic factor--a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 314, 264–266.
- Lasocki, S., Provenchère, S., Bénessiano, J., Vicaut, E., Lecharny, J.-B., Desmonts, J.-M., Dehoux, M., Philip, I., 2002. Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 97, 405–411.
- Lin, C.-W., Zeng, X.-L., Jiang, S.-H., Wu, T., Wang, J.-P., Zhang, J.-F., Ou, Y.-H., 2013. Role of the NT-proBNP level in the diagnosis of pediatric heart failure and investigation of novel combined diagnostic criteria. *Exp. Ther. Med.* 6, 995–999. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1250>.

- Lindahl, B., Venge, P., James, S., 2010. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 160, 224–229. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.023>.
- Lindberg, S., Jensen, J.S., Pedersen, S.H., Galatius, S., Goetze, J.P., Mogelvang, R., 2015. MR-proANP improves prediction of mortality and cardiovascular events in patients with STEMI. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 22, 693–700. <https://doi.org/10.1177/2047487314538856>.
- Lurati Buse, G.A.L., Bolliger, D., Seeberger, E., Kasper, J., Grapow, M., Koller, M.T., Seeberger, M.D., Filipovic, M., 2014. Troponin T and B-type natriuretic peptide after on-pump cardiac surgery: prognostic impact on 12-month mortality and major cardiac events after adjustment for postoperative complications. *Circulation* 130, 948–957. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007253>.
- Mair, J., 2014. High-sensitivity cardiac troponins in everyday clinical practice. *World J. Cardiol.* 6, 175–182. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i4.175>.
- Markman, P.L., Tantiogco, J.-P., Bennetts, J.S., Baker, R.A., 2016. High-Sensitivity Troponin Release Profile After Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ.* <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.017>.
- Mauermann, E., Bolliger, D., Seeberger, E., Puelacher, C., Corbiere, S., Filipovic, M., Seeberger, M., Mueller, C., Lurati Buse, G., 2016. Incremental Value of Preoperative Copeptin for Predicting Myocardial Injury. *Anesth. Analg.* 123, 1363–1371. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001635>.
- Meeran, K., O'Shea, D., Upton, P.D., Small, C.J., Ghatei, M.A., Byfield, P.H., Bloom, S.R., 1997. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 95–100. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3656>.
- Mildh, L.H., Pettilä, V., Sairanen, H.I., Rautiainen, P.H., 2006. Cardiac troponin T levels for risk stratification in pediatric open heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 82, 1643–1648. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.014>.
- Mir, T.S., Flato, M., Falkenberg, J., Haddad, M., Budden, R., Weil, J., Albers, S., Laer, S., 2006. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr. Cardiol.* 27, 73–77. <https://doi.org/10.1007/s00246-005-1022-4>.
- Mir, T.S., Marohn, S., Läer, S., Eiselt, M., Grollmus, O., Weil, J., 2002. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 110, e76.
- Mokhtar, A.T., Begum, J., Buth, K.J., Legare, J.-F., 2017. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *J. Crit. Care* 38, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.011>.
- Morales, M., 2012. Scientific Graphing Functions for Factorial Designs.
- Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C., Bergmann, A., 2006. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin. Chem.* 52, 112–119. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060038>.
- Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C., Bergmann, A., 2005. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin. Chem.* 51, 1823–1829. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051110>.

