

**Randomisierte Untersuchung über die Ödementwicklung nach  
kardiochirurgischen Eingriffen bei Säuglingen und Kleinkindern mit  
angeborenen Herzfehlern nach Faktor XIII - Substitution und Placebogabe**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
Justyna Grabarkiewicz  
aus Warschau

Gießen 2004

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
des Universitätsklinikums Gießen  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Reiter

und

dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie,  
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie  
des Universitätsklinikums Gießen  
Direktor: Prof. Dr. med. P. Vogt

Gutachter: Prof. Dr. med. G. Wozniak

Gutachter: Prof. Dr. med. G. Görlach

Tag der Disputation: 02.03.2005

Meinen Eltern

## INHALTSVERZEICHNIS:

<u>1 EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
1.1 Einführung und Problematik .....	1
1.1.1 Ödemgenese .....	4
1.1.2 Experimentelle und klinische Untersuchungen .....	6
1.2 Ziel der Untersuchung.....	7
1.3 Faktor XIII .....	7
1.3.1 Struktur und Funktion.....	7
1.3.2 Therapeutische Anwendung.....	9
1.3.3 Nebenwirkungen.....	9
1.4 Entwicklungsbedingte Besonderheiten der Hämostase bei Säuglingen und Kleinkindern.....	9
1.4.1 Hämostase bei Säuglingen und Kleinkindern mit zyanotischem Herzvitium ....	11
1.4.2 Hämostase bei Säuglingen und Kleinkindern mit azyanotischem Herzvitium...	12
1.5 Pathophysiologische Veränderungen während Extrakorporaler Zirkulation.....	12
<u>2 METHODIK .....</u>	<u>15</u>
2.1 Studienkonzept.....	15
2.2 Einschlusskriterien und Patientenauswahl .....	15
2.3 Studienplan.....	16
2.3.1 Untersuchungsgruppen .....	16
2.3.2 Untersuchungszeitpunkte .....	17
2.3.3 Untersuchungsparameter.....	17
2.4 Operationsdaten .....	20
2.4.1 Narkose .....	20
2.4.2 Herz-Lungen-Maschine .....	21
2.4.3 Operationsablauf.....	21
2.4.4 Postoperativer Verlauf .....	22
2.5 Klinische Untersuchungen.....	22
2.5.1 Echokardiographie .....	23
2.5.1.1 Ultraschallaufnahmeverfahren.....	23
2.5.1.2 Anwendung und Indikation.....	24
2.5.1.3 Echokardiographische Untersuchungen.....	24
2.5.2 Weichteilultraschall .....	26
2.5.3 Röntgenübersichtsaufnahme Thorax .....	26
2.5.4 Messung des Extremitätenumfangs .....	28

2.5.5 Laborchemische Untersuchungen.....	28
2.5.5.1 Blutentnahmen.....	28
2.5.5.2 Aufbereitung und Analyse der Blutproben.....	29
2.5.6 Bestimmung der Faktor XIII-Aktivität .....	30
2.6 Patientenkollektiv.....	30
2.7 Statistische Auswertung.....	32
<u>3 ERGEBNISSE.....</u>	<u>33</u>
3.1 Demographische Daten.....	33
3.2 Substitutionsgruppe versus Placebogruppe.....	36
3.2.1 Myokardödem und sekundärer Thoraxverschluss .....	36
3.2.2 Röntgenaufnahmen, Ultraschall- und Umfangmessung .....	38
3.2.3 Echokardiographische Messungen.....	42
3.2.4 Beatmungsdaten.....	46
3.2.5 Bilanzen .....	49
3.2.6 Medikamentenzufuhr .....	50
3.3 Einflussfaktoren Diskriminanzanalyse .....	52
3.3.1 Demographie und Operationsdaten.....	52
3.3.2 Röntgenaufnahmen, Ultraschall- und Umfangmessung .....	53
3.3.3 Beatmung, Substitution, Bilanzierung, Medikamentenzufuhr.....	53
<u>4 DISKUSSION.....</u>	<u>54</u>
4.1 Methoden Ödemquantifizierung .....	54
4.1.1 Fehlerquellen.....	58
4.2 Ergebnisse .....	59
4.2.1 Myokardödem und sekundärer Thoraxverschluss .....	59
4.2.2 Weichteilschwellung und postoperativer Verlauf.....	62
4.2.2 Einflussfaktoren.....	63
4.3 Zusammenfassung und Ausblick .....	64
<u>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>66</u>
<u>6 SUMMARY.....</u>	<u>68</u>
<u>7 LITERATURVERZEICHNIS .....</u>	<u>69</u>
<u>8 ADDENDUM .....</u>	<u>87</u>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1.1: Diagnosestatistik angeborener Fehlbildungen.....	1
Abbildung 1.2: Myokardiales Ödem nach kardiochirurgischer Operation.....	3
Abbildung 1.3: Temporärer Thoraxverschluss bei kardialer und generalisierter Ödembildung.....	3
Abbildung 1.4: Schema des kardiopulmonalen Bypasses.....	12
Abbildung 2.1: Echokardiographie M-Mode.....	25
Abbildung 2.2: Ultrasonographische Weichteilmessung.....	27
Abbildung 3.1: Altersverteilung in den Untersuchungsgruppen.....	34
Abbildung 3.2: Mittelwerte der Gewichtslage in den Untersuchungsgruppen.....	34
Abbildung 3.3: Operationszeiten in den Untersuchungsgruppen.....	34
Abbildung 3.4: Faktor XIII-Aktivität in den Untersuchungsgruppen unmittelbar vor Operationsbeginn (vor Schnitt).....	35
Abbildung 3.5: Messergebnisse der Weichteilmantelmessung in der Röntgen-Thoraxaufnahme liegend 7. ICR links.....	38
Abbildung 3.6: Weichteildicke, linker Haut-Rippen-Abstand in der transkutanen Ultraschallmessung.....	39
Abbildung 3.7: Weichteildicke, rechter Haut-Rippen-Abstand in der transkutanen Ultraschallmessung.....	39
Abbildung 3.8: Umfangmessung am rechten Oberarm in Knochenschaftmitte.....	40
Abbildung 3.9: Umfangmessung am rechten Oberschenkel in Knochenschaftmitte.....	40
Abbildung 3.10: Messung der diastolischen Hinterwanddicke per M-Mode.....	42
Abbildung 3.11: Messung der diastolischen, interventrikulären Septumdicke per M-Mode.....	42
Abbildung 3.12: Messung des diastolischen, linksintraventrikulären Durchmessers per M-Mode.....	43
Abbildung 3.13: Messung der systolischen, interventrikulären Septumdicke per M-Mode.....	43
Abbildung 3.14: Messung des systolischen, linksintraventrikulären Durchmessers per M-Mode.....	44

Abbildung 3.15: Messung der systolischen Hinterwanddicke per M-Mode.....	44
Abbildung 3.16: Darstellung des postoperativen $FiO_2$ .....	46
Abbildung 3.17: postoperative NO-Beatmung.....	46
Abbildung 3.18: postoperative Beatmungsfrequenz.....	47
Abbildung 3.19: mittlerer maschineller Beatmungsdruck.....	47
Abbildung 3.20: durchschnittliches Beatmungsminutenvolumen.....	48
Abbildung 3.21: postoperative Beatmungsdauer bis zur Extubation.....	48
Abbildung 3.22: Einfuhrbilanz für Frischplasma, Humanalbumin, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate.....	49
Abbildung 3.23: Gesamtbilanz aller zu- und abgeführten Flüssigkeiten.....	49
Abbildung 3.24: postoperativer Dobutaminbedarf pro Stunde.....	50
Abbildung 3.25: postoperativer Suprareninbedarf pro Stunde.....	50
Abbildung 3.26: postoperativer Dopaminbedarf pro Stunde.....	51
Abbildung 3.27: postoperativer Nitrolingualbedarf pro Stunde.....	51

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 2.1: Patientenkollektiv.....	31
Tabelle 3.1: Demographische Verteilung der untersuchten Patienten.....	33
Tabelle 3.2: Verteilung der Patienten mit primärem und sekundärem Thorax- verschluss.....	36
Tabelle 3.3: Ödembeeinflussende Variablen.....	37
Tabelle 4.1: Literaturvergleich: Inzidenz des sekundären Thoraxverschlusses (DSC) nach Korrekturoperationen unter Anwendung der Herz- Lungen-Maschine.....	60
Tabelle 4.2: Literaturvergleich: nach operativen Korrekturen von angeborenen Herzfehlern auftretende Organschwellungen oder generalisierte Ödeme und Sekundärkomplikationen .....	61

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

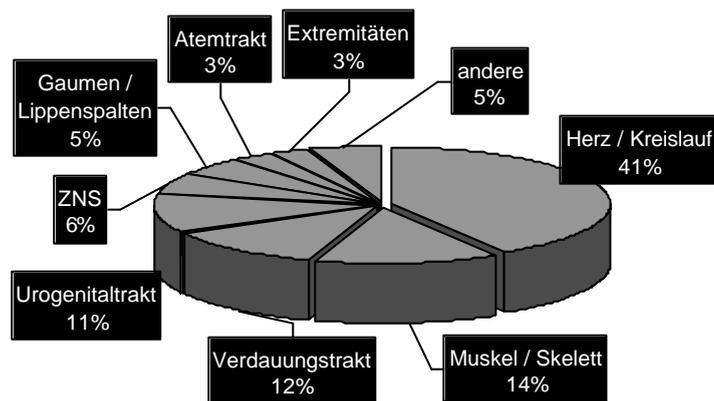
a.p.	anterior-posterior
AP	Arterieller Druck
ASD	Vorhof-Septum-Defekt
ATIII	Antithrombin
BSA	Körperoberfläche
CLS	Capillary Leak Syndrome
CPB	Cardio-Pulmonaler-Bypass
DCRV	doppelt gekammerter rechter Ventrikel
DILV	doppelter linksventrikulärer Einflusstrakt
DORV	doppelter rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
DOLV	doppelter linksventrikulärer Ausflusstrakt
DSC	Delayed Sternal Closure
EF	Auswurfraction
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Frischplasma
F XIII	Gerinnungsfaktor XIII
HA	Humanalbumin
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLHS	hypoplastisches Linksherz Syndrom
ICR	Intercostalraum
ISTA	Aortenisthmusstenose
IVS	Interventrikuläres Septum
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LVID	Linksventrikulärer Durchmesser
LVOTO	Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes
LVPW	Linkventrikuläre Hinterwand

MED	Median
M-Mode	Time-Motion-Modus
MSOF	Multiple System Organ Failure
MW	Mittelwert
MZP	Messzeitpunkt
n	Anzahl
OA	Oberarm
OS	Oberschenkel
PAI 1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PAP	Pulmonalarteriendruck
PAPVR	partielle Lungenvenenfehlmündung
PAT	Pulmonalklappenatresie
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PF <sub>3</sub> , PF <sub>4</sub>	Plättchenfaktor 3, 4
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
POEE	Postoperative Effusions and Edema
PST	Pulmonalstenose
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STD	Standardabweichung
t <sub>1</sub>	Messzeitpunkt 1
TAPVR	totale Lungenvenenfehlmündung
TAT	Trikuspidalklappenatresie
TGA	Transposition der großen Arterien
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF	Tumornekrosefaktor
TOF	Fallot´sche Tetralogie
t-PA	Gewebs-Plasminogen-Aktivator
TPZ	Thromboplastinzeit
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan 2
TZ	Thrombinzeit
UA	Unterarm
US	Unterschenkel
UVH	univentrikuläres Herz
VSD	Ventikel-Septum-Defekt
ZVD	Zentral-Venöser-Druck

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung und Problematik

Angeborene Herzfehler stellen mit einem Anteil von 30-50% die größte Untergruppe unter den angeborenen Fehlbildungen dar (Abb. 1.1) [32, 37]. Bei 0,8-1% aller Neugeborenen lassen sich Herz- oder Gefäßfehlbildungen nachweisen [85]. Die Ätiologie der meisten Herzfehler ist unbekannt, als mögliche Ursache kommen zahlreiche Faktoren wie Chromosomenaberrationen, chemische Einwirkungen, Virusinfekte der Mutter, immunologische Prozesse, Hypoxie, Strahleneinwirkung, Traumen und Alkohol in Frage [31].



**Abb. 1.1:** Im Jahr 1999 wegen angeborener Fehlbildungen im Geburtsmonat vollstationär behandelte Fälle (einschl. Sterbefälle).  
Quelle: Statistisches Bundesamt, Diagnosestatistik

Die Letalität konnte in den letzten zwei Jahrzehnten mittels moderner Untersuchungsmethoden und durch frühzeitige Operation von 80% auf 20% gesenkt werden [88].

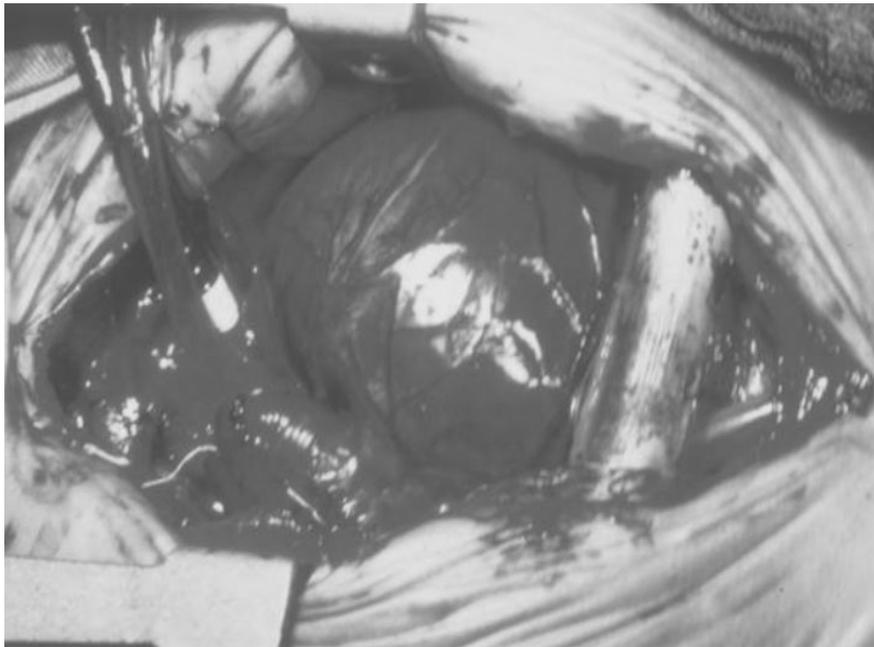
Die ersten Operationsversuche am menschlichen Herzen wurden zu Beginn des letzten Jahrhunderts vorgenommen: 1912 beseitigte Tuffier die Aortenklappenstenose eines 26jährigen Mannes, 1913 operierte Doyen bei einem 20jährigen Mädchen eine Pulmonalstenose. Diese Korrekturen erfolgten jeweils blind durch taktile Dilatation oder durch Einführen von Instrumenten in den rechten Ventrikel. Die Weiterentwick-

lung zur offenen Herzchirurgie blieb jedoch durch die mangelnde Möglichkeit unter Sicht zu operieren gehemmt, bis 1953 unter Einsatz der von John Gibbon entwickelten Herz-Lungen-Maschine (HLM) die erste erfolgreiche Operation (ASD-Verschluss) am offenen Herzen durchgeführt werden konnte [13, 51].

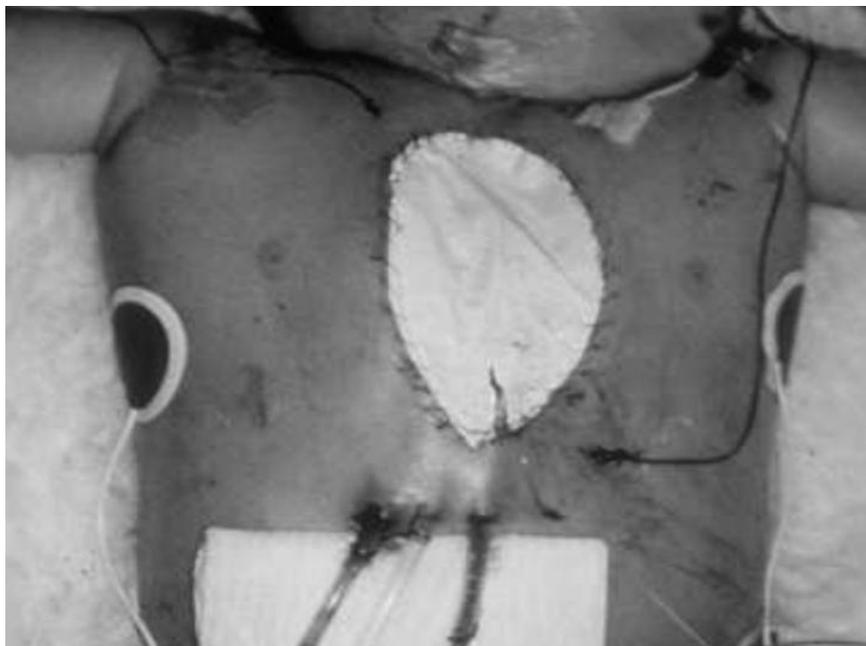
Trotz der seitdem weit fortgeschrittenen Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Maschine, die heute eine sichere Perfusion erlaubt, sind mit der Anwendung des künstlichen Kreislaufs noch viele Komplikationen verbunden, deren pathophysiologischer Hintergrund noch nicht ausreichend geklärt ist [7, 40, 65]. Mögliche intra- und postoperative Komplikationen nach primär erfolgreicher Operation sind unter anderem:

- Gerinnungsstörungen im Sinne von Nachblutungen und Thrombenbildung [34, 46, 90, 101],
- hämodynamische und respiratorische Insuffizienz,
- Arrhythmien [18],
- Ergüsse und das Auftreten von Ödemen [99, 100],

wobei die kardiale Ödembildung eine der folgeträchtesten ist (Abb. 1.2). Die Einschränkung der Herzmuskelkontraktilität führt zur Verminderung des enddiastolischen Volumens und Abnahme der Auswurfleistung bis hin zur instabilen Hämodynamik [39, 48, 78, 96, 99] mit eventuell vitaler Gefährdung des Kindes. Ein primärer Thoraxverschluss kann allein aufgrund der intrathorakalen Volumenzunahme erschwert bzw. unmöglich sein, und kompressionsbedingt die beeinträchtigte Herzfunktion zusätzlich verschlechtern. Um dies zu vermeiden, erfolgt durch Einnähen einer synthetischen Membran in das Hautniveau zunächst nur ein temporärer Wundverschluss (Abb. 1.3) [39, 48, 99]. Der definitive knöcherne Thoraxverschluss erfolgt nach Schwellungsrückgang zu einem späteren Zeitpunkt (delayed sternal closure), wenn die Adaptation der Sternalränder keine hämodynamischen Einbußen hervorruft. Obwohl der verzögerte Thoraxverschluss als bekanntes und etabliertes Vorgehen bei myokardialem Ödem nach offenen Herzoperationen gilt [2, 39], ist die postoperative Mortalität gegenüber dem primären Thoraxverschluss signifikant erhöht [2, 45]. Folgekomplikationen und potentielle Risiken, die mit einem verzögerten Thoraxverschluss einhergehen, sind verlängerte Beatmungspflichtigkeit und Sedierung, Sepsis, Wundinfektionen, Mediastinitis und spätere Sternuminstabilität [45].



**Abb. 1.2:** Myokardiales Ödem nach kardiochirurgischer Operation bei einem Säugling mit angeborenem Herzfehler



**Abb. 1.3:** Mittels Kunststoffmembran temporär verschlossener Thorax bei kardialer und generalisierter Ödembildung nach kardiochirurgischer Korrektur eines kongenitalen Herzfehlers

### 1.1.1 Ödemgenese

Die Entstehung eines kardialen oder generalisierten Ödems nach kardiochirurgischen Eingriffen wird hauptsächlich durch die bei der Verwendung der HLM auftretenden unphysiologischen Zustände verursacht: Ischämie und Reperfusion mit Einschwemmung von Endotoxinen, Fremdoberflächenreaktion, Hypothermie, geringer Perfusionsdruck und Hämodilution triggern die Produktion und Freisetzung zahlreicher vasoaktiver Substanzen, die den lokalen und systemischem Gefäßwiderstand und die Gefäßpermeabilität, den Flüssigkeitshaushalt und die myokardiale Kontraktionsfähigkeit beeinträchtigen. Während und nach der extrapulmonalen Zirkulation werden durch den Kontakt mit der Fremdoberfläche zelluläre und humorale Blutkomponenten aktiviert und aggressive Mediatoren und proinflammatorische Zytokine freigesetzt.

In zahlreichen Studien wurde ein Abfall des Plasmaproteinspiegels einschließlich der Gerinnungsfaktoren und der Komplementfaktoren sowie ein Anstieg der Komplementspaltprodukte C3a und C5a während des CPB nachgewiesen [53, 97]. Ebenfalls scheint eine enge Korrelation zwischen der Aktivität der Komplementspaltprodukte und dem klinischen Ausprägungsgrad des Capillary Leak Syndrome (CLS), das durch extravaskuläre Flüssigkeitsansammlung sowie erhebliche Organdysfunktion gekennzeichnet ist, sowie dem Mortalitätsrisiko zu bestehen [42, 93, 94].

Die Aktivierung von Komplementsystem, Leukozyten, Mastzellen und neutrophilen Granulozyten und die Ausschüttung zahlreicher Proteasen und Mediatoren bewirken eine systemische Entzündungsreaktion, die mit der bei der Sepsis auftretenden akut inflammatorischen Reaktion (SIRS) vergleichbar ist [7, 17, 29, 38, 51, 97, 108, 100]. Typische Kennzeichen einer akuten inflammatorischen Reaktion sind die Akkumulation von Leukozyten und eine erhöhte Makromolekülextravasation, also die Entstehung von Gewebsödemen, die zu Gewebsniedergang und letztlich zum Organversagen führen können.

Die Degranulation und Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Bradykinin, Histamin, Interleukin-1 und Interleukin-6, C3a, C4a, C5a, Plättchen-Aktivierendem-Faktor (PAF), TNF, freien O<sub>2</sub>-Radikalen und den Leukotrienen LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und Thrombin tragen (beispielsweise durch Kapillarverschluss) zur Gewebshypoxie und Permeabilitätssteigerung am Endothel bei [28], die letztendlich in ein ausgeprägtes Capillary Leak Syndrome mündet [68, 75].

Die Beeinträchtigung der mikrozirkulatorischen Permeabilität erfolgt durch Zerstörung der Endothelzelloberflächenhülle, der Glycokalix, mit nachfolgender Aktivierung von spezifischen Rezeptoren (Adhäsionsmolekülen), die zur Generierung intrazellulärer Signale via second messenger (z.B. AMP,  $\text{Ca}^{2+}$  oder Proteinkinase C) führt und schließlich Veränderungen des Zytoskeletts und der interendothelialen Junctions hervorruft [95, 104]. Der Ausfall der selektiven Schrankenfunktion des Endothels führt zu einer vermehrten Flüssigkeits- und Makromolekülextravasation, was klinisch als Kapillarlecksyndrom mit lokalen oder generalisierten Ödemen manifest wird [7, 76, 78, 100, 107]. Spezifischere pathogenetische Mechanismen werden gegenwärtig noch untersucht.

Als wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten eines kardialen oder auch generalisierten Ödems (Abb. 1.2 und Abb. 1.3) gelten niedriges Lebensalter, geringes Körpergewicht sowie lange EKZ- und Ischämiedauer [51, 60]. Säuglinge und Kleinkinder neigen im Vergleich zu Erwachsenen eher und in stärkerer Ausprägung zur EKZ-abhängigen Ödementwicklung [7, 17, 51, 108]. Bedingt wird dies unter anderem durch die relativ starke Hämodilution während der EKZ (das kindliche Blutvolumen wird durch das hohe Füllungsvolumen um das zwei- bis dreifache vergrößert, bei Erwachsenen beträgt das Füllungsvolumen nur 25-33% des Blutvolumens [51, 90, 91]), aus der eine Reduktion von Plasmaproteinen und Gerinnungsfaktoren, Verminderung des kolloidosmotischen Drucks, Elektrolytentgleisung, vermehrte Freisetzung von Stresshormonen und Komplementfaktoren sowie Plättchenaktivierung resultieren. Auch die altersbedingte Unreife der Lebersyntheseleistung, die einen Mangel an Gerinnungsfaktoren zu Folge hat, und die aufgrund des Herzfehlers verzögerte physiologische Entwicklung des Neugeborenen oder Kleinkindes, stellen ebenfalls Faktoren dar, die während der EKZ die Entwicklung eines Ödems begünstigen [4, 5, 9, 10, 30, 51, 59, 77].

### 1.1.2 Experimentelle und klinische Untersuchungen

Verschiedenen Beobachtungen zufolge konnte nachgewiesen werden, dass aktivierter Faktor XIII (FXIIIa) eine deutliche permeabilitätsmindernde Wirkung am Endothel hat: In Versuchen an endothelialen Monolayern konnte mittels Vorinkubation der Endothelzellen mit FXIIIa eine 30%ige Senkung der Endothelpermeabilität erreicht werden [106]. Ebenfalls wurde festgestellt, dass eine artifiziell induzierte Hyperpermeabilität nahezu vollständig verhindert, und der durch Ischämie und Reperfusion provozierten Ödementwicklung entgegengewirkt werden kann [76, 110].

Am Modell des isolierten, perfundierten Rattenherzen konnte gezeigt werden, dass die myokardiale Wassereinlagerung während der postischämischen Reperfusionsphase signifikant niedriger war, wenn dem Perfusat vor der Ischämie aktivierter Faktor XIII zugesetzt wurde [107, 108, 110]. Untersuchungen an der Haut von Guinea-schweinen ergaben, dass ein suppressiver Effekt auf die durch Antiendothelzellserum induzierte Permeabilitätssteigerung erreicht werden konnte, wenn mit dem Antiendothelzellserum gleichzeitig Faktor XIII verabreicht wurde [44].