- Morgenthaler, N.G., Struck, J., Thomas, B., Bergmann, A., 2004. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin. Chem.* 50, 234–236. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021204>.
- Nahum, E., Pollak, U., Dagan, O., Amir, G., Frenkel, G., Birk, E., 2013. Predictive value of B-type natriuretic peptide level on the postoperative course of infants with congenital heart disease. *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ* 15, 216–220.
- Nakagawa, O., Ogawa, Y., Itoh, H., Suga, S., Komatsu, Y., Kishimoto, I., Nishino, K., Yoshimasa, T., Nakao, K., 1995. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J. Clin. Invest.* 96, 1280–1287. <https://doi.org/10.1172/JCI118162>.
- Nir, A., Lindinger, A., Rauh, M., Bar-Oz, B., Laer, S., Schwachtgen, L., Koch, A., Falkenberg, J., Mir, T.S., 2009. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr. Cardiol.* 30, 3–8. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9258-4>.
- Nishikimi, T., Saito, Y., Kitamura, K., Ishimitsu, T., Eto, T., Kangawa, K., Matsuo, H., Omae, T., Matsuoka, H., 1995. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26, 1424–1431. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00338-X](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00338-X).
- Nozohoor, S., Nilsson, J., Algotsson, L., Sjögren, J., 2011. Postoperative Increase in B-Type Natriuretic Peptide Levels Predicts Adverse Outcome After Cardiac Surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25, 469–475. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.07.002>.
- O’Brien, P.J., Smith, D.E.C., Knechtel, T.J., Marchak, M.A., Pruimboom-Brees, I., Brees, D.J., Spratt, D.P., Archer, F.J., Butler, P., Potter, A.N., Provost, J.P., Richard, J., Snyder, P.A., Reagan, W.J., 2006. Cardiac troponin I is a sensitive, specific biomarker of cardiac injury in laboratory animals. *Lab. Anim.* 40, 153–171. <https://doi.org/10.1258/002367706776319042>.
- Omar, A.S., Sudarsanan, S., Hanoura, S., Osman, H., Sivadasan, P.C., Shouman, Y., Tuli, A.K., Singh, R., Al Khulaifi, A., 2015. Kinetics of Highly Sensitive Troponin T after Cardiac Surgery. *BioMed Res. Int.* 2015, 574546. <https://doi.org/10.1155/2015/574546>.
- Omland, T., de Lemos, J.A., Sabatine, M.S., Christophi, C.A., Rice, M.M., Jablonski, K.A., Tjora, S., Domanski, M.J., Gersh, B.J., Rouleau, J.L., Pfeffer, M.A., Braunwald, E., Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators, 2009. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 361, 2538–2547. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>.
- Palladini, G., Barassi, A., Perlini, S., Milani, P., Foli, A., Russo, P., Albertini, R., Obici, L., Lavatelli, F., Sarais, G., Casarini, S., Moratti, R., Melzi d’Eril, G.V., Merlini, G., 2011. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) is a powerful predictor of early death in AL amyloidosis. *Amyloid Int. J. Exp. Clin. Investig. Off. J. Int. Soc. Amyloidosis* 18, 216–221. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.627069>.
- Parkes, D.G., Coghlan, J.P., Cooper, E.A., Routley, M., McDougall, J.G., Scoggins, B.A., 1994. Cardiovascular actions of atrial natriuretic factor in sheep with cardiac failure. *Am. J. Hypertens.* 7, 905–912. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(94\)P1713-A](https://doi.org/10.1016/0895-7061(94)P1713-A).

- Parmacek, M.S., Solaro, R.J., 2004. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 47, 159–176.
- Peacock, W.F., Nowak, R., Christenson, R., DiSomma, S., Neath, S.X., Hartmann, O., Mueller, C., Ponikowski, P., Möckel, M., Hogan, C., Wu, A.H.B., Richards, M., Filippatos, G.S., Anand, I., Ng, L.L., Daniels, L.B., Morgenthaler, N., Anker, S.D., Maisel, A.S., 2011. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad. Emerg. Med. Off. J. Soc. Acad. Emerg. Med.* 18, 947–958. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01150.x>.
- Pedowska-Włoszek, J., Kostrubiec, M., Kurnicka, K., Ciurzynski, M., Palczewski, P., Pruszczyk, P., 2013. Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) in the risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 132, 506–510. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.008>.
- Pemberton, C.J., Siriwardena, M., Kleffmann, T., Ruygrok, P., Palmer, S.C., Yandle, T.G., Richards, A.M., 2012. First Identification of Circulating Prepro-A-Type Natriuretic Peptide (PreproANP) Signal Peptide Fragments in Humans: Initial Assessment as Cardiovascular Biomarkers. *Clin. Chem.* 58, 757–767. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.176990>.
- Perraudin, V., Delarue, C., Lefebvre, H., Contesse, V., Kuhn, J.M., Vaudry, H., 1993. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 1522–1528. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.6.7684742>.
- Provan, S., Angel, K., Semb, A.G., Atar, D., Kvien, T.K., 2010. NT-proBNP predicts mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from 10-year follow-up of the EURIDISS study. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1946–1950. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127704>.
- Qu, J., Liang, H., Zhou, N., Li, L., Wang, Y., Li, J., Cui, Y., 2017. Perioperative NT-proBNP level: Potential prognostic markers in children undergoing congenital heart disease surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.12.056>.
- R Core Team, 2014. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Roche Diagnostics GmbH, 2012. Troponin T hs.
- Roche Diagnostics GmbH, 2011. proBNP II STAT.
- Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F., Bax, J.J., Borger, M.A., Brotons, C., Chew, D.P., Gencer, B., Hasenfuss, G., Kjeldsen, K., Lancellotti, P., Landmesser, U., Mehilli, J., Mukherjee, D., Storey, R.F., Windecker, S., Baumgartner, H., Gaemperli, O., Achenbach, S., Agewall, S., Badimon, L., Baigent, C., Bueno, H., Bugiardini, R., Carerj, S., Casselman, F., Cuisset, T., Erol, Ç., Fitzsimons, D., Halle, M., Hamm, C., Hildick-Smith, D., Huber, K., Iliodromitis, E., James, S., Lewis, B.S., Lip, G.Y.H., Piepoli, M.F., Richter, D., Rosemann, T., Sechtem, U., Steg, P.G., Vrints, C., Luis Zamorano, J., 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationTask Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 37, 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.

- Schoe, A., Schippers, E.F., Ebmeyer, S., Struck, J., Klautz, R.J.M., de Jonge, E., van Dissel, J.T., 2014. Predicting mortality and morbidity after elective cardiac surgery using vasoactive and inflammatory biomarkers with and without the EuroSCORE model. *Chest* 146, 1310–1318. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2615>.
- Siaplaouras, J., Thul, J., Will, J.C., Bauer, J., Kreuder, J., Valeske, K., Akintürk, H., Schranz, D., 2001. Kardiales Troponin I nach kardiochirurgischer Korrekturoperation im Säuglings- und Kindesalter. *Z. Für Kardiologie* 90, 408–413. <https://doi.org/10.1007/s003920170150>.
- Sigma-Aldrich, 2017. Troponin [WWW Document]. Sigma-Aldrich. URL <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/enzyme-explorer/learning-center/structural-proteins/troponin.html> (accessed 29.03.17).
- Stoiser, B., Mörtl, D., Hülsmann, M., Berger, R., Struck, J., Morgenthaler, N.G., Bergmann, A., Pacher, R., 2006. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.* 36, 771–778. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01724.x>.
- Szekely, L., Vijay, P., Sharp, T.G., Bando, K., Brown, J.W., 2000. Correlation of plasma adrenomedullin to myocardial preservation during open-heart surgery. *Pediatr. Cardiol.* 21, 228–233.
- Takeuchi, M., Morita, K., Iwasaki, T., Toda, Y., Oe, K., Taga, N., Hirakawa, M., 2001. Significance of adrenomedullin under cardiopulmonary bypass in children during surgery for congenital heart disease. *Acta Med. Okayama* 55, 245–252.
- Thermo Scientific, 2011a. Gebrauchsanweisung BRAHMS MR-proADM KRYPTOR.
- Thermo Scientific, 2011b. Gebrauchsanweisung BRAHMS MR-proANP KRYPTOR.
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J.S., Biasucci, L.M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A.S., Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care, 2010. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur. Heart J.* 31, 2197–2204. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq251>.
- Thygesen, K., Mair, J., Mueller, C., Huber, K., Weber, M., Plebani, M., Hasin, Y., Biasucci, L.M., Giannitsis, E., Lindahl, B., Koenig, W., Tubaro, M., Collinson, P., Katus, H., Galvani, M., Venge, P., Alpert, J.S., Hamm, C., Jaffe, A.S., 2012. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur. Heart J.* 33, 2001–2006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq509>.
- Tzikas, S., Keller, T., Ojeda, F.M., Zeller, T., Wild, P.S., Lubos, E., Kunde, J., Baldus, S., Bickel, C., Lackner, K.J., Munzel, T.F., Blankenberg, S., 2013. MR-proANP and MR-proADM for risk stratification of patients with acute chest pain. *Heart* 99, 388–395. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302956>.