Weitere Publikationen beschreiben positive Effekte bei der klinischen Anwendung von Faktor XIII zur lokalen Therapie bei Wundheilungsstörungen [70] wie Ulcus cruris [109] oder bei therapieresistenter Colitis ulcerosa [80] und Sklerodermie [49, 82], so dass man davon ausgeht, dass Faktor XIII nicht nur beim Gerinnungsvorgang eine wichtige Rolle spielt, sondern auch am Wundheilungsprozess beteiligt ist.

Ergebnisse von klinischen Studien an Neugeborenen und Kleinkindern nach kardiochirurgischen Korrekturoperationen zeigen, dass eine präoperativ verminderte Faktor XIII- Aktivität in Verbindung mit endothelschädigenden Noxen, wie beispielsweise vermehrter Thrombinbildung [84], einen wesentlichen Risikofaktor für die Ödemgenese darstellt [108].

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob durch eine präoperative Erhöhung der Faktor XIII- Aktivität durch Verabreichung von Faktor XIII- Konzentrat die Ödemneigung und Schwellungshäufigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern nach herzchirurgischen Korrekturen positiv beeinflusst werden kann.

## 1.2 Ziel der Untersuchung

Das Hauptziel der Studie ist die Untersuchung, ob sich die Häufigkeit der Ödementwicklung (einschließlich der in 1.1 genannten Folgekomplikationen) nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Säuglingen und Kleinkindern durch präoperative Substitution von Faktor XIII verringern lässt. Primäres Kriterium für die Erfassung eines vorliegenden Herzödems ist der Zustand des primär offenen Thorax nach OP-Ende, d.h. des zweizeitigen Thoraxverschlusses aufgrund kardialer Schwellung. Auch eine unmittelbar postoperative Wiedereröffnung des Thorax nach primärem Verschluss, d.h. die Revision aufgrund von Kompressionserscheinungen wie Druckabfall trotz Katecholamingabe, die auf myokardiale Schwellungszunahme zurückzuführen ist, wird als Erfüllung des Primärkriteriums gewertet und der Beobachtungsgruppe mit zweizeitigem Thoraxverschluss zugeteilt.

Ferner sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden

- welche Faktoren einen besonderen Einfluss auf die Ödementwicklung haben,
- welche Messverfahren zur Ödemquantifizierung geeignet sind
- und ob eine Differenzierung und Charakterisierung der Patientenprofile nach Therapieerfolg bzw. Therapieversagen und unterschiedlichem Schwellungsverhalten möglich ist.

## 1.3 Faktor XIII

### 1.3.1 Struktur und Funktion

Faktor XIII kommt in Plasma, Plättchen und verschiedenen Geweben vor. Im Plasma zirkuliert Faktor XIII als inaktiver Tetramerkomplex mit der Formel  $A_2B_2$ , bestehend aus je zwei identischen A- und zwei identischen B-Untereinheiten, wobei die enzymatische Aktivität in den A-Ketten enthalten ist. Die intrazelluläre Form, die in vielen Geweben (Plazenta, Prostata, Uterus) und Zellen (Thrombozyten, Makrophagen und Megakaryozyten) nachgewiesen werden kann, besteht nur aus den A-Ketten. In Hepatozyten ist die Faktor XIII A-Untereinheit nur in geringen Mengen nachweisbar, so

dass die Leber als Syntheseort bisher nur für die B-Untereinheit als gesichert gilt. Die Herkunft der A-Ketten ist noch nicht ganz geklärt, man geht aber davon aus, dass die Synthese der A-Ketten in der Leber und in hämatopoetischen Zellen stattfindet [22, 79].

Die Plasmakonzentration beim Erwachsenen liegt bei 20mg/l, das entspricht einer Faktor XIII- Aktivität von 70-130% [69], die Halbwertszeit beträgt etwa 5 bis 8 Tage [34]. Die Veröffentlichungen über Faktor XIII- Bestimmungen bei Neugeborenen und Kleinkindern sind nicht einheitlich hinsichtlich der gemessenen Faktor XIII- Aktivitäten. Einige Autoren berichten über bereits am 1. Lebenstag im Erwachsenennormbereich liegende Werte [55]; demgegenüber geben andere Untersucher Faktor XIII- Werte an, die postnatal nur 25-50% der Erwachsenennorm erreichten und sich erst nach Wochen bis Monaten dem Erwachsenenniveau angeglichen hatten [4].

Die Funktion von Faktor XIII beruht hauptsächlich auf der Stabilisierung von Fibrin. Am Ende der Gerinnungskaskade werden die Fibringerinnsel durch Faktor XIII kovalent vernetzt und somit unlöslich. Durch die Quervernetzung gewinnt das Fibringerinnsel an Festigkeit und Elastizität. Der fibrinstabilisierende Faktor ist eine Transglutaminase, die im Plasma als inaktive Vorstufe vorliegt und durch Spaltung durch Thrombin aktiviert wird [69].

Neben der Stabilisierung des Blutgerinnsels als abschließendem Schritt der Blutgerinnung hat Faktor XIII aber auch Auswirkungen auf den anschließenden Heilungsverlauf, indem es die Adhäsion, Migration und Proliferation von Fibroblasten stimuliert. Bei dieser Stimulierung spielt die Quervernetzung von Fibrin beziehungsweise die kovalente Verknüpfung von Fibrin mit anderen Substanzen wie Fibronectin, einem Protein der extrazellulären Matrix, eine wesentliche Rolle. Da die Fibroblasten für die bei der Wundheilung notwendige Kollagenbildung verantwortlich sind, ist hier der Zusammenhang zwischen Faktor XIII und seinem Effekt auf die Wundheilung zu sehen [69].

### **1.3.2 Therapeutische Anwendung**

Generell sind die Indikationen zur Faktor XIII- Substitution selten. Anerkannte Indikationen sind akute Blutungen bei Faktor XIII- Konzentrationen unter 50% mit nachgewiesenem Faktorenmangel. Eine Substitution kann indiziert sein bei Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen, die ursächlich auf einen Faktor XIII- Mangel zurückzuführen sind [57]. Des Weiteren wird Faktor XIII- Konzentrat zur Förderung der Knochenbruchheilung eingesetzt [8]. Wiederholte Injektionen sind aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit (ca. 8-9 Tage) wesentlich seltener erforderlich als bei anderen Faktorenmangelzuständen.

### **1.3.3 Nebenwirkungen**

Wesentliche Nebenwirkungen sind durch die Faktor XIII- Substitution nicht zu erwarten. Wie bei allen Plasmaprodukten liegt ein mögliches Risiko in der Übertragung viraler Erkrankungen und bisher nicht nachweisbarer Infektionen. Da es sich um menschliches Eiweiß handelt, kann es in seltenen Fällen zu einer allergischen Reaktion kommen. Bei Patienten mit frischen Thrombosen ist aufgrund des fibrinstabilisierenden Effekts Vorsicht geboten [8].

## **1.4 Entwicklungsbedingte Besonderheiten der Hämostase bei Säuglingen und Kleinkindern**

Untersuchungen über die Entwicklung des Hämostasesystems im Neugeborenen- und Säuglingsalter haben gezeigt, dass einige Gerinnungsparameter, darunter auch Faktor XIII, von den Normwerten eines Erwachsenen abweichen, und erst etwa ab dem sechsten Lebensmonat im Normbereich liegen [5, 9, 10, 21, 41, 59, 77, 91]. Obwohl beim Vergleich des neonatalen Gerinnungssystems mit den Normwerten eines Erwachsenen teilweise erhebliche quantitative Abweichungen feststellbar sind, lassen sich jedoch keinerlei funktionelle Einschränkungen nachweisen [51, 55, 64].

**Thrombozytäre Gerinnung:** Obwohl die Thrombozytenzahl reifer Neugeborener nicht von den Messungen bei älteren Kindern oder Erwachsenen abweicht, lässt sich eine verminderte Aggregationsneigung bei Reaktion mit Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen, Thrombin und Epinephrin und erhöhte Aggregationsneigung mit Ristocetin feststellen [21, 72]. Dieses veränderte Aggregationverhalten ist jedoch schon kurz nach der Neugeborenenperiode nicht mehr nachweisbar. Die primäre hämostatische Reaktion nach Gefäßverletzung und Endothelkontakt ist beim Neugeborenen voll entwickelt und funktionsfähig, und lässt keine Abweichung vom Reaktionsschema bei Erwachsenen feststellen [5, 21, 41, 72, 77].

**Plasmatische Gerinnung:** Zum Zeitpunkt der Geburt sind die plasmatischen Gerinnungsfaktoren vollständig vorhanden, jedoch misst man bei einigen Faktoren erniedrigte Konzentrationen bzw. Aktivität, die aber ab dem sechsten bis zwölften Lebensmonat Normalwerte erreichen. In der Neonatalperiode auftretende Hämorrhagien wie intracranielle, intraabdominelle, gastrointestinale und intrathorakale Blutungen können unter anderem durch Vitamin K-Mangel bedingten Faktorenmangel verursacht sein [21, 41, 72]. So sind z.B. Fibrinogen, die Gerinnungsfaktoren V, VII, IX, X, XI, XII, XIII, Prekallikrein, Kininogen und von-Willebrand-Faktor beim Neugeborenen häufig vermindert [5, 21, 41, 77]. Dies ist (vor allem bei den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren) auf die noch nicht ausgereifte Lebersyntheseleistung zurückzuführen. Verschiedenen Autoren zufolge weichen die Messergebnisse bei der Untersuchung der einzelnen Parameter jedoch auseinander [5, 21, 77].

**Gerinnungsinhibitoren:** Die drei wichtigsten Inhibitoren Protein C, Protein S und Antithrombin III (ATIII) sind beim Neugeborenen stark vermindert [21, 55, 72]. Der ATIII-Spiegel erreicht im Neugeborenenblut nur 50% des Erwachsenenwertes. Alle drei Inhibitoren werden von der Leber synthetisiert, Protein S wird zusätzlich von Endothelzellen gebildet. Im Gegensatz zu ATIII sind Protein C und Protein S Vitamin K-abhängig. Das durch die Verminderung der Gerinnungsfaktoren entstehende Ungleichgewicht der Gerinnungslage, das für das Neugeborene ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten kann, wird also durch die ebenfalls erniedrigten Gerinnungsinhibitoren ausgeglichen [21, 51, 55].

Fibrinolyse: Auch bei der Untersuchung von Plasminogen, Gewebs-Plasminogen-Aktivator (tPA) und Urokinase findet man erniedrigte Werte [41, 55]. Der Plasminogenspiegel beträgt bei Neugeborenen häufig nur 50% des Erwachsenenwertes. Ab dem sechsten Lebensmonat erreichen die fibrinolytischen Messwerte den Normbereich [55]. Die Inhibitoren der Plasminogenaktivatoren wie Antiplasmin oder PAI-1 (Plasminogen-Aktivatoren-Inhibitor 1) entsprechen von Geburt an den Normalwerten des Erwachsenen [21]. Zum Zeitpunkt der Geburt sind alle Komponenten der Fibrinolyse gebildet, eine effektive Fibrinolyse ist bereits pränatal vorhanden [64, 72].

#### **1.4.1 Hämostase bei Säuglingen und Kleinkindern mit zyanotischem Herzvitium**

Da zwischen Herz und Kreislauf eine sehr enge Beziehung besteht, wird jedes dieser beiden Systeme durch Veränderung des anderen mitbeeinflusst. Das bedeutet, dass Veränderungen der physiologischen Parameter wie Sauerstoffsättigung, Sauerstoffpartialdruck, Blutviskosität und Hämostase entweder durch einen primären Defekt des Blutsystems oder aber auch durch Veränderungen von Herzstruktur oder Herzfunktion verursacht sein können [21].

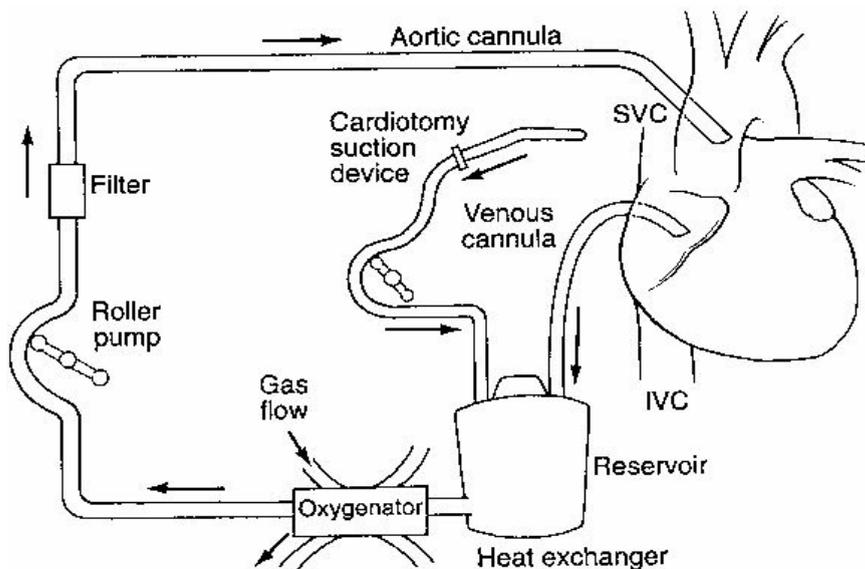
Bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler findet man häufig Thrombozytopenien, die sich direkt proportional zur Ausprägung der Zyanose verhalten. Die Ursache für die reduzierte Thrombozytenzahl ist noch unklar, jedoch wird eine verkürzte Zirkulationsdauer vermutet. Ebenfalls lässt sich eine Thrombozytendysfunktion nachweisen. Die quantitative und qualitative Minderung der Thrombozyten bei Kindern mit angeborenem zyanotischem Vitium kann also bei Verletzung oder chirurgischen Eingriffen zu verstärkter Blutung führen [21, 91]. Neugeborene mit angeborenem Herzfehler haben um 30-40% niedrigere Faktorenspiegel als gesunde Neugeborene [91]. Als Ursache wird unter anderem die durch Minderperfusion und Unreife bedingte eingeschränkte Lebersyntheseleistung angesehen. Weiteren Untersuchungen zufolge wurden ferner erhöhte Werte für Thromboxan B<sub>2</sub>,  $\beta$ -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 nachgewiesen [98].

### 1.4.2 Hämostase bei Säuglingen und Kleinkindern mit azyanotischem Herzvitium

Auch bei Kindern mit azyanotischen Vitien findet man Thrombozytendysfunktionen, die wahrscheinlich durch die abweichende Herzstruktur und die damit verbundene veränderte Hämodynamik verursacht sind. Neugeborene mit Ductus-abhängiger Lungen- oder Systemperfusion werden, um die Persistenz der Ductus Botalli zu erhalten, mit Prostaglandinen behandelt, was ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion führen kann [91].

### 1.5 Pathophysiologische Veränderungen während extrakorporaler Zirkulation

Bedingt durch den Kontakt des Blutes mit nicht-endothelialisierten Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine, und durch Scherkräfte, die aufgrund unphysiologischer Strömungsverhältnisse entstehen, kommt es während der extrakorporalen Zirkulation zur Aktivierung und Denaturierung von Blutzellen und Plasmaproteinen, die für die Induktion des Koagulations-, Komplement- und Fibrinolyse systems verantwortlich sind. Diese Aktivierungsprozesse werden als Ursache für das postoperative Auftreten kardialer, pulmonaler, cerebraler und renaler Dysfunktionen, einer systemischen Entzündungsreaktion sowie vor allem der Hämostasestörungen angesehen [35, 51, 66].



**Abb. 1.4:** Schema eines kardiopulmonalen Bypasses.

Aus: AC Chang, FL Hanley, G Wernovsky, DL Wessel (eds):  
Pediatric Cardiac Intensive Care, Williams & Wilkins, 1998

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung EKZ-bedingter Hämostaseschwankungen spielt die Veränderung, Aktivierung und Verminderung der Thrombozyten während der EKZ. Durch die fehlende Prostacyclinfreisetzung der nicht-endothelialisierten Oberflächen kommt es zur Plättchenaktivierung, was zu einer Formänderung und Degranulierung der Thrombozyten führt. Es kommt zur Freisetzung von Mediatorstoffen und vasoaktiven Substanzen wie ADP, ATP, Serotonin, PF4 und Thromboxan A<sub>2</sub>. Außerdem werden an der Plättchenoberfläche Phospholipide (Plättchenfaktor 3) verfügbar, durch die eine Adsorption und Aktivierung von plasmatischen Gerinnungsfaktoren erfolgt [36, 38, 43]. Bereits aktivierte Thrombozyten sind nicht mehr in der Lage, auf aggregationsinduzierende Substanzen wie ADP oder Epinephrin zu reagieren [21, 35, 36, 38, 43, 51].

Durch die Sekretion der Mediatoren kommt es zur weiteren Thrombozytenadhäsion und Aggregation, was zu einem Thrombozytenverbrauch führt, der durch die perioperative Hämodilution zusätzlich verstärkt wird [35, 51, 111]. Die Hämodilution entsteht unter anderem durch das Auffüllen des Umgehungskreislaufes mit dem sogenannten Füllungsvolumen. Dies spielt vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern eine besonders wichtige Rolle, da es zu einem überproportionalen Verhältnis zwischen Füllungsvolumen und Extrazellulärflüssigkeit kommt und eine beträchtliche Erweiterung des eigenen, intravasalen Blutvolumens resultiert.

Auch die plasmatische Gerinnung wird durch die Hämodilution während der EKZ beeinflusst. Neben der Hämodilution spielt der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren nach endogener und exogener Aktivierung eine wichtige Rolle. So lässt sich während CPB eine Reduktion einiger Gerinnungsfaktoren um 50% feststellen [52, 61]. Deutlich verminderte Plasmakonzentrationen findet man bei Prothrombin, Thrombin und den Thrombininhibitoren ATIII, alpha2-Makromolekül (a2M) und Heparin-Cofaktor II (HCII) [101]. Ebenfalls kann man während und nach CPB Veränderungen der fibrinolytischen Parameter feststellen: t-PA und PAI-1 sind bereits kurz nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation erhöht messbar [46].

Der endogene Gerinnungsweg wird durch Kontakt von Faktor XII (Hagemannfaktor) mit den unphysiologischen Oberflächen des Schlauchsystems der Herz-Lungen-Maschine aktiviert, die Auslösung des exogenen Gerinnungsweges erfolgt durch Kontaktaktivierung von Faktor VII an geschädigtem Endothel durch Gewebstrophoplastin oder freigelegten Kollagenfasern [35, 111]. Nach Auslösung der beiden

Gerinnungswege, zwischen denen verschiedene Querverbindungen bestehen, werden die Gerinnungsfaktoren kaskadenartig aktiviert, woraus letztendlich die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin resultiert. Für die Stabilisierung des noch löslichen Fibringerinnsels ist schließlich Faktor XIII, der sogenannte Fibrinstabilisierende Faktor (FSF), verantwortlich [27, 43, 105].

Der aktivierte Faktor XII (FXIIa) führt unter anderem auch zur Induktion des Kallikrein-Kinin-Systems, in welchem Bradykinin als Zwischenprodukt entsteht. Bradykinin ist eine vasoaktive Substanz, die vasodilatatorisch und permeabilitätserhöhend wirkt [28]. Ebenfalls kann durch verschiedene Komponenten des Gerinnungssystems wie FXIIa oder Kallikrein das Komplementsystem induziert werden, wobei die Anaphylatoxine C3a und C5a als Nebenprodukte auftreten, die die Freisetzung vasoaktiver Amine (wie z.B. Histamin) aus basophilen Granulozyten und Mastzellen stimulieren [12, 35, 36, 105].

Durch die komplexe Verkettung von Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Kallikrein-Kinin- und Komplementsystem können bei Aktivierung von nur einem System mehrere Reaktionswege ausgelöst werden, die alle zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen führen. Die daraus resultierende Beeinträchtigung der Endothelbarriere kann unter den perioperativen Umständen wie starkes Operationstrauma, langandauernder CPB und Ischämie zum Kapillarlecksyndrom und Ödementwicklung führen [12, 48].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Neugeborene und Kleinkinder während und nach kardiochirurgischen Korrekturen mit kardiopulmonalem Bypass, einem erhöhten Risiko für thrombembolische und hämorrhagische Komplikationen ausgesetzt sind, wobei die Hauptursache für das Auftreten von Gerinnungsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine verbunden ist [35, 46]. Ebenfalls im kausalen Zusammenhang mit der extrakorporalen Zirkulation steht die dem SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ähnliche Reaktion, und die postoperativ auftretende generalisierte oder auch lokale Schwellung [48, 53, 97, 100]. Der Gebrauch dieser Maschine stellt jedoch eine notwendige Voraussetzung für die Durchführung von Operationen am offenen Herzen dar und wird routinemäßig bei Korrekturen kardialer Fehlbildungen eingesetzt.

## **2 METHODIK**

### **2.1 Studienkonzept**

In der vorliegenden Studie handelt es sich um einen monozentrischen, randomisierten und Operateur-verblindeten Gruppenvergleich. Entsprechend der Fragestellung, ob sich die Inzidenz des sekundären Thoraxverschlusses als Kriterium der kardialen Schwellung durch Faktor XIII- Aktivitätserhöhung verringern lässt, sollte ein Patientenkollektiv von Risikokindern randomisiert in zwei Gruppen, mit plasmatischem Faktor XIII und Placebo präoperativ einmalig substituiert werden, um zu untersuchen, ob die Ödementwicklung in der Gruppe der mit Faktor XIII behandelten Kinder seltener ist. Um verlässliche Daten für die Abschätzung der zu erwarteten Effekte zu erhalten, sollten insgesamt 40 auswertbare, den Einschlusskriterien entsprechende Patienten aufgenommen werden. Die Patienten wurden nach der Reihenfolge ihrer Aufnahme durchnummeriert und mittels Zufallsauswahl in zwei Untersuchungsgruppen randomisiert.

### **2.2 Einschlusskriterien und Patientenauswahl**

Nach dem Erhalt der Studiengenehmigung durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen und nach schriftlicher Einwilligung der Erziehungsberechtigten konnten im Zeitraum von März 1999 bis Juli 2000 43 Säuglinge und Kleinkinder im Rahmen der Studie untersucht werden. Da das Risikoprofil von Patienten, die zur Entwicklung von postoperativen Ödemen neigen, bekannt ist [51, 108], basierte die Studie auf folgenden Einschlusskriterien:

- (1) Aufgrund eines zyanotischen Herzfehlers wird der junge Patient einer kardiochirurgischen Operation unterzogen,
- (2) Der operative Eingriff verläuft unter Anwendung der EKZ mit voraussichtlicher Myokardischämie,
- (3) Der Patient ist am Tage seiner Operation maximal vier Jahre alt,
- (4) Herztransplantationen waren von der Untersuchung ausgenommen.

## 2.3 Studienplan:

### 2.3.1 Untersuchungsgruppen:

Es wurden zwei zufällig randomisierte Hauptgruppen (Verum versus Placebo) hinsichtlich prä-, intra- und postoperativer Parameter untersucht. Alle Untersuchungen erfolgten während der gesamten Untersuchungszeitraumes verblindet und kontinuierlich.

#### **Substitutionsgruppe:**

Verum: Faktor XIII, Fibrogammin HS 250, Centeon, Marburg

Patienten, die der Substitutionsgruppe zugelost wurden, erhielten am präoperativen Tag ( $t_0$ ) 250 Einheiten Fibrogammin i.v., wenn das präoperativ gemessene Patientengewicht unter 5000 g lag. Patienten mit einem Präoperativgewicht über 5000 g erhielten 500 Einheiten. Das in der Studie vorkommende Maximalgewicht lag bei 10000g und die maximale Substitutionsdosis bei 500 IE Fibrogammin.

#### **Placebogruppe:**

Placebo: 10ml NaCl -Lösung 0,9%

Patienten der Placebogruppe erhielten am präoperativen Tag ( $t_0$ ) 10 ml 0,9% NaCl -Lösung i.v.

### 2.3.2 Untersuchungszeitpunkte:

Alle Untersuchungen wurden nach folgendem Zeitplan vorgenommen:

Präoperativer Untersuchungszeitpunkt:	t <sub>0</sub> : Aufnahmetag
Intraoperative Untersuchungszeitpunkte:	t <sub>1</sub> : unmittelbar vor Beginn des operativen Eingriffs t <sub>2</sub> : nach Beginn der Ischämie (nachdem die Aorta abgeklemmt ist) t <sub>3</sub> : unmittelbar vor dem Öffnen der Aortenklemme t <sub>4</sub> : unmittelbar nach dem Ende der extrakorporalen Zirkulation
Postoperative Untersuchungszeitpunkte:	t <sub>5</sub> : 2h nach OP-Ende t <sub>6</sub> : 5h nach OP-Ende t <sub>7</sub> : am 1. postoperativen Tag 16h nach t <sub>6</sub> t <sub>8</sub> : am 1. postoperativen Tag 24h nach t <sub>6</sub> t <sub>9</sub> : am 2. postoperativen Tag 48h nach t <sub>6</sub> t <sub>10</sub> : am 3. postoperativen Tag 72h nach t <sub>6</sub> t <sub>11</sub> : am 4. postoperativen Tag 96h nach t <sub>6</sub>

### 2.3.3 Untersuchungsparameter:

Nach Aufklärung und Einholung der Einverständnis der Erziehungsberechtigten wurden folgende Parameter erhoben und Messungen durchgeführt:

Präoperativ erhobene Parameter und Untersuchungen:	Vitalwerte, Laborwerte, Echokardiographie, Weichteilultraschall, Röntgen Thorax a.p., Umfangsmessungen, Gewicht
Intraoperativ erhobene Parameter:	Vitalwerte, Laborwerte, HLM- und Oxygenatordaten, HLM-Bilanz, Medikamentenzufuhr und Heparinisierung, Flüssigkeitsbilanz, Volumenzufuhr, Plasma/ EK/ FFP/ Humanalbumin- Transfusionen

<p>Postoperativ erhobene Parameter und Untersuchungen:</p>	<p>Vitalwerte, Laborwerte, Zeitpunkt des Thoraxverschlusses und eventueller Revision, Echokardiographie, Weichteilultraschall, Röntgen Thorax a.p., Umfangsmessungen, Gewicht, Medikamentenzufuhr und Heparinisierung, Flüssigkeitsbilanz, Blutverlust, Drainagenliegedauer, Volumenzufuhr, Plasma/ EK/ FFP/ Humanalbumin-Transfusionen, Beatmungsdaten und Beatmungsdauer</p>
--	--

Die Erhebung der genannten Parameter und Beurteilung der Untersuchungen umfassen im besonderen folgende Werte bzw. Fragestellungen:

<p>Laborparameter:</p>	<p>Blutbild: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, MCV, MCH, MCHC, BSG, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl</p> <p>klinische Chemie: Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker, Eiweiß, Albumin, Bilirubin, AST, ALT, LDH, CRP</p> <p>Gerinnung: Thromboplastinzeit (TPZ), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit (TZ), Fibrinogen, Faktor XIII- Aktivität , Antithrombin III (ATIII), D-Dimer, Prothrombinfragment (F<sub>1+2</sub>)</p>
<p>Vitalwerte:</p>	<p>Arterieller systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, transkutane bzw. arterielle Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur, intra- und postoperativ zusätzlich ZVD, PAP</p>
<p>Echokardiographie:</p>	<p>Beurteilung von Herzanatomie, Malformation und/ oder Shunt und Shuntvolumen im eindimensionalen (M-Mode: IVS, LVID und LVPW systolisch/ diastolisch, SF) und zweidimensionalen Ultraschallbild</p> <p>Beurteilung der Hämodynamik und Ventrikelfunktion</p> <p>Beurteilung eventuell vorliegenden Perikardergussvolumens</p>
<p>Weichteilultraschall:</p>	<p>Ermittlung der Weichteildicke durch Messung des Haut-Rippen-Abstandes auf Mamillenhöhe mittlere Axillarlinie</p>

	beidseits und Beurteilung von Weichteilödem
Röntgen Thorax a.p.:	<p>Beurteilung konventioneller Röntgenaufnahme im a.p. Strahlengang auf Vorliegen von Lungenödem oder Pleuraerguss</p> <p>Messung des Weichteilmantels beidseits durch Messung des auf der Röntgenaufnahme sichtbaren Haut-Rippen-Abstandes auf Höhe des 5. ICR zur Beurteilung des Schwelungsausmasses</p>
Umfangsmessungen:	Messung des Extremitätenumfangs jeweils am Gliedmittelpunkt an Ober- und Unterarm rechts und Ober- und Unterschenkel rechts
Gewichtsmessung:	Messung des Körpergewichts
Flüssigkeitsbilanz:	<p>Dokumentation der Ein- und Ausfuhr intraoperativ und postoperativ im 24h- Zeitintervall bis zum vierten postoperativen Tag</p> <p>Einfuhr: alle Infusionen und orale Flüssigkeitszufuhr</p> <p>Ausfuhr: Urin, Blut-, Pleura und Peritonealdrainagen</p>
HLM- und Oxygenatordaten:	Dokumentation des Pumpsystems und technischer Daten von HLM-Maschine und Oxygenator: Flussrate, Flussmenge pro m <sup>2</sup> BSA, Spitzendruck, Primingvolumen, extrakorporale Zirkulationsdauer, Ischämiedauer, Aortenabklemmzeit, Reperfusionzeit, Begasung des Oxygenators (Frischgasfluss und FiO <sub>2</sub> %), venöse O <sub>2</sub> - Sättigung, arterielle Bluttemperatur im Oxygenator
HLM-Bilanz:	Bilanzierung von Primingvolumen, Erythrozytenkonzentrationen und Maschinenrestblutvolumen
Medikamentenzufuhr und Heparinisierung:	Dokumentation und Bilanzierung von verabreichten Katecholaminen und sonstigen Medikamenten intraoperativ und postoperativ im 24h- Zeitintervall bis zum vierten postoperativen Tag
Volumenzufuhr:	Dokumentation und Bilanzierung von zugeführten NaCl-

	oder Ringerlösungen und kolloidalen Volumenexpandern intraoperativ und postoperativ im 24h- Zeitintervall bis zum vierten postoperativen Tag
FFP-/ EK-/ TK-/ HA- Transfusionen:	Dokumentation und Bilanzierung von FFP/EK/HA/TK- Transfusionen intraoperativ und postoperativ im 24h- Zeit- intervall bis zum vierten postoperativen Tag

## 2.4 Operationsdaten:

### 2.4.1 Narkose:

Alle kardiovaskulären Operationen erfolgten in Intubationsnarkose. Zur Narkoseeinleitung und -durchführung wurden Fentanyl, Pancuroniumbromid und Midazolam verwendet. Die Dosierung erfolgte nach Körpergewicht und Operationsdauer.

Die maschinelle Beatmung erfolgte kontrolliert mit einer Sauerstoffsättigung von 100%, während der extrakorporalen Zirkulation wurde die Lunge mit einer Sauerstoffkonzentration von 21% unter Beibehaltung eines PEEP zwischen 1-5cm H<sub>2</sub>O statisch insuffliert.

#### Heparinisierung:

Die intraoperative Heparinisierung erfolgte jeweils kurz vor der für die extrakorporale Zirkulation notwendigen Kanülierung mit einer Initialdosis von 300 IE Liquemin N/kg Körpergewicht. Die zweite Applikation, die halbe Menge der initialen Dosis, erfolgte 60 Minuten nach Gabe der Initialdosis. Weitere Dosierungen wurden bei Bedarf nach Analyse der ACT (activated clotting time) verabreicht. Zur Heparinantagonisierung gegen Ende der Operation diente Protaminhydrochlorid, 300 IE/kg Körpergewicht.

### **2.4.2 Herz-Lungen-Maschine:**

HLM-Pumpe:

Für alle Operationen wurde eine Multiflow Rollerpumpe für Kinder (Fa. Stoeckert Instruments, München) verwendet. Die maximale Flussgeschwindigkeit ist bei diesem Rollerpumpensystem durch technische Gegebenheiten auf 2,4 l/min beschränkt.

Oxygenator:

Zur Oxygenierung des Blutes wurde der Kapillarmembranoxygenator D 902 Lilliput 2 (Fa. dideco Mirandola, Italien; Vertrieb über Stoeckert Instruments, München) verwendet.

### **2.4.3 Operationsablauf:**

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden vom gleichen Operationsteam operiert. Nach Sternotomie, Freilegung des Herzens und Heparinisierung wurde der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Dazu wurde in der Regel die Aorta ascendens kanüliert und an den arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Die venöse Ableitung erfolgte über Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene und Anschluss an den venösen Schenkel der HLM. Somit konnte ein totaler kardiopulmonaler Bypass erreicht werden, mit weitgehender Blutfreiheit im rechten Vorhof und extremer Verminderung der Lungenperfusion. Nach weiteren individuell notwendigen operativen Vorbereitungen wurde die Aorta abgeklemmt und ein Herzstillstand induziert. Zur Protektion des Myokards wurden zuvor 200 – 600 ml der auf 4° C heruntergekühlten Kardioplegielösung nach Bretschneider als Infusionskardioplegie über eine Punktion der Aorta ascendens in das Koronarsystem appliziert. Anschließend wurde die Körpertemperatur auf ein von der Operationstechnik und –dauer abhängiges Niveau abgesenkt, um dann die eigentliche Korrektur oder Palliation der kardialen Malformation vorzunehmen.

Nach dem korrektiven Abschnitt der Operation wurde die Aortenklemme entfernt und die Myokardischämie beendet. Die anschließende Reperfusion dauerte mindestens ein Drittel der Ischämiezeit. Gleichzeitig erfolgte die Wiederaufwärmung des Patienten auf Normaltemperatur.

Nach Beendigung der Extrakorporalen Zirkulation wurde die Heparinwirkung mittels Protaminhydrochlorid antagonisiert. Das nach Ende der Extrakorporalen Zirkulation in der Maschine verbliebene Restblut wurde dialysiert und dem Patienten als filtriertes Vollblut wieder zugeführt.

Die Entscheidung für einen primären oder temporären Thoraxverschluss lag im Ermessen des Chirurgeteams. Da alle in die Studie aufgenommenen Operationen vom gleichen, erfahrenen Chirurgeteam durchgeführt wurden, konnte so die Varianz im Entscheidungsfindungsprozess gering gehalten werden.

#### **2.4.4 Postoperativer Verlauf:**

Der postoperative Verlauf wurde auf der Intensivstation der Kinderklinik überwacht. Alle für die Untersuchung notwendigen Parameter und Blutentnahmen erfolgten in obengenannter Weise zu festgelegten Zeitpunkten.

#### **2.5 Klinische Untersuchungen:**

Um Allgemeinzustand und Herzfunktion des Patienten und das Vorliegen und Ausmaß einer Myokard- oder Weichteilschwellung zu beurteilen und zu quantifizieren, wurden folgende diagnostische Untersuchungsmethoden angewandt:

- Echokardiographie,
- Weichteilultraschall,
- Röntgen Thorax,
- Umfangsmessung der Extremitäten.

## **2.5.1 Echokardiographie:**

### **2.5.1.1 Ultraschallaufnahmeverfahren:**

Die Echokardiographie umfasst im wesentlichen drei unterschiedliche Aufnahmetechniken: die ein- und zweidimensionale Echokardiographie und die Doppler-Echokardiographie. Das Aufnahmeverfahren bei der ein- und zweidimensionalen Echokardiographie beruht generell auf der Messung des Echos hochfrequenter Schallwellen. In einem Schallkopf werden von einem Piezokristall hochfrequente Schallwellen erzeugt, die das Gewebe durchdringen. Treffen die Schallwellen senkrecht auf eine Grenze zwischen unterschiedlichem Gewebe wie beispielsweise Endokard und Blut, wird ein Teil der Schallwellen reflektiert. Der Rest durchdringt das weitere Gewebe bis zur nächsten Grenzfläche, an der es zu einer weiteren Reflexion kommt. Die Energie nimmt an den jeweiligen Grenzflächen ab. Die Zeit bis zum Rücklauf des Echos, also der reflektierten Schallwellen, wird berechnet und ergibt die Auflösung der Grenzflächen in der Tiefe [86].

Bei der eindimensionalen Echokardiographie unterscheidet man drei verschiedene Darstellungsarten, A-, B- und M-Mode. Die Amplituden-Mode-Technik (A-Mode), die Basismethode aller Ultraschallverfahren, stellt die zurückkommenden Echosignale entsprechend ihrer Amplitude dar. Von oben betrachtet erscheinen diese dabei als auf einer Linie hin- und herwandernde Punkte, deren Intensität durch unterschiedliche Helligkeitswerte kodiert ist. Diese Art der Kodierung wird B-Mode (Brightness-Modulation) genannt. Zeichnet man dieses B-Mode Bild über die Zeit auf, entsteht das M-Mode Bild (Time-Motion). Anhand des echokardiographischen M-Mode lässt sich eine durch das Ödem bedingte myokardiale Wandverdickung feststellen und ausmessen.

Wird bei der Darstellung der B-Bilder der Schallstrahl hin- und hergeschwenkt, ergibt sich ein zweidimensionales Bild. Es entsteht ein Sektorbild, in dem eine Schicht des Herzens zu sehen ist. Bei der zweidimensionalen Echokardiographie gibt es Standardebenen, wie apikaler Zwei- und Vierkammerblick oder parasternaler Kurz- und Langachsenschnitt, die bei unterschiedlichen Fragestellungen eingestellt werden [63].

### 2.5.1.2 Anwendung und Indikation

Die Echokardiographie hat sich in der letzten Zeit zu einem wichtigen diagnostischen Hilfsmittel in der klinischen Routine entwickelt. Da bei vielen Vitien mittels echokardiographischer Untersuchung auf nicht-invasive Weise eine präzise morphologische Diagnostik gewährleistet wird und darüber hinaus beste Voraussetzungen für die objektive Beurteilung der Ventrikel- und Klappenfunktion gegeben sind, zählt sie zu den wichtigsten Methoden der kinder-kardiologischen Untersuchung [86]. Diese spezifische Leistung prädestiniert die Echokardiographie für Verlaufsbeobachtungen, die oft als Grundlage therapeutischer Entscheidungen bei kritischen Herzfehlern dienen. Die Echokardiographie erlaubt als Schnittbildverfahren die geometrische Analyse der Herzzinnenräume und des Myokards. Die Größe und Form des Ventrikels sowie das Kontraktionsverhalten, die Myokarddicke und Muskelmasse sind wichtige Parameter, um die Herzmechanik und den konkreten Funktionszustand zu erfassen [6, 86].

### 2.5.1.3 Echokardiographische Untersuchungen

Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten perioperativ zu den festgelegten Zeitpunkten echokardiographisch untersucht. Alle Patienten wurden vom gleichen, echokardiographisch erfahrenen Kinderkardiologen mit dem gleichen Ultraschallsystem (Hewlett-Packard SONOS 5500<sup>®</sup> echocardiography system, Model M2424A, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA) in Rücken- und Linksseitenlage untersucht. Beurteilt wurden Herzanatomie und -funktion. Hinsichtlich der speziellen Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß eine myokardiale Schwellung im Sinne einer Ventrikelwanddickenveränderung vorliegt, wurden das interventrikuläre Septum (IVS), die Hinterwand des linken Ventrikels (LVPW) und der linksventrikuläre Durchmesser (LVID) jeweils in Systole und Diastole im M-Mode ausgemessen. Zusätzlich wurde rechnerisch die Verkürzungsfraktion (SF, shortening fraction) als Maß für die linksventrikuläre Funktion ermittelt und ein eventuell vorliegender Perikarderguss quantitativ bestimmt.

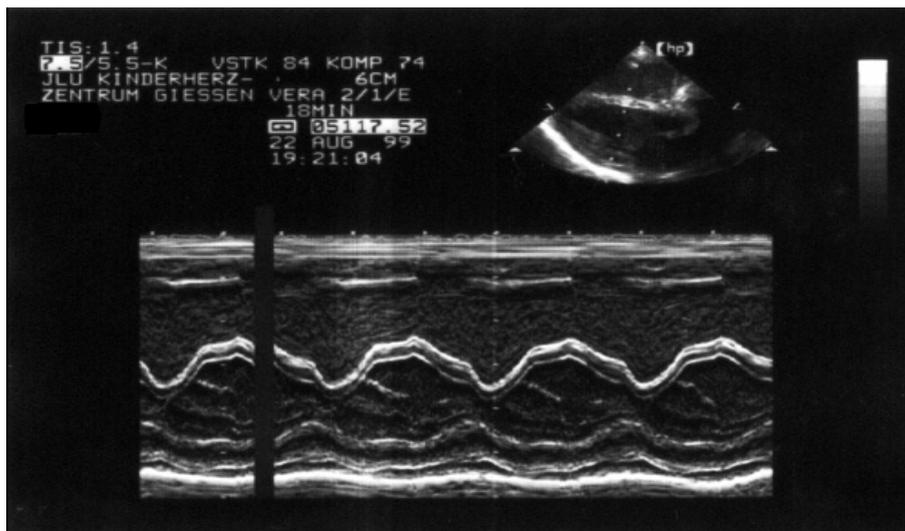
Zur echokardiographischen Untersuchung von Neugeborenen und Säuglingen wurde der Schallkopf S12 (Hewlett Packard S12 Ultraband 5-12 MHz neonatal cardiac transducer, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA) verwendet, mit

dem Untersuchungen im Frequenzbereich von 5-12 MHz möglich sind. Ältere Säuglinge und Kleinkinder wurden mit dem Schallkopf S8 (Hewlett Packard S8 Ultraband 3-8 MHz pediatric cardiac transducer, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA) untersucht, mit möglichem Frequenzbereich von 3-8 MHz.

Zur Verlaufsbeobachtung und um eine bessere Datenvergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden alle Ultraschalluntersuchungen auf Videoband (SVHS Panasonic AG-MD 830) aufgezeichnet und die Messergebnisse mittels Ausdruck dokumentiert (SONY Video Graphic Printer UP 890 MD).

In den Fällen, in denen ein offener Thorax vorlag, ließ sich postoperativ nur selten eine Echokardiographie im M-Mode durchführen. Bedingt wurde dies zunächst durch die eingeschränkte Zugänglichkeit bei offenem Thorax mit präcordialem Patchverschluss, so dass der Schallkopf dann meist nur in einer Lage positioniert werden konnte, die keine aussagekräftige Darstellung im M-Mode erlaubte. Zusätzlich wurde die Ultraschalluntersuchung durch die vorliegende Schwellungssituation limitiert, da der erhöhte Flüssigkeitsgehalt im Gewebe die Ultraschallabsorption und das Schallecho beeinflusst, woraus eine reduzierte Bildqualität resultiert.

Um in diesen Fällen den Schwellungsgrad dennoch orientierend beurteilen zu können, wurde nach Möglichkeit ein zweidimensionales Ultraschallbild unter dem Aspekt der hämodynamischen Lage des Patienten ausgewertet.



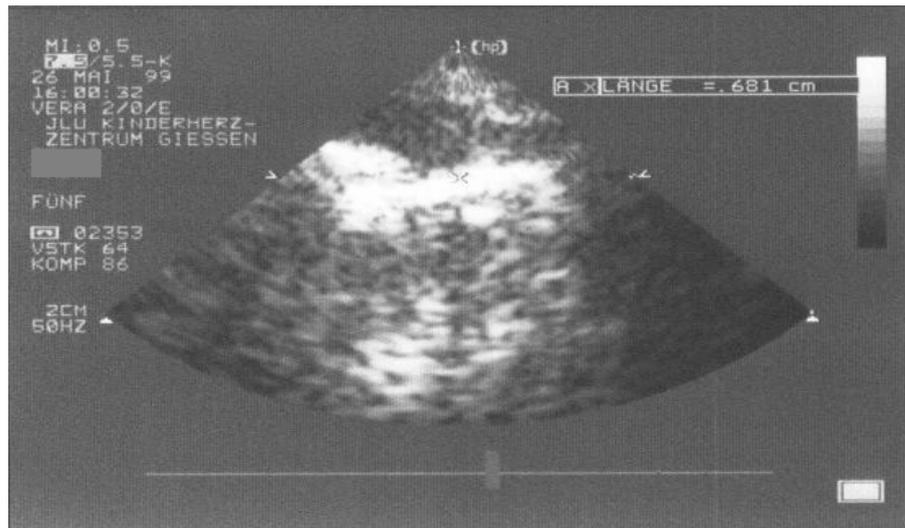
**Abb. 2.1:** Echokardiographie M-Mode Darstellung, präoperative Aufnahme

### 2.5.2 Weichteilultraschall

Um das Schwellungsausmaß zu quantifizieren, wurde unter anderem auf die Methode der Ultraschalluntersuchung zurückgegriffen, die in der Pädiatrie als anerkanntes Verfahren zur Darstellung und Beurteilung von Abdomen, Herz, Hüfte, Hirn und Nieren gilt [3, 89].

Die wenigen, bisher erschienenen Publikationen über die Validierung von Messverfahren zur Erfassung von Schwellungszuständen, beschreiben Ultraschalluntersuchung und Magnet-Resonanz-Tomographie als zuverlässige und genaue Methoden zur Quantifizierung von Ödemen [25]. Die zweidimensionale Darstellung des Haut-Rippenabstandes mittels transkutaner Sonographie erlaubt die quantitative Beurteilung der Weichteilödeme. Eine weitere Methode zur Schwellungsbeurteilung ist das Ausmessen des Haut-Rippen-Abstandes auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme. Ferner wurden Umfangsmessungen an den Extremitäten durchgeführt um eine vorliegende Schwellung direkt zu beurteilen.

Der Weichteilultraschall wurde ebenfalls mit dem Ultraschallsystem HP SONOS 5500 (Hewlett-Packard SONOS 5500<sup>®</sup> echocardiography system, Model M2424A, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA) durchgeführt. Zur Beurteilung der Weichteildicke wurde der Schallkopf in der mittleren Axillarlinie auf Höhe der Mamillen mit nur minimalem Druck aufgesetzt, und im zweidimensionalen Ultraschallbild der Haut-Rippen-Abstand jeweils rechts und links ausgemessen. Neugeborene und Säuglinge wurden mittels eines S12-Schallkopfes (Hewlett Packard S12 Ultraband 5-12 MHz neonatal cardiac transducer, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA), mit dem Untersuchungen im Frequenzbereich von 5-12 MHz möglich sind, untersucht. Bei älteren Säuglingen und Kleinkindern wurde die Weichteildicke mit dem Schallkopf S8 (Hewlett Packard S8 Ultraband 3-8 MHz pediatric cardiac transducer, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, California, USA) untersucht, mit möglichem Frequenzbereich von 3-8 MHz.



**Abb. 2.2:** Weichteilmessung, Haut-Rippen-Abstand

### 2.5.3 Röntgenübersichtsaufnahme Thorax

Präoperative und postoperative Röntgen-Thorax Aufnahmen im a.p.-Strahlengang wurden im Standardverfahren angefertigt, um die kardiopulmonale Situation des Patienten einschätzen zu können und eine Weichteilschwellung auf der Röntgenaufnahme zu überprüfen. Dazu wurde auf der Übersichtsaufnahme auf Höhe des 5. ICR links der Haut-Rippen-Abstand mit einem Maßband, das parallel zum Verlauf des vorderen Rippenbogens angelegt wurde, gemessen. Ferner wurde das Röntgenbild in Hinsicht auf Lungenödem, Pleura- und Perikarderguss beurteilt.

Alle Röntgenbilder wurden von der kinderradiologischen Abteilung aufgenommen. Die präoperativen Aufnahmen wurden unter Anwendung einer PHILIPS bucky DIAGNOST Röntgenröhre mit Thoracomat-Stativ ohne Streustrahlenraster mit Messkammer zur Belichtungsautomatik in 150 cm Focus-Film-Abstand im Hängen in der Cellon-Hülle (Babix®) angefertigt (Beleuchtungsdaten: 60-73kV Röhrenspannung, mAs-Produkt nach Programm). Postoperative Aufnahmen erfolgten im Liegen mittels eines mobilen Röntgenerätes (Mobilett SIEMENS Elema AB, Model-No. 69677830X022E, 220V, Röntgenröhre 0.8, Model-No. 11548815V2072) mit 100cm Focus-Film-Abstand (Beleuchtungsdaten: 60 kV Röhrenspannung, 1,25-2,00 mAs-Produkt je nach Körpergewicht).

Aufgrund der Strahlendivergenz ergibt sich eine Vergrößerung des Bildes. Diese verhält sich umgekehrt proportional zum Abstand der Röhre zum Film und proportional

zum Objekt-Film Abstand. Somit ergibt sich eine geometrische Vergrößerung von 7% bei Aufnahmen im Hängen und 11% bei den Liegendaufnahmen.

#### **2.5.4 Messung des Extremitätenumfangs**

Um eine postoperative Schwellung, die sich nicht nur am Myokard sondern auch an den Extremitäten manifestiert, zu quantifizieren, wurden im Studienverlauf zu konstanten Zeitpunkten die Extremitätenumfänge gemessen. Die Messung erfolgte mit einem einfachen Kinder- und Säuglingsmaßband, das am rechten Ober-, Unterarm und Ober- und Unterschenkel an einem Markierungspunkt jeweils in Knochenmittelpunkt angelegt wurde.

#### **2.5.5 Laborchemische Untersuchungen**

Gleichzeitig zur Untersuchung des Schwellungsverhaltens erfolgten in einer weiteren parallelen Studie umfassende laborchemische Untersuchungen am gleichen Patientenkollektiv, wobei die Verlaufsbeobachtung der Gerinnungslage des Patienten einen besonderen Schwerpunkt bildete. Im Rahmen dieser Untersuchung ließen sich zu jedem Zeitpunkt alle Hämostaseparameter der Patienten beobachten und Zusammenhänge zwischen Gerinnungswerten und Schwellungsverhalten beurteilen.

##### **2.5.5.1 Blutentnahmen**

Die präoperative Blutentnahme (Messzeitpunkt  $t_0$ ) erfolgte je nach Alter und Venenstatus des Kindes entweder über eine Venenverweilkanüle (JELCO i.v. catheter, 24 G oder 22 G, Johnson & Johnson, Intl., oder TERUMO Surflo i.v. catheter, 24G x 3/4“ TERUMO Europe N.V. Leuven, Belgium) oder durch Punktion einer Kopf-, Unterarm- oder Handrückenvene mit einer Kanüle (TERUMO, Kanüle Nr.1 LUER, 20G x 1 1/2“, TERUMO Europe N.V. Leuven, Belgium).

Die intraoperativen (Messzeitpunkte  $t_1$  bis  $t_4$ ) sowie postoperativen Blutentnahmen ( $t_5$  bis  $t_{11}$ ) erfolgten überwiegend über die zu Operationsbeginn gelegte arterielle Ver-

weilkanüle (TERUMO Surflo i.v. catheter, 24G x ¾“ oder 22G x 1“, TERUMO Europe N.V. Leuven, Belgium). Bei Patienten, bei denen im postoperativen Verlauf die arterielle Verweilkanüle nicht mehr verfügbar war, erfolgte die Blutentnahme über den zentralvenösen Katheter. Unter Berücksichtigung des Gesamtzustandes des Patienten wurden pro Blutentnahme 2 ml Blut abgenommen. Zur Entnahme wurden 2 ml Einmalspritzen (B. Braun Injekt 2ml LUER Einmalspritze, B. BRAUN Melsungen AG, Melsungen) verwendet. Als Blutprobenröhrchen für die Gerinnungsanalyse dienten Proberöhrchen mit Natriumcitrat-Vorlage für 1 ml Blut (Probenröhrchen zur Gewinnung des Blutcitratgemisches für gerinnungsphysiologische Untersuchungen, C420 A grün Standrand, vordosiert mit 130µl Natriumcitrat 0,1mol/l, Mischungsverhältnis 1:10, KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht-Eisenroth). Zur Bestimmung des Blutbildes wurden Proberöhrchen mit K<sup>+</sup>-EDTA als Gerinnungshemmer (Probenröhrchen für hämatologische Untersuchungen an Sysmex KX 21, präpariert mit 500 CELLPACK + EK/20 K<sup>+</sup>-EDTA, Aufnahmemenge 2ml, KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht-Eisenroth) verwendet. Für die Untersuchung der klinischen Chemie dienten Proberöhrchen mit Lithium-Heparin (Proberöhrchen zur Plasmagewinnung, LI 40 A Standrand, Aufnahmemenge 2 ml, Gerinnungshemmer: Lithium-Heparin, KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht-Eisenroth).

### **2.5.5.2 Aufbereitung und Analyse der Blutproben**

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die Blutproben der Zeitpunkte  $t_0$  und  $t_5$  bis  $t_{11}$  im Gerinnungslabor der Medizinischen Klinik und im Blutlabor der Kinderklinik bzw. Zentrallabor des chirurgischen Operationstraktes analysiert. Die intraoperativen Blutentnahmen für die Gerinnungsanalyse  $t_1$  bis  $t_4$  wurden direkt nach Abnahme auf Eis gekühlt und nach Abnahme der letzten intraoperativen Blutprobe gesammelt der Untersuchung im Gerinnungslabor der Untersuchung zugeführt. Alle Bestimmungen erfolgten nach standardisiertem Verfahren.

### 2.5.6 Bestimmung der Faktor XIII- Aktivität

Die Bestimmung der Faktor XIII- Aktivität erfolgte mittels des Chromotimer (Behringwerke AG, Marburg). Das Messprinzip beruht auf der photometrischen Bestimmung der Faktor XIII- Aktivität: Durch Zusatz von Thrombin und Calciumionen zum Probenmaterial (Citratplasma) wird Fibrin gebildet und das Proenzym Faktor XIII zu Faktor XIIIa aktiviert. Der aktivierte Faktor XIII quervernetzt einen Glycinethylester mit einem glutaminhaltigen Peptidsubstrat unter Freisetzung von Ammoniak, welches durch Glutamatdehydrogenase in  $\alpha$ -Ketoglutarat eingebaut wird. Der dabei entstehende NADH-Verbrauch wird photometrisch gemessen [34].

## 2.6 Patientenkollektiv

Von 43 für die Studie rekrutierten Patienten gelangten 37 in die statistische Auswertung, d.h. 6 Kinder mussten aus folgenden Gründen aus der Berechnung ausgenommen werden:

Drei Kinder erfüllten die Einschlusskriterien nicht, da während der Operation die operative Vorgehensweise geändert und aufgrund der Operationstechnik keine myokardiale Ischämie notwendig wurde.

Ein Kind verstarb innerhalb der ersten 12 postoperativen Stunden und zwei weitere Patienten hatten postoperative Komplikationen und Interventionen (Linksherzkatheter), so dass bei diesen Kindern aufgrund mangelnder Verlaufsdaten keine statistische Auswertung erfolgen konnte.

37 Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder entsprachen den Einschlusskriterien und wurden in die Auswertung aufgenommen (Tab. 2.1). Alle Patienten wurden aufgrund eines zyanotischen Herzfehlers unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert. Davon waren 18 Patienten der Substitutionsgruppe, 19 Patienten der Placebogruppe zugelost. Das Höchstgewicht in der Substitutionsgruppe betrug 10 kg, in der Placebogruppe 8,85 kg.

Tab. 2.1: Patientenkollektiv

Nr.	Diagnosen	Alter [d]	Gewicht [kg]	F XIII-Substitution	F XIII-Aktivität t <sub>1</sub> [%]	Thoraxverschluss	
						primär	sekundär
1	TGA	16	3,5	250 E	150	X	
3	TGA	16	3,1	0	78	X	
4	PST, TAPVR	150	3,3	250 E	150	X	
6	TOF	192	5,5	0	121	X	
8	HLHS	142	4,8	500 E	150	X	
11	TAT	14	2,6	250 E	127	X	
12	TGA	12	3,1	0	107	X	
13	TGA	60	2,2	250 E	147	X	
14	TGA	18	3,2	0	61	X	
15	TGA	10	3,5	0	90	X	
16	TOF, PFO	196	7,5	500 E	139	X	
17	PAPVR, VSD	81	5,1	0	40	X	
18	HLHS, VSD	277	6,3	500 E	134	X	
19	ISTA, VSD	147	4,6	0	72		X
20	HLHS	107	5,6	0	77		X
21	HLHS	117	4,7	0	67	X	
22	TGA, VSD	10	3,2	0	45		X
23	TAPVR, ISTA, VSD	6	2,7	0	57		X
24	DORV, VSD, PDA	346	8,0	500 E	131	X	
25	TGA	10	3,0	0	27	X	
26	DORV, PST	603	8,9	0	65		X
27	DCRV, VSD, ASD	255	6,9	500 E	150	X	
28	TGA	3	4,0	0	13	X	
29	TGA, ASD	8	3,5	0	69	X	
30	TGA, ASD	17	3,8	0	88	X	
31	TGA, ASD	14	3,2	250 E	150	X	
32	PAT, VSD	655	7,0	500 E	150	X	
33	TGA	400	3,2	0	78		X
34	TOF	195	5,7	0	82	X	
35	TGA, PST	4	3,4	0	76		X
36	TGA	20	3,6	250 E	105		X
37	TOF	589	10,0	500 E	100	X	
38	TOF	306	7,8	500 E	146	X	
39	PST, VSD	196	5,4	500 E	150	X	
40	TOF, PFO, LPASt	387	7,3	500 E	102	X	
42	TGA	14	3,3	250 E	150	X	
43	TOF	244	7,8	250 E	118	X	

**Abk.:** TGA = Transposition der grossen Arterien; TAT = Trikuspidalklappenatresie; TOF = Fallotsche Tetralogie; TAPVR = totale Lungenvenenfehlmündung; PAPVR = partielle Lungenvenenfehlmündung; PFO = persistierendes Foramen ovale; PST = Pulmonalstenose; ASD = Vorhofseptumdefekt; VSD = Ventrikelseptumdefekt; HLHS = hypoplastisches Linksherzsyndrom; ISTA = Aortenisthmusstenose; DORV = doppelter rechtsventrikulärer Ausflustrakt; DCRV = doppelt gekammerter rechter Ventrikel; LPASt = Stenose der linken Pulmonalarterie

## 2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Berechnung und Auswertung erfolgte durch die Abteilung für elektronische Datenverarbeitung der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie. Als Software diente SYSTAT Version 10, SPSS 2000 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Signifikanz demographischer Daten und zeitverlaufunabhängiger Summendaten wurde mittels t-Test überprüft. Um Gruppen zu diskriminieren und den Einfluss einzelner Parameter auf ein Ereignis festzustellen, wurde die Diskriminanzanalyse nach der Maximum-Likelihood-Methode durchgeführt. Die Signifikanz der Gruppenunterschiede hinsichtlich der Schwellungsinzidenz wurde mittels Fisher's exact Test ermittelt. Unterschiede mit  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Die graphische Darstellung von einzelnen Daten und des Verlaufs der Parameter durch das Auftragen von Mittelwerten und Standardabweichungen über die Zeit erfolgte unter Verwendung von Microsoft Excel 2000 (Microsoft® Corp.).

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Demographische Daten

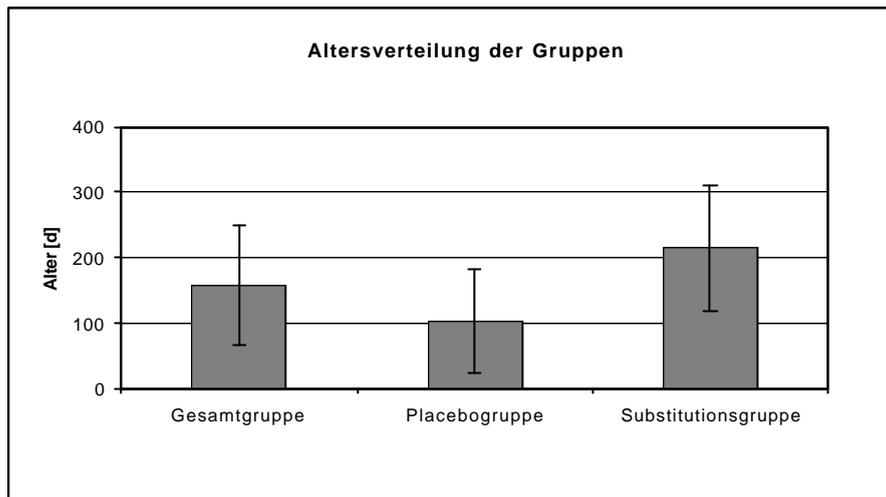
Gesamtgruppe:

Das Patientenkollektiv bestand aus 37 Neugeborenen und Kleinkindern, darunter befanden sich 10 weibliche und 27 männliche Patienten (Tab. 3.1). In der Gesamtgruppe lag das durchschnittliche Lebensalter am Operationstag bei 157,8 Tagen, das geringste Lebensalter betrug 3 Tage, das höchste 655 Tage. Das Durchschnittsgewicht der Gesamtgruppe betrug 4880,8g. Der Substitutionsgruppe fielen 18 Patienten zu, 19 Patienten wurden der Placebogruppe zugewiesen.

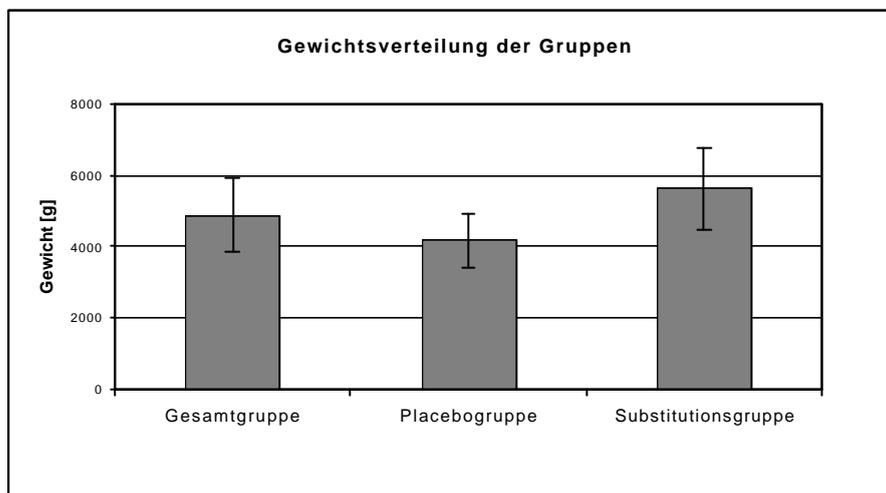
**Tab. 3.1:** Demographische Verteilung der untersuchten Patienten

	<b>Gesamtgruppe</b> n=37	<b>Placebogruppe</b> n=19	<b>Substitutionsgruppe</b> n=18
<b>Alter [d]</b>			
MW	157,8	102,9	215,6
STD	182,4	158,4	192,2
MED	107,0	17,0	196,0
<b>Gewicht [g]</b>			
MW	4880,8	4172,1	5628,9
STD	2045,5	1502,2	2305,9
MED	3970,0	3470,0	5945,0
<b>Geschlecht</b>			
m:f	27:10	12:8	13:5

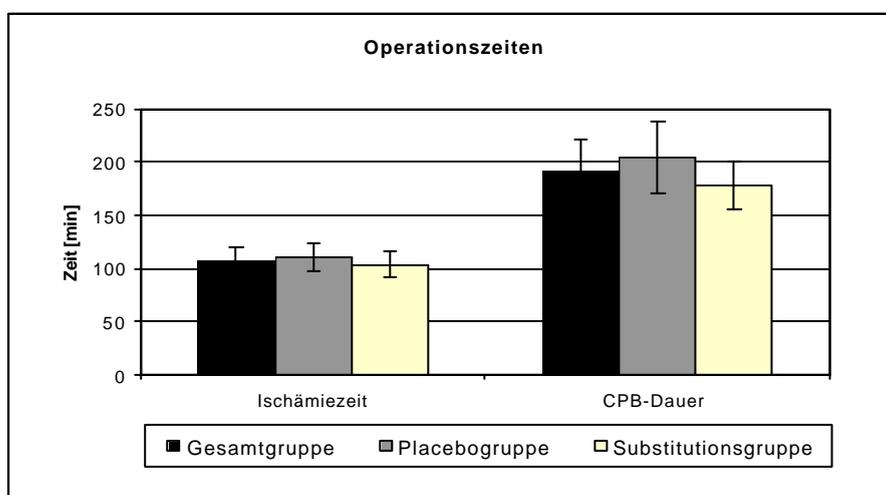
Beide Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich ihres Gewichts ( $p=0,028$ ), jedoch nicht hinsichtlich ihrer Altersverteilung (Abb. 3.1 und 3.2). Auch der Vergleich der Operationszeiten zwischen den Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Die durchschnittliche Bypassdauer der Gesamtgruppe lag bei 191,5 Minuten, die mittlere Ischämiezeit betrug 106,8 Minuten (Abb. 3.3).



**Abb. 3.1:** Altersverteilung in den Untersuchungsgruppen

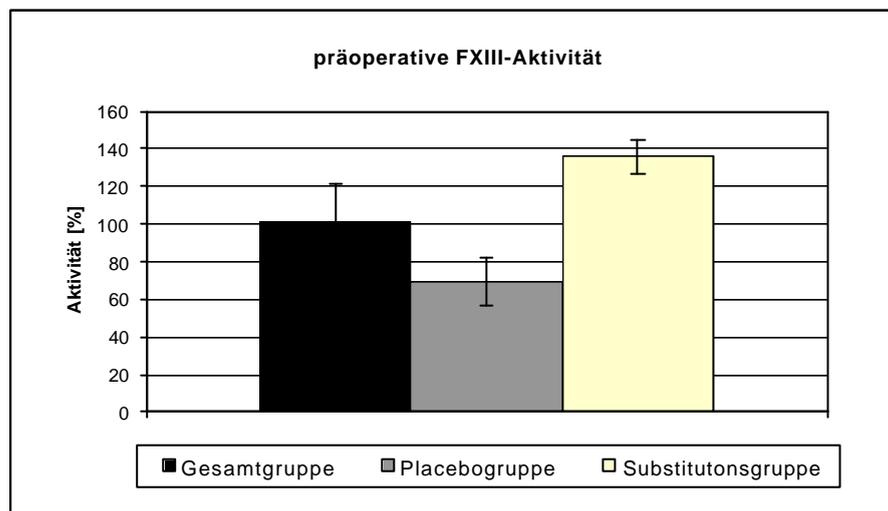


**Abb. 3.2:** Mittelwerte der Gewichtslage in den Untersuchungsgruppen



**Abb. 3.3:** Operationszeiten in den Untersuchungsgruppen

Erwartungsgemäß war in der Substitutionsgruppe durch die präoperative Verabreichung von Faktor XIII ein Anstieg des gemessenen Faktor XIII- Plasmaspiegels zu verzeichnen (Messzeitpunkt  $t_1$ ), während in der Placebogruppe ein Anstieg entsprechend ausblieb. In der Substitutionsgruppe lag die mittlere Faktor XIII- Aktivität unmittelbar präoperativ (im Folgenden 'vor Schnitt' bezeichnet) bei 136%, in der Placebogruppe betrug die durchschnittliche präoperative Faktor XIII- Aktivität 69%. Beide Gruppen unterschieden sich also signifikant ( $p < 0,001$ ) in ihrer Ausgangslage hinsichtlich der Faktor XIII- Aktivität und konnten im Hinblick auf die Fragestellung, ob das Schwellungsverhalten durch einen höheren Faktor XIII- Aktivitätsspiegel beeinflussbar ist, untersucht werden (Abb. 3.4).



**Abb. 3.4:** Faktor XIII-Aktivität in den Untersuchungsgruppen unmittelbar vor Operationsbeginn (vor Schnitt)

In der Gesamtgruppe wiesen 8 Kinder (21%) eine so ausgeprägte myokardiale und generalisierte Ödembildung auf, dass bereits der Versuch eines Thoraxverschlusses zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Lage führte. Da somit ein primärer, also knöcherner Thoraxverschluss unmittelbar postoperativ nicht möglich war, wurde der Thorax mittels einer im Hautniveau eingenähten synthetischen Membran temporär verschlossen (im Folgenden 'Thorax auf' bezeichnet). Der definitive Thoraxverschluss erfolgte nach Ödemrückgang und bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen durchschnittlich nach 4 Tagen (Kap. 3.2.1).

### 3.2 Substitutionsgruppe versus Placebogruppe

#### 3.2.1 Myokardödem und sekundärer Thoraxverschluss

Substitutionsgruppe:

In der Substitutionsgruppe fanden sich 13 männliche und 5 weibliche Patienten. Das durchschnittliche Gewicht betrug 5628,8g und das Durchschnittsalter lag bei 215,6 Tagen.

Unter den mit Faktor XIII substituierten Patienten (n=18) musste der Thorax nach der operativen Korrektur in einem Fall (5,5%) aufgrund einer ausgeprägten myokardialen Schwellung zunächst temporär verschlossen werden. Der definitive Thoraxverschluss fand nach Abschwellung und bei Vorliegen einer stabilen Hämodynamik (am 8. post-operativen Tag) statt.

Placebogruppe:

Die Placebogruppe bestand aus 14 männlichen und 5 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsgewicht von 4172,1g und einem Durchschnittsalter von 102,9 Tagen.

In der Gruppe der nicht-substituierten Patienten (n=19) trat eine myokardiale Schwellung, die einen offenen Thorax bedingte, in 7 Fällen (36,8%) auf.

**Tab. 3.2:** Verteilung der Patienten mit primärem und sekundärem Thoraxverschluss

	<b>Gesamtgruppe</b> n=37	<b>Placebogruppe</b> n=19	<b>Substitutionsgruppe</b> n=18
<b>Primärer Thoraxverschluss</b> (Thorax zu)	29 (78,3%)	12 (63,2%)	17 (94,5%)
<b>Sekundärer Thoraxverschluss</b> (Thorax auf)	8 (21,6%)	7 (36,8%)	1 (5,5%)

Die beiden Gruppen unterschieden sich somit signifikant in Hinsicht auf das Ereignis 'Thorax auf', d.h. ein sekundärer Thoraxverschluss trat in der Placebogruppe überzufällig häufig auf (p=0,042).

**Tab. 3.3:** Ödembeeinflussende Variablen

	<b>Gesamtgruppe</b> n=37	<b>Placebogruppe</b> n=19	<b>Substitutionsgruppe</b> n=18
<b>FXIII-Aktivität <math>t_1</math> [%]</b> (vor OP-Beginn)			
MW	101,7	69,1	136,1
STD	40,5	25,7	18,2
MED	102,0	72,0	146,5
<b>Ischämiezeit [min]</b>			
MW	106,8	110,4	103,1
STD	25,4	26,7	24,2
MED	107,0	111,0	103,0
<b>Bypasszeit [min]</b>			
MW	191,5	204,2	178,1
STD	58,6	67,7	45,2
MED	175,0	185,0	169,5

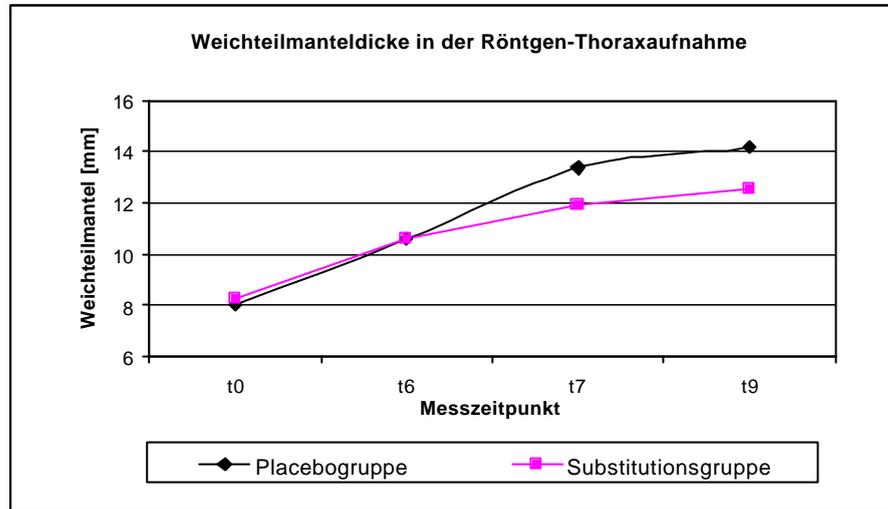
Bezüglich der Art der angeborenen Herzfehler und der angewandten Operationstechnik entsprachen sich die beiden Beobachtungsgruppen insofern, als dass kleinere wie auch schwerwiegende Malformationen und somit kurze und langdauernde kardiochirurgische Eingriffe in beiden Gruppen in vergleichbarem Verhältnis vorlagen.

Im Folgenden sollen nun die Untersuchungsergebnisse von Placebo- und Substitutionsgruppe verglichen werden.

### **Faktor XIII-Spiegel**

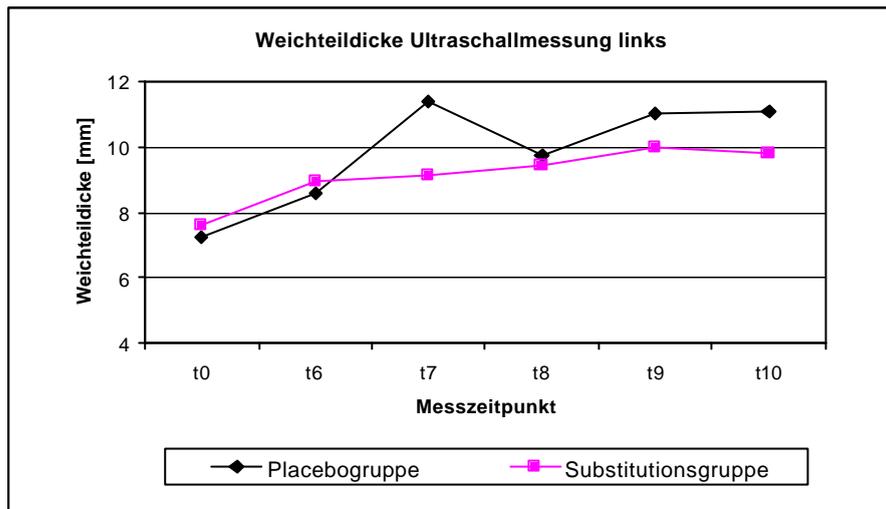
Wie erwartet zeigten die Vergleichsgruppen unterschiedliche Faktor XIII- Aktivität zum Zeitpunkt  $t_1$ . Der Vergleich der präoperativen Faktor XIII- Aktivität zwischen der Substitutionsgruppe und der Placebogruppe ist in Abbildung 3.4 dargestellt.

### 3.2.2 Röntgenaufnahmen, Ultraschall- und Umfangmessung



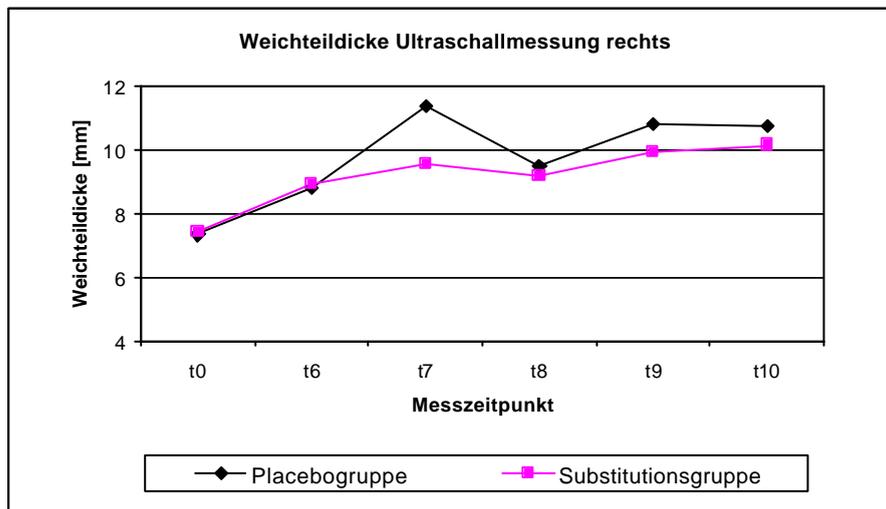
**Abb. 3.5:** Messergebnisse der Weichteilmantelmessung in der Röntgen-Thoraxaufnahme liegend 7. ICR links

Die Messung des Weichteilmantels in der Röntgenaufnahme ergab eine stärkere Schwellungszunahme in der Placebogruppe vom Operationstag ( $t_6$ ) bis zum zweiten postoperativen Tag (Abb. 3.5). Auch die Messung der Weichteildicke mittels zweidimensionalem Ultraschall zeigte eine größere Verbreiterung des Haut-Rippen-Abstandes in der Placebogruppe vom Zeitpunkt  $t_6$  bis  $t_{10}$  (Abb. 3.6). In beiden Messungen sind zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_6$  geringfügig höhere Werte in der Substitutionsgruppe zu verzeichnen, die auf die präoperativ unterschiedliche Gewichtslage der beiden Gruppen zurückzuführen sind. Die Substitutionsgruppe weist präoperativ ein höheres Durchschnittsgewicht gegenüber der Placebogruppe auf (Abb. 3.2). Die durchgängig höheren Werte beider Gruppen in der Röntgenbildmessung gegenüber den Ergebnissen der Ultraschallmessung sind durch die strahlendivergenzbedingte geographische Vergrößerung bedingt (Kap. 2.5.3).

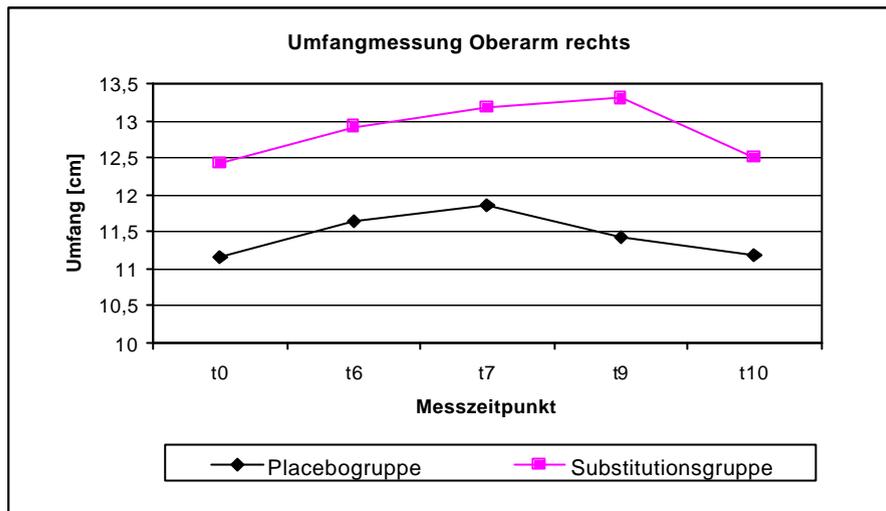


**Abb. 3.6:** Weichteildicke, linker Haut-Rippen-Abstand in der transkutanen Ultraschallmessung

Die Messung der Weichteildicke mittels Ultraschall zeigte eine stärkere Zunahme des Haut-Rippen-Abstandes in der Placebogruppe auf der linken und rechten Flankenseite.

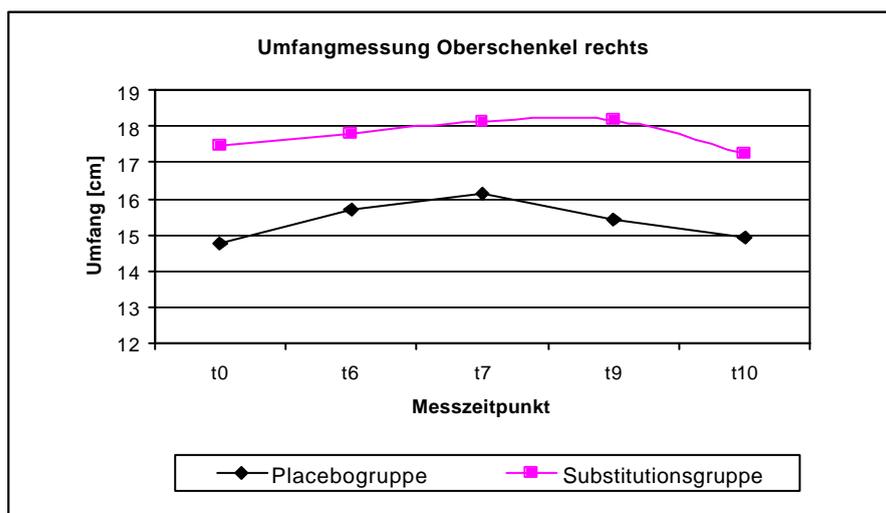


**Abb. 3.7:** Weichteildicke, rechter Haut-Rippen-Abstand in der transkutanen Ultraschallmessung



**Abb. 3.8:** Umfangmessung am rechten Oberarm in Knochenschaftmitte

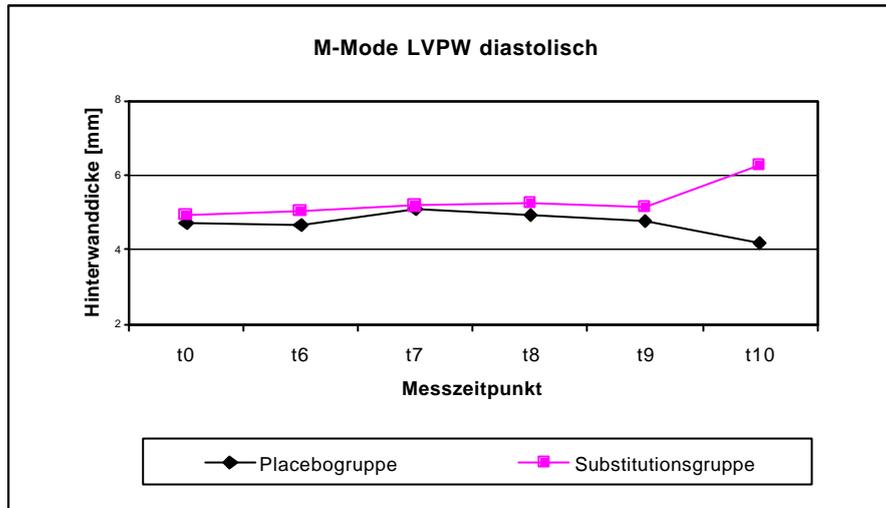
Die Messung aller Extremitätenumfänge zeigt eine unterschiedliche Ausgangslage der Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt  $t_0$  sowie kontinuierlich höhere Werte im Verlauf (Abb. 3.8, 3.9), was aller Wahrscheinlichkeit nach ebenfalls auf den präoperativen Gewichtsunterschied zwischen Placebo- und Substitutionsgruppe zurückzuführen ist (Abb. 3.2). Eine Zunahme des Oberarmumfangs war in beiden Gruppen zu erkennen. Während der Oberarmumfang der Kinder in der Substitutionsgruppe nach dem Zeitpunkt  $t_7$  (1. postoperativer Tag) noch bis  $t_9$  weiterhin zunahm, war in der Placebogruppe bereits nach dem Zeitpunkt  $t_7$  eine Abnahme zu verzeichnen.



**Abb. 3.9:** Umfangmessung am rechten Oberschenkel in Knochenschaftmitte

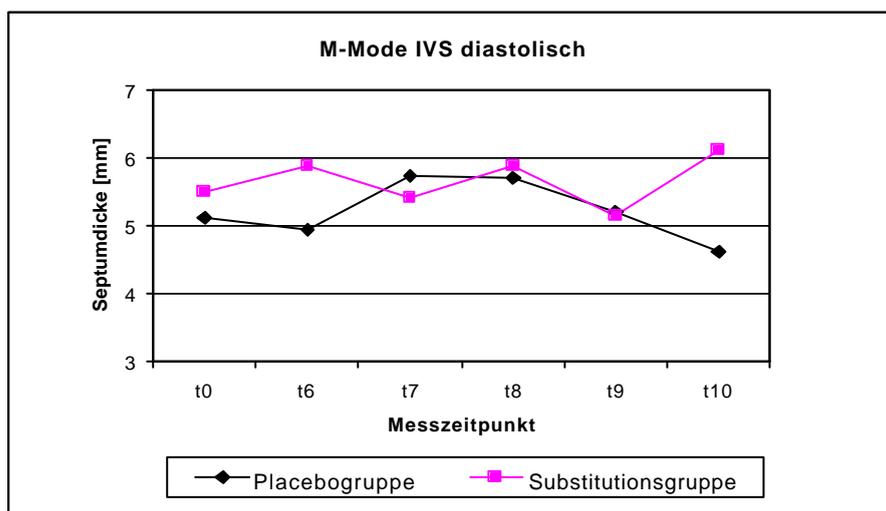
Die Umfangmessung am Oberschenkel ergibt eine kontinuierliche Zunahme im postoperativen Verlauf. Wie auch bei der Messung am Oberarm zeigt sich von Zeitpunkt  $t_7$  (1. postoperativer Tag) bis  $t_9$  eine weitere leichte Zunahme in der Substitutionsgruppe, während der Oberschenkelumfang der Kinder in der Placebogruppe bereits nach dem Zeitpunkt  $t_7$  wieder rückläufig ist (Abb. 3.9).

### 3.2.3 Echokardiographische Messungen



**Abb. 3.10:** Messung der diastolischen Hinterwanddicke per M-Mode

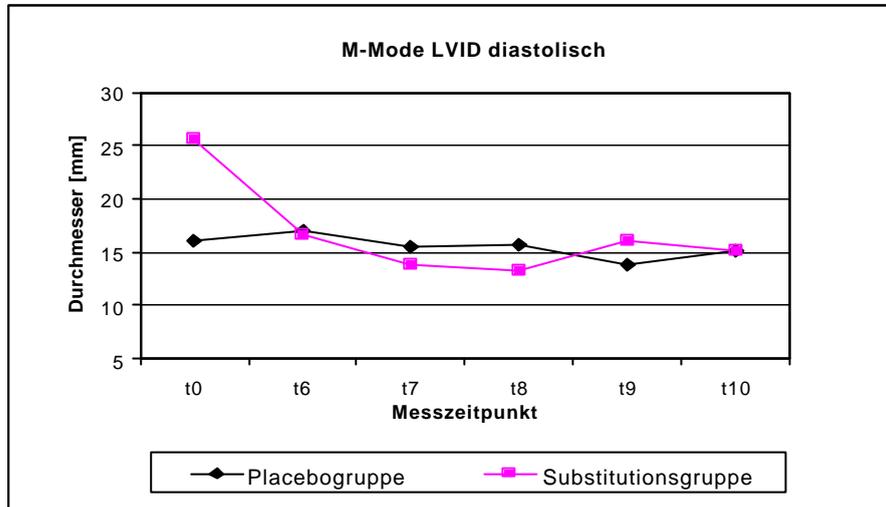
Die Beurteilung der Muskeldicke der Ventrikelhinterwand (LVPW) mittels echokardiographischem M-Mode zeigte im postoperativen Verlauf in der Substitutionsgruppe leicht höhere Messergebnisse und ab dem Zeitpunkt  $t_9$  eine gegensätzliche Tendenz im Vergleich zur Placebogruppe.



**Abb. 3.11:** Messung der diastolischen, interventrikulären Septumdicke per M-Mode

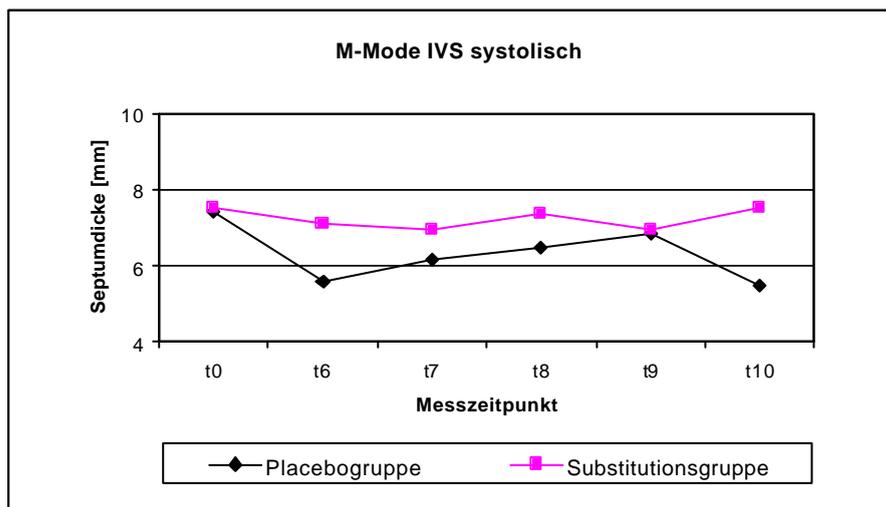
Die diastolische Messung des interventrikulären Septums (IVS) zeigte in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf wie die Messung der Hinterwanddicke (Abb. 3.10).

Die gemessenen Werte der Substitutionsgruppe lagen tendenziell höher. Auch hier ist ab dem Zeitpunkt  $t_6$  eine gegensätzliche Tendenz im Vergleich zur Placebogruppe zu sehen.



**Abb. 3.12:** Messung des diastolischen, linksintraventrikulären Durchmessers per M-Mode

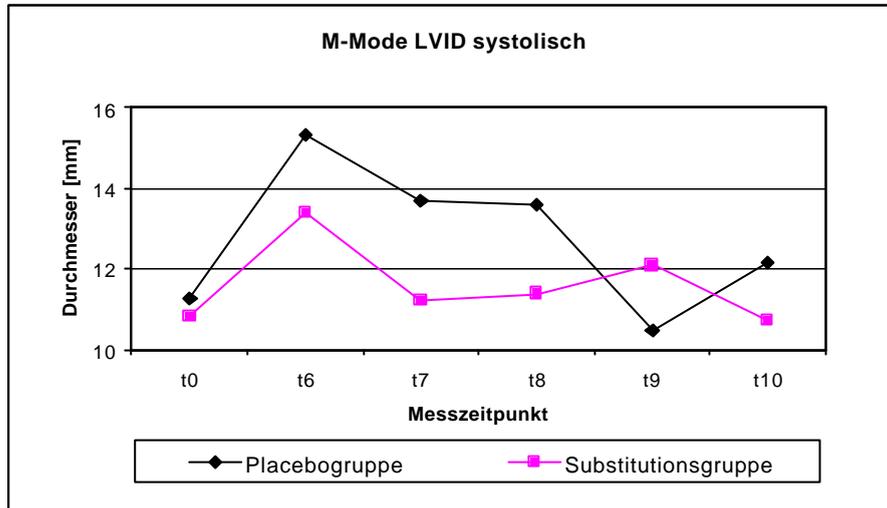
Im Untersuchungsverlauf zeigte die diastolische Messung des linken interventrikulären Durchmessers (LVID) in beiden Gruppen ab dem Zeitpunkt  $t_6$  einen ähnlichen Verlauf der Messwerte bei zunächst unterschiedlichem Ausgangswert.



**Abb. 3.13:** Messung der systolischen, interventrikulären Septumdicke per M-Mode

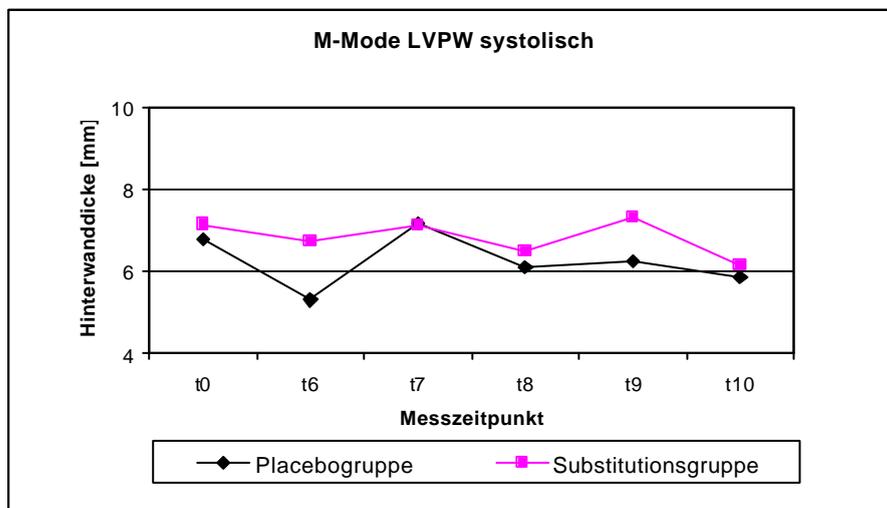
Die systolische Messung des interventrikulären Septums (IVS) zeigte in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf der Messwerte wie die Messung der Hinterwanddi-

cke (Abb. 3.10). Die gemessenen Werte der Substitutionsgruppe lagen tendenziell höher. Ab dem Zeitpunkt  $t_9$  ist wie auch bei der diastolischen Messung der Hinterwand und des interventrikulären Septums (s. Abb. 3.10 und Abb. 3.11) ansatzweise eine gegensätzliche Entwicklung zu sehen.



**Abb. 3.14:** Messung des systolischen, linksintraventrikulären Durchmessers per M-Mode

Die echokardiographische Bestimmung des systolischen interventrikulären Durchmessers (LVID) zeigte im Verlauf in der Substitutionsgruppe tendenziell niedrigere Messwerte. In beiden Gruppen ist ein deutlicher Anstieg von Zeitpunkt  $t_0$  zu  $t_6$  zu erkennen. Ab dem Zeitpunkt  $t_9$  ist in der Substitutionsgruppe im Gegensatz zur Placebogruppe ein leichter Abfall der Messwerte zu erkennen (Abb. 3.14).



**Abb. 3.15:** Messung der systolischen Hinterwanddicke per M-Mode

Die systolische Messung der Ventrikelhinterwand (LVPW) im M-Mode zeigte im Verlauf in der Substitutionsgruppe ansatzweise höhere Werte.

### 3.2.4 Beatmungsdaten

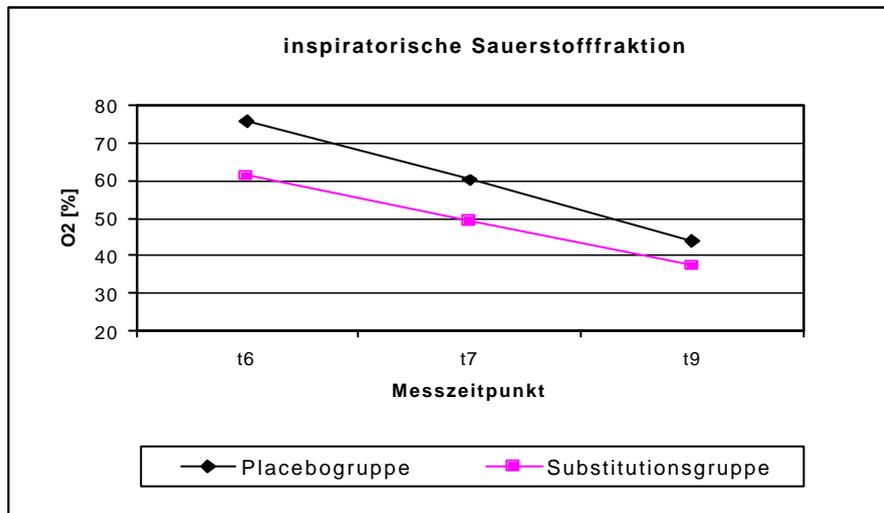


Abb. 3.16: Darstellung des postoperativen FiO<sub>2</sub>

Der postoperative FiO<sub>2</sub> war in der Placebogruppe höher als in der Substitutionsgruppe, zeigte aber in beiden Untersuchungsgruppen eine stetige Abnahme im Verlauf.

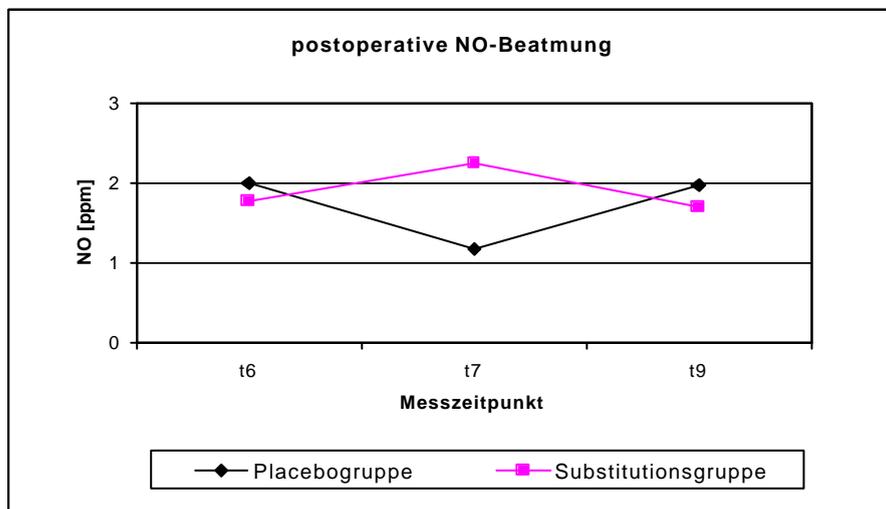
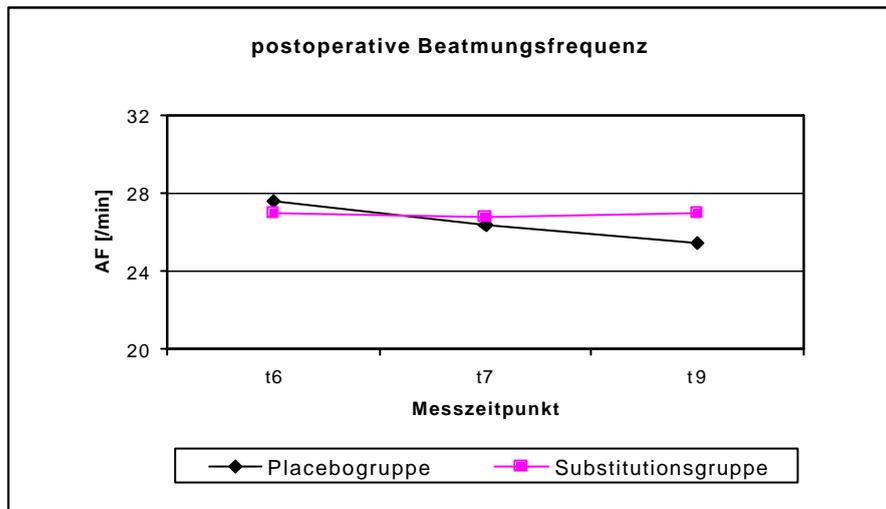


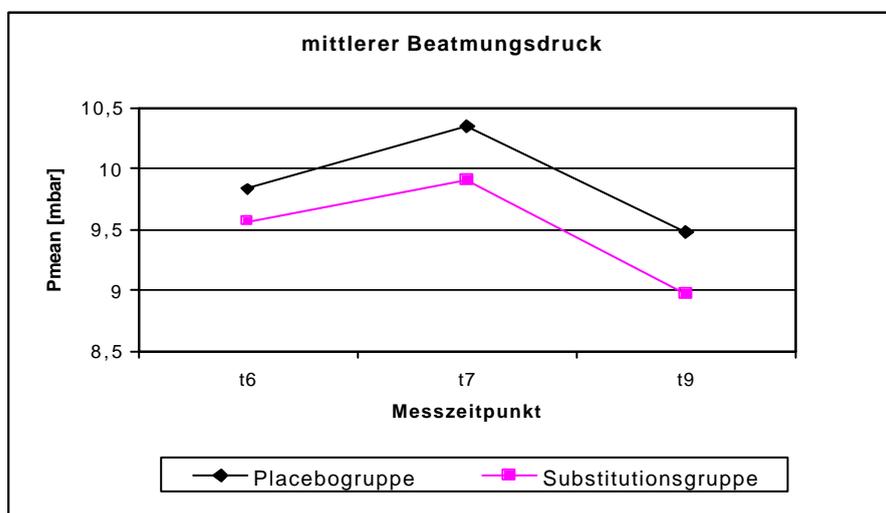
Abb. 3.17: postoperative NO-Beatmung

Die postoperative NO-Zufuhr zeigte in den beiden Untersuchungsgruppen eine gegenläufige Tendenz: die in der Substitutionsgruppe verabreichte NO-Menge war am 1. postoperativen Tag (Zeitpunkt t<sub>7</sub>) höher als in der Placebogruppe bei leichtgradig niedrigeren Werten zu den Zeitpunkten t<sub>6</sub> (Operationstag) und t<sub>9</sub> (2. postoperativer Tag).



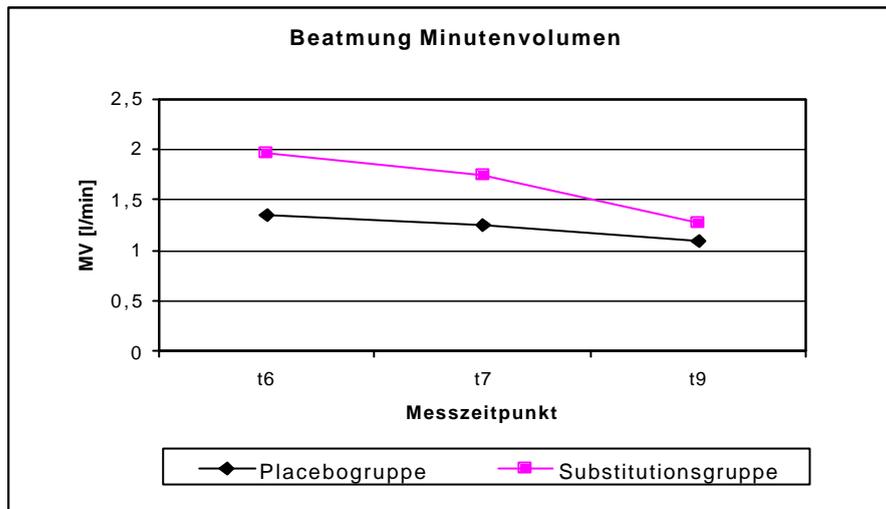
**Abb. 3.18:** postoperative Beatmungsfrequenz

Die Beatmungsfrequenz zeigte in beiden Gruppen einen nahezu gleichförmigen Verlauf, der in der Substitutionsgruppe annähernd konstant, in der Placebogruppe leicht abnehmend war.



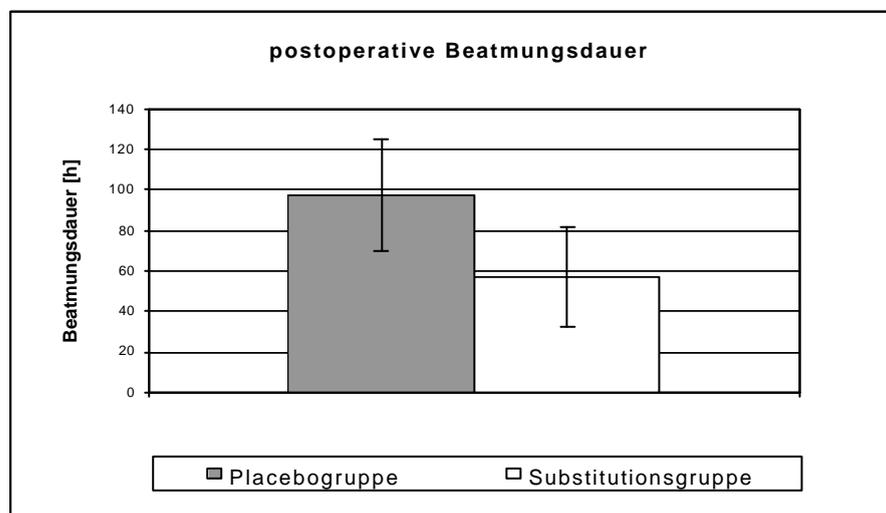
**Abb. 3.19:** mittlerer maschineller Beatmungsdruck

Der mittlere Beatmungsdruck war in der Placebogruppe kontinuierlich höher, zeigte in beiden Gruppen aber einen nahezu parallelen Verlauf.



**Abb. 3.20:** durchschnittliches Beatmungsminutenvolumen

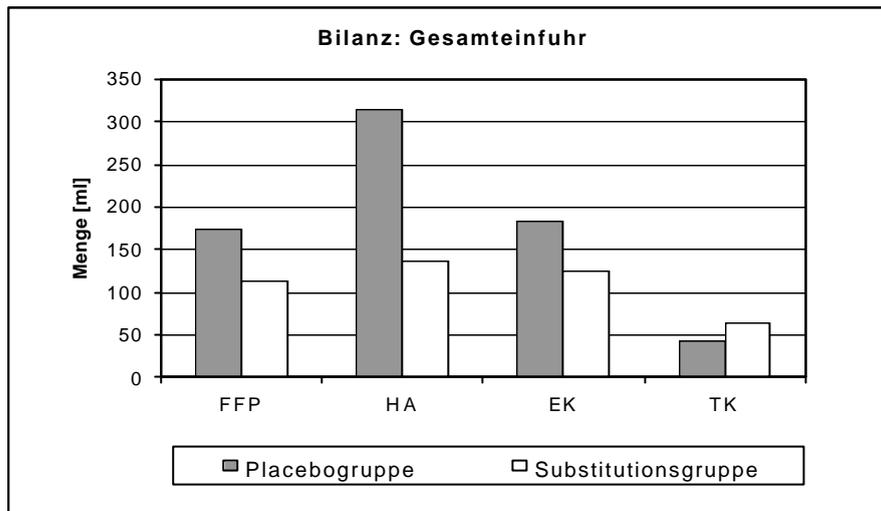
Das bei der maschinellen Beatmung verabreichte durchschnittliche Minutenvolumen war in der Substitutionsgruppe kontinuierlich höher. Im Verlauf nahm das Minutenvolumen in beiden Gruppen ab.



**Abb. 3.21:** postoperative Beatmungsdauer bis zur Extubation

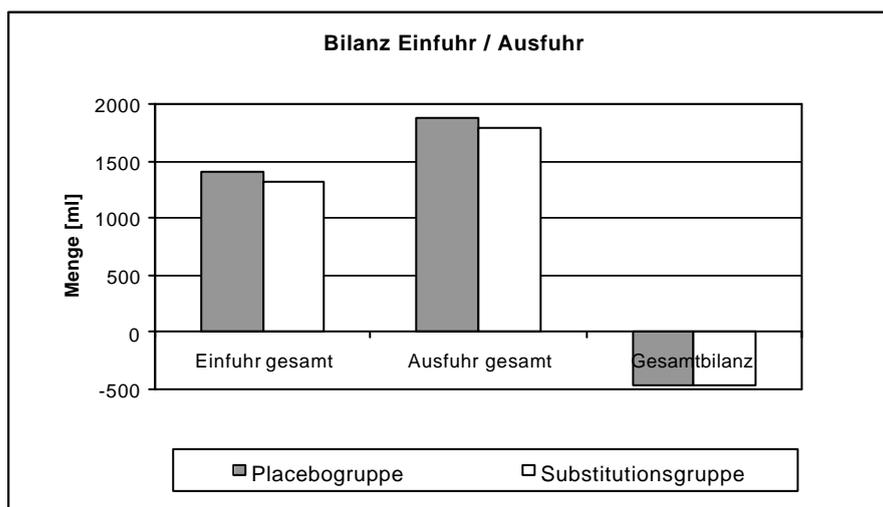
Die postoperative Beatmungsdauer von OP-Ende bis zur Extubation betrug in der Placebogruppe im Durchschnitt 97,6 Stunden, in der Substitutionsgruppe lag die Beatmungsdauer durchschnittlich bei 57,2 Stunden.

### 3.2.5 Bilanzen



**Abb. 3.22:** Einfuhrbilanz für Frischplasma, Humanalbumin, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate

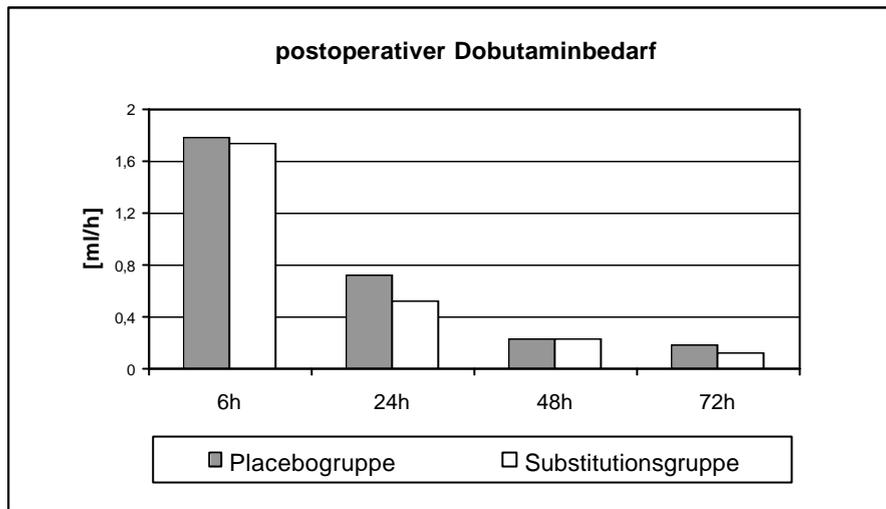
Der Bedarf an Frischplasma, Erythrozytenkonzentraten und Humanalbumin war in der Placebogruppe größer als in der Substitutionsgruppe. In der Placebogruppe wurde doppelt soviel Humanalbumin verabreicht wie in der Substitutionsgruppe (315 vs. 137,7 ml). Dagegen wurden in der Substitutionsgruppe geringfügig mehr Thrombozytenkonzentrate gebraucht.



**Abb. 3.23:** Gesamtbilanz aller zu- und abgeführten Flüssigkeiten

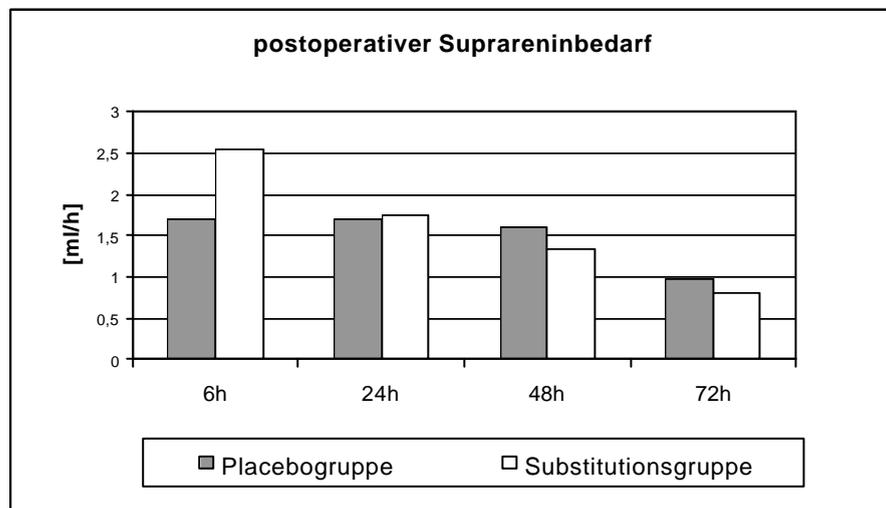
Die Ein- und Ausfuhrmenge aller bilanzierten Flüssigkeiten war in beiden Gruppen vergleichbar, so dass auch die Gesamtbilanz in beiden Gruppen übereinstimmte.

### 3.2.6 Medikamentenzufuhr



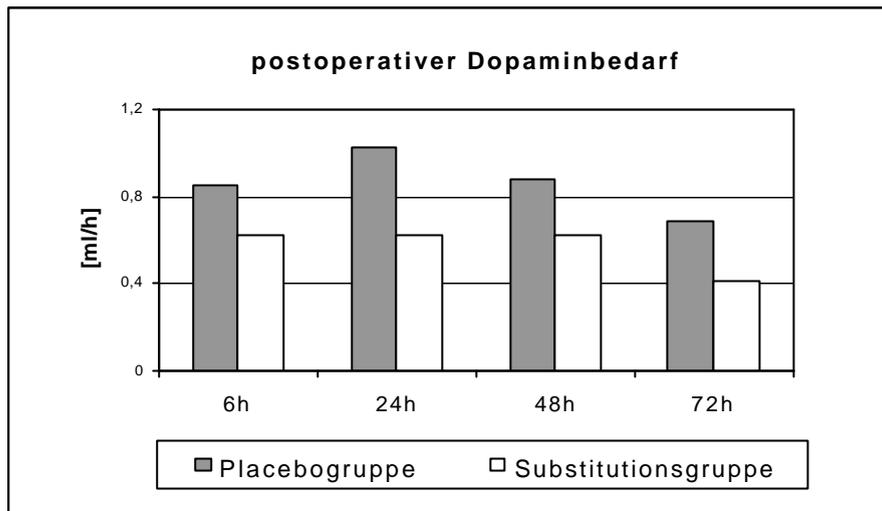
**Abb. 3.24:** postoperativer Dobutaminbedarf pro Stunde

Der postoperative Dobutaminbedarf war in beiden Gruppen in den ersten postoperativen Stunden am höchsten und nahm im Verlauf deutlich ab.



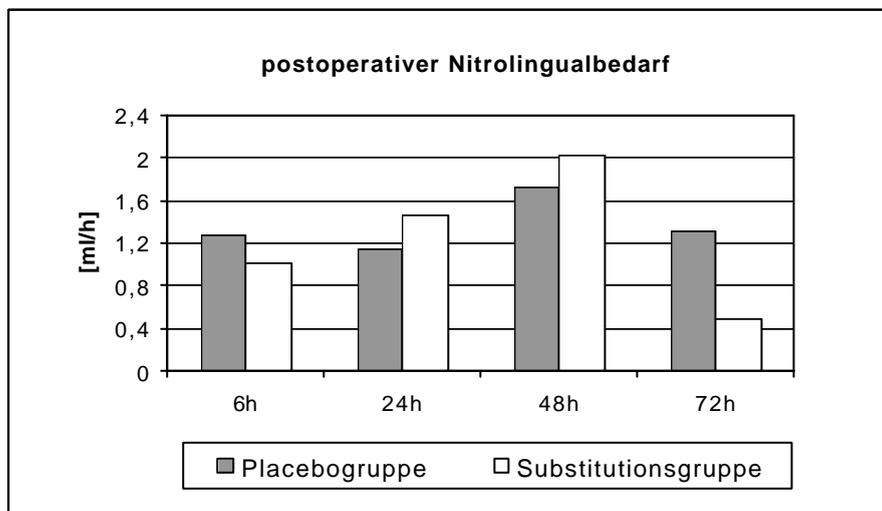
**Abb. 3.25:** postoperativer Suprareninbedarf pro Stunde

In der Substitutionsgruppe wurde in den ersten 6 postoperativen Stunden durchschnittlich mehr Suprarenin verabreicht. Nach 24 Stunden war der Bedarf in beiden Gruppen rückläufig.



**Abb. 3.26:** postoperativer Dopaminbedarf pro Stunde

Der postoperative Dopaminbedarf war in der Placebogruppe im gesamten Verlauf etwas höher als in der Substitutionsgruppe.



**Abb. 3.27:** postoperativer Nitrolingualbedarf pro Stunde

In den ersten Stunden nach Operationsende und am 3. postoperativen Tag (nach 48 Stunden) war der Bedarf an Nitrolingual in der Placebogruppe durchschnittlich höher. Zwischenzeitlich war der Bedarf in der Substitutionsgruppe größer.

### 3.3 Einflussfaktoren Diskriminanzanalyse

Die Diskriminanzanalyse stellt ein statistisches Verfahren dar, mit dem die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen analysiert werden können. Mit ihr lässt sich sowohl die Frage beantworten, ob sich die Gruppen hinsichtlich der erhobenen Variablen unterscheiden, als auch die Frage, welche Charakteristika die entscheidenden sind. Außerdem können mit Hilfe dieser Methode Aussagen über die Güte der Trennung zwischen den Gruppen getroffen werden, also mit welcher Wahrscheinlichkeit eine korrekte Zuordnung einzelner Patienten zu den Untersuchungsgruppen erfolgt.

Die folgenden Diskriminanzanalysen wurden mittels Maximum-Likelihood-Statistik durchgeführt, um Faktoren darzustellen, die den Eintritt des Ereignisses 'offener Thorax' (mit konsekutiv sekundärem Thoraxverschluss) beeinflussen und möglicherweise begünstigen bzw. die korrekte Zuordnung der Patienten in die entsprechende Gruppe zulassen.

#### 3.3.1 Demographie und Operationsdaten

Diskriminanzfunktion:

$$\text{offener Thorax} = 2,098 + 0,591 \times \text{F13\_Sub} - 0,710 \times \text{CPB\_Zeit} - 0,575 \times \text{Komplik}$$

**Abk.:** F13\_Sub = Faktor XIII-Substitution (1 = ja, 2 = nein); CPB\_Zeit = kardiopulmonale Bypassdauer; Komplik = aufgetretene Komplikation (1 = ja, 2 = nein)

Anhand dieser Funktionsformel ist abzuleiten, dass unter den analysierten Faktoren insbesondere die Dauer des kardiopulmonalen Bypass, die Substitution mit Faktor XIII sowie auftretende Komplikationen einen Einfluss auf das Ereignis 'offener Thorax' haben. Die CPB-Dauer als einzige quantitative Variable spielt hier eine besondere Rolle.

### 3.3.2 Röntgenaufnahmen, Ultraschall- und Umfangmessung

Diskriminanzfunktion:

$$\text{offener Thorax} = - 1,259 + 0,270 \times V_2\text{ROE\_WS} + 0,412 \times V_2\text{US\_WML} - 0,381 \times V_2\text{UMF\_US}$$

**Abk.:**  $V_2\text{ROE\_WS}$  = Weichteilschatten Röntgenaufnahme 6h post OP;  $V_2\text{US\_WML}$  = Weichteilschatten links Ultraschall 6h post OP;  $V_2\text{UMF\_US}$  = Umfang Unterschenkel 6h post OP

Von den ödemquantifizierenden Methoden sind am Operationstag die Messung des Weichteilschattens in der Röntgen-Thoraxaufnahme, des Weichteilmantels mittels Ultraschall sowie die Umfangmessung des Unterschenkels am aussagekräftigsten im Hinblick auf das Ereignis "Thorax auf".

### 3.3.3 Beatmung, Substitution, Bilanzierung, Medikamentenzufuhr

Diskriminanzfunktion:

$$\begin{aligned} \text{offener Thorax} = & - 1,375 + 1,316 \times \text{AF}_2 + 0,777 \times \text{O}_2\text{SAT}_2 - 3,589 \times \text{FFP\_GES} - \\ & 1,585 \times \text{EK\_GES} + 2,547 \times \text{TK\_GES} + 0,805 \times \text{MD\_6H} - 1,699 \times \text{WASE\_GES} \\ & + 2,328 \times \text{QUOW\_GES} + 2,985 \times \text{SPA\_GES} + 3,775 \times \text{QUOSP\_GES} + 1,981 \times \\ & \text{PERF\_6H} - 1,870 \times \text{ARTE\_6H} - 1,247 \times \text{CORO\_6H} + 1,250 \times \text{TRIN\_6H} \end{aligned}$$

**Abk.:**  $\text{AF}_2$  = Atemfrequenz 6h post OP;  $\text{O}_2\text{SAT}_2$  =  $\text{O}_2$ -Sättigung 6h post OP;  $\text{FFP\_GES}$  = Frischplasma Gesamtmenge;  $\text{EK\_GES}$  = Erythrozytenkonzentrate Gesamtmenge;  $\text{TK\_GES}$  = Thrombozytenkonzentrate Gesamtmenge;  $\text{MD\_6h}$  = mittlerer arterieller Blutdruck 6h post OP;  $\text{WASE\_GES}$  = gesamte Wassereinfuhr;  $\text{QUOW\_GES}$  = Quotient gesamte Wassereinfuhr/ -ausfuhr;  $\text{SPA\_GES}$  = gesamte Serum-/Plasma-Ausfuhr;  $\text{QUOSP\_GES}$  = Quotient gesamte Serum-/Plasmaein-/Ausfuhr;  $\text{PERF\_6h}$  = Perfanbedarf bis 6h post OP;  $\text{ARTE\_6h}$  = Arterienolbedarf bis 6h post OP;  $\text{CORO\_6h}$  = Corotropbedarf bis 6h post OP;  $\text{TRIN\_6h}$  = Tri-nitrosanbedarf bis 6h post OP

Im postoperativen Verlauf sind die in der oben aufgeführten Diskriminanzfunktion vorhandenen Parameter dazu geeignet, die Gruppenzugehörigkeit (offener bzw. geschlossener Thorax) richtig zu klassifizieren. Die Klassifikationsmatrix ergibt eine Wahrscheinlichkeit von >85% für jeweils beide Ereignisse (Thorax auf =1 und Thorax zu = 0), dass anhand der o.g. Diskriminationsfunktion die richtige Zuordnung erfolgen kann.

## **4 DISKUSSION**

Postoperativ auftretende Ergüsse und Ödeme bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation sind ein bekanntes klinisches Problem. Viele Patienten, die unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine operiert werden, entwickeln ein generalisiertes inflammatorisches Reaktionssyndrom (SIRS), das sich in verschiedenen Ausprägungsgraden manifestieren kann. Hypovolämie, massive generalisierte Ödeme, akutes Lungenversagen (ARDS) und das Kapillarlecksyndrom bis hin zum Multiorganversagen (MOF) gehören zu den verschiedenen Erscheinungsformen dieses Symptomenkomplexes.

Allen diesen postoperativen Komplikationen gemeinsam ist eine zugrundeliegende erhöhte Kapillarpermeabilität mit vermehrter Flüssigkeits- und Proteinverschiebung aus dem intravaskulären in den interstitiellen Raum [60, 87, 94, 100]. Vor allem Komplementfaktoren, vasoaktive Amine wie Histamin und Zytokine wie TNF zählen zu den permeabilitätsinduzierenden Mediatoren, die als Antwort des Organismus auf Operationstrauma, Fremdoberflächenreaktion, Ischämie und Reperfusion freigesetzt werden [14, 17, 53, 74, 93].

Klinische Untersuchungen ergaben, dass eine präoperativ verminderte Faktor XIII-Aktivität bei Auftreten von endothelschädigenden Noxen das Schwellungsrisiko erhöht [108]. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse sollte anhand der vorliegenden Studie überprüft werden, ob durch eine präoperative Faktor XIII-Aktivitätserhöhung ein protektiver Effekt auf die Schwellungsrate und das Schwellungsausmaß erreicht werden kann.

### **4.1 Methoden Ödemquantifizierung**

Die Möglichkeit einer frühzeitigen und wenig aufwendigen Identifizierung und Quantifizierung eines myokardialen Ödems ist eine grundlegende Notwendigkeit für ein differentialdiagnostisches Vorgehen und entsprechende therapeutische Intervention bei eingeschränkter Herzfunktion.

Um myokardiale Schwellungen zu beobachten und zu untersuchen, wurden bisher zahlreiche invasive und noninvasive Verfahren angewandt.

DENT et al. [25] beschreiben beispielsweise die Hochfrequenzsonographie (40 MHz) als Methode zur quantitativen Beurteilung von Myokardödemen in vitro. Neben der Beobachtung, dass die zuvor tiefgefrorenen Präparate im Gegensatz zu frisch untersuchtem Gewebe eine langsamere und geringere Schwellungsentwicklung nach Ödeminduktion zeigten (Anstieg des Wassergehalts um 5,3% vs. 8%), konnte eine Korrelation zwischen den ultrasonographischen Messwerten und dem Wassergehalt der untersuchten Proben nachgewiesen werden: Die Schallstreuung stieg entsprechend der Zunahme der Gewebsdicke an, die Schallabsorption nahm mit zunehmender Ödementwicklung ab.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung und Morphometrie myokardialer Zellen nach kardiochirurgisch bedingter Ischämie und Reperfusion von SCHAPER et al. [87] ergab quantitative und qualitative Veränderungen der Zellstruktur. Zusätzlich zum bestehenden intrazellulären Ödem konnten moderate bis hochgradige Veränderungen der intrazellulären Bestandteile der bioptisch gewonnenen Myokardzellen nach Ischämie nachgewiesen werden. Morphometrisch wurde eine signifikante ( $p < 0,001$ ) Volumenzunahme der Mitochondrien nach Ischämie und Reperfusion festgestellt.

Die Auswirkungen des kardiopulmonalen Bypass (CPB) auf den myokardialen Wassergehalt wurden von LAKS et al. [56] gravimetrisch untersucht. Die Bestimmung des Verhältnisses zwischen Nass- und Trockengewicht der entnommenen Myokardbiopsien ergab eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Zunahme des Wassergehalts um 5,7% nach CPB und um 30,3% nach CPB mit kristalloider Hämodilution.

UTLEY et al. [102] haben neben der Bestimmung des myokardialen Wassergehalts auch histologische Untersuchungen der nach kardiopulmonalem Bypass bioptisch gewonnenen Myokardproben durchgeführt. Neben einer myokardialen Ödementwicklung nach CPB in Verbindung mit Hyperkalcämie und Hyperthermie konnte eine bevorzugt linksventrikulär subendocardial lokalisierte Ödemansammlung bei Hyperkalcämie festgestellt werden.

Zu den **nicht-invasiven** Quantifizierungsmethoden zählen primär die bildgebenden Verfahren unter Anwendung von Ultraschall und Kernspintomographie.

Die Anwendung von M-Mode und zweidimensionaler Echokardiographie ist eine etablierte, nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Bestimmung der geometrischen Ventrikelverhältnisse. Verlaufsbeobachtungen mittels M-Mode ermöglichen Aussagen über und Vergleich von Größe und Form des Ventrikels, Kontraktionsverhalten, die Myokarddicke und Muskelmasse [62]. In zahlreichen Studien wird die zweidimensionale Echokardiographie als geeignetes und zuverlässiges Verfahren beschrieben [23]. In Untersuchungen von LIEBERMAN et al. [58], NIEMINEN et al. [73], PANDIAN et al. [81], COLLINS et al. [20] und POUTANEN et al. [83] wird die zweidimensionale Echokardiographie als Methode zur myokardialen Wanddickenmessung angewandt.

MORIMOTO et al. [67] untersuchten die Zunahme der Ventrikeldicke bei interstitiellem Ödem mittels M-Mode und stellen im Ergebnis ein durch die Myokardschwellung bedingtes vermindertes Schlagvolumen dar.

Der Vergleich von M-Mode und 2-dimensionaler Echokardiographie in der Untersuchung von POUTANEN et al. [83] zeigt einen methoden-abhängigen Unterschied in der Messung der Septumdicke (IVS).

Gemäß anderen Autoren wie BOUDEWIJN oder MYERSON et al. [15, 71] ist mittels dreidimensionaler Echokardiographie eine besonders messgenaue Quantifizierung der linken Ventrikelgröße möglich, da durch zusätzliche technische Ausstattung und halbautomatische Messhilfen im Gegensatz zur zweidimensionalen Echokardiographie auf M-Mode basierende, formelgestützte Berechnungen der Ventikelgröße, die das Vorliegen einer geometrischen Ventikelform annehmen, verzichtet werden kann.

REBERGEN und ROOS [85] beschreiben die Magnetresonanztomographie als geeignetes Verfahren zur Beurteilung von Herzanatomie und Myokardfunktion bei kongenitalen Herzfehlern. Das konventionelle Spin-Echo und Gradienten-Echo findet Anwendung zur Bewertung von Morphologie und Hämodynamik, T2-gewichtete Spin-Echo Sequenzen sind zur Identifikation von Flüssigkeitsansammlungen wie Myokardödemen oder Perikardergüssen geeignet [92].

Die Magnetresonanztomographie ist von BOXT und Mitarbeitern [16] als sensitive Methode zur Bestimmung des myokardialen Wassergehalts beschrieben.

ALBERS und Mitarbeiter [1] stellen in ihrer Untersuchung die Kernspintomographie als geeignetes Verfahren zur Darstellung der räumlichen Ausdehnung von myokardialen Ödemen dar. Den Ergebnissen von UTLEY und Mitarbeitern [102] entsprechend konnte unabhängig von der eingesetzten Kardioplegielösung nach induzierter Ischämie eine stärkere Ödembildung in der Hinterwand des linken Ventrikels nachgewiesen werden.

Die MRT ist eine nichtinvasive Methode zur präzisen und zuverlässigen Gewebscharakterisierung, die nur gering durch untersucherabhängige Effekte beeinflusst wird. Aufgrund der Nachteile wie Kostenaufwand, Verfügbarkeit sowie erforderlicher Sedierung hat sich die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie bisher jedoch nicht in der klinischen Routine durchgesetzt und bleibt trotz der technischen Verbesserungen noch eine Ergänzung zur Echokardiographie [11].

Als eine weitere nicht-invasive Methode zur Bestimmung des nach kardiochirurgischen Eingriffen mit CPB erhöhten gesamten Körperwassergehalts gilt die bioelektronische Impedanzmessung, unter anderem beschrieben von MAEHARA und Mitarbeitern [60]. Dieses Verfahren gilt jedoch aufgrund der wahrscheinlichen Abhängigkeit der Messwerte von der Körpertemperatur als umstritten und hat sich nicht als klinische Routineuntersuchung durchgesetzt.

In der vorliegenden Untersuchung zur postoperativen Schwellungshäufigkeit und Schwellungsausprägung nach Faktor XIII- Substitution haben wir die echokardiographische M-Mode Untersuchung zur Ödemmessung angewandt, da dieses Verfahren als standardisierte und kostengünstige, nicht-invasive Methode zur myokardialen Schwellungsquantifizierung anerkannt und im klinischen Alltag als Routineuntersuchung etabliert ist [3, 6, 26, 89]. Zusätzlich wurden Umfangmessung, Weichteilultraschall und Röntgenaufnahmen zur Quantifizierung von Weichteilödemen vorgenommen.

In unserer Untersuchung erweist sich die Echokardiographie als zuverlässiges Verfahren um Herzmorphologie, -mechanik und den Funktionszustand sowie die perikar-

diale Umgebung zu beurteilen. Die Messergebnisse von Hinterwanddicke (LVPW), Septumdicke (IVS) und des intraventrikulären Durchmessers (LVID) ermöglichen in der Einzeluntersuchung eine objektive Bestimmung der myokardialen Schwellung, zeigen in den Verlaufsbeobachtungen jedoch bei sehr heterogenen Messergebnissen nur in Einzelfällen erkennbare Tendenzen (Kap. 3.2.2).

#### **4.1.1 Fehlerquellen**

Nicht ausschließbare Fehlerquellen und Ursachen für die Heterogenität der Datenerhebung und -bewertung sind möglicherweise:

- Beurteilereffekte: Vom selben Untersucher durchgeführte Messungen können bei einem Patienten unterschiedliche Messwerte ergeben. Sogenannte 'intraobserver effects' sind ein bekanntes Phänomen, haben aber laut Literatur keinen signifikanten Einfluss auf die Messwertvariabilität [23, 82].
- Messungen zu unterschiedlichen RR-Intervallen: Bei nicht exakt zum enddiastolischen oder endsystolischen Zeitpunkt gemessenem M-Mode ergeben sich insbesondere Unterschiede im linksventrikulären Durchmesser (LVID) oder auch in der Hinterwanddicke des linken Ventrikels (LVPW).
- wechselnde Blutvolumina: Im postoperativen Management liegen bei kardiochirurgisch behandelten Kindern häufig leicht bis stark schwankende Blutvolumina und eine veränderte Hämodynamik vor, infolgedessen eine veränderte diastolische/ systolische Füllung auftreten kann.
- abnormale Ventrikelform, -lage und -größe: Interpersonelle Unterschiede hinsichtlich morphologischer und hämodynamischer Verhältnisse sind in einer Population mit angeborenen Herzfehlern überdurchschnittlich häufig zu erwarten. Bei einigen Patienten liegen aufgrund anhaltender Volumen- oder Druckbelastung (z.B. bei Ventrikelseptumdefekt, Fallotscher Tetralogie, Trikuspidalatresie) hypertrophe oder vergrößerte Ventrikelverhältnisse vor. Die Einstellung der Ultraschall-Standardebenen ist bei Abweichungen der Ventrikellage und -form erschwert oder nicht möglich.

- eingeschränkte Untersuchbarkeit der Patienten nach operativer Korrektur, insbesondere bei sekundärem Thoraxverschluss: Beim 'offenen Thorax' ist die standardisierte echokardiographische Untersuchung durch schwierige kardiale Untersuchungsbedingungen (schwellungsbedingt vermehrte Schallstreuung, Perikardergüsse, postoperative Flüssigkeitsansammlungen im Wundgebiet) als auch aufgrund der äußeren Untersuchungsbedingungen (steriler Wundverband, Drainagenschläuche, Schrittmacherkabel) nur eingeschränkt durchführbar bzw. beurteilbar. Da in der Placebogruppe der sekundäre Thoraxverschluss signifikant häufiger auftrat (7 vs. 1 Kind(er)), ist es durchaus denkbar, dass die eingeschränkte Messbarkeit und Messgenauigkeit in dieser Gruppe zu einer Erhebung von Werten geführt hat, die unter dem tatsächlichen Mittelwert liegen.

- die Stichprobengröße: Bei erwartungsgemäß nur geringfügig variierenden Messwertunterschieden im Untersuchungsverlauf ist das Messergebnis einer größeren Untersuchungspopulation weniger durch Ausreißer oder andere Störfaktoren beeinflussbar und hat eine stärkere Aussagekraft.

## 4.2 Ergebnisse

### 4.2.1 Myokardödem und sekundärer Thoraxverschluss

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit galt der Frage, ob durch eine präoperative Faktor XIII- Substitution eine Wirkung hinsichtlich der Schwellungsneigung im Sinne einer postoperativ verminderten Inzidenz des sekundären Thoraxverschlusses (DSC, Delayed Sternal Closure) erreicht werden kann. Mangels weiterer Veröffentlichungen von Arbeiten zur Schwellungsinzidenz nach Faktor XIII- Substitution erlaubt die derzeitige Datenlage lediglich einen Vergleich mit publizierten Studien zur Häufigkeit des sekundären Thoraxverschlusses nach kardiochirurgischen Korrekturoperationen mit ähnlichem Studiendesign. Die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten des zweizeitigen Thoraxverschlusses variieren je nach Altersdurchschnitt sowie der Art der vorliegenden Vitien einschließlich operativer Korrekturen des untersuchten Kollektivs von 10% bei Kleinkindern bis 70% bei Neugeborenen (Tab 4.1).

**Tab. 4.1:** Literaturvergleich: Inzidenz des sekundären Thoraxverschlusses (DSC) nach Korrekturoperationen unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine

Literaturreferenz	n	Population	Altersdurchschnitt	Inzidenz DSC
HAKIMI 1989 [39]	89	Neugeborene	o.A., (<1.LM)	62% <sup>1</sup>
ODIM 1993 [78]	9	Neugeborene	10,2 Tage	30% <sup>2</sup>
KROLL 1995 [54]	492	Säuglinge und Kleinkinder	5,4 Monate	6% <sup>1</sup>
ALEXI-MESKISHVILI 1995 [2]	1252	Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder	o.A., (1.LT-14J.)	9% <sup>1</sup>
	43	Neugeborene	o.A., (<1.LM)	19% <sup>1</sup>
	36	Säuglinge	o.A., (>1.LM <1.LJ.)	11% <sup>1</sup>
	34	Klein- und ältere Kinder	o.A., (>1.LJ <14J.)	4% <sup>1</sup>
WOZNIAK 1997 [108]	40	Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder	299 Tage (5.LT-3J.)	25% <sup>1</sup>
IYER 1997 [45]	3718	o.A.	229 Tage	4% <sup>1</sup>
Vorliegende Untersuchung	37	Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder	157 Tage	22% <sup>2</sup>

**Abk.:** DSC = delayed sternal closure; o.A. = ohne Angaben; 1.LT = erster Lebenstag; 1.LM = erster Lebensmonat; 1.LJ = erstes Lebensjahr; 14J. = 14 Jahre; <sup>1</sup> = zyanotische und azyanotische Herzfehler gemischt; <sup>2</sup> = nur zyanotische Herzfehler

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Thorax in 21,6% der Fälle (n=8) sekundär verschlossen (Kap. 3.2.1). Entsprechend dem durchgeführten Fisher's exact Test liegt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schwellungsinzidenz zwischen der Placebo- und Substitutionsgruppe vor (p=0,042). Dieses Ergebnis ist aufgrund der relativ kleinen Untersuchungspopulation jedoch nur unter Vorbehalt aussagekräftig: mittels Fisher's exact Test ermittelte Ergebnisse sind als suspekt zu werten, wenn die

Fallzahl einer Untergruppe unter fünf liegt. Da in der Placebogruppe das Ereignis 'Thorax auf' nur einmal auftrat, ist die Aussage der Untersuchung an einer größeren Untersuchungsgruppe zu überprüfen (Tab. 3.2).

Die in der Literatur anzutreffende Schwankungsbreite hinsichtlich der Inzidenz des zweizeitigen Thoraxverschlusses kann mitunter bedingt sein durch den Mangel an fixen, numerischen Kriterien für die intraoperative Indikationsstellung, den Thorax offen zu belassen und einen sekundären Verschluss nach Abschwellung und Stabilisierung der hämodynamischen Lage vorzunehmen. Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung alle Patienten vom gleichen OP-Team operiert wurden, das die Entscheidung zum sekundären Verschluss im Konsens traf und so die Variabilität im Entscheidungsfindungsprozess gering gehalten wurde, ist die in der vorliegenden Untersuchung ermittelte Häufigkeit möglicherweise hierdurch beeinflusst. Gleiches gilt für in Tabelle 4.1 genannte Veröffentlichungen.

Trotz klarer Indikation bei hämodynamischer Instabilität durch komprimierte Herz- und Lungenfunktion, therapierefraktäre Arrhythmien, Myokardödem, oder unkontrollierbarer Nachblutung und zuverlässigen Möglichkeiten zur Überwachung der kardialen Druckverhältnisse bleibt die Entscheidungsfindung und der Entschluss zum zweizeitigen Thoraxverschluss schwierig [45, 47, 54, 99].

**Tab. 4.2:** nach operativen Korrekturen von angeborenen Herzfehlern auftretende Organschwellungen oder generalisierte Ödeme und Sekundärkomplikationen

Literaturreferenz	n	Population	Altersdurchschnitt	Inzidenz
SEGHAYE 1996 [94]	24	Neugeborene	6 Tage (2.-23.LT)	54% CLS <sup>2</sup>
SEGHAYE 1993 [93]	29	Säuglinge, Klein- und ältere Kinder	25 Monate (3.LM-17J.)	27% MSOF <sup>1</sup>
BOCSI 2002 [14]	75	Klein- und ältere Kinder	o.A. (3-18J.)	38% POEE <sup>1</sup>

**Abk.:** CLS = Capillary Leak Syndrome; MSOF = Multiple System Organ Failure; POEE = Postoperative Effusions and Edema; <sup>1</sup> = zyanotische und azyanotische Herzfehler gemischt; <sup>2</sup> = nur zyanotische Herzfehler

#### 4.2.2 Weichteilschwellung und postoperativer Verlauf

Bei der Beurteilung und Messung der Weichteilschwellung zeigt sich ein erkennbarer Gruppenunterschied im Schwellungsverlauf in der Weichteilmantelmessung per Röntgen-Thoraxaufnahme und tendenziell auch in der transkutanen Ultraschallmessung (Kap. 3.2.2). In beiden Untersuchungen lässt sich eine stärkere Schwellungszunahme in der Placebogruppe ab dem Operationstag feststellen (Abb. 3.5). Auch hier ist eine Beeinflussung der gemessenen Werte durch Ursachen wie untersucherabhängige Messwertvariabilität oder Stichprobengröße nicht auszuschließen (Kap. 4.1.1).

Weitere Gruppenunterschiede zeichnen sich im postoperativen Verlauf ab: die durchschnittliche Beatmungsdauer ist in der Placebogruppe länger (97,6 vs. 57,2 Std., Kap. 3.2.4), was im Zusammenhang mit dem in der Placebogruppe häufigeren sekundären Thoraxverschluss zu sehen ist, da die Extubation in Abhängigkeit vom definitiven Thoraxverschluss erfolgt. Die Ergebnisse von HAKIMI und Mitarbeitern [39] mit signifikant ( $p=0,0005$ ) längerer Beatmungsdauer bei Kindern mit primär offenem Thorax bestätigen diesen Zusammenhang. Die durchschnittliche Dauer bis zum definitiven Thoraxverschluss lag sowohl in der vorliegenden Studie als auch im von HAKIMI untersuchten Kollektiv bei 4 Tagen (Kap.3.1).

Auch der unterschiedliche Substitutionsbedarf ist vermutlich Folge der höheren Schwellungsrate in der Placebogruppe (Kap. 3.2.5). Die mittleren Verabreichungsmengen von Humanalbumin (HA) und Frischplasma (FFP) waren in der Placebogruppe größer als in der Substitutionsgruppe (315 ml vs. 137 ml HA und 147 ml vs. 113 ml FFP). Hiermit übereinstimmend sind die Ergebnisse von SEGHAYE und Mitarbeitern [94], die in ihrer Untersuchung einen größeren Bedarf an Humanalbumin und FFP in der Untersuchungsgruppe mit deutlichem Kapillarlecksyndrom (CLS) nachweisen (Tab 4.2). Ein direkter Zusammenhang zwischen der Faktor XIII-Substitution und postoperativem Bedarf an Frischplasma, Erythrozytenkonzentraten oder Humanalbumin ist in einer weiteren Untersuchung zu überprüfen.

### 4.2.3 Einflussfaktoren

In Vergangenheit wurde die Rolle und der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Ödementwicklung und das Schwellungsausmaß häufig diskutiert. Als Risikofaktoren, die das Auftreten von generalisierten oder myokardialen Ödemen begünstigen, gelten insbesondere ein geringes Alter und Körpergewicht, sowie die kardiopulmonale Bypasszeit (CPB) und intraoperative Ischämiezeit mit folgender Reperfusion [7, 51, 94]. Aufgrund der mangelnden Datenlage zur Ödementwicklung und -quantifizierung nach präoperativer Faktor XIII- Substitution ist auch hier kein entsprechender Vergleich mit anderen Untersuchungen möglich. Jedoch liegen zahlreiche Veröffentlichungen über Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und der Inzidenz des sekundären Thoraxverschlusses vor. Die CPB-Dauer gilt allgemein als wesentlicher Risikofaktor. Je länger die Bypasszeit, desto wahrscheinlicher wird die Entwicklung eines myokardialen Ödems und der infolge notwendige sekundäre Thoraxverschluss [14, 99].

In Übereinstimmung mit mehreren Autoren [14, 60, 108] scheint, soweit vergleichbar, auch in der vorliegenden Untersuchung die Dauer des kardiopulmonalen Bypass eine triggernde Rolle hinsichtlich des Ereignisses `Thorax auf` zu spielen (Kap. 3.3.1). Die durchschnittliche CPB-Dauer in der Gesamtgruppe lag bei 191 Minuten. In der Gruppe der Kinder (n=8) mit sekundärem Thoraxverschluss dauerte der kardiopulmonale Bypass im Durchschnitt 236 Minuten. Im Gegensatz zu den zahlreichen übereinstimmenden Publikationen konnten SEGHAYE und Mitarbeiter [94] bei 24 untersuchten Neugeborenen mit unterschiedlichem Schwellungsverhalten keinen Unterschied in der CPB-Dauer finden.

Das Durchschnittsalter der 8 Kinder mit sekundärem Thoraxverschluss lag in dieser Untersuchung -an einem Kollektiv mit ausschließlich zyanotischen Herzfehlern- nur knapp über dem durchschnittlichen Alter der Gesamtgruppe (162 vs. 158 Tage). WOZNIAK und Mitarbeiter [108] fanden in ihrer Untersuchung (Patienten mit zyanotischen als auch azyanotischen Vitien) einen signifikanten Altersunterschied zwischen den Untersuchungsgruppen mit primärem und sekundärem Thoraxverschluss. Zu anderen Ergebnissen kommen BOCSI und Mitarbeiter [14], die in ihrer Untersuchung zur postoperativen Ödementwicklung keinen signifikanten Altersunterschied feststellen konnten zwischen Kindern, die postoperativ massive Ödeme entwickelten

und Kindern, die nach dem kardiochirurgischen Eingriff in dieser Hinsicht unauffällig blieben.

### **4.3 Zusammenfassung und Ausblick**

Die der vorliegenden Studie zugrundeliegende Fragestellung war, ob durch eine präoperative Erhöhung der Faktor XIII- Aktivität durch Faktor XIII- Substitution ein positiver Effekt auf die myokardiale und generalisierte Ödementwicklung erzielt werden kann. Da eine direkte Ödemquantifizierung bei noch suboptimalen Methoden (Kap. 4.1) und mangels normierter Klassifikations- und Kategorisierungssysteme für pathologische echokardiographische Messwerte [103] bei Säuglingen und Kleinkindern bisher nur eingeschränkt möglich ist, wurde der Zustand eines kardialen Ödems indirekt anhand des Kriteriums primär offener Thorax mit sekundärem Thoraxverschluss aufgrund abfallender hämodynamischer Leistung bei klinisch manifester Myokardschwellung definiert.

Der Vergleich der Substitutionsgruppe (Faktor XIII) mit der Placebogruppe ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,042$ ) bezüglich der Inzidenz des sekundären Thoraxverschlusses. Die Kinder mit sekundärem Thoraxverschluss zeigten zusätzlich zum myokardialen Ödem auch deutlich eine generalisierte Ödementwicklung. In der Substitutionsgruppe wurde der Thorax in 5,5% der Fälle sekundär verschlossen, in der Placebogruppe dagegen in 37% der Fälle. Die bei Erhöhung der Faktor XIII- Aktivität beobachtete geringere Häufigkeit des sekundären Thoraxverschlusses lässt einen Effekt des Gerinnungsfaktors XIII auf die Ödementwicklung vermuten.

Hinsichtlich der Frage, ob durch eine präoperative Faktor XIII- Gabe ein mindernder Effekt auf das Schwellungsausmaß erreicht werden kann, lässt sich anhand der Ergebnisse der Weichteilsonographie, Umfangmessung und Röntgenthoraxaufnahme zunächst eine tendenzielle Schwellungsreaktion bei allen Patienten feststellen, unabhängig davon, ob präoperativ Faktor XIII- Konzentrat oder Placebo verabreicht wurde. Jedoch ist in der Placebogruppe ansatzweise eine stärkere Schwellungszunahme ab dem Operationstag zu sehen.

In Analogie mit vorhergehenden Studien [51, 60, 94] ist davon auszugehen, dass die Entwicklung von generalisierten und myokardialen Ödemen durch das gleichzeitige Auftreten von unterschiedlichen Noxen ausgelöst und bei entsprechendem Risikoprofil eine starke bis massive Ausprägung begünstigt wird (Kap. 1.1.1).

Wenn auch die Pathophysiologie der Ödementstehung noch nicht vollends geklärt ist und multiple Faktoren für die Ödementwicklung ursächlich sind, lassen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Faktor XIII- Aktivität durch präoperative Faktor XIII- Substitution und der geringeren Häufigkeit des sekundären Thoraxverschlusses erkennen. Vor dem Hintergrund vorausgegangener Studien [108] ist eine permeabilitätsreduzierende Wirkung von Faktor XIII zu vermuten, so dass im Hinblick auf die Ödemgenese bei operationsbedingt beeinträchtigter Schrankenfunktion des Endothels ein präventiver Effekt von Faktor XIII wahrscheinlich ist.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zu verifizieren und einen möglichen klinischen Nutzen der präoperativen Faktor XIII- Substitution zu überprüfen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Dabei sollte die Untersuchung an einem größeren Studienkollektiv erfolgen, um die Beeinflussbarkeit der Messwerte durch Störfaktoren zu reduzieren und eine größere Aussagekraft zu gewährleisten.

Die Möglichkeit der ultrasonographischen Quantifizierung von myokardialen Ödemen bei intensivstationär versorgten Kindern mit 'offenem Thorax' nach kardiochirurgischem Eingriff bleibt dabei jedoch limitiert. Unter diesem Aspekt ist die kardiale Magnetresonanztomographie als nicht-invasive Methode zur präzisen und zuverlässigen Ödemmessung, die weniger durch untersucherabhängige Effekte beeinflussbar, dafür jedoch kostspieliger und nicht uneingeschränkt verfügbar ist, in Erwägung zu ziehen.

## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

Das Auftreten von myokardialen und generalisierten Ödemen nach operativen Korrekturen von angeborenen Herzfehlern ist ein bekanntes und besonders in der pädiatrischen Kardiochirurgie häufiges Problem [2, 39, 78]. Neben einer oftmals hochgradig eingeschränkten Kontraktilität des Myokards und der folglich reduzierten Herzfunktion ist die Verhinderung des unmittelbaren, primären Thoraxverschlusses eine mortalitätserhöhende Folgekomplikation der myokardialen Ödementwicklung [2]. Bisher sind sowohl ödemgenerierende Ursachen als auch die zugrundeliegende Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt, diesbezügliche Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass sich ein kardiales oder generalisiertes Ödem auf dem Boden einer durch verschiedene Mediatoren induzierten endothelialen Schrankenstörung entwickelt [42, 53, 75].

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhöhte und somit schwellungsbegünstigende Endothelpermeabilität durch Faktor XIII im Sinne einer permeabilitätsprotektiven Wirkung positiv beeinflusst wird [44, 76, 82, 106, 110].

Die Ergebnisse einer klinischen Prospektivstudie an Neugeborenen und Kleinkindern nach kardiochirurgischen Korrekturoperationen ergaben, dass eine präoperativ geminderte Faktor XIII- Aktivität neben den Faktoren wie Bypassdauer und Freisetzung von permeabilitätserhöhenden Mediatoren ebenfalls einen wesentlichen Risikofaktor für die Ödementwicklung darstellt [108].

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob durch eine präoperative Erhöhung der Faktor XIII- Aktivität durch Verabreichung von Faktor XIII- Konzentrat die Ödemneigung und Schwellungshäufigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern nach herzchirurgischen Korrekturen positiv beeinflusst werden kann.

Die Untersuchung von 37 Kindern mit zyanotischen Herzvitien macht deutlich, dass eine Schwellungsreaktion generell unabhängig von der Faktor XIII- Aktivität bei Kindern bereits intraoperativ oder im postoperativen Verlauf auftreten kann, die Inzidenz und Ausprägung der myokardialen Schwellung aber durch eine Erhöhung der präoperativen Faktor XIII- Aktivität signifikant gemindert werden kann (Kap.3.2.1).

Auch bei Kindern, die unmittelbar postoperativ keine ausgeprägte kardiale Schwellung aufwiesen und deren Thorax somit primär verschlossen werden konnte, ließ sich mittels Weichteilecho und Umfangmessung eine leichtgradige Zunahme der Weichteildicke feststellen (Kap.3.2.2).

Mit Hilfe der Diskriminanzanalysen wurden demographische, intraoperative und Verlaufparameter zusammengefasst und überprüft, inwieweit diese ödembezogenen Variablen eine korrekte Einordnung der Patienten in die entsprechende Gruppe zulassen. Unter Beachtung der jeweiligen Wahrscheinlichkeit für eine zufällig richtige Zuordnung wiesen die Klassifizierungsergebnisse einen Einfluss der kardiopulmonalen Bypassdauer und der Faktor XIII- Substitution auf die Ödementwicklung nach.

Präventive oder therapeutische Maßnahmen wurden bisher nur auf experimenteller Basis oder in Einzelfällen versuchsweise angewandt, wirksame und allgemeingültige Behandlungsmöglichkeiten sind jedoch noch nicht bekannt. Die nach Erhöhung der Faktor XIII- Aktivität beobachtete geringere Häufigkeit des sekundären Thoraxverschlusses lässt einen Effekt des Gerinnungsfaktors XIII auf die Ödementwicklung vermuten. Um diese Ergebnisse, die eine klinische Anwendung von Faktor XIII bei endothelialen Schrankenstörungen möglicherweise sinnvoll erscheinen lassen, zu verifizieren, sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig.

## **6 SUMMARY**

Myocardial swelling and generalized edema after cardiopulmonary bypass surgery, especially in children with congenital heart disease, is a serious and common complication [2, 39, 78]. Impaired ventricular function due to reduced myocardial contractibility as well as delayed sternal closure with its potential risks including sepsis, mediastinitis, bleeding, and late sternal instability cause significant morbidity and increasing mortality [2]. Yet, the pathophysiologic mechanisms underlying edema formation and the related inflammatory process are poorly understood.

Different studies suggest that increased endothelial permeability resulting in capillary leakage is based on endothelial barrier dysfunction which is induced by circulating mediators of an inflammatory process [42, 53, 75]. Previous experimental investigations have shown that activated Factor XIII has a stabilizing effect on endothelial barrier function [44, 76, 82, 106, 110]. Results of clinical studies revealed that Factor XIII- deficiency, as well as the duration of cardiopulmonary bypass and the release of permeability increasing mediators, is also an important risk factor for edema development in children after open heart surgery [108].

The aim of the present study was to investigate whether preoperative elevation of Factor XIII activity has a beneficial influence on intra- and postoperative edema formation. We evaluated 37 newborns and children undergoing surgery for congenital heart disease with regard to incidence and extent of swelling. 18 children were preoperatively randomised and systemically substituted with Factor XIII concentrate, 19 children received a placebo.

Our results show a general occurrence of swelling and edema formation in all children independent of the preoperative level of Factor XIII activity, but there was a significantly lower incidence of delayed sternal closure as a result of reduced occurrence and lesser extent of myocardial edema in the substituted group. In accordance with previous studies, the statistical analysis of our data showed that Factor XIII substitution and bypass time have an effect on endothelial permeability and edema formation. So far, preventive or therapeutic substitution of Factor XIII in patients undergoing heart surgery is only used on an experimental basis. Thus, our studies suggest that clinical usage of Factor XIII for the prevention of endothelial barrier dysfunction and of edema formation might be beneficial, however further research is necessary to verify these results.

## **7 LITERATURVERZEICHNIS**

1. Albers J, Schroeder A, de Simone R, Möckel R, Vahl CF, Hagl S:  
3D evaluation of myocardial edema: experimental study on 22 pigs using magnetic resonance and tissue analysis.  
Thorac Cardiovasc Surg 2001; 49: 199-203
2. Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Uhlemann F, Lange P, Hetzer R:  
Prolonged open sternotomy after pediatric open heart operation: experience with 113 patients.  
Ann Thorac Surg 1995; 59: 379-383
3. American College of Cardiology and American Heart Association:  
Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography.  
Circulation 1997; 95: 1686-1744
4. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P:  
Development of the human coagulation system in the full-term infant.  
Blood 1987; 70: 165-172
5. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L:  
Maturation of the hemostatic system during childhood.  
Blood 1992; 80: 1998-2005
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften  
online:  
Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des Herzens  
und des Kreislaufs bei Kindern und Jugendlichen.  
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie 2003  
[http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/11\\_pkard.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/11_pkard.htm)

7. Ashraf SS, Tian Y, Zacharias S, Cowan D, Martin P, Watterson K:  
Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles.  
Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 862-868
  
8. Aventis Behring:  
Fibrogammin® HS Fachinformation.  
Aventis Behring GmbH, Marburg
  
9. Bakalaja R, Cvetkovic V, Stajic M:  
Physiologic values of coagulation factors in newborn infants.  
Bilt Hematol Transfuz 1980; 8: 29-35
  
10. Barnard DR, Simmons MA, Hathaway WE:  
Coagulation studies in extremely premature infants.  
Pediatr Res 1979; 13: 1330-1335
  
11. Bellenger NG, Grothues F, Smith GC, Pennell DJ:  
Quantification of right and left ventricular function by cardiovascular magnetic resonance.  
Herz 2000; 25: 392-399
  
12. Bennet B, Booth NA, Ogston D:  
Potential interactions between complement, coagulation, fibrinolysis, kinin-forming and other enzyme systems.  
In: Bloom AL, Thomas DP (eds). Hemostasis and Thrombosis.  
Churchill Livingstone Edinburgh 1987; 267-282
  
13. Bock K, Trenckmann H, Herbst M, Spreer F:  
Historischer Überblick. In: Missbildungen des Herzens und der großen Gefäße.  
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1971; 15-19

14. Bocsi J, Hamsch J, Osmancik P, Schneider P, Valet G, Tarnok A:  
Preoperative prediction of pediatric patients with effusions and edema following cardiopulmonary bypass surgery by serological and routine laboratory data.  
*Critical Care* 2002; 6: 226-233
  
15. Brenning BJ, Voormolen MM, Roelandt JR:  
Assessment of the left ventricular junction by three-dimensional echocardiography.  
*Cardiovascular Ultrasound* 2003; 1:12
  
16. Boxt LM, Hsu D, Katz J, Detweiler P, McLaughlin S, Kolb TJ, Spotnitz HM:  
Estimation of myocardial water content using transverse relaxation time from dual spin-echo magnetic resonance imaging.  
*Magn Reson Imaging* 1992; 11: 375-385
  
17. Butler J, Rucker GM, Westaby S:  
Inflammatory response to cardiopulmonary bypass.  
*Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559
  
18. Castaneda AR, Lamberti J, Sade RM, Williams RG, Nadas AS:  
Open-heart surgery during the first three months of life.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68: 719-731
  
19. Chan AK, Leaker M, Burrows FA, Williams WG, Gruenwald CE, Whyte L, Adams M, Brooker LA, Adams H, Mitchell L, Andrew M:  
Coagulation and fibrinolytic profile of pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass.  
*Thromb Haemost* 1997; 77: 270-277
  
20. Collins RH, Haasler GB, Krug JH, Colt C, Spotnitz A, Martin EC, Spotnitz HM:  
Canine left ventricular volume and mass during thoracotomy by two-dimensional echocardiography. Increased ventricular mass after ischemia and reperfusion.  
*J Surg Res* 1982; 33: 294-304

21. Corrigan JJ:  
Hematologic aspects of cardiology.  
In: Emmanouilides GC, Riemenschneider T, Allen HD, Gutgesell H (eds). Heart diseases in infants, children, and adolescents. Vol II.  
Williams & Wilkins Baltimore 1995; 1786-1797
  
22. Curtis CG:  
Plasma factor XIII.  
In: Bloom AL, Thomas DP (eds). Hemostasis and Thrombosis.  
Churchill Livingstone Edinburgh 1987; 216-222
  
23. Dai S, Ayres NA, Harrist RB, Bricker JT, Labarthe DR:  
Validity of echocardiographic measurement in an epidemiological study.  
Hypertension 1999; 34: 236-241
  
24. DeMichele MA, Moon DG, Fenton JW, Minnear FL:  
Thrombin's enzymatic activity increases permeability of endothelial cell monolayers.  
J Appl Physiol 1990; 69: 1599-1606
  
25. Dent LC, Scott MJ, Wickline SA, Hall CS:  
High-frequency ultrasound for quantitative characterization of myocardial edema.  
Ultrasound Med Biol 2000; 26: 375-384
  
26. Devereux RB, Reichek N:  
Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method.  
Circulation 1977; 55: 613-618

27. Doolittle RF:  
Fibrinogen and Fibrin. In: Bloom AL, Thomas DP (eds). Hemostasis and Thrombosis.  
Churchill Livingstone Edinburgh 1987; 192-215
28. Downing SW, Edmunds LH:  
Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass.  
Ann Thorac Surg 1992; 54: 1236-1243
29. Duval ELIM, Kavelaars A, Veenhuizen L, van Vught AJ, van de Wal HJCM, Heijnen CJ:  
Pro- and anti-inflammatory cytokine patterns during and after cardiac surgery in young children.  
Eur J Pediatr 1999; 158: 387-393
30. Ekert H, Gilchrist GS, Stanton R, Hammond D:  
Hemostasis in cyanotic congenital heart disease.  
J Pediatr 1970; 76: 221-230
31. Erbel D, Schranz D:  
Angeborene Herz- und Gefäßfehlbildungen. In: Gerok W, Huber Ch, Meinertz T, Zeidler H (eds). Die Innere Medizin. 10. Auflage.  
Schattauer Verlag Stuttgart 2000; 295-314
32. European Registry Of Congenital Anomalies And Twins:  
Cases and Prevalence of Anomalies from 1990–2001.  
EUROCAT Website Database.  
<http://eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/report8tab.html>
33. Ferraris VA, Ferraris SP, Reich H, Rodriguez E, Huang M, Gupta A, Bennett JA, Andersen TT, Fenton JW II:  
Thrombin receptor related hemostatic defect after cardiopulmonary bypass.  
Sem Thromb Hemost 1996; 22: 351-356

34. Fickenscher K, Aab A, Stüber W:  
Methoden zur Bestimmung des Faktors XIII.  
In: Barthels M, Poliwoda H (eds). Gerinnungsanalysen. 6.Auflage.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1998; 291-292
35. Fischlein T:  
Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie.  
Hämostas 2000; 2: 110-116
36. Forbes CD, Courtney JM:  
Thrombosis and artificial surfaces.  
In: Bloom AL, Thomas DP (eds). Hemostasis and Thrombosis.  
Churchill Livingstone Edinburgh 1987; 902-921
37. Gesundheitswesen 1999:  
Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Stunden- und Sterbefälle). Im Geburtsmonat wegen angeborener Fehlbildungen vollstationär behandelte Fälle nach Diagnosen.  
Statistisches Bundesamt, Diagnosestatistik
38. Greeley WJ, Bushman GA, Kong DL, Oldham HL, Peterson MB:  
Effect of cardiopulmonary bypass on eicanosid metabolism during pediatric cardiovascular surgery.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 842-849
39. Hakimi M, Walters HL, Pinsky WW, Gallagher MJ, Lyons JM:  
Delayed sternal closure after neonatal cardiac operations.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 925-933

40. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA II, Slichter SJ:  
Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary by-pass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release.  
Blood 1980; 56: 824-834
41. Hathaway WE:  
Hemostatic disorders in the newborn.  
In: Bloom AL, Thomas DP (eds). Hemostasis and Thrombosis.  
Churchill Livingstone Edinburgh 1987; 554-569
42. Hazelzet JA, de Groot R, van Mierlo G, Joosten KFM, van der Voort E, Eerenberg A, Suur MH, Hop WCJ, Hack CE:  
Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura.  
Infect Immun 1998; 66: 5350-5356
43. Hemker HC, Poliwoda H:  
Der Mechanismus der Hämostase.  
In: Barthels M, Poliwoda H (eds). Gerinnungsanalysen. 6.Auflage.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1998; 1-20
44. Hirahara K, Shinbo K, Takahashi M, Matsuishi T:  
Suppressive effect of human blood coagulation factor XIII on the vascular permeability induced by anti-guinea pig endothelial cell antiserum in guinea pigs.  
Thromb Res 1993; 71: 139-148
45. Iyer RS, Jacobs JP, De Leval MR, Stark J, Elliott MJ:  
Outcomes after delayed sternal closure in pediatric heart operations: a 10-year experience.  
Ann Thorac Surg 1997; 63: 489-491

46. Jagers JJ, Neal MC, Smith PK, Ungerleider RM, Lawson JH:  
Infant cardiopulmonary bypass: a procoagulant state.  
Ann Thorac Surg 1999; 68: 513-520
  
47. Jögi P, Werner O:  
Hemodynamic effects of sternum closure after open-heart surgery in infants and children.  
Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 19: 217-220
  
48. Josa M, Khuri SF, Braunwald NS, VanCisin MF, Spencer MP, Evans DA, Barsamian EM:  
Delayed sternal closure: an improved method of dealing with complications after cardiopulmonary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 598-603
  
49. Jullien D, Souillet AL, Faure M, Claudy A:  
Coagulation factor XIII in scleroderma.  
Eur J Dermatol 1998; 8: 231-234
  
50. Jumean HG, Sudah F:  
Monitoring of anticoagulant therapy during open heart surgery in children with congenital heart disease.  
Acta Haemat 1983; 70: 392-395
  
51. Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM:  
Cardiopulmonary Bypass.  
In: Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC (eds). Critical heart disease in infants and children.  
Mosby St. Louis 1995; 497-529
  
52. Kern FH, Morana NJ, Seras JJ, Hickey PR:  
Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass.  
Ann Thorac Surg 1992; 54: 541-546

53. Kirklin JK, Wastaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD:  
Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 845-857
54. Kroll J, Wozniak G, Bauer J, Dapper F, Hehrlein FW:  
Zweizeitiger Thoraxverschluß nach operativer Korrektur komplexer kongenitaler  
Vitien im Säuglings- und Kindesalter.  
Z Kardiologie 1995; 84 Suppl 3: 40
55. Künzer W:  
Entwicklungsbedingte Besonderheiten der Blutgerinnung und Fibrinolyse.  
In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Kleihauer E, Rossi E, Stalder G (eds). Pädiatrie  
in Praxis und Klinik. Band II.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1989; 376-383
56. Laks H, Standeven J, Blair O, Hahn J, Jellinek M, William V:  
The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution  
on myocardial extravascular water.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73: 129-138
57. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten:  
Therapie mit FXIII-Konzentraten.  
Herausgegeben vom Vorstand und Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärzte-  
kammer. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2003  
<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Richtlinien/Leitidx/Blutkomponentenpdf.pdf>
58. Liebermann AN, Weiss JL, Jugdutt BI, Becker LC, Bulkley BH, Garrison JG,  
Hutchins GM, Kallman CA, Weisfeldt ML:  
Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall  
motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog.  
Circulation 1981; 63: 739-746

59. Lucic A, Nolic N, Gebauer E, Bukvic R:  
Evaluation of certain hemostasis parameters in premature infants.  
Bilt Hematol Transfuz 1979; 7: 103-108
60. Maehara T, Novak I, Wyse RK, Elliot MJ:  
Perioperative monitoring of total body water by bio-electrical impedance in children undergoing open heart surgery.  
Eur J Cardiothorac Surg 1991; 5: 258-265
61. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, Kolk LW, Brown JM, Burdick M, Selik NR, Wilson RF:  
Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery.  
Semin Thromb Hemost 1985; 11: 281-292
62. Mercier JC, DiSessa TG, Jarmakani JM, Nakanishi T, Hiraishi S, Isabel-Jones J, Friedman WF:  
Two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular volumes and ejection fraction in children.  
Circulation 1982; 65: 962-969
63. Meyer RA:  
Echocardiography.  
In: Emmanouilides GC, Riemenschneider T, Allen HD, Gutgesell H (eds). Heart diseases in infants, children, and adolescents. Vol I.  
Williams & Wilkins Baltimore 1995; 241-270
64. Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ, Weinstein MS, Holbrook W, Silvey EM, Tosone SR, Levy JH:  
Functional maturity of the coagulation in children: an evaluation using thrombelastography.  
Anesth Analg 1997; 84: 745-748

65. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH, Bailey JM, Tosone SR, Tam VKH, Kanter KR:  
Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children.  
*Anesth Analg* 1997; 85: 1196-1202
66. Moriau M, Masure R, Hurlet A, Debeys C, Chalant C, Ponlot R, Jaumain P, Servaye-Kestens Y, Ravaux A, Louis A, Goenen M:  
Hemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation. Importance of the platelet function and the heparin neutralization.  
*Vox Sang* 1977; 32: 41-51
67. Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, Uemura A, Ohtsuki M, Kato Y, Sugiura A, Miyagishima K, Iwase M, Ito T, Hishida H:  
Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis.  
*Circ J* 2003; 67: 490-494
68. Muhs A, Noll T, Piper HM:  
Vinculin phosphorylation and barrier failure of coronary endothelial monolayers under energy depletion.  
*Am J Physiol* 1997; 273: H608-H617
69. Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z:  
Blood coagulation factor XIII: Structure and function.  
*Thromb Res* 1999; 94: 271-305
70. Muto T, Ishibiki K, Nakamura N, Matsuda M, Sirai Y, Ogawa N:  
Factor supplement therapy- effects or disturbances of wound healing.  
*Biom Progress* 1997; 10:16

71. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, Penell DJ:  
Left ventricular mass reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas.  
Hypertension 2002; 40: 673-678
72. Niederhoff H, Sutor AH, Künzer W:  
Entwicklungsbedingte Besonderheiten der Thrombozyten.  
In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Kleihauer, E, Rossi E, Stalder G (eds). Pädiatrie in Praxis und Klinik. Band II.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1989; 423-425
73. Nieminen M, Parisi AF, O'Boyle JE, Folland ED, Khuri S, Kloner RA:  
Serial Evaluation of myocardial thickening and thinning in acute experimental infarction: Identification and quantification using two-dimensional echocardiography.  
Circulation 1982; 66: 174-180
74. Nilsson L, Kulander L, Nyström S, Eriksson Ö:  
Endotoxins in cardiopulmonary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 777-780
75. Noll T, Muhs A, Besselmann M, Watanabe H, Piper HM:  
Initiation of hyperpermeability in energy depleted coronary endothelial monolayers.  
Am J Physiol 1995; 268: H1462-H1470
76. Noll T, Wozniak G, McCarson K, Hajimohammad A, Metzner HJ, Insette J, Kummer W, Hehrlein FW, Piper HM:  
Effect of Factor XIII on endothelial barrier function.  
J Exp Med 1999; 189: 1373-1382

77. Nowak-Gottl U, Kreuz WD:  
13 parameters of coagulation and fibrinolysis- univariate pediatric normal values of hemostasis.  
Monatsschr Kinderheilkd 1991; 139: 403-8
78. Odum JN, Tchervenkov CI, Dobell ARC:  
Delayed sternal closure: a lifesaving maneuver after early operation for complex congenital heart disease in the neonate.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 96: 413-416
79. Ostermann H:  
Biochemie und Funktion des Faktor XIII.  
In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (eds). Klinische Aspekte des Faktor XIII-Mangels.  
Karger Basel 1999; 1-6
80. Päge S, Schwenke E:  
Substitution mit FXIII Konzentrat- eine adjuvante Behandlung bei therapieresistenter aktiver Colitis ulcerosa?  
In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (eds). Klinische Aspekte des Faktor XIII-Mangels.  
Karger Basel 1999; 202-206
81. Pandian NG, Kieso RA, Kerber RE:  
Two-dimensional echocardiography in experimental coronary stenosis. II. Relationship between systolic wall thinning and regional myocardial perfusion in severe coronary stenosis.  
Circulation 1982; 66: 603-611
82. Pilger E, Bertuch H, Ulreich A, Rainer F:  
Capillary permeability in connective tissue disease: Influence of Fibrogammin P-therapy.  
Thromb Haemost 1987; 58: 281

83. Poutanen T, Tikanoja T:  
Estimates of interventricular septum thickness are markedly affected by the method used.  
*Pediatr Cardiol* 2003; 24: 325-327
84. Rabiet MJ, Plantier JL, Rival Y, Genoux Y, Lampugnani MG, Dejana E:  
Thrombin-induced increase in endothelial permeability is associated with changes in cell-to-cell junction organization.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 488-496
85. Rebergen SA, de Roos A:  
Congenital heart disease. Evaluation of anatomy and function by MRI.  
*Herz* 2000; 25: 365-383
86. Rupprath G:  
Echokardiographie.  
In: Schuster W (ed). *Kinderradiologie II, Bildgebende Diagnostik*.  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1990; 278-314
87. Schaper J, Schwarz F, Kittstein H, Stämmler G, Winkler B, Scheld H, Hehrlein F:  
The effects of global ischemia and reperfusion on human myocardium: quantitative evaluation by electron microscopic morphometry.  
*Ann Thorac Surg* 1982; 33: 116-122
88. Schmaltz AA, Singer H:  
*Herz-Kreislauf-Erkrankungen*.  
In: Niessen KH (ed). *Pädiatrie*. 6.Auflage.  
Thieme Verlag Stuttgart 2001; 453-484
89. Schnittger I, Gordon EP, Fitzgerald PJ, Popp RL:  
Standardized intracardiac measurements of two-dimensional echocardiography.  
*J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 934-938

90. Schoeffel D, Schimpf K, Krier C:  
Selected blood coagulation parameters during extracorporeal circulation.  
Behring Inst Mitt 1986; 79: 104-111
91. Schulmann SR, Kern FH, Greeley WJ:  
Coagulation disorders in congenital heart disease.  
In: Nichols D, Cameron D, Greeley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC  
(eds). Critical heart disease in infants and children.  
Mosby St. Louis 1995; 401-413
92. Schulz-Menger J, Friedrich MG:  
Magnetic resonance imaging in patients with cardiomyopathies: when and why.  
Herz 2000; 25: 384-391
93. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-  
Rathsmann K, von Bernuth G:  
Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 978-987
94. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, Alzen G,  
Hörnchen H, Messmer BJ, von Bernuth G:  
Inflammatory reaction and leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in  
neonates undergoing cardiac operations.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 687-697
95. Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA, Haslett C, Guthrie LA, Johnston RB  
Jr, Henson PM, Worthen GS:  
Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and  
essential role of neutrophil elastase.  
J Clin Invest 1986; 77: 1233-1243

96. Spotnitz HM:  
Effects of edema on systolic and diastolic function in vivo.  
J Card Surg 1995; 10: 454-459
97. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM:  
Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 1008-1016
98. Suarez CR, Menendez CE, Griffin AJ, Ow EP, Walenga JM, Fareed J:  
Cyanotic congenital heart disease in children: hemostatic disorders and relevance  
of molecular markers of hemostatis.  
Semin Thromb Hemost 1984; 10: 285-289
99. Tabutt S, Duncan BW, McLaughlin D, Wessel DL, Jonas RA, Laussen PC:  
Delayed sternal closure after cardiac operations in a pediatric population.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 886-893
100. Tarnok A, Hambsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, Borte  
M, Schneider P:  
Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergo-  
ing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass.  
Pediatr Cardiol 1999; 20: 113-125
101. Turner-Gomes SO, Mitchell L, Williams WG, Andrew M:  
Thrombin regulation in congenital heart disease after cardiopulmonary bypass  
operations.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 562-568
102. Utley JR, Michalsky GB, Bryant LR, Mobin-Uddin K, McKean HE:  
Determinants of myocardial water content during cardiopulmonary bypass.  
J Thor Cardiovasc Surg 1974; 68: 8-16

103. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ:  
Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham Heart Study: formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation.  
Circulation 1997; 96: 1863-1873
104. Wang X, Andersson R:  
The role of endothelial cells in the systemic inflammatory response syndrome and multiple system organ failure.  
Eur J Surg 1995; 161: 703-713
105. Witt I:  
Blutgerinnung und Fibrinolyse: Physiologie und Biochemie.  
In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Kleihauer E, Rossi E, Stalder G (eds). Pädiatrie in Praxis und Klinik. Band II.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1989, 358-370
106. Wozniak G, Noll T, Dapper F, Piper HM, Hehrlein FW:  
Experimental approach to improve endothelial barrier function in myocardium.  
Int J Ang 1999; 8: 119-123
107. Wozniak G, Noll T, Hehrlein FW:  
Einfluss von Faktor XIII auf die endotheliale Barriere- Klinik und Experiment. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (eds). Klinische Aspekte des Faktor XIII-Mangels.  
Karger Basel 1999; 16-25
108. Wozniak G, Noll T, Schleifer H, Schindler E, Bauer J, Dapper F, Hehrlein FW:  
Loss of endothelial barrier function during congenital heart surgery in children and newborns: factors causing edema formation.  
Cardiovasc Surg 1997; 5 Suppl 1: 48

109. Wozniak G, Noll Th, Dapper F, Piper HM, Hehrlein FW:  
The fibrin-stabilizing factor as a topical means for leg ulcer healing: biochemical and experimental properties and clinical results.  
Int J Angiology 1998; 7: 109-114
110. Wozniak G:  
Vom Ulcus cruris zum Myokardödem. Beeinflussung der endothelialen Schrankenfunktion mit Faktor XIII.  
Med Welt 2000; 51: 25-30
111. Wyss M, Babel JF, Rouge JC, Bouvier CA:  
Hemostatic changes during open heart surgery with extracorporeal circulation and deep hypothermia in children.  
Anaesthesist 1982; 31: 82-86

## DANKSAGUNG

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. G. Wozniak für die Vergabe des Promotionsthemas und die ausdauernde Betreuung während der gesamten Durchführung der Arbeit sowie Herrn PD Dr. med. J. Bauer für das Ermöglichen der klinischen Untersuchungen in der kinderkardiologischen Abteilung und auf der Intensivstation und für seine geduldige Hilfe und Unterstützung dabei.

Herrn Dr. E. Lohmann aus der Abteilung für elektronische Datenverarbeitung der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie danke ich für die statistische Auswertung der erhobenen Daten, Frau Neeb und den MitarbeiterInnen im Gerinnungslabor der Medizinischen Klinik für die kooperative Zusammenarbeit bei der Verarbeitung der Blutproben.

Ferner sage ich Dank allen Stationsärzten und Pflegekräften der kinderkardiologischen Abteilung und Intensivstation des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin sowie dem OP-Team der Kinderherzchirurgie für die freundliche Hilfsbereitschaft.

Besonders danke ich meinem Kollegen Dr. med. C. Bachmann für seine mentale und strukturierende Unterstützung, der mit seiner unermüdlichen Motivation mein Durchhaltevermögen in der präfinalen Phase gestärkt hat.

Meinen Eltern und meinem Bruder sowie meinen engen Freunden danke ich aus ganzem Herzen für ihre Liebe und Aufopferung, sie haben mich trotz aller Launen und Entbehrungen treu begleitet und mir immer wieder Wertschätzung geschenkt.

**CURRICULUM VITAE**

Name Justyna Grabarkiewicz  
Geburtsdatum/-ort 19.09.1976, Warschau

**Schulbildung:**

1982-1986 Grundschule Giessen-West  
1986-1995 Gymnasium Herderschule Giessen  
05/ 1995 Abitur

**Studium:**

1995-2002 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität,  
Giessen:  
10/ 1998 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
04/ 2001 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
2001-2002 Praktisches Jahr:  
I. Department of Pediatrics, University of Wisconsin, Madison,  
USA und Allgemeinpädiatrie, JLU Giessen  
II. Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada  
III. Department of Surgery, Virginia Commonwealth University,  
Richmond, USA  
04/ 2002 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

**Ärztliche Weiterbildung:**

02/ 2003 - 08/ 2004 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Kinder- und Jugend-  
psychiatrie und -psychotherapie (Prof. Dr. Dr. Remschmidt) der  
Philipps-Universität Marburg  
seit 08/ 2004 Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
und -psychotherapie (Prof. Dr. Dr. Remschmidt) der Philipps-  
Universität Marburg

**ERKLÄRUNG**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, den