- Vafaie, M., Slagman, A., Möckel, M., Hamm, C., Huber, K., Müller, C., Vollert, J.O., Blankenberg, S., Katus, H.A., Liebetrau, C., Giannitsis, E., Searle, J., 2016. Prognostic Value of Undetectable hs Troponin T in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am. J. Med.* 129, 274–282.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.016>.
- Varpula, M., Pulkki, K., Karlsson, S., Ruokonen, E., Pettilä, V., FINNSEPSIS Study Group, 2007. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 35, 1277–1283. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000261893.72811.0F>.
- Verbalis, J.G., Richardson, D.W., Stricker, E.M., 1987. Vasopressin release in response to nausea-producing agents and cholecystokinin in monkeys. *Am. J. Physiol.* 252, R749-753.
- von Haehling, S., Jankowska, E.A., Morgenthaler, N.G., Vassanelli, C., Zanolla, L., Rozentryt, P., Filippatos, G.S., Doehner, W., Koehler, F., Papassotiriou, J., Kremastinos, D.T., Banasiak, W., Struck, J., Ponikowski, P., Bergmann, A., Anker, S.D., 2007. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 1973–1980. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.012>.
- Wakatsuki, T., Nakaya, Y., Inoue, I., 1992. Vasopressin modulates K(+) -channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am. J. Physiol.* 263, H491-496.
- Watanabe, K., Nishikimi, T., Takamuro, M., Yasuda, K., Ishikawa, Y., Tanabe, S., Yamada, O., Nagaya, N., Matsuoka, H., Kangawa, K., Echigo, S., 2003. Two molecular forms of adrenomedullin in congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* 24, 559–565. <https://doi.org/10.1007/s00246-003-0321-x>.
- Welsch, U., Deller, T., 2010. Sobotta Lehrbuch Histologie: Unter Mitarbeit von Thomas Deller, Auflage: 3. ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München.
- Westerlind, A., Wåhlander, H., Lindstedt, G., Lundberg, P.A., Holmgren, D., 2004. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 93, 340–345.
- Wu, F., Yan, W., Pan, J., Morser, J., Wu, Q., 2002. Processing of pro-atrial natriuretic peptide by corin in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* 277, 16900–16905. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201503200>.
- Yamaguchi, T., Baba, K., Doi, Y., Yano, K., Kitamura, K., Eto, T., 1996. Inhibition of Aldosterone Production by Adrenomedullin, a Hypotensive Peptide, in the Rat. *Hypertension* 28, 308–314. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.28.2.308>.
- You, J.J., Austin, P.C., Alter, D.A., Ko, D.T., Tu, J.V., 2007. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am. Heart J.* 153, 462–470. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.027>.
- Zdravkovic, V., Mladenovic, V., Colic, M., Bankovic, D., Lazic, Z., Petrovic, M., Simic, I., Knezevic, S., Pantovic, S., Djukic, A., Zdravkovic, N., 2013. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol. Pol.* 71, 472–479. <https://doi.org/10.5603/KP.2013.0093>.

Anhang

Zugehörige Dokumente zur vorliegenden „Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum-Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen“:

- Ethikvotum
- Aufklärungsbogen für die Eltern
- Einwilligung- und Datenschutzerklärung



ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn
Prof. Dr. med. Jochen Weil
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Universitäres Hezzentrum Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Anhdt

EINGEGANGEN 28. Mai 2014 27.05.2014

Bearb.-Nr.: PV4454 (Bitte stets angeben!)

Studientitel: Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen und kardiochirurgischen Eingriffen

Sehr geehrter Herr Kollege Weil,

den Eingang Ihres Schreibens vom 14.03.2014 (Eingang am 20.03.2014) mit Ihrer Stellungnahme und den darin enthaltenen revidierten Studienunterlagen bestätigen wir hiermit.

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission ausführlich beraten.

Das Vorhaben entspricht nunmehr den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Für den Fall der Durchführung der Studie in Zentren anderer Kammerbereiche geht die Kommission von der Einbindung der lokal zuständigen Ethik-Kommission aus.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme zu unterrichten.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden / Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Zudem erlaubt sich die Kommission die unten folgenden Hinweise zur Aufklärung / Einwilligung und empfiehlt eine entsprechende Überarbeitung der Dokumente. Ggf. im Nachgang vorgelegte, revidierte Unterlagen werden nicht erneut geprüft, da die Beratung der Kommission mit diesem Schreiben beendet ist.

1. In der Einwilligung fehlt der Hinweis auf die Freiwilligkeit zur Teilnahme.
2. Die informierte Einwilligung ist von beiden Sorgeberechtigten schriftlich nach einer persönlichen Aufklärung einzuholen.

...2

Bankverbindung:
Deutsche Apoth. u. Ärztekammer, BLZ 300 606 01, Konto-Nr. 000 1346 113
BIC: DAAEDED3, IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13

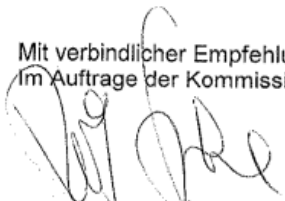
Weidestraße 122 b · 22083 Hamburg
Telefon 040/20 22 99-240 · Fax 040/20 22 99-410
ethik@aekeh.de · www.aerztekammer-hamburg.de

Bearb.-Nr.: PV4454 (Bitte stets angeben!)

- 2 -

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:



Prof. Dr. med. R. Stahl
- Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP.

Aufklärung

Studie zur klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum -Biomarkern bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von

- 1) Herzkatheteruntersuchungen und
- 2) kardiochirurgischen Eingriffen

Liebe Eltern,

in der kinderkardiologischen Abteilung des Herzzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird eine wissenschaftliche Untersuchung durchgeführt, in der sogenannte biochemische Marker (High sensitive Troponin T, Midregional - atrial natriuretic peptide, Midregional - pro Adrenomedullin, Growth differentiation factor 15, Endothelin 1, miRNA und Galectin 3) untersucht werden. Hierbei handelt es sich um Proteine, die uns etwas über die Leistung bzw. Funktion des Herzens sagen. Darüberhinaus können sie auch minimale Schädigungen des Herzens nach kardialen Operationen oder Interventionen nachweisen.

Für oben genannte Studie wenden wir uns an Sie, da wir das Blut ihres Kindes auf die neuen Marker hin untersuchen möchten. Das bedeutet, dass wir maximal fünf mal im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Blutentnahmen Blutproben (weniger als 3 ml) entnehmen, um die Aussagekraft für die neuen Marker untersuchen zu können – es werden keine über die Routineblutentnahmen hinausgehenden Punktionen durchgeführt. Weitere Belastungen oder Verpflichtungen entstehen für Sie dabei nicht.

Wichtig für Sie ist, dass diese wissenschaftliche Untersuchung freiwillig ist und die Teilnahme oder Ablehnung keinerlei Einfluss auf die Therapie Ihres Kindes haben wird. Es wird in jedem Fall unabhängig von dem Ergebnis nach den aktuellen Therapiestandards und Leitlinien unserer Klinik behandelt. Zudem können Sie Ihr Einverständnis jederzeit rückgängig machen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre individuelle Behandlung entstehen.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständnis des Studienteilnehmers erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im universitären Herzzentrum aufgezeichnet und pseudonymisiert (verschlüsselt) für die Dauer von 5 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben den Studienleitern Herr Prof. Weil nur noch die Prüfarzte als seine Vertreter.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert zu werden.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt.

Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Einwilligungserklärung Eltern

Studie zur Klinischen Evaluation von etablierten und neuen Serum -Biomarkern
bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen von

- 1) Herzkatheteruntersuchungen und
- 2) kardiochirurgischen Eingriffen

Über die geplante Studie

wurde ich von Herr/Frau _____ ausführlich informiert. Den
Aufklärungsbogen habe(n) ich/wir erhalten.

Mir/uns wichtig erscheinende Fragen über die Art und Bedeutung der Studie
konnte(n) ich/ wir stellen.

Mir ist bekannt, dass ich meine/unsere Einwilligung jederzeit rückgängig machen
kann/können und das möglicherweise bereits erhobene Daten oder Blutproben in
diesem Fall vernichtet würden.

Die im Rahmen der Studie nach Einverständnis des Studienteilnehmers
erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der
Schweigepflicht und den datenschutzgesetzlichen Bestimmungen.

Sie werden in Papierform und auf Datenträgern im universitären Herzzentrum
aufgezeichnet und pseudonymisiert (verschlüsselt) für die Dauer von 5 Jahren

gespeichert. Bei der Pseudonymisierung (Verschlüsselung) werden der Name und
andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B. eine
mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombination, auch Code genannt, ersetzt,
um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu
erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten des
Studienteilnehmers ermöglicht, hat neben den Studienleitern Herr Prof. Weil nur
noch ein Prüfarzt (Dr. Florian Arndt) als sein Vertreter.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und seine
Mitarbeiter erfolgt in pseudonymisierter Form. Eine Weitergabe der erhobenen
Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter Form. Gleiches gilt für
die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert zu werden.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden.

Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt.

Ein Widerruf bereits anonymisierter Daten ist nicht möglich.

Ich/wir haben keine weiteren Fragen, fühle(n) mich/uns genügend informiert und willige(n) hiermit in die geplante Untersuchung ein.

Ort / Datum: _____

Name des Studienteilnehmers: _____

Unterschrift des Sorgeberechtigten: _____

Unterschrift des Prüfarztes: _____

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meiner Ehefrau Stephanie, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit und des Medizin Studiums immer unterstützt und ermutigt hat. Danke für deine Geduld und Liebe in allen Höhen und Tiefen.

Zudem danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung in jeglicher Form um mir das Studium zu ermöglichen. Ihr seid immer für mich da um euch mit mir zu freuen und um mich aufzubauen.

Meinem Betreuer Florian sei gedankt für die vielen Korrespondenzen, Beratungstermine und jegliche Unterstützung zur Anfertigung der Arbeit.
Herrn Prof. Dr. med. Weil danke ich für die Annahme und Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Danke auch an das gesamte Team der Kinderkardiologischen Station, der Kinder-Intensivstation und dem Labor-Team des Herzzentrums des UKE für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit während der Zeit der Datenerhebung.

Den Eltern der Probanden danke ich für ihre Kooperation mit dieser Studie. Ohne Ihre Teilnahme wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: