

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow Klinikum

DISSERTATION

Assoziation von Tranexamsäure und kolloidalen Infusionslösungen  
mit dem perioperativen Verlauf  
bei Kindern zur Kraniosynostosen-Operation

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

von

*Laura Georg*

*aus Wetzlar*

Datum der Promotion: 04.06.2021



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	7
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Kurzzusammenfassung .....	9
1. Einleitung .....	12
1.1 Kraniosynostosen .....	12
1.2 Herausforderungen für das anästhesiologische Management .....	13
1.3 Tranexamsäure und aktuelle Studienlage .....	15
1.4 Kolloidale Infusionslösungen und aktuelle Studienlage .....	17
1.5 Zielsetzung .....	18
2. Methoden .....	19
2.1 Patientenauswahl .....	19
2.2 Ausschlusskriterien .....	20
2.3 Datenerhebung .....	21
2.4 Schema der Tranexamsäuregabe .....	21
2.5 Berechnung des Blutverlustes .....	22
2.6 Trennung der Population .....	22
2.7 Statistische Auswertung .....	22
2.7.1 Propensity Score Matching .....	23
2.7.2 Analyse der longitudinalen Parameter .....	23
3. Ergebnisse .....	25
3.1 Patientenpopulation .....	25
3.2 Ergebnisse für Tranexamsäure .....	27
3.2.1 Einschlussbaum für Tranexamsäure .....	27
3.2.2 Propensity Score Matching (PSM) für Tranexamsäure .....	28

3.2.3	Vergleich der intraoperativen Volumina für Tranexamsäure .....	34
3.2.4	Vergleich der intraoperativen hämodynamischen Parameter für Tranexamsäure .....	36
3.2.5	Vergleich der intraoperativen Laborwerte für Tranexamsäure .....	39
3.3	Ergebnisse für kolloidale Infusionslösungen.....	48
3.3.1	Einschlussbaum für kolloidale Infusionslösungen .....	48
3.3.2	Propensity Score Matching für kolloidale Infusionslösungen .....	49
3.3.3	Vergleich der intraoperativen Volumina für kolloidale Infusionslösungen ..	56
3.3.4	Vergleich der intraoperativen hämodynamischen Parameter für kolloidale Infusionslösungen .....	60
3.3.5	Vergleich der intraoperativen Laborwerte für kolloidale Infusionslösungen	63
4.	Diskussion .....	72
4.1	Bewertung der Ergebnisse .....	72
4.1.1	Diskussion der Ergebnisse für Tranexamsäure .....	72
4.1.2	Diskussion der Ergebnisse für kolloidale Infusionslösungen.....	75
4.2	Limitationen .....	78
4.3	Zusammenfassung.....	79
5.	Literaturverzeichnis .....	80
6.	Eidesstattliche Versicherung .....	85
7.	Lebenslauf.....	87
8.	Danksagung .....	88

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Suturen und Knochen des Schädels .....	12
Abbildung 2 - Wirkungsmechanismus Tranexamsäure .....	16
Abbildung 3 - Einschlussbaum für Tranexamsäure .....	27
Abbildung 4 - Intraoperativer Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen kumuliert für Tranexamsäure .....	34
Abbildung 5 - Intraoperativer Verlauf des Erythrozytenkonzentrates kumuliert für Tranexamsäure .....	35
Abbildung 6 - Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz für Tranexamsäure .....	36
Abbildung 7 - Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks für Tranexamsäure .....	37
Abbildung 8 - Intraoperativer Verlauf des systolischen Blutdrucks für Tranexamsäure .....	38
Abbildung 9 - Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes für Tranexamsäure .....	39
Abbildung 10 - Intraoperativer Verlauf des Standardbikarbonates für Tranexamsäure .....	40
Abbildung 11 - Intraoperativer Verlauf des Base Excess für Tranexamsäure.....	41
Abbildung 12 - Intraoperativer Verlauf des Hämoglobin-Wertes für Tranexamsäure.....	42
Abbildung 13 - Intraoperativer Verlauf des Hämatokrit-Wertes für Tranexamsäure .....	43
Abbildung 14 - Intraoperativer Verlauf des Natrium-Wertes für Tranexamsäure .....	44
Abbildung 15 - Intraoperativer Verlauf des Kalium-Wertes für Tranexamsäure.....	45
Abbildung 16 - Intraoperativer Verlauf des Glukose-Wertes für Tranexamsäure.....	46
Abbildung 17 - Intraoperativer Verlauf des Laktat-Wertes für Tranexamsäure .....	47
Abbildung 18 - Einschlussbaum für kolloidale Infusionslösungen.....	48
Abbildung 19 - Intraoperativer Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen kumuliert für kolloidale Infusionslösungen.....	57
Abbildung 20 - Intraoperativer Verlauf des Erythrozytenkonzentrates kumuliert für kolloidale Infusionslösungen.....	58
Abbildung 21 - Intraoperativer Verlauf der kolloidalen Infusionslösungen kumuliert für kolloidale Infusionslösungen.....	59
Abbildung 22 - Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz für kolloidale Infusionslösungen .....	60
Abbildung 23 - Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks für kolloidale Infusionslösungen.....	61

Abbildung 24 - Intraoperativer Verlauf des systolischen Blutdrucks für kolloidale Infusionslösungen.....	62
Abbildung 25 - Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	63
Abbildung 26 - Intraoperativer Verlauf des Standardbikarbonats für kolloidale Infusionslösungen.....	64
Abbildung 27 - Intraoperativer Verlauf des Base Excess für kolloidale Infusionslösungen .....	65
Abbildung 28 - Intraoperativer Verlauf des Hämoglobin-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	66
Abbildung 29 - Intraoperativer Verlauf des Hämatokrit-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	67
Abbildung 30 - Intraoperativer Verlauf des Natrium-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	68
Abbildung 31 - Intraoperativer Verlauf des Kalium-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	69
Abbildung 32 - Intraoperativer Verlauf des Glukose-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	70
Abbildung 33 - Intraoperativer Verlauf des Laktat-Wertes für kolloidale Infusionslösungen.....	71

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Überblick Kraniosynostosen und resultierende Schädelformen.....	13
Tabelle 2 - Ausschlusskriterien.....	20
Tabelle 3 - Allgemeine Patientencharakteristika (n = 574) .....	25
Tabelle 4 - Allgemeine Patientencharakteristika – PSM für Tranexamsäure.....	29
Tabelle 5 - Intraoperative Parameter – PSM für Tranexamsäure. ....	31
Tabelle 6 - Postoperative Parameter – PSM für Tranexamsäure .....	32
Tabelle 7 - Allgemeine Patientencharakteristika – PSM für kolloidale Infusionslösungen .....	51
Tabelle 8 - Intraoperative Parameter – PSM für kolloidale Infusionslösungen .....	53
Tabelle 9 - Postoperative Parameter – PSM für kolloidale Infusionslösungen .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	Base Excess
dl	Deziliter
EBV	Estimated Blood Volume
EK	Erythrozytenkonzentrat
ERCM	Estimated Red Cell Mass
g	Gramm
h	Stunde
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Hydrogencarbonat
HES	Hydroxyethylstärke
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MAD	Mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSM	Propensity Score Matching
TXA	Tranexam Acid (Tranexamsäure)

## Kurzzusammenfassung

Einleitung: Die Operation von Kraniosynostosen im Kleinkindalter bringt aufgrund des hohen zu erwartenden Blutverlustes besondere Herausforderungen für die Anästhesie mit sich. Während der Operation wurden unter anderem Tranexamsäure (TXA) zur Reduktion des Blutverlustes und kolloidale Infusionslösungen zur Stabilisierung der Hämodynamik eingesetzt. Die Auswirkungen dieser Medikamente auf den perioperativen Verlauf sollten untersucht werden.

Methodik: Es wurden die Daten von 574 Kindern mit Kraniosynostosen-Operation zwischen 2006 und 2016 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhoben. Es folgte eine Auswertung der Daten, in der besonders der Einfluss von TXA und kolloidalen Infusionslösungen auf den Blutverlust sowie die intraoperativen Vital- und Laborparameter betrachtet werden sollten. Es wurde ein Propensity Score Matching und eine nichtparametrische longitudinale Analyse der intraoperativen Verlaufparameter durchgeführt.

Ergebnisse: In der Gruppe mit TXA war die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates sowohl postoperativ (0.0 (0.0 - 13.9) ml/kg KG vs. 0.0 (0.0 - 0.0) ml/kg KG,  $p = 0.001$ ) als auch insgesamt (10.0 (0.0 - 16.4) ml/kg KG vs. 0.0 (0.0 - 12.0) ml/kg KG,  $p = 0.017$ ) niedriger. Intraoperativ zeigte sich kein Unterschied (0.0 (0.0-0.0) ml/kg KG vs. 0.0 ml/kg KG (0.0-2.5),  $p = 0.88$ ). Auch der postoperative Hämoglobin-Wert war nicht unterschiedlich 8.8 (8.1 - 9.6) mg/dl vs. 9.0 (8.2 - 9.8) mg/dl,  $p=0.53$ ).

In der Gruppe mit Kolloid-Gabe wurde intra- (0.0 (0.0 - 11.6) ml/kg KG vs. 6.3 (0.0 - 16.8) ml/kg KG,  $p = 0.024$ ) und postoperativ (0.0 (0.0 - 12.9) ml/kg KG vs. 9.4 (0.0 - 15.2) ml/kg KG,  $p = 0.027$ ) mehr Erythrozytenkonzentrat transfundiert. Während der Operation lagen signifikant niedrigere Hämoglobin- ( $p<0.001$ ) und Hämatokrit-Werte ( $p=0.001$ ) in der Gruppe mit Gabe kolloidaler Infusionslösungen vor.

Postoperativ waren die Hämoglobin-Werte nicht unterschiedlich (8.9 (8.3 - 10.0) mg/dl vs. 9.0 (7.9 - 9.9) mg/dl,  $p=0.60$ ).

Schlussfolgerung: Obwohl es in der Gruppe mit Tranexamsäure weniger intraoperative Transfusionen gab, ergab sich hieraus postoperativ kein erhöhter Transfusionsbedarf. Bei der intraoperativen Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen war der Transfusionsbedarf intra- und postoperativ erhöht. Außerdem konnte ein erniedrigter

Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert in der Gruppe mit Applikation kolloidaler Infusionslösungen während des intraoperativen Verlaufs festgestellt werden.

Ein Benefit in Bezug auf die Hämodynamik, der den Einsatz kolloidaler Infusionslösungen in dieser Patientenpopulation rechtfertigen würden, konnte nicht gezeigt werden.

## **Abstract**

**Introduction:** The surgery for craniosynostosis in young children has special challenges for the management of the anesthesia due to the high risk of significant blood loss. During surgery tranexamic acid and colloids are used to reduce blood loss or to stabilize the haemodynamic status of the patients. The impact of the drugs on the perioperative transfusion rates should be examined.

**Methods:** Data were collected from 574 children with craniosynostosis surgery between 2006 and 2016 at the Charité - Universitätsmedizin Berlin. An evaluation of the data, in particular to the influence of TXA and colloid solution on perioperative blood loss and the intraoperative vital signs and blood test results should be considered. Propensity Score Matching and a nonparametric longitudinal analysis were used for statistical analysis.

**Results:** In the TXA group the amount of red blood cells transfused was lower during the postoperative part (0.0 (0.0 - 13.9) ml/kg bw vs. 0.0 (0.0 - 0.0) ml/kg bw,  $p = 0.001$ ) as well as in total (10.0 (0.0 - 16.4)) ml/kg bw. 0.0 (0.0 - 12.0) ml/kg bw,  $p = 0.017$ ). Intraoperatively no difference (0.0 (0.0 - 0.0) ml/kg bw vs. 0.0 ml/kg bw (0.0 - 2.5),  $p = 0.88$ ) was detected.

The postoperative hemoglobin value also showed no difference (8.8 (8.1 - 9.6) mg/dl vs. 9.0 (8.2 - 9.8) mg/dl,  $p = 0.53$ ).

In the group with colloid administration, intra- (0.0 (0.0 - 11.6) ml/kg bw vs. 6.3 (0.0 - 16.8) ml/kg bw,  $p = 0.024$ ) and postoperatively (0.0 (0.0 - 12.9) ml/kg bw vs. 9.4 (0.0 - 15.2) ml/kg bw, ( $p = 0.027$ )) more red blood cells were transfused.

During surgery the hemoglobin ( $p < 0.001$ ) and hematocrit ( $p = 0.001$ ) values were significantly lower in the group with colloid infusion.

Postoperatively the hemoglobin values were not different (8.9 (8.3 - 10.0) mg/dl vs. 9.0 (7.9 - 9.9) mg/dl,  $p = 0.60$ ).

Conclusion: Although there were fewer intraoperative transfusions in the TXA group and the hemoglobin and hematocrit value was lower at the end of surgery, no increased amount for transfusion was required postoperatively. The use of colloids intraoperatively led to an increased amount of transfusion intra- and postoperatively.

Also a lower hemoglobin and hematocrit value was found during surgery in the group where colloids were given. An advantage regarding hemodynamics that would justify the use of colloids in children with craniosynostosis surgery did not occur.

# 1. Einleitung

## 1.1 Kraniosynostosen

Kommt es während der frühkindlichen Entwicklung zu einer vorzeitigen Verknöcherung einer oder mehrerer Suturen (auch Schädelnähte, Abbildung 1), so spricht man von Kraniosynostosen.

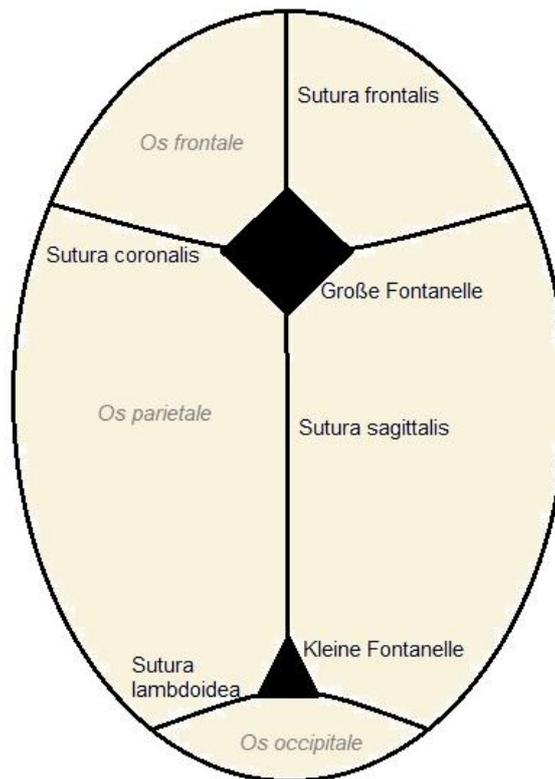


Abbildung 1 - Suturen und Knochen des Schädels

Kraniosynostosen treten mit einer Inzidenz von 1:2000 Lebendgeburten auf. (1) Bedingt durch die vorzeitige Verknöcherung der Suturen und das schnelle Wachstum des Hirnvolumens im ersten Lebensjahr kommt es zur Deformation des Schädels. Diese stellt für die betroffenen Kinder oftmals ein kosmetisches Problem dar, da dies zur Stigmatisierung führen kann.

Je nach betroffener Schädelnaht kommt es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Form des Schädels (Tabelle 1), die durch ein überschießendes Wachstum des Schädelknochens in Längsrichtung der Kraniosynostose zustande kommt.

Tabelle 1 - Überblick Kraniosynostosen und resultierende Schädelformen

Betroffene Schädelnaht	Schädelform
Sutura sagittalis	Skaphozephalus (auch Kahnschädel, Langschädel, Dolichocephalus)
Sutura coronalis einseitig	Frontaler Plagiozephalus (frontaler Schiefkopf)
Sutura coronalis beidseitig	Brachycephalus (Kurzschädel)
Sutura lambdoidea	Okzipitaler Plagiozephalus (okzipitaler Schiefkopf)
Sutura frontalis (Metopicanahnt)	Trigonozaphalus (Dreiecksschädel)
Multiple Synostosen oder Panenzephalus	Oxyzephalus (Turmschädel)

Trotz dieses Kompensationsmechanismus kann es neben der äußerlich sichtbaren Symptomatik auch zu Hirndrucksymptomatik mit den folgenden Symptomen kommen: Kopfschmerzen, Übelkeit, (Nüchtern-)Erbrechen, Vigilanzminderung, Unruhe, Trinkschwäche, Unzufriedenheit, zerebrale Krampfanfälle und andere.

Insbesondere bei der Verknöcherung mehrerer Suturen kann eine intrakranielle Druckerhöhung auftreten.

Die Indikation zur operativen Therapie kann zum einen die Korrektur der Schädelform sein (kosmetische Indikation) um Stigmatisierung zu vermeiden. Dies ist auch gleichzeitig eine frühzeitige Therapie, um im weiteren Verlauf der Entstehung einer intrakraniellen Druckerhöhung vorzubeugen. Sollte diese bereits vorliegen, so liegt eine dringende medizinische Indikation zur operativen Dekompression vor.

Die genaue Methode der operativen Therapie wird je nach Ausprägung und Schweregrad festgelegt.

## 1.2 Herausforderungen für das anästhesiologische Management

Das anästhesiologische Management während der operativen Korrektur von Kraniosynostosen stellt in der Kinderanästhesie eine besondere Herausforderung dar.

Der chirurgische Umfang des Eingriffs sowie das geringe Alter zum Zeitpunkt der Operation und das daraus resultierend geringe Blutvolumen führen zu einem hohen Blutverlust im Vergleich zum vorhandenen Blutvolumen. Begünstigt wird dies weiterhin durch die Lokalisation des Operationsgebietes am Kopf des Kindes, der zu diesem Zeitpunkt eine überproportional große Körperoberfläche darstellt. In der Literatur

variieren die Werte für die Menge des Blutverlustes zwischen 5 % und 351 % des geschätzten Blutvolumens. (2-4) Durch diese enorme Spanne des Blutverlustes stellen die neurochirurgischen Eingriffe in der Pädiatrie besondere Anforderungen an das Volumenmanagement während der Operation dar. Besonders wichtig ist hier auch die Absprache zwischen Anästhesie und Neurochirurgie, um ein frühzeitiges Handeln bei einem hohen Blutverlust zu gewährleisten. Die Rate an Transfusionen liegt bei 12-100 %. (3, 5-7) Insgesamt ist jedoch eine Transfusionsrate von weit über 50 % keine Seltenheit. (6) Der Blutverlust wird besonders begünstigt durch kraniofasziale Syndrome, Pansynostosen, eine Operationsdauer über 5 Stunden und ein Alter unter 18 Monaten. (2) Auch andere Autoren fanden heraus, dass eine längere Operationsdauer und jüngeres Alter Risikofaktoren für die Anwendung von Transfusionen während der Operation darstellen. (4, 5, 8) Zusätzlich gelten ein geringeres Gewicht (4) sowie bei Fernandez et al. (8) auch ein ASA (American Society of Anesthesiologists)-Status ab III, eine präoperative Anämie, die Nichtnutzung von Antifibrinolytika und maschineller Autotransfusion sowie das Fehlen von Transfusionsprotokollen als Risikofaktoren für eine vermehrte Transfusionsbedürftigkeit. Die in Zusammenhang mit der Transfusion stehenden Komplikationen bei Kindern sind zu 87-100 % die nicht-infektiösen Transfusionsreaktionen wie die Transfusionsbedingte akute Lungenschädigung (TRALI (Transfusion-related acute lung injury)), die Transfusions-assoziierte zirkulatorische Überladung (TACO (Transfusion associated circulatory overload)) und die hämolytische Transfusionsreaktion. (9) Im Sinne der Patient/innen sollte die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrats und besonders die Anzahl der Spender pro Person so gering wie möglich gehalten werden, um eine, wenn auch geringe, Gefahr der Infektion sowie die Bildung von Antikörpern zu verhindern. (9)

Während der Blutverlust als zentrales Problem bereits erkannt und in vielen Studien thematisiert wurde, sind longitudinale Daten bislang kaum vorhanden. Der intraoperative Verlauf von Hämodynamik und Laborparametern bei Kindern zur operativen Therapie von Kraniosynostosen wurde bislang sehr wenig beschrieben.

Somit ist nach wie vor nicht klar, wie sich diese Werte in der Population von Kindern mit Kraniosynostosen verhalten und ob es Wechselwirkungen gibt, die durch die Gabe von Tranexamsäure beeinflusst sind. Stricker et al. haben die Assoziation von Tachykardie und Hypotension bei Kindern mit kraniofaszialen Operationen untersucht und fanden heraus, dass Tachykardie für die Detektion von Hypotension in dieser Population nicht

geeignet zu sein scheint. (10) Auch die Erweiterung der intraoperativen Überwachung mittels Messung des zentralvenösen Drucks konnte keine zuverlässige Aussage über hypotensive Episoden machen und es konnte keine Verringerung in Anzahl und Dauer dieser hypotensiven Episoden erzielt werden. (11)

Die bewusste hypotensive Anästhesie als mögliche Strategie zur Verminderung des Blutverlustes zeigte sich als ungeeignet, da es zu keiner Änderung der Transfusionsrate oder des postoperativen Hämoglobin-Wertes kam. (12)

Im Rahmen der Operation und der großen Volumenverschiebungen sind auch metabolische Veränderungen wahrscheinlich. Die bisherigen Daten zu metabolischen Veränderungen während Kraniosynostosen-Operationen stammen unter anderem von Choi et al.. (13) In dieser Studie wurde besonders der Base Excess als Parameter für metabolische Entgleisungen berücksichtigt. Eine schwere metabolische Azidose mit BE-Werten von  $-10$  mmol/l und mehr trat bei 39 % der Patient/innen auf. (13) Auch in der Studie von Stricker et al. hatten 19 % der Kinder mindestens eine Episode einer metabolischen Azidose, die durch einen pH-Wert unter 7.30 oder einen Base Excess unter  $-5.0$  mmol/l definiert wurden und 12 % eine intraoperative Anämie mit einem Hämatokrit-Wert unter 12 %. (7)

Andere Studien berichten von ähnlichen Werten: hier hatten 22 % eine metabolische Azidose ( $\text{pH} < 7.30$ ) und bei 88.8 % der operierten Kinder lag ein negativer Base Excess vor. (14)

Vor allem der hohe Blutverlust und das häufige Auftreten metabolischer Verschiebungen zeigen deutlich die Herausforderungen, die die Anästhesie bei diesen Kindern mit sich bringt und die Notwendigkeit, sich diese Werte genauer anzuschauen.

### **1.3 Tranexamsäure und aktuelle Studienlage**

Tranexamsäure ist ein synthetisches Lysin-Analogon mit antifibrinolytischer Wirkung. Durch Bindung an die Lysin-Bindungsstellen von Plasminogen wird die Entstehung von Plasmin gehemmt, welches die Spaltung von Fibrin in D-Dimere katalysiert (siehe Abbildung 2). (15) Bei Kindern während der operativen Therapie von Kraniosynostosen trägt Tranexamsäure außerdem zu einer Stabilisierung des Clots bei. (16)

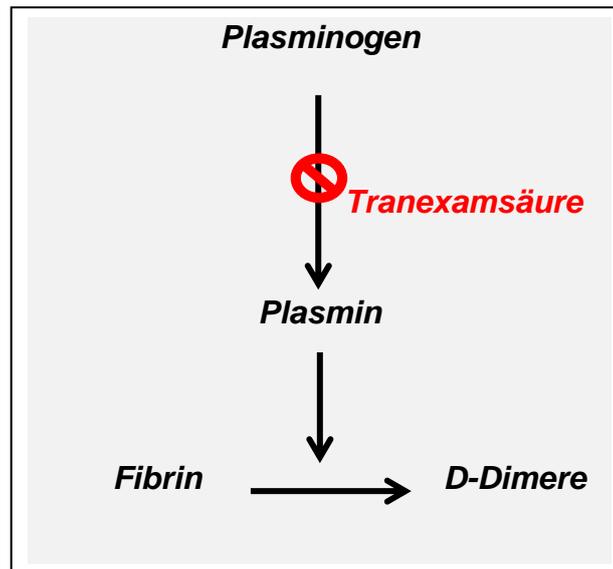


Abbildung 2 - Wirkungsmechanismus Tranexamsäure

Große Aufmerksamkeit erlangte Tranexamsäure nach Veröffentlichung der CRASH-2-Studie (Clinical Randomization of an Antifibrinolytic in Significant Hemorrhage). (17) Diese zeigte, dass durch den Einsatz von Tranexamsäure das Risiko an einem Tod durch Blutverlust zu versterben sowie die Mortalität bei schweren Traumata insgesamt geringer ist. (17)

Auch bei der Operation von Kraniosynostosen ist die Anwendung von Tranexamsäure weit verbreitet und ihr Nutzen mit zahlreichen Studien belegt. (18-26) Es konnte in allen genannten Studien gezeigt werden, dass die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates in der Gruppe mit Tranexamsäure niedriger war.

In einigen Studien wurde außerdem die Menge des Blutverlustes analysiert und auch hier konnte durch die Gabe von TXA ein positiver Effekt erzielt werden. (18, 19, 21, 24, 25)

Die Verwendung von Tranexamsäure gilt insgesamt als sicher (26, 27), wenngleich in einer Fallstudie von dem Auftreten einer Ulnararterien-Thrombose nach Tranexamsäure-Anwendung während einer Kraniosynostosen-Operation berichtet wird. (28)

Die Auswirkung von Tranexamsäure auf den intraoperativen hämodynamischen Verlauf und den Säure-Basen-Haushalt bei Kindern während der Operation ist jedoch bislang unbekannt.

## 1.4 Kolloidale Infusionslösungen und aktuelle Studienlage

Die Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen erfolgt zur intravenösen Volumentherapie. Durch die kolloidosmotisch wirksamen Moleküle können sie bei Volumenmangel eingesetzt werden. Die am meisten verwendeten Substanzen sind Hydroxyethylstärke (HES), Gelatine oder Dextrane. (29) Es gibt bislang keine Studien, die die Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen bei Kindern mit Kraniosynostosen untersuchen. Auch insgesamt ist die Studienlage zu kolloidalen Infusionslösungen und deren Wechselwirkungen mit der Gerinnung eher schwach.

Speziell zur Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen bei Kindern gibt es kaum Studien.

Insgesamt gibt es jedoch Hinweise darauf, dass kolloidale Infusionslösungen die Blutgerinnung beeinflussen und zu einer Hypokoagulabilität führen, die über die Beeinflussung durch die Hämodilution hinausgehen. (30)

Franz et al. fanden in einer Kohorte von männlichen Patienten, die zu kleineren elektiven Eingriffen aufgenommen wurden, heraus, dass es je nach verwendeter Lösung zu einer Verlängerung der Verschlusszeit in der Plättchenfunktionsanalyse kam, was auf eine Koagulopathie und eine Plättchenfunktionsstörung hinweist. Als Ursache dafür wurde eine reduzierte Expression von Glykoprotein IIb/IIIa festgestellt. (31)

Kuitunen et al. konnten bei Patient/innen mit elektiver Koronar-Bypass-Operation eine verminderte Stabilität des Thrombus und einen erhöhten Blutverlust insbesondere 4 Stunden postoperativ nach Verwendung von HES 400 feststellen, wenn gleich die Thrombozytenfunktion hier nicht signifikant beeinflusst war. (32)

Auch bei Sigurjonsson et al. war die Thrombozytenaggregation in einer Patientenpopulation mit onkologischen gynäkologischen Eingriffen nicht beeinträchtigt, aber es konnte gezeigt werden, dass Dextran einen größeren (kompromittierenden) Effekt auf die Anzahl der Thrombozyten hat als Albumin. (33)

Aufgrund der schwachen, teils widersprüchlichen Studienlage insgesamt und der fehlenden Studienlage bezüglich der Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen bei Kindern zur Kraniosynostosen-Operation entschieden wir uns dazu, die Analyse zu erweitern und neben den Auswirkungen der Tranexamsäure auf den perioperativen Verlauf auch die Auswirkungen der Kolloid-Anwendung zu untersuchen. Insbesondere die Beeinflussung der Gerinnung durch die intraoperative Gabe von kolloidalen Infusionslösungen ist bislang nur unzureichend untersucht worden, so dass in dieser

blutungsgefährdeten Patientengruppe eine Betrachtung dieser Parameter unter dem Gesichtspunkt der Kolloid-Applikation sinnvoll erscheint.

## **1.5 Zielsetzung**

Ziel der Arbeit ist es, den perioperativen Verlauf von Kindern mit Kraniosynostosen-Operation in Hinblick auf die Effekte von Tranexamsäure und kolloidalen Infusionslösungen zu analysieren. Dabei sollen neben den Auswirkungen der Tranexamsäure und der kolloidalen Infusionslösungen auf den intraoperativen Blutverlust und das perioperative Transfusionsmanagement insbesondere die intraoperative Hämodynamik und der intraoperative Verlauf von verschiedenen Parametern des Säure-Basen-Haushaltes betrachtet werden. Bisläng gibt es keine Studien, die dies bei Kindern zur Kraniosynostosen-Operation einschließlich des postoperativen Verlaufes untersuchen.

## 2. Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Grundlage dieser retrospektiven Studie waren die Daten von Patient/innen, bei denen zwischen Januar 2006 und April 2016 am Campus Virchow Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin eine Kraniosynostosen-Operation durchgeführt wurde.

Mittels SAP-Suchanfrage wurde die Patientenauswahl getroffen. Dabei wurden folgende Suchkriterien genutzt:

- Zeitraum: 01.01.2006-12.04.2016
- OPS-Codes (Version 2016, [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)): 5-020.0 – 5-020.5
  - 5-020 Kranioplastik
    - Hinweis: Die Entnahme eines Knochentransplantates ist gesondert zu kodieren (5-783)
    - 5-020.0 Eröffnung der Schädelnähte
    - 5-020.1 Behandlung einer Impressionsfraktur
      - Exkl.: Reposition einer Stirnhöhlenwandfraktur (5-767)
      - 5-020.10 Elevation einer geschlossenen Fraktur
      - 5-020.11 Elevation einer offenen Fraktur
      - 5-020.12 Elevation einer offenen Fraktur mit Debridement
      - 5-020.1x Sonstige
    - 5-020.2 Schädeldach mit Transposition (mit zuvor entferntem Schädelknochenstück)
    - 5-020.3 Schädeldach mit Transplantation
    - 5-020.4 Schädelbasis
      - Exklusive: Rekonstruktion der Stirnhöhlevorder- und Stirnhöhlenhinterwand (5-225.1, 5-225.2)
    - 5-020.5 Frontoorbital, zur Verlagerung
  - nur Einträge von stationären Aufenthalten

Die Anfrage ergab 922 Treffer. Es erfolgte die Ermittlung von doppelten Fällen (wahrscheinlich wegen mehrfach zutreffender OPS-Codes) anhand von Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Operationsdatum (OP-Datum), Fallnummer. Dabei wurden mehrfach gelistete Eingriffe detektiert und Patienten mit mehrfachen Operationen berücksichtigt. Von den 922 Treffern in der Datenbank handelte es sich bei 723

Patient/innen um „primäre Fälle“ und bei 269 um „doppelte Fälle“. Nach der Löschung der doppelten Fälle betrug die Zahl der Patienten/innen 723.

Die Bestimmungen der Charité zur Sicherung der Guten Wissenschaftlichen Praxis sowie gesetzliche Richtlinien und Bestimmungen (Datenschutz) wurden beachtet. Ein positiver Prüfbescheid des Datenschutzes vom 02.08.2017 und ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin für diese hier vorliegende Untersuchung lag vor (EK-Nr. EA2/114/17 vom 15.08.2017, Studienleiter: PD Dr. med. Aarne Feldheiser). Die schriftliche Einwilligung der Patient/innen zur Datenerfassung war nicht erforderlich.

## 2.2 Ausschlusskriterien

Nach Durchsicht der Patientenakten wurden 149 von 723 Fällen ausgeschlossen (siehe Tabelle 2), so dass insgesamt 574 Datensätze bearbeitet wurden.

Ausgeschlossen wurden alle Kinder mit einem Alter > 5 Jahre (n = 9), komplexen Komorbiditäten (n = 16), die den postoperativen Verlauf maßgeblich beeinflusst haben sowie Kinder mit Expansionskraniotomie (n = 22) oder Pansynostose (n = 7), da sich diese Eingriffe deutlich von den sonstigen Methoden unterschieden.

Es wurden 29 Kinder ausgeschlossen, bei denen eine vollständige Datenerhebung aus organisatorischen Gründen nicht möglich war, zum Beispiel wegen fehlender oder unvollständiger Patientenakten. Bei 66 Kindern wurde eine Kranioplastik aus anderen Gründen (keine Kraniosynostosen-Operation) durchgeführt.

Tabelle 2 - Ausschlusskriterien

	Anzahl
Alter > 5 Jahre	9
komplexes Krankheitsbild (Komorbiditäten bestimmen postoperativen Verlauf)	16
Expansionskraniektomie	22
Pansynostose	7
organisatorisch / Akte fehlt	29
keine Kraniosynostose-Operation	66
<b>Gesamt</b>	<b>149</b>

## **2.3 Datenerhebung**

Der Beobachtungszeitraum umfasste das anästhesiologische Management während des Eingriffs sowie den postoperativen Verlauf bis zur Entlassung.

Die Daten wurden aus den anästhesiologischen Protokollen, dem Patienten-Datenmanagement System SAP<sup>®</sup>, den Patientenakten sowie dem digitalen Patienten-Dokumentationssystem COPRA5 entnommen.

Es wurden folgende Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme erfasst: Alter, Geschlecht, Art der Synostose, OP-Methode, Größe, Gewicht, Komorbiditäten, Voroperationen, Hausmedikation, ASA-Score.

Im intra- und postoperativen Verlauf wurden darüber hinaus weitere Parameter erhoben: Schnitt-Naht-Zeit, Volumina, Medikamente, Transfusionen, Vitalparameter, Beatmungsparameter, Art der Narkose, Blutgasanalysen, Laborwerte, Krankenhausverweildauer, Verweildauer auf der Intensivstation, Komplikationen im postoperativen Verlauf, Menge in den Drainagen.

Die intraoperativen Verlaufsdaten sowie die Daten aus dem Aufwachraum wurden mit einem Abstand von 15 Minuten erhoben. Postoperativ wurden die Parameter auf der Intensivstation stündlich, nach Verlegung täglich erhoben.

Diese Arbeit ist in das Projekt „Anästhesiologische Outcome-Forschung bei Craniosynostosen“ unter PD Dr. med. Aarne Feldheiser eingebunden worden. Sämtliche Daten wurden durch ein Doktoranden-Team (mich und Frau Isabel Eisbein) in gleichem Maße erhoben und von mir in Bezug auf die Studienziele Applikation von Tranexamsäure und von kolloidaler Infusionslösung vollständig anhand der Dokumente überprüft. Das Daten-Management für diese Studie sowie die statistischen Analysen und Interpretationen sind durch mich unter Supervision von PD Dr. med. Aarne Feldheiser erfolgt.

## **2.4 Schema der Tranexamsäuregabe**

Die Gabe von Tranexamsäure erfolgte nach folgendem Schema: initial 50 mg/kg KG über 15 Minuten, anschließend 5 mg/kg KG/h als Dauerinfusion bis einschließlich 24 Stunden postoperativ.

## 2.5 Berechnung des Blutverlustes

Zur Berechnung des intraoperativen Blutverlustes wurde die Formel von Kearney et al. (34) genutzt:

$$ERCM_{\text{Verlust}} = ERCM_{\text{präoperativ}} + ERCM_{\text{transfundiert}} - ERCM_{\text{postoperativ}}$$

$$ERCM_{\text{prä- und postoperativ}} = EBV \times \frac{Hct}{100}$$

$$ERCM_{\text{transfundiert}} = \text{Menge EK in ml} \times 0.65$$

$$EBV = 80 \text{ ml/kg (Kinder < 1 Jahr)}, 75 \text{ ml/kg (Kinder } \geq 1 \text{ Jahr)}$$

ERCM = estimated red cell mass, EBV = estimated blood volume

## 2.6 Trennung der Population

Da es Hinweise darauf gibt, dass die intraoperative Applikation von kolloidalen Infusionslösungen in Zusammenhang mit einer Koagulopathie steht, wurde die Analyse erweitert und eine getrennte Betrachtung der Population vorgenommen.

Hierzu wurde für die Analyse der Tranexamsäure zunächst eine Trennung in zwei Gruppen vorgenommen, bei der eine Gruppe intraoperativ keine Tranexamsäure erhalten hat, während in der anderen Gruppe Tranexamsäure appliziert wurde. Um die Auswirkungen von kolloidalen Infusionslösungen vollständig ausschließen zu können, wurden hier alle Patient/innen ausgeschlossen, bei denen intraoperativ eine Gabe von kolloidalen Infusionslösungen stattgefunden hat.

Analog dazu wurde anschließend zur Analyse der Effekte von kolloidalen Infusionslösungen eine Trennung der Population insofern vorgenommen, als dass bei der einen Gruppe kolloidale Infusionslösungen appliziert und in der anderen Gruppe die Applikation von kolloidalen Infusionslösungen nicht erfolgt ist. Um hier ebenfalls Wechselwirkungen auszuschließen und eine unabhängige Analyse zu ermöglichen, wurden bei diesen beiden Gruppen alle Patient/innen ausgeschlossen, die intraoperativ Tranexamsäure erhalten haben.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die Erfassung der Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 25. Zur Auswertung der Daten wurde R project for statistical computing (Version 3.5.0) und RStudio (Version 1.1.463) genutzt. Folgende Pakete wurden in R verwendet: nparLD, foreign, gplots, knitr, Gmisc, Hmisc, coin, tableone, tibble, tidyverse, ggplot2, haven,

survey.

Für die stetigen Parameter wurde entsprechend der Skalierung der Daten und nach Prüfen auf Normalität der Daten der Median sowie die Quartile (25 % und 75 %) angegeben. Für den Vergleich der Gruppen auf signifikante Unterschiede erfolgte die Berechnung der p-Werte für die stetigen Parameter mit dem nichtparametrischen exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben.

Für nominale und ordinale Parameter wurden jeweils die Häufigkeit als absolute Zahl  $n$  angegeben sowie der jeweilige Anteil an der Gesamtheit der Werte in Prozent (%). Zum Vergleich von Häufigkeiten zwischen den Gruppen wurde der exakte Test nach Mantel-Haenzel (geordnete kategoriale Variablen) oder der exakte Chi-Quadrat-Test genutzt. Als signifikant wurde ein p-Wert  $< 0.05$  angenommen.

### 2.7.1 Propensity Score Matching

Das Propensity Score Matching (PSM) wurde in R durchgeführt (R-Pakete: foreign; MatchIt, survival, nparLD, gplots, knitr, Gmisc, Hmisc, powerSurvEpi, htmlTable, coin, tableone, tibble, dplyr, tidyverse, ggplot2). Die Gruppeneinteilung erfolgte für die jeweiligen Analysen durch eine Gruppenvariable ja/nein in Bezug auf die intraoperative Applikation von Tranexamsäure beziehungsweise von kolloidalen Infusionslösungen. Nach einer Literaturrecherche wurden als Matching-Parameter des PSM folgende Variablen ausgewählt: Alter (zum OP-Zeitpunkt), Gewicht, Schnitt-Naht-Zeit, OP-Methode und der präoperative Hämoglobin-Wert. Es wurde ein 1:1 Paar-Matching zwischen den gewählten Gruppen unter Verwendung der Nearest-Neighbor Matching-Methode ohne Ersatz in der Selektion durchgeführt.

Für die Caliper-Einstellung wurde der Wert 0.2 der Standard Abweichung des Logits des Propensity-Scores gewählt. Die Verteilung des Propensity-Scores vor und nach Matching wurde auf Basis von Histogrammen geprüft.

### 2.7.2 Analyse der longitudinalen Parameter

Die graphische Darstellung der longitudinalen Parameter erfolgte mittels Boxplot-Grafiken.

Zur Testung zeitlicher Veränderungen von Parametern mit Bezug zu den zu analysierenden Gruppen auf signifikante Unterschiede wurde die nichtparametrische multivariate Analyse für longitudinale Daten in einem zwei faktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Gruppen, 2. Faktor (abhängig): Zeit) durchgeführt. Dabei wurden folgende Fragestellungen getestet:

- *Gruppe*: Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen
- *Zeit*: Test auf signifikante Unterschiede über die Zeit (für beide Gruppen)
  - Einzelbetrachtung der Gruppen: Test auf signifikante Änderungen innerhalb der jeweiligen Gruppe über die Zeit
- *Gruppe x Zeit*: Test auf signifikante Wechselwirkungen zwischen den Gruppen über die Zeit

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenpopulation

Tabelle 3 - Allgemeine Patientencharakteristika (n = 574)

ASA = American Society of Anesthesiologists

---

Alter [Jahr]	0.58 [0.45, 0.74]
Gewicht [Gramm]	8000 [7170, 9000]
Schnitt-Naht-Zeit [Minuten]	107.5 [70.0, 175.0]
Krankenhausverweildauer [Tage]	6.00 [5.00, 6.00]
Intensivverweildauer [Stunden]	48.0 [45.5, 50.0]
präoperativer Hämoglobin-Wert [g/dl]	11.75 [11.10, 12.40]
Geschlecht (%)	
männlich	392 (68.3)
weiblich	182 (31.7)
Synostose (%)	
Sagittalnaht	295 (51.4)
Frontalnaht	145 (25.3)
Koronarnaht	113 (19.7)
kombiniert	21 (3.7)
OP-Methode (%)	
Kraniektomie	281 (49.0)
Fronto-orbitales Remodeling	259 (45.1)
endoskopisch	34 (5.9)
Syndrom (%)	
ja	65 (11.3)
nein	509 (88.7)
ASA-Risikoklassifikation (%)	
1	322 (56.1)
2	191 (33.3)
3	18 (3.1)
4	0 (0)

---

5	0 (0)
6	0 (0)
fehlend	43 (7.5)

Tabelle 3 zeigt die allgemeinen Patientencharakteristika für die gesamte Population (n = 574). Das mediane Alter lag bei 0.58 Jahren (0.45; 0.74) und das mediane Gewicht bei 8000 Gramm (7170, 9000).

Die mediane Schnitt-Naht-Zeit in der gesamten Population war 107.5 Minuten (70, 175). Nach der OP waren die Kinder im Median 6.0 Tage (5.0; 6.0) im Krankenhaus. Davon wurden 48.0 Stunden (45.5; 50.0) des Aufenthaltes auf einer Intensivstation verbracht. Der präoperative Hämoglobin-Wert betrug 11.75 g/dl (11.10; 12.40).

In der gesamten Population war der Anteil der männlichen Patienten 68.3 % (n = 392), während es sich bei 31.7 % (n = 182) um weibliche Patientinnen handelte.

Von allen Kindern hatten 295 (51.4 %) eine Synostose der Sagittalnaht, 145 (25.3 %) eine Frontalnahtsynostose, 113 (19.7 %) eine Synostose der Koronarnaht und bei 21 (3.7 %) lag eine kombinierte Synostose vor.

Bei 281 (49.0 %) der insgesamt 574 Kinder wurde eine Kraniektomie durchgeführt. 259 (45.1 %) erhielten ein fronto-orbitales Remodeling und 34 Kinder (5.9 %) wurden mittels eines endoskopischen Eingriffs operiert.

65 Kinder (11.3 %) hatten eine syndromale Erkrankung.

In der ASA-Risikoklassifikation wurde 322 (56.1 %) Kindern der Schweregrad 1 zugeteilt, 191 (33.3 %) Schweregrad 2 und 18 (3.1 %) der Schweregrad 3. Die Schweregrade 4 bis 6 wurden nicht vergeben. Bei 43 Kindern (7.5 %) wurde keine Einteilung vorgenommen.

## 3.2 Ergebnisse für Tranexamsäure

### 3.2.1 Einschlussbaum für Tranexamsäure

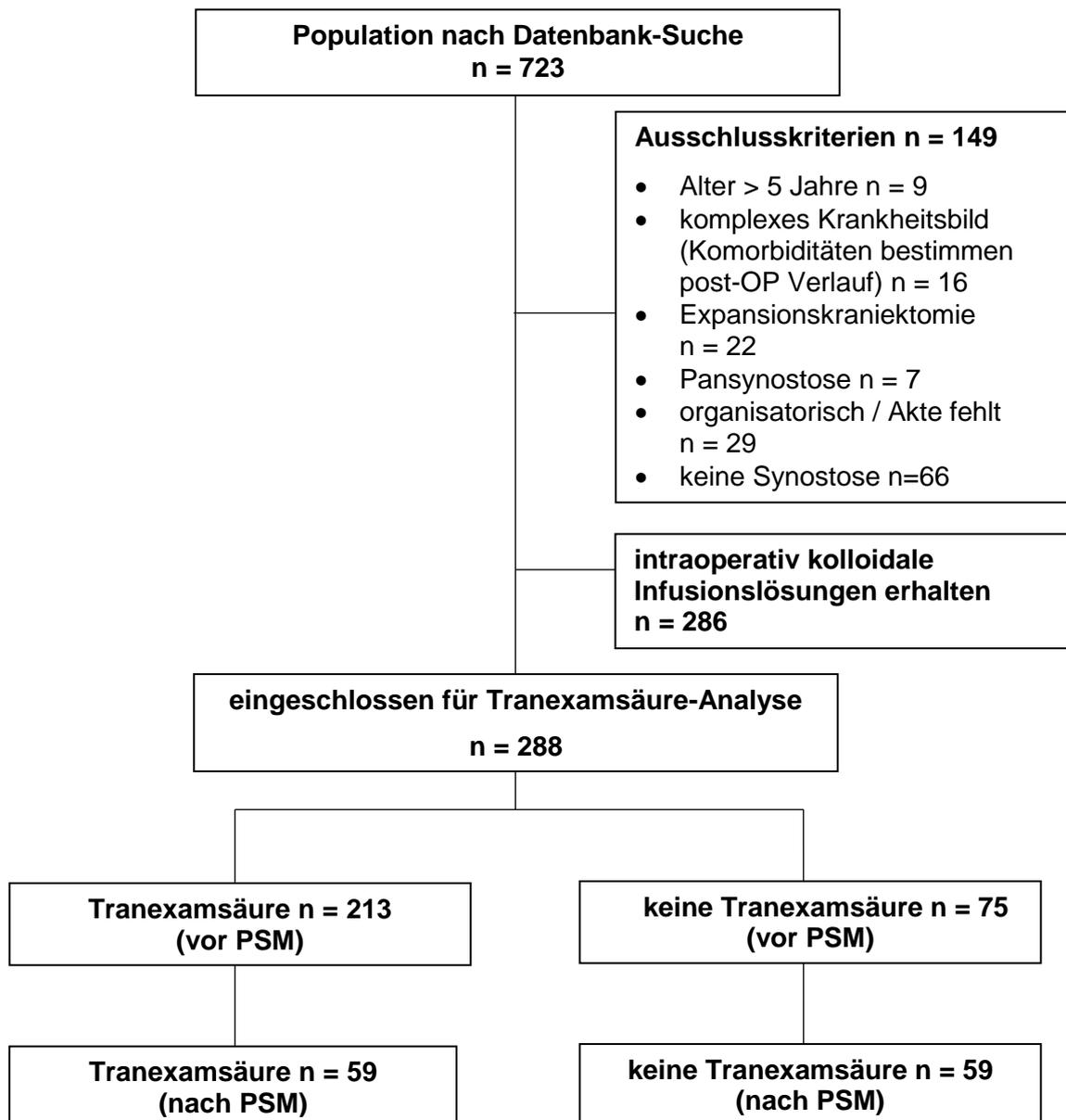


Abbildung 3 - Einschlussbaum für Tranexamsäure

Wie im Einschlussbaum ersichtlich, wurden nach initialer Datenbank-Suche 723 Datensätze gefunden (Abbildung 3). Die Ausschlusskriterien trafen auf 149 Kinder zu. Weitere 286 Kinder wurden ausgeschlossen, da sie intraoperativ kolloidale Infusionslösungen erhalten haben. Von den 288 eingeschlossenen Patienten erhielten 213 Tranexamsäure und 75 keine Tranexamsäure. Nach Propensity Score Matching verblieben in beiden Gruppen jeweils 59 Patienten.

### 3.2.2 Propensity Score Matching (PSM) für Tranexamsäure

Tabelle 4 zeigt die allgemeinen Patientencharakteristika des Propensity Score Matchings für Tranexamsäure.

Von den für das Matching ausgewählten Parametern war vor PSM das Alter in der TXA-Gruppe niedriger ( $p = 0.007$ ). Zusätzlich war die Krankenhausverweildauer in der TXA-Gruppe niedriger ( $p < 0.001$ ). Nach Propensity Score Matching zeigte sich nur noch für die Krankenhausverweildauer ein Unterschied (6.0 (5.0 - 6.0) Tage vs. 5.0 (5.0 - 5.5) Tage,  $p = 0.01$ ). Für alle anderen Parameter der allgemeinen Patientencharakteristika lag kein signifikanter Unterschied vor.

Bei der Auswertung der intraoperativen Parameter (Tabelle 5) zeigten sich keine Unterschiede. Für die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten zeigte sich keine Signifikanz (0.0 (0.0 - 0.0) ml/kg KG vs. 0.0 ml/kg KG (0.0 - 2.5),  $p = 0.88$ ). Auch die Anzahl der Kinder, die eine Transfusion erhielten, unterschied sich nicht (14 (23.7 %) vs. 15 (25.4 %),  $p = 1.00$ ).

Vor PSM war die Zahl der Patienten, die intraoperativ Noradrenalin erhalten haben, in der TXA-Gruppe signifikant höher ( $p = 0.003$ ). Dieser Unterschied war nach PSM nicht mehr festzustellen.

In der Analyse der postoperativen Parameter (Tabelle 6) zeigte sich, dass die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates sowohl postoperativ (0.0 (0.0 - 13.9) ml/kg KG vs. 0.0 (0.0 - 0.0) ml/kg KG,  $p = 0.001$ ) als auch für den gesamten Krankenhausaufenthalt (10.0 (0.0 - 16.4) ml/kg KG vs. 0.0 (0.0 - 12.0) ml/kg KG,  $p = 0.017$ ) in der Gruppe mit TXA-Gabe niedriger war. Auch die Anzahl der Kinder, die postoperativ Transfusionen erhielten (25 (42.4 %) vs. 9 (15.3 %),  $p = 0.002$ ), war in der TXA-Gruppe geringer. Die Transfusionsrate insgesamt war ebenfalls in der TXA-Gruppe (39.0 %) geringer als in der Gruppe ohne Tranexamsäure (57.6 %), jedoch wurde hier mit  $p = 0.065$  keine Signifikanz erreicht.

Die Menge der kristalloiden Infusionslösungen postoperativ ( $p = 0.39$ ) und insgesamt ( $p = 0.88$ ) sowie der postoperative Hämoglobin-Wert ( $p = 0.53$ ) war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Auch in der Auswertung der aufgetretenen Komplikationen konnte kein Unterschied gefunden werden ( $p = 1.0$ ).

Tabelle 4 - Allgemeine Patientencharakteristika – PSM für Tranexamsäure

Datendarstellung als Median (25 %- und 75 %-Quartile) oder n(%). Die p-Werte sind berechnet nach dem genauen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dem genauen Mantel-Haenszel-Test (geordnet) oder dem exakten Chi-Quadrat-Test.

Kursiv gedruckte Parameter wurden als Kriterien für das Matching berücksichtigt.

	Vor PSM			Nach PSM		
	keine Tranexamsäure (n = 75)	Tranexamsäure (n = 213)	p	keine Tranexamsäure (n = 59)	Tranexamsäure (n = 59)	p
<i>Alter [Jahre]</i>	0.5 (0.4 - 0.6)	0.6 (0.5 - 0.8)	0.007	0.5 (0.4 - 0.6)	0.5 (0.4 - 0.7)	0.14
<i>Gewicht [Gramm]</i>	8000 (7028 - 8700)	8000 (7270 - 9000)	0.23	7900 (7028 - 8600)	7700 (6970 - 8665)	0.85
<i>Schnitt-Naht-Zeit [Minuten]</i>	80.0 (65.0 - 142.5)	80.0 (60.0 - 155.0)	0.70	75.0 (60.0 - 115.0)	75.0 (60.0 - 160.0)	0.40
<i>Krankenhausverweildauer [Tage]</i>	6.0 (5.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 6.0)	< 0.001	6.0 (5.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 5.5)	0.01
<i>Intensivverweildauer [Tage]</i>	48.0 (44.8 - 50.0)	48.0 (45.0 - 50.0)	0.78	48.5 (45.8 - 50.5)	48.0 (45.0 - 50.0)	0.54
<i>präoperativer Hämoglobin- Wert [g/dl]</i>	11.8 (10.8 - 12.7)	11.8 (11.1 - 12.4)	0.92	11.6 (10.8 - 12.6)	11.8 (11.2 - 12.3)	0.43
<i>Geschlecht (%)</i>			0.25			0.84
<i>männlich</i>	48 (64.0)	152 (71.4)		39 (66.1)	41 (69.5)	
<i>weiblich</i>	27 (36.0)	61 (28.6)		20 (33.9)	18 (30.5)	
<i>OP-Methode (%)</i>			0.14			0.27
<i>Kraniektomie</i>	46 (61.3)	114 (53.5)		41 (69.5)	34 (57.6)	
<i>FOR</i>	22 (29.3)	87 (40.8)		12 (20.3)	20 (33.9)	

<i>endoskopisch</i>	7 (9.3)	12 (5.6)		6 (10.2)	5 (8.5)	
Syndrom (%)	6 (8.0)	17 (8.0)	1.0	5 (8.5)	3 (5.1)	0.72
ASA (%)			1.0			0.65
1	46 (61.3)	137 (64.3)		37 (62.7)	36 (61.0)	
2	20 (26.7)	62 (29.1)		15 (25.4)	20 (33.9)	
3	1 (1.3)	6 (2.8)		1 (1.7)	2 (3.4)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
5	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
fehlend	8 (10.7)	8 (3.8)		6 (10.2)	1 (1.7)	

Tabelle 5 - Intraoperative Parameter – PSM für Tranexamsäure

Datendarstellung als Median (25%- und 75 %-Quartile) oder n(%). Die p-Werte sind berechnet nach dem genauen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dem genauen Mantel-Haenszel-Test (geordnet) oder dem exakten Chi-Quadrat-Test.

	Vor PSM			Nach PSM		
	keine Tranexamsäure (n = 75)	Tranexamsäure (n = 213)	p	keine Tranexamsäure (n = 59)	Tranexamsäure (n = 59)	p
kristalloide Infusionslösungen intraoperativ [ml/kg KG]	41.2 (27.7 - 59.8)	44.5 (34.0 - 63.9)	0.17	39.4 (27.7 - 53.4)	41.7 (33.8 - 57.1)	0.18
Erythrozytenkonzentrat intraoperativ [ml/kg KG]	0.0 (0.0 - 9.9)	0.0 (0.0 - 10.4)	0.92	0.0 (0.0 - 0.0)	0.0 (0.0 - 2.5)	0.88
Erythrozytenkonzentrat intraoperativ (%)	24 (32.0)	72 (33.8)	0.89	14 (23.7)	15 (25.4)	1.00
Noradrenalin intraoperativ (%)	0 (0.0)	20 (9.4)	0.003	0 (0.0)	3 (5.1)	0.24
Blutverlust [ml]	66.7 (48.9 - 97.1)	66.2 (48.7 - 97.0)	0.89	60.2 (45.0 - 84.9)	66.2 (45.4 - 83.4)	0.67
fehlend (%)	9 (12.0)	16 (7.5)		8 (13.6)	9 (15.3)	

Tabelle 6 - Postoperative Parameter – PSM für Tranexamsäure

Datendarstellung als Median (25 %- und 75 %-Quartile) oder n(%). Die p-Werte sind berechnet nach dem genauen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dem genauen Mantel-Haenszel-Test (geordnet) oder dem exakten Chi-Quadrat-Test.

	Vor PSM			Nach PSM		
	keine Tranexamsäure (n = 75)	Tranexamsäure (n = 213)	p	keine Tranexamsäure (n = 59)	Tranexamsäure (n = 59)	p
kristalloide Infusionslösungen postoperativ [ml/kg KG]	212.8 (175.9 - 262.5)	206.4 (166.4 - 255.4)	0.20	212.1 (179.6 - 262.5)	205.6 (161.6 - 270.6)	0.39
Erythrozytenkonzentrat postoperativ [ml/kg KG]	0.0 (0.0 - 13.6)	0.0 (0.0 - 0.0)	p < 0.001	0.0 (0.0 - 13.9)	0.0 (0.0 - 0.0)	0.001
Erythrozytenkonzentrat postoperativ (%)	32 (42.7)	45 (21.1)	0.001	25 (42.4)	9 (15.3)	0.002
Redon-Menge in den ersten 24 Stunden [ml]	99.0 (78.5 - 138.5)	95.0 (70.0 - 120.0)	0.16	94.0 (75.0 - 123.5)	90.0 (64.0 - 120.0)	0.26
fehlend (%)	9 (12.0)	16 (7.5)		8 (13.6)	6 (10.2)	
kristalloide Infusionslösungen insgesamt [ml/kg KG]	258.7 (229.0 - 305.0)	257.1 (214.6 - 319.6)	0.43	252.6 (228.2 – 299.1)	255.8 (218.8 – 308.5)	0.88
Erythrozytenkonzentrat insgesamt [ml/kg KG]	11.8 (0.0 - 17.5)	0.0 (0.0 - 14.2)	0.006	10.0 (0.0 - 16.4)	0.0 (0.0 - 12.0)	0.017

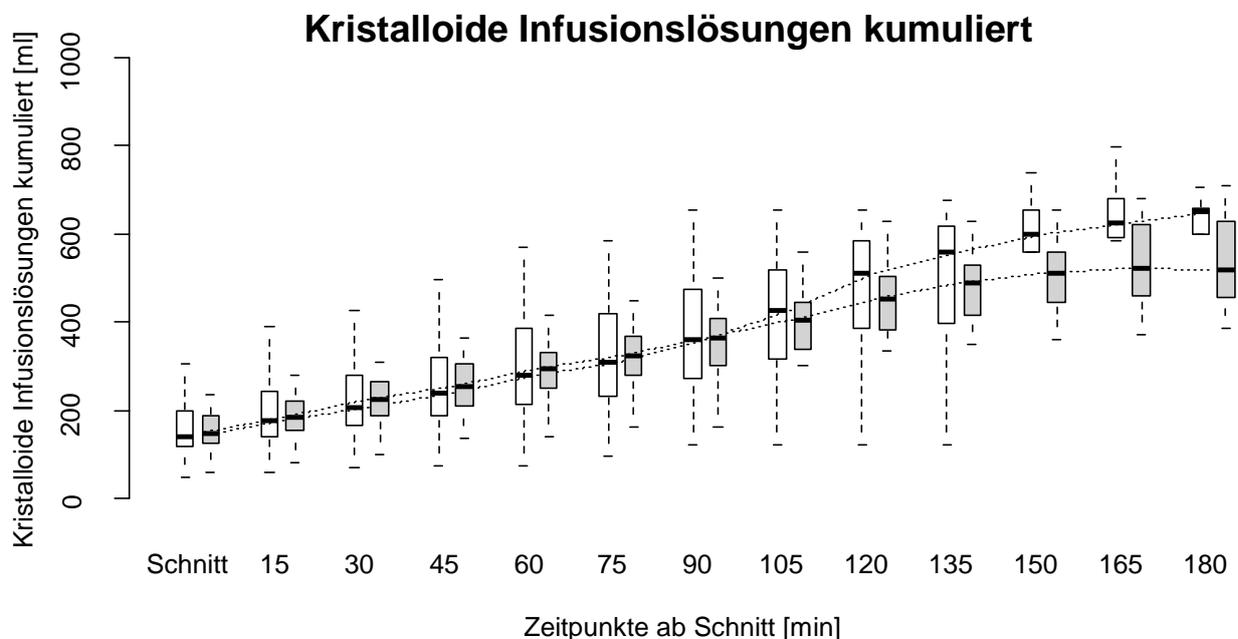
Erythrozytenkonzentrat insgesamt (%)	47 (62.7 %)	101 (47.4 %)	0.031	34 (57.6 %)	23 (39.0 %)	0.065
postoperativer Hämoglobin- Wert [g/dl]	8.9 (8.2 - 9.9)	9.0 (8.3 - 9.9)	0.43	8.8 (8.1 - 9.6)	9.0 (8.2 - 9.8)	0.53
fehlend (%)	9 (12.0)	15 (7.0)		8 (13.6)	8 (13.6)	
Komplikationen (%)			0.26			1.0
keine	73 (97.3)	207 (97.2)		59 (100.0)	59 (100.0)	
neurologisch / neurochirurgisch	0 (0.0)	4 (1.9)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Blutungskomplikation	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
kardiopulmonal	1 (1.3)	1 (0.5)		0 (0.0)	0 (0.0)	
infektiös	1 (1.3)	1 (0.5)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Transfusionsreaktion	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
Verdacht auf Thrombose	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	

### 3.2.3 Vergleich der intraoperativen Volumina für Tranexamsäure

#### 3.2.3.1 Intraoperativer Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen für Tranexamsäure

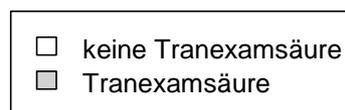
Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen kumuliert keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.749$ ). Das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit war mit  $p = 0.590$  ebenfalls nicht signifikant.

Über die Zeit insgesamt ( $p < 0.001$ ) war ebenso wie für jede Gruppe einzeln (keine Tranexamsäure  $p < 0.001$ , mit Tranexamsäure  $p < 0.001$ ) eine Änderung festzustellen (Abbildung 4).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.749$
Zeit	$p<0.001$
Gruppe x Zeit	$p=0.590$



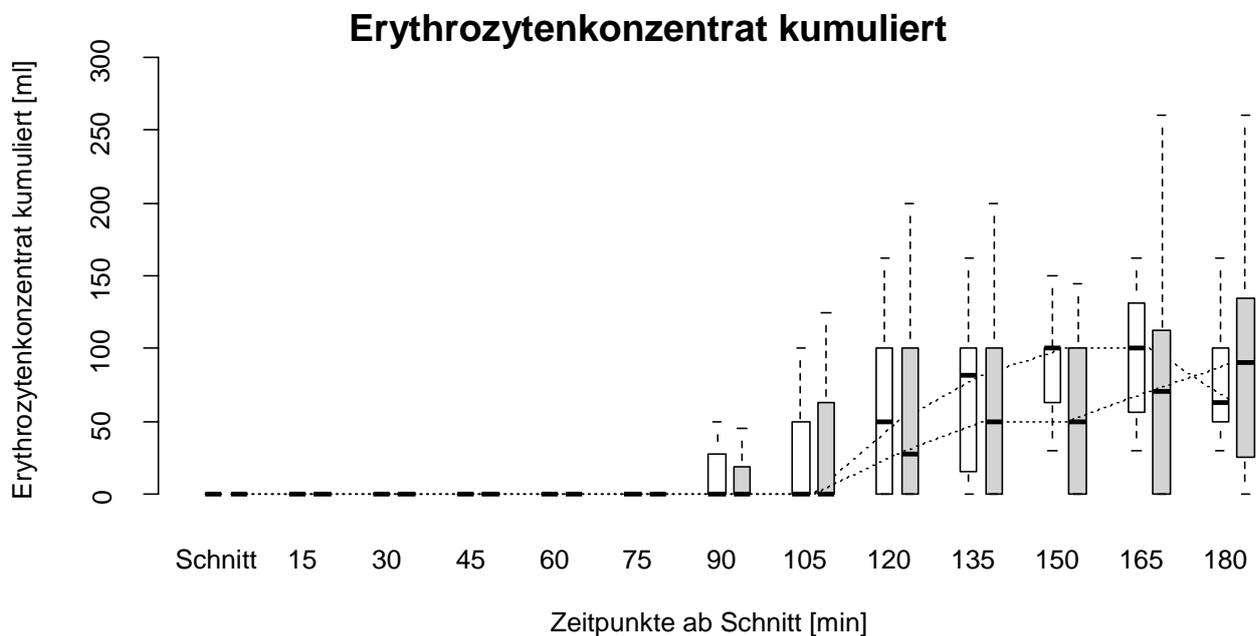
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p<0.001$
Tranexamsäure	$p<0.001$

Abbildung 4 - Intraoperativer Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen kumuliert für Tranexamsäure

### 3.2.3.2 Intraoperativer Verlauf des Erythrozytenkonzentrates für Tranexamsäure

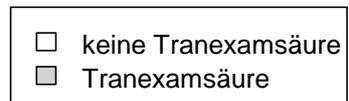
Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten ergab für den intraoperativen Verlauf des Erythrozytenkonzentrates kumuliert keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.117$ ). Auch das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit zeigte keine Signifikanz ( $p = 0.180$ ).

Sowohl über die Zeit insgesamt ( $p < 0.001$ ), als auch in der Einzelbetrachtung der beiden Gruppen (ohne Tranexamsäure  $p < 0.001$ , mit Tranexamsäure  $p < 0.001$ ) gab es eine Änderung über die Zeit (Abbildung 5).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.117$
Zeit	$p<0.001$
Gruppe x Zeit	$p=0.180$



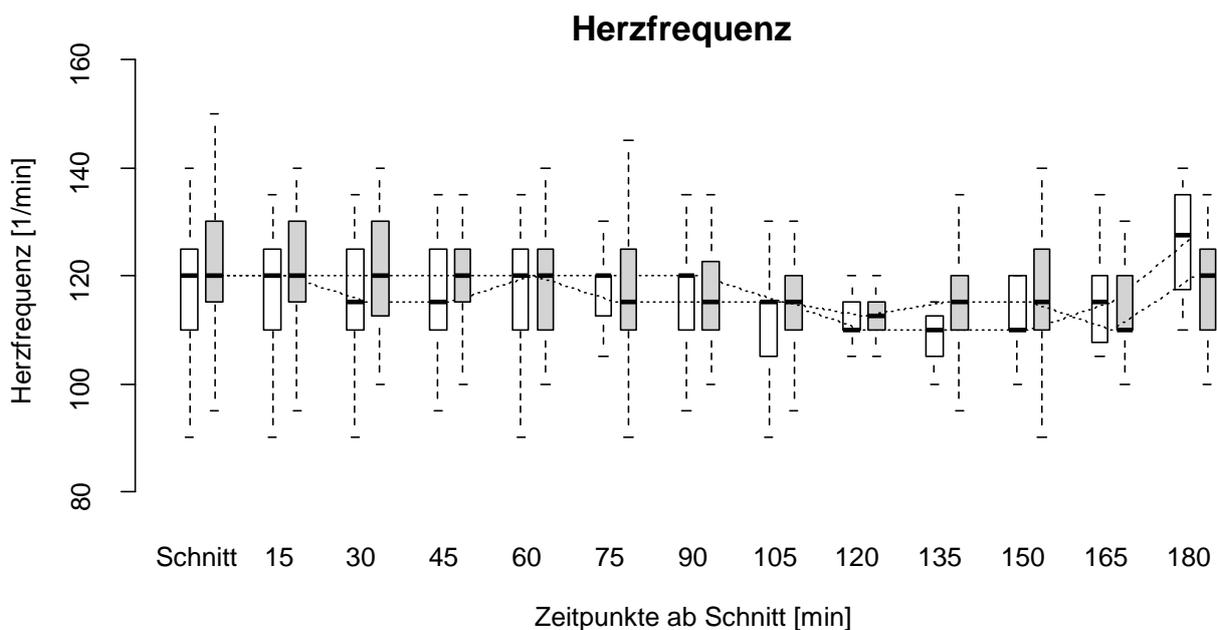
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p<0.001$
Tranexamsäure	$p<0.001$

Abbildung 5 - Intraoperativer Verlauf des Erythrozytenkonzentrates kumuliert für Tranexamsäure

### 3.2.4 Vergleich der intraoperativen hämodynamischen Parameter für Tranexamsäure

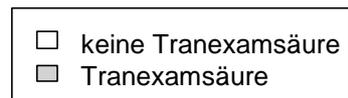
#### 3.2.4.1 Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz für Tranexamsäure

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für die Herzfrequenz keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.639$ ). Die Änderung der Herzfrequenz über die Zeit ( $p = 0.002$ ) war signifikant. Wie Abbildung 6 zeigt, kam es ab etwa 120 Minuten nach Schnitt zu einem Abfall der Herzfrequenz, die zum Zeitpunkt 180 Minuten nach Schnitt wieder anstieg. Die Änderung über die Zeit zeigte innerhalb der einzelnen Gruppen nur für die Gruppe mit Tranexamsäure signifikante Ergebnisse (ohne TXA  $p = 0.057$ , mit TXA  $p = 0.008$ ). Eine Wechselwirkung zwischen den Gruppen ( $p = 0.367$ ) über die Zeit bestand nicht (Abbildung 6).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.639$   
Zeit  $p=0.002$   
Gruppe x Zeit  $p=0.367$

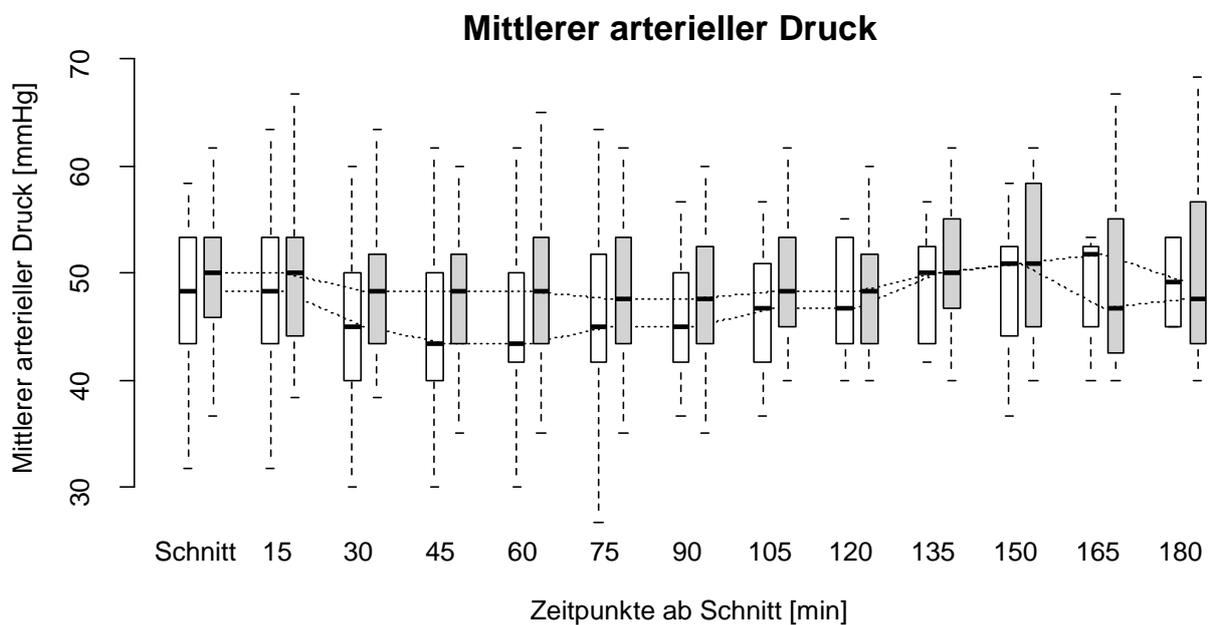


Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Tranexamsäure  $p=0.057$   
Tranexamsäure  $p=0.008$

Abbildung 6 - Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz für Tranexamsäure

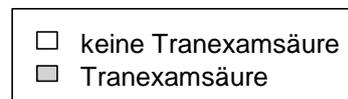
### 3.2.4.2 Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks für Tranexamsäure

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den mittleren arteriellen Druck keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.130$ ). Auch die Änderung des MAD über die Zeit ( $p = 0.391$ ) sowie die Wechselwirkung zwischen den Gruppen ( $p = 0.743$ ) über die Zeit änderte sich nicht. Die Änderung über die Zeit zeigte auch innerhalb der einzelnen Gruppen keine signifikanten Ergebnisse (ohne TXA  $p = 0.490$ , mit TXA  $p = 0.569$ ) (Abbildung 7).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.130$   
Zeit  $p=0.391$   
Gruppe x Zeit  $p=0.743$

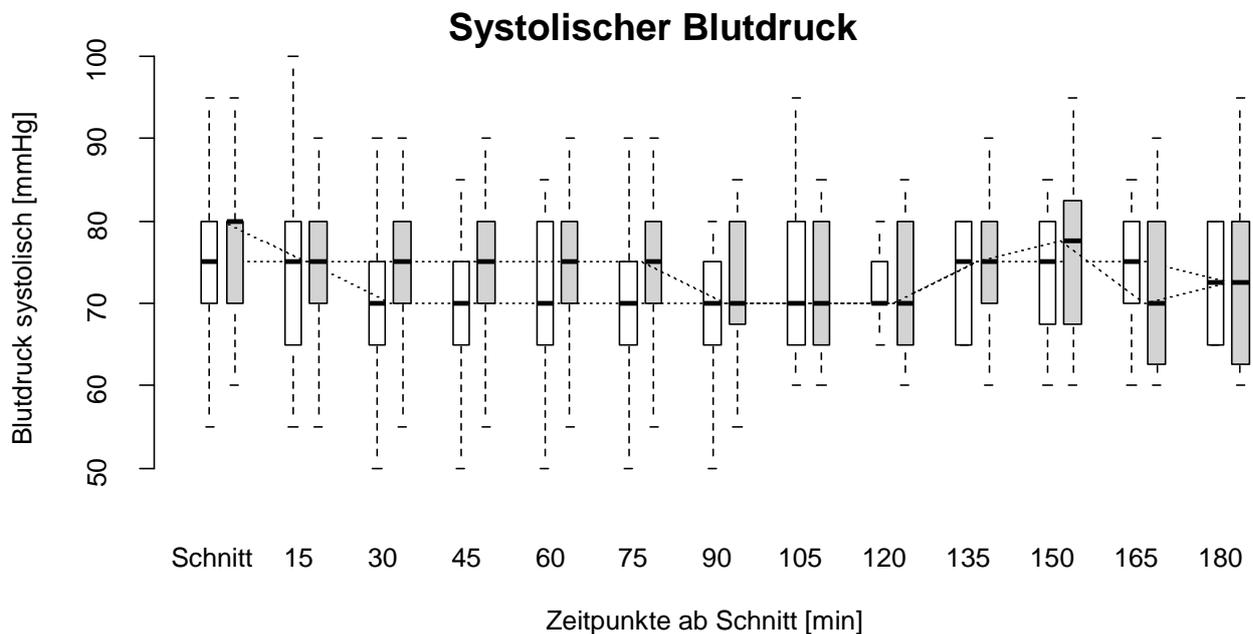


Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Tranexamsäure  $p=0.490$   
Tranexamsäure  $p=0.569$

Abbildung 7 - Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks für Tranexamsäure

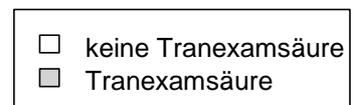
### 3.2.4.3 Intraoperativer Verlauf des systolischen Blutdrucks für Tranexamsäure

Die nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den systolischen Blutdruck keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p = 0.173$ ). Auch die Änderung des systolischen Blutdrucks über die Zeit ( $p = 0.509$ ) sowie die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ( $p = 0.667$ ) war nicht signifikant. Die Änderung über die Zeit zeigte auch für jede Gruppe einzeln betrachtet keine signifikanten Ergebnisse (ohne TXA  $p = 0.621$ , mit TXA  $p = 0.259$ ) (Abbildung 8).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.173$   
Zeit  $p=0.509$   
Gruppe x Zeit  $p=0.667$



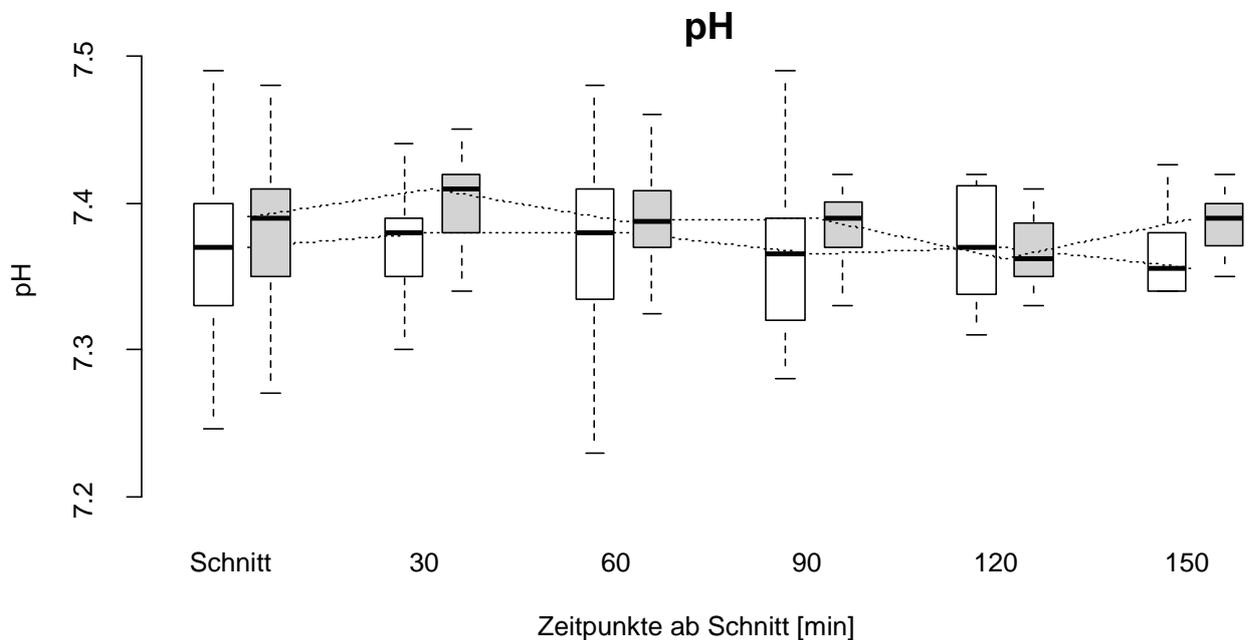
Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Tranexamsäure  $p=0.621$   
Tranexamsäure  $p=0.259$

Abbildung 8 - Intraoperativer Verlauf des systolischen Blutdrucks für Tranexamsäure

### 3.2.5 Vergleich der intraoperativen Laborwerte für Tranexamsäure

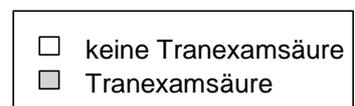
#### 3.2.5.1 Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes für Tranexamsäure

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlauf des pH-Wertes keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p = 0.056$ ). Auch über den Zeitverlauf ( $p = 0.256$ ) sowie im Testergebnis für die Wechselwirkung zwischen den Gruppen über die Zeit ( $p = 0.453$ ) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Änderung über die Zeit innerhalb der Gruppe ergab nur in der Gruppe mit Tranexamsäure einen signifikanten Wert (ohne TXA  $p = 0.772$ , mit TXA  $p = 0.044$ ) (Abbildung 9).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.056$   
Zeit  $p=0.256$   
Gruppe x Zeit  $p=0.453$

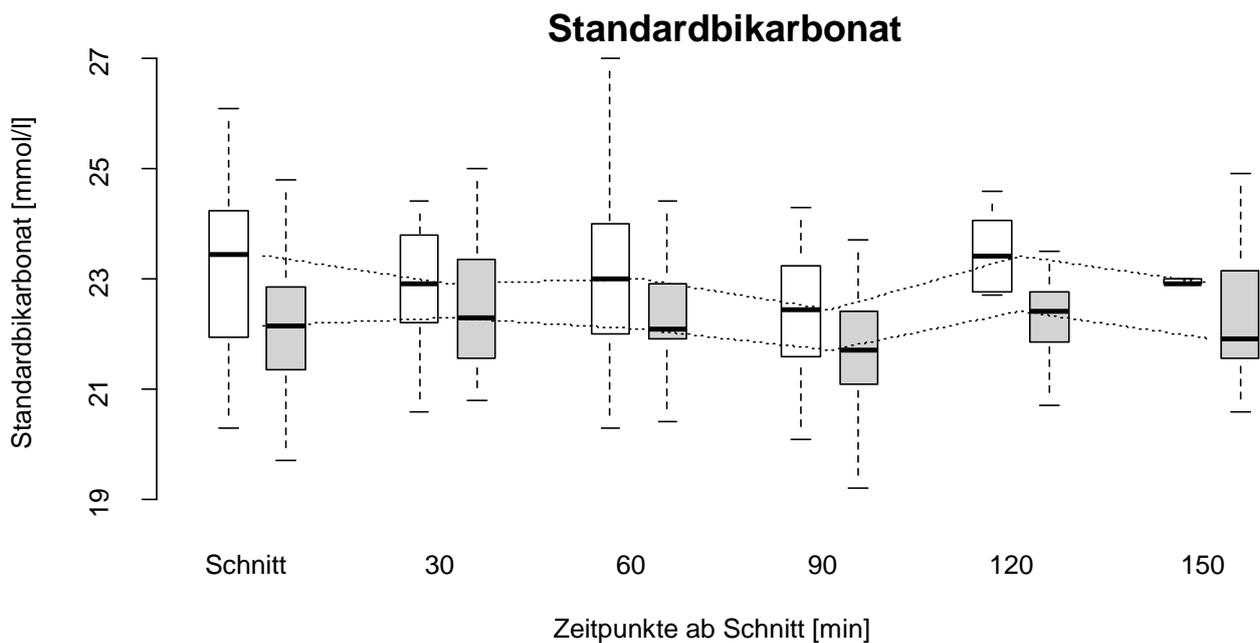


Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Tranexamsäure  $p=0.772$   
Tranexamsäure  $p=0.044$

Abbildung 9 - Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes für Tranexamsäure

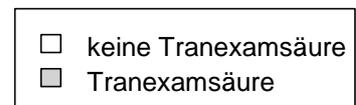
### 3.2.5.2 Intraoperativer Verlauf des Standardbikarbonats für Tranexamsäure

In der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten konnte in der TXA-Gruppe über die gesamte Zeit ein niedrigerer  $\text{HCO}_3^-$ -Wert festgestellt werden als in der Gruppe ohne TXA ( $p = 0.008$ ). Über die Zeit gesehen zeigte sich keine Änderung des  $\text{HCO}_3^-$ -wertes ( $p = 0.259$ ). Im Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit ( $p = 0.848$ ) zeigte sich ebenso wie in der Einzelbetrachtung beider Gruppen (ohne TXA  $p = 0.397$ , mit TXA  $p = 0.657$ ) kein signifikanter Wert (Abbildung 10).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.008$   
 Zeit  $p=0.259$   
 Gruppe x Zeit  $p=0.848$



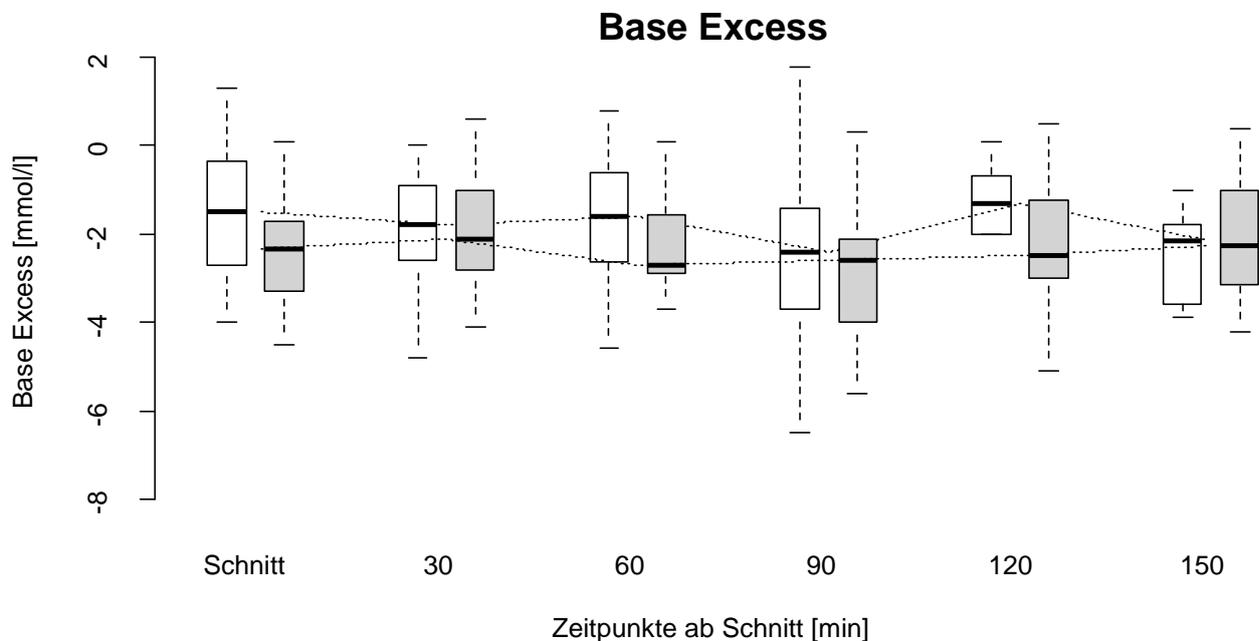
Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Tranexamsäure  $p=0.397$   
 Tranexamsäure  $p=0.657$

Abbildung 10 - Intraoperativer Verlauf des Standardbikarbonates für Tranexamsäure

### 3.2.5.3 Intraoperativer Verlauf des Base Excess für Tranexamsäure

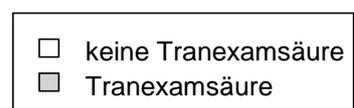
Die nichtparametrische Analyse zeigte für den Base-Excess keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.118$ ). Das Ergebnis für systematische

Änderungen über die Zeit zeigte ebenfalls keine Signifikanz ( $p = 0.348$ ). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ( $p = 0.509$ ) sowie die Änderung beider Gruppen über die Zeit (ohne TXA  $p = 0.318$ , mit TXA  $p = 0.614$ ) war nicht signifikant (Abbildung 11).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.118$
Zeit	$p=0.348$
Gruppe x Zeit	$p=0.509$



Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p=0.318$
Tranexamsäure	$p=0.614$

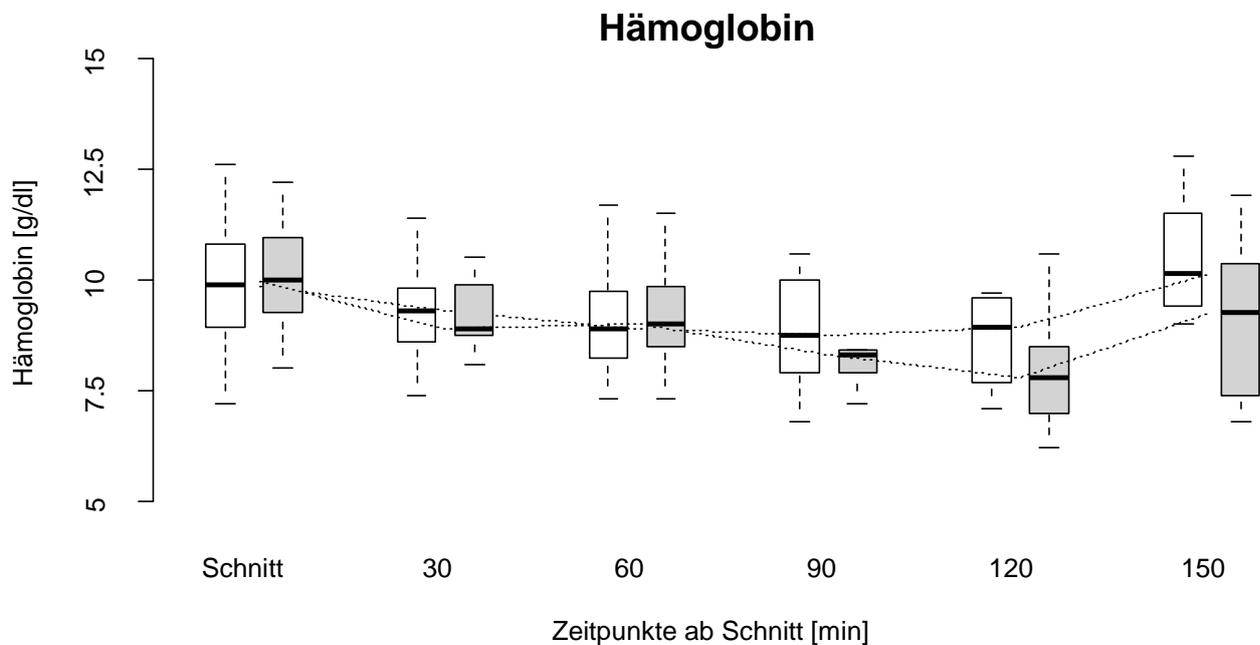
Abbildung 11 - Intraoperativer Verlauf des Base Excess für Tranexamsäure

### 3.2.5.4 Intraoperativer Verlauf des Hämoglobin-Wertes für Tranexamsäure

Die Auswertung des intraoperativen Verlaufs des Hämoglobin-Wertes mittels longitudinaler nichtparametrischer Analyse ergab keinen Unterschied ( $p = 0.053$ ). Über die Zeit lag eine Änderung vor ( $p < 0.001$ ). Der Abbildung 12 ist zu entnehmen, dass der Wert vom Zeitpunkt des Schnittes bis zum Zeitpunkt 120 Minuten nach Schnitt abfiel und danach wieder anstieg.

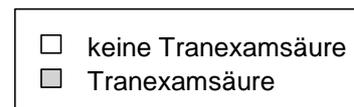
Wie das Ergebnis Gruppe x Zeit zeigte, war die Entwicklung zwischen den beiden Gruppen über die Zeit nicht unterschiedlich ( $p = 0.168$ ).

In der getrennten Analyse beider Gruppen lag jeweils ein signifikantes Ergebnis vor (ohne TXA  $p = 0.001$ , mit TXA  $p < 0.001$ ), so dass in beiden Gruppen eine relevante Änderung über die Zeit stattfand.



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.053$
Zeit	$p<0.001$
Gruppe x Zeit	$p=0.168$



Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p=0.001$
Tranexamsäure	$p<0.001$

Abbildung 12 - Intraoperativer Verlauf des Hämoglobin-Wertes für Tranexamsäure

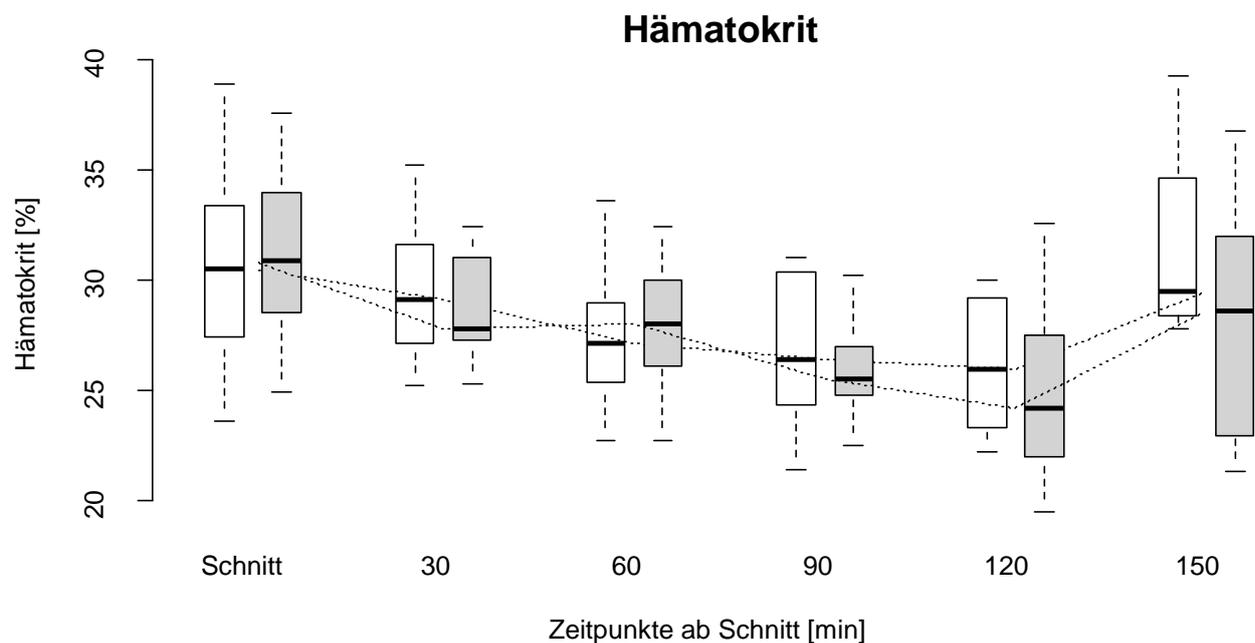
### 3.2.5.5 Intraoperativer Verlauf des Hämatokrit-Wertes für Tranexamsäure

Die Auswertung des intraoperativen Verlaufs des Hämatokrit-Wertes mittels longitudinaler nichtparametrischer Analyse ergab zwischen den Gruppen keinen unterschiedlichen Hämatokrit-Wert ( $p = 0.333$ ). Über die Zeit lag eine signifikante Änderung vor ( $p < 0.001$ ). Zwischen Schnitt und dem Zeitpunkt 120 Minuten nach

Schnitt kam es zu einem Abfall des Hämatokrits, der anschließend wieder anstieg (Abbildung 13).

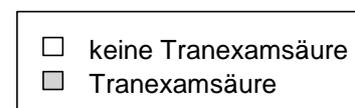
Wie das Ergebnis Gruppe x Zeit zeigte, war die Entwicklung zwischen den beiden Gruppen über die Zeit nicht unterschiedlich ( $p = 0.507$ ).

In der getrennten Analyse beider Gruppen lag jeweils ein signifikantes Ergebnis vor (ohne TXA  $p = 0.018$ , mit TXA  $p = 0.001$ ), so dass in beiden Gruppen eine relevante Änderung über die Zeit stattfand.



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.333$
Zeit	$p<0.001$
Gruppe x Zeit	$p=0.507$



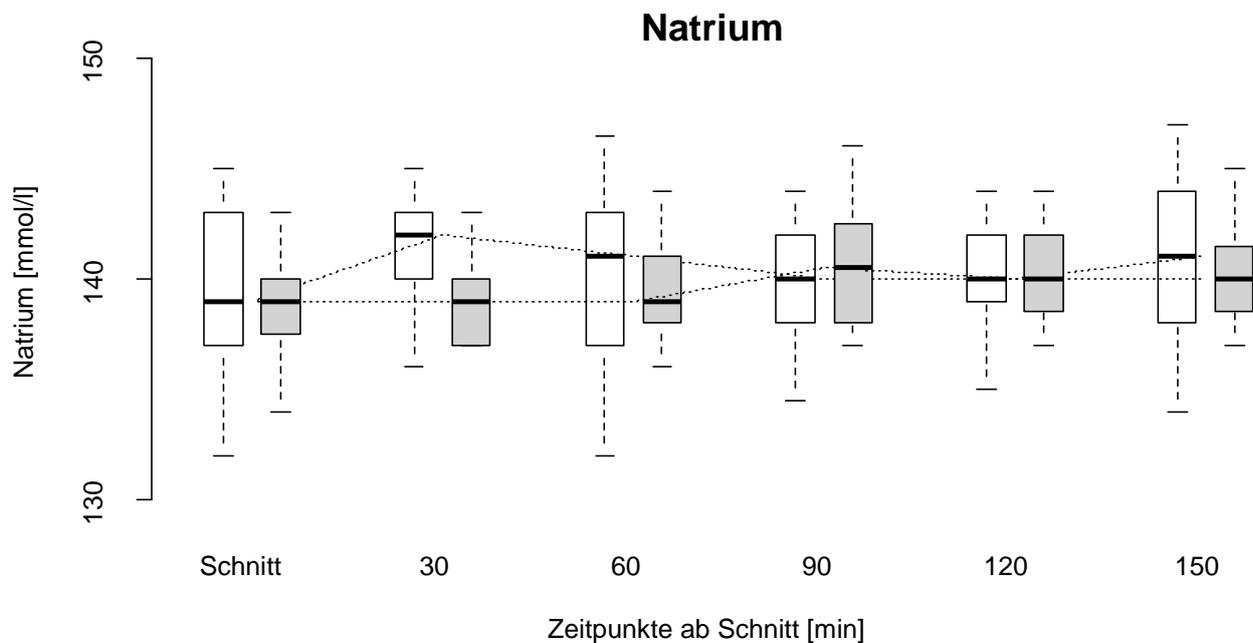
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p=0.018$
Tranexamsäure	$p=0.001$

Abbildung 13 - Intraoperativer Verlauf des Hämatokrit-Wertes für Tranexamsäure

### 3.2.5.6 Intraoperativer Verlauf des Natrium-Wertes für Tranexamsäure

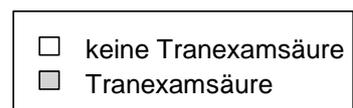
Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlaufs des Natrium-Wertes keinen Unterschied zwischen den beiden

Behandlungsgruppen ( $p = 0.212$ ). Auch die Änderung des Natrium-Wertes über die Zeit ( $p = 0.410$ ) sowie die Wechselwirkung zwischen den Gruppen ( $p = 0.334$ ) über die Zeit änderte sich nicht. Die Änderung über die Zeit zeigte auch für jede Gruppe einzeln betrachtet keine signifikanten Ergebnisse (ohne TXA  $p = 0.484$ , mit TXA  $p = 0.169$ ) (Abbildung 14).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.212$
Zeit	$p=0.410$
Gruppe x Zeit	$p=0.334$



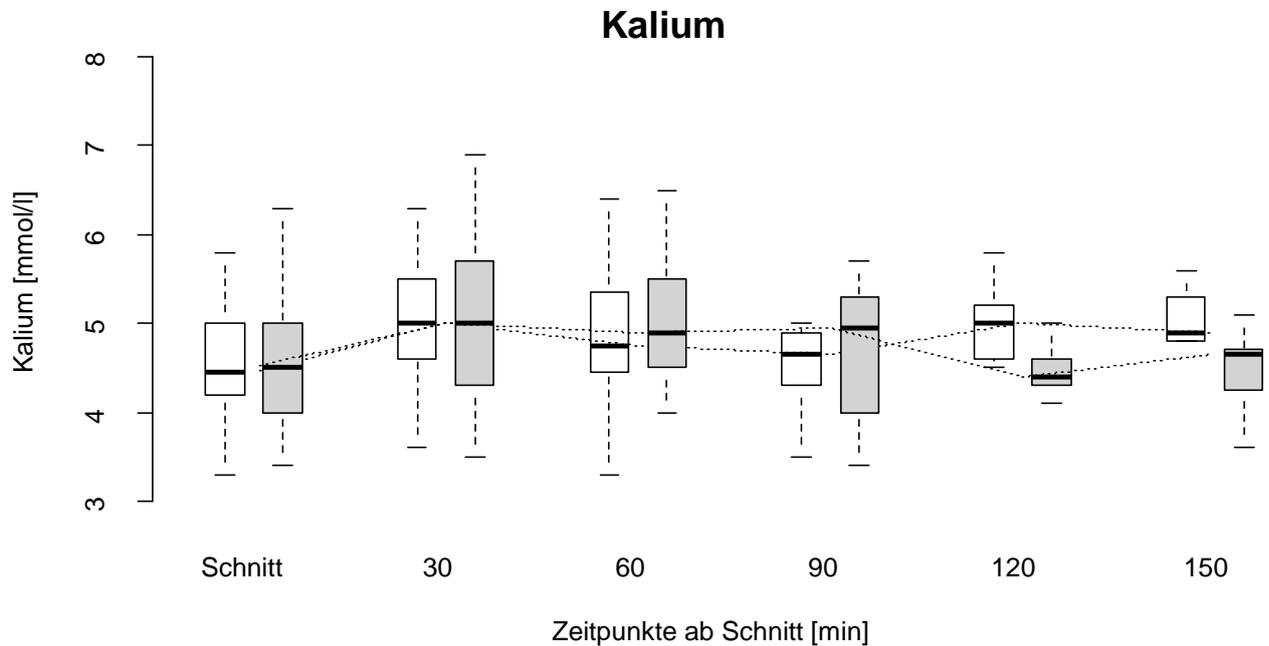
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p=0.484$
Tranexamsäure	$p=0.169$

Abbildung 14 - Intraoperativer Verlauf des Natrium-Wertes für Tranexamsäure

### 3.2.5.7 Intraoperativer Verlauf des Kalium-Wertes für Tranexamsäure

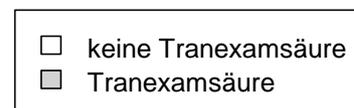
In der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten konnte für den intraoperativen Verlauf des Kalium-Wertes zwischen den Gruppen über die gesamte Zeit keine Signifikanz gezeigt werden ( $p = 0.265$ ). Über die Zeit ( $p = 0.158$ ) gesehen zeigte sich ebenso wie im Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit

( $p = 0.213$ ) keine Änderung. In der Einzelbetrachtung beider Gruppen lag nur für die Gruppe mit Tranexamsäure ein signifikantes Ergebnis vor (ohne TXA  $p = 0.406$ , mit TXA  $p = 0.038$ ) (Abbildung 15).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.265$
Zeit	$p=0.158$
Gruppe x Zeit	$p=0.213$

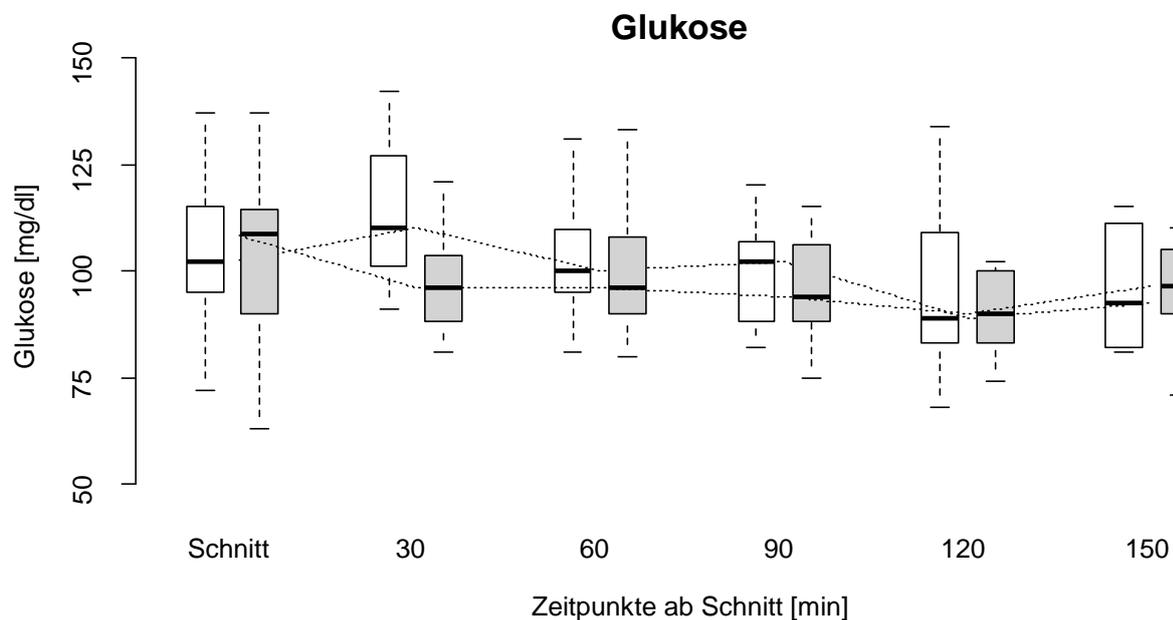


Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Tranexamsäure	$p=0.406$
Tranexamsäure	$p=0.038$

Abbildung 15 - Intraoperativer Verlauf des Kalium-Wertes für Tranexamsäure

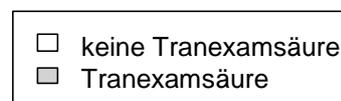
### 3.2.5.8 Intraoperativer Verlauf des Glukose-Wertes für Tranexamsäure

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlaufs des Glukose-Wertes keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ( $p = 0.219$ ). Es lag keine Änderung des Glukose-Wertes über die Zeit ( $p = 0.053$ ) vor. Die Einzelanalyse beider Gruppen zeigt ebenfalls keine signifikanten Werte (ohne TXA  $p = 0.124$ , mit TXA  $p = 0.072$ ). Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen ( $p = 0.187$ ) über die Zeit war nicht signifikant (Abbildung 16).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.219$   
 Zeit  $p=0.053$   
 Gruppe x Zeit  $p=0.187$

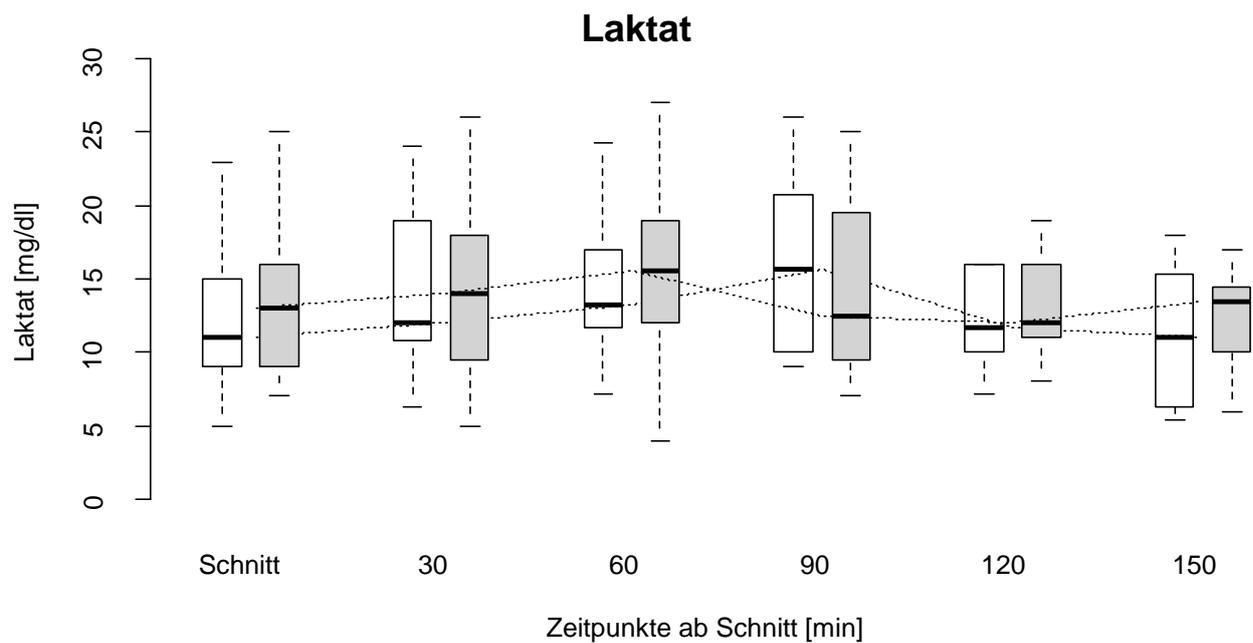


Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Tranexamsäure  $p=0.124$   
 Tranexamsäure  $p=0.072$

Abbildung 16 - Intraoperativer Verlauf des Glukose-Wertes für Tranexamsäure

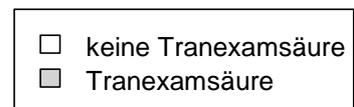
### 3.2.5.9 Intraoperativer Verlauf des Laktat-Wertes für Tranexamsäure

In der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p = 0.630$ ). Über die Zeit gesehen zeigte sich keine Änderung des Laktat-Wertes ( $p = 0.217$ ). Im Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit ( $p = 0.839$ ) zeigte sich ebenso wie in der Einzelbetrachtung beider Gruppen (ohne TXA  $p = 0.359$ , mit TXA  $p = 0.648$ ) keine Signifikanz (Abbildung 17).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.630$   
 Zeit  $p=0.217$   
 Gruppe x Zeit  $p=0.839$



Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Tranexamsäure  $p=0.359$   
 Tranexamsäure  $p=0.648$

Abbildung 17 - Intraoperativer Verlauf des Laktat-Wertes für Tranexamsäure

### 3.3 Ergebnisse für kolloidale Infusionslösungen

#### 3.3.1 Einschlussbaum für kolloidale Infusionslösungen

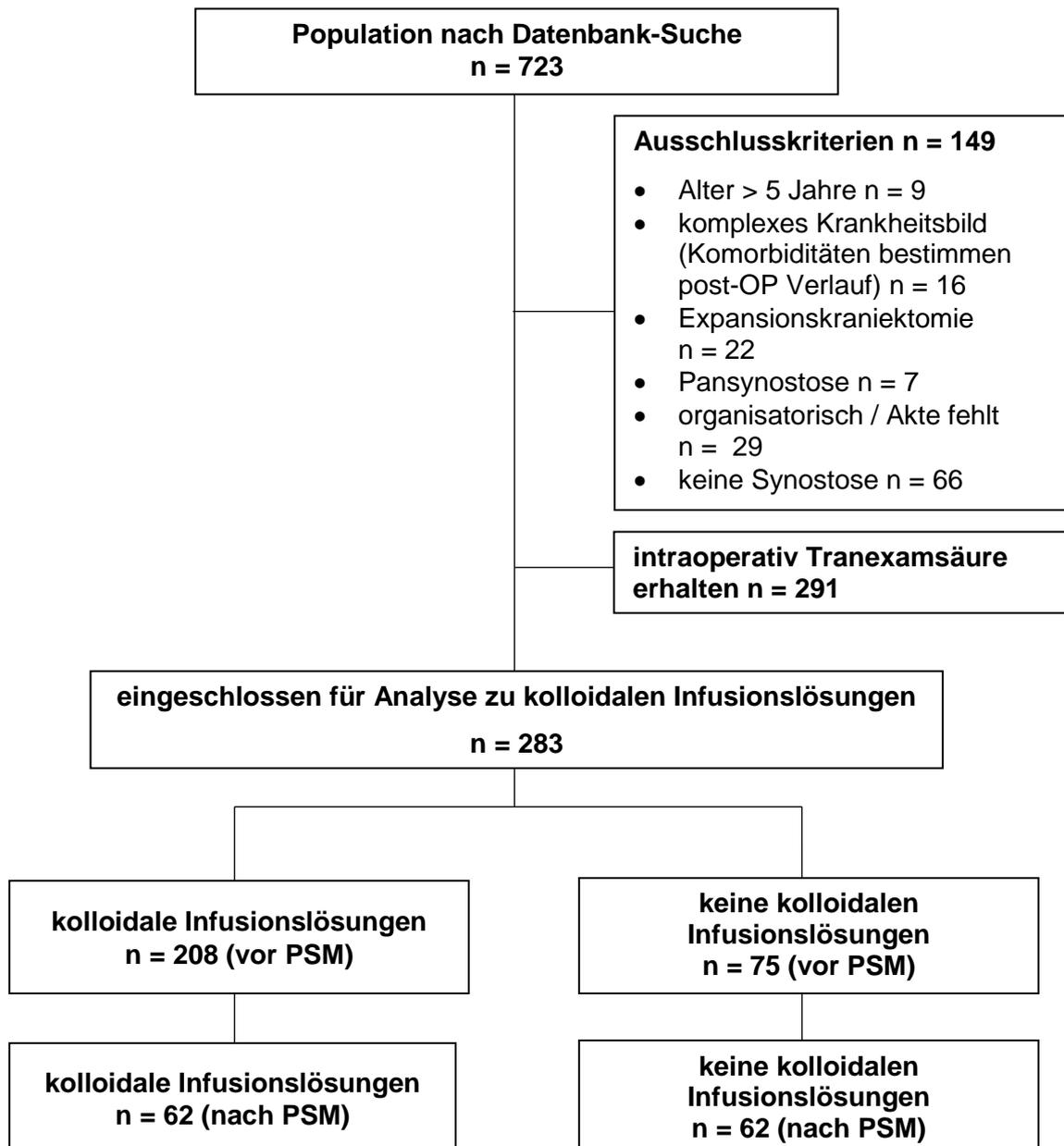


Abbildung 18 - Einschlussbaum für kolloidale Infusionslösungen

Nach initialer Datenbank-Suche wurden 723 Datensätze gefunden. Die Ausschlusskriterien trafen auf 149 Kinder zu. Weitere 291 Kinder wurden ausgeschlossen, da sie intraoperativ Tranexamsäure erhalten haben. Von den 283 eingeschlossenen Patienten erhielten 208 intraoperativ kolloidale Infusionslösungen

und 75 keine kolloidalen Infusionslösungen. Nach Propensity Score Matching verblieben in beiden Gruppen jeweils 62 Patienten (Abbildung 18).

### 3.3.2 Propensity Score Matching für kolloidale Infusionslösungen

Tabelle 7 zeigt die allgemeinen Patientencharakteristika des Propensity Score Matchings für kolloidale Infusionslösungen. Unter den Parametern, welche für das Matching ausgewählt wurden, ergab sich vor dem Propensity Score Matching ein Unterschied für das Alter ( $p = 0.002$ ), die Schnitt-Naht-Zeit ( $p < 0.001$ ) und die OP-Methode ( $p < 0.001$ ). In allen Parametern der allgemeinen Patientencharakteristika ergaben sich nach PSM keine signifikanten Unterschiede.

Die intraoperativen Parameter des Propensity Score Matchings für kolloidale Infusionslösungen sind in Tabelle 8 dargestellt. Hier zeigte sich, dass sowohl die Menge des intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrates als auch die Anzahl der Kinder, die intraoperativ Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen signifikant höher war. Während die mediane Menge für das Erythrozytenkonzentrat in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen bei 0.0 (0.0 - 11.6) ml/kg KG lag, wurden in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen im Median 6.3 (0.0 - 16.8) ml/kg KG transfundiert ( $p = 0.024$ ). Die Anzahl der Kinder, die Erythrozytenkonzentrat erhalten haben, betrug in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen 22 (35.5 %), während in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen 36 Kinder (58.1 %) transfundiert wurden ( $p = 0.019$ ).

Der Blutverlust lag in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen bei 92.0 (70.0 - 129.0) ml. In der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen wurden im Median nur 72.3 (49.9 - 112.1) ml Blut verloren ( $p = 0.007$ ).

Bei der Menge der kristalloiden Infusionslösungen ( $p = 0.13$ ) und der Anzahl der Kinder, die Noradrenalin erhalten haben ( $p = 1.0$ ), zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Im Propensity Score Matching der postoperativen Parameter für kolloidale Infusionslösungen (Tabelle 9) war ebenfalls die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates mit 9.4 (0.0 - 15.2) ml/kg KG höher als in der Gruppe ohne

kolloidale Infusionslösungen, in der im Median 0.0 (0.0 - 12.9) ml/kg KG transfundiert wurden ( $p = 0.027$ ).

Über den gesamten Krankenhausaufenthalt lag die Menge der EK-Transfusion mit 18.3 (11.8 - 27.5) ml/kg KG in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen höher ( $p = 0.001$ ), als in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen, wo im Median 11.6 (0.0 - 17.7) ml/kg KG transfundiert wurden. Auch die Transfusionsrate war in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen mit 83.9 % höher als in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen (62.9 %,  $p = 0.014$ ).

Die Redon-Menge in den ersten 24 Stunden nach der Operation betrug in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen 94.0 (74.0 - 137.0) ml. In der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen betrug diese 174.0 (132.5 - 231.0) ml und war damit höher ( $p < 0.001$ ).

Für die Menge der kristalloiden Infusionslösungen postoperativ ( $p = 0.39$ ) und insgesamt ( $p = 0.86$ ), die Anzahl der Kinder, die postoperativ EK erhalten haben ( $p = 0.072$ ) sowie für den postoperativen Hämoglobin-Wert ( $p = 0.60$ ) ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Auswertung der aufgetretenen Komplikationen zeigt, dass es hier ebenfalls keinen Unterschied gab ( $p = 0.54$ ).

Tabelle 7 - Allgemeine Patientencharakteristika – PSM für kolloidale Infusionslösungen

Datendarstellung als Median (25 %- und 75 %-Quartile) oder n (%). Die p-Werte sind berechnet nach dem genauen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dem genauen Mantel-Haenszel-Test (geordnet) oder dem exakten Chi-Quadrat-Test.

Kursiv gedruckte Parameter wurden als Kriterien für das Matching berücksichtigt.

	Vor PSM			Nach PSM		
	keine kolloidalen Infusionslösungen (n = 75)	kolloidale Infusionslösungen (n = 208)	p	keine kolloidalen Infusionslösungen (n = 62)	kolloidale Infusionslösungen (n = 62)	p
<i>Alter [Jahre]</i>	0.5 (0.4 - 0.6)	0.6 (0.5 - 0.8)	0.002	0.5 (0.4 - 0.7)	0.5 (0.4 - 0.7)	0.49
<i>Gewicht [Gramm]</i>	8000 (7027 - 8700)	8000 (7200 - 9100)	0.46	8000 (7112 - 9000)	8000 (7277 - 8800)	0.94
<i>Schnitt-Naht-Zeit [Minuten]</i>	80.0 (65.0 – 142.5)	150.0 (85.0 - 200.0)	< 0.001	95.0 (70.0 - 160.0)	90.0 (70.0 – 146.25)	0.90
51 <i>Krankenhausverweildauer [Tage]</i>	6.0 (5.0 - 6.0)	6.0 (6.0 - 7.0)	0.001	6.0 (5.0 - 7.0)	6.0 (5.0 - 7.0)	0.77
<i>Intensivverweildauer [Tage]</i>	48.0 (44.8 - 50.0)	48.0 (45.5 - 51.0)	0.32	48.0 (45.0 - 50.0)	48.9 (45.6 - 51.0)	0.34
<i>präoperativer Hämoglobin-Wert [g/dl]</i>	11.8 (10.8 - 12.7)	11.7 (11.2 - 12.5)	0.79	11.9 (10.9 - 12.7)	11.8 (11.2 - 12.4)	0.60
<i>Geschlecht (%)</i>			0.67			0.56
<i>männlich</i>	48 (64.0)	140 (67.3)		41 (66.1)	45 (72.6)	
<i>weiblich</i>	27 (36.0)	68 (32.7)		21 (33.9)	17 (27.4)	
<i>OP-Methode (%)</i>			<0.001			0.85
<i>Kraniektomie</i>	46 (61.3)	93 (44.7)		39 (62.9)	42 (67.7)	
<i>FOR</i>	22 (29.3)	111 (53.4)		22 (35.5)	19 (30.6)	

<i>endoskopisch</i>	7 (9.3)	4 (1.9)		1 (1.6)	1 (1.6)	
Syndrom (%)	6 (8.0)	35 (16.8)	0.084	4 (6.5)	6 (9.7)	0.74
ASA (%)			0.086			0.27
1	46 (61.3)	102 (49.0)		37 (59.7)	30 (48.4)	
2	20 (26.7)	78 (37.5)		16 (25.8)	24 (38.7)	
3	1 (1.3)	10 (4.8)		1 (1.6)	1 (1.6)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
5	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
6	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
fehlend	8 (10.7)	18 (8.7)		8 (12.9)	7 (11.3)	

Tabelle 8 - Intraoperative Parameter – PSM für kolloidale Infusionslösungen

Datendarstellung als Median (25 %- und 75 %-Quartile) oder n(%). Die p-Werte sind berechnet nach dem genauen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dem genauen Mantel-Haenszel-Test (geordnet) oder dem exakten Chi-Quadrat-Test.

	Vor PSM			Nach PSM		
	keine kolloidalen Infusionslösungen (n = 75)	kolloidale Infusionslösungen (n = 208)	p	keine kolloidalen Infusionslösungen (n = 62)	kolloidale Infusionslösungen (n = 62)	p
kristalloide Infusionslösungen intraoperativ [ml/kg KG]	41.2 (27.7 - 59.8)	44.2 (28.9 - 65.3)	0.54	43.0 (27.6 - 66.2)	38.8 (22.7 - 53.8)	0.13
Erythrozytenkonzentrat intraoperativ [ml/kg KG]	0.0 (0.0 - 9.9)	11.3 (0.0 - 20.9)	< 0.001	0.0 (0.0 - 11.6)	6.3 (0.0 - 16.8)	0.024
Erythrozytenkonzentrat intraoperativ (%)	24 (32.0)	142 (68.3)	< 0.001	22 (35.5)	36 (58.1)	0.019
Noradrenalin intraoperativ (%)	0 (0.0)	7 (3.4)	0.20	0 (0.0)	0 (0.0)	1.0
Blutverlust [ml]	66.7 (48.9 - 97.1)	100.4 (77.2 - 146.3)	< 0.001	72.3 (49.9 - 112.1)	92.0 (70.0 - 129.0)	0.007
fehlend (%)	9 (12.0)	14 (6.7)		6 (9.7)	4 (6.5)	

Tabelle 9 - Postoperative Parameter – PSM für kolloidale Infusionslösungen

Datendarstellung als Median (25 %- und 75 %-Quartile) oder n(%). Die p-Werte sind berechnet nach dem genauen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, dem genauen Mantel-Haenszel-Test (geordnet) oder dem exakten Chi-Quadrat-Test.

	Vor PSM		p	Nach PSM		p
	keine kolloidalen Infusionslösungen (n = 75)	kolloidale Infusionslösungen (n = 208)		keine kolloidalen Infusionslösungen (n = 62)	kolloidale Infusionslösungen (n = 62)	
kristalloide Infusionslösungen postoperativ [ml/kg KG]	212.8 (175.9 - 262.5)	235.8 (186.6 - 287.2)	0.094	221.4 (196.3 - 266.3)	228.7 (185.8 - 284.3)	0.39
Erythrozytenkonzentrat postoperativ [ml/kg KG]	0.0 (0.0 - 13.6)	7.7 (0.0 - 14.6)	0.055	0.0 (0.0 - 12.9)	9.4 (0.0 - 15.2)	0.027
Erythrozytenkonzentrat postoperativ (%)	32 (42.7)	121 (58.2)	0.022	25 (40.3)	36 (58.1)	0.072
Redon-Menge in den ersten 24 Stunden [ml]	99.0 (78.5 - 138.5)	170.0 (129.5 - 229.0)	< 0.001	94.0 (74.0 - 137.0)	174.0 (132.5 - 231.0)	< 0.001
fehlend (%)	9 (12.0)	9 (4.3)		3 (4.8)	4 (6.5)	
kristalloide Infusionslösungen insgesamt [ml/kg KG]	258.7 (229.0 - 305.0)	284.6 (235.2 - 334.2)	0.059	263.6 (236.3 - 316.3)	269.2 (234.0 - 321.4)	0.86
Erythrozytenkonzentrat insgesamt [ml/kg KG]	11.8 (0.0 - 17.5)	19.8 (13.7 - 28.7)	< 0.001	11.6 (0.0 - 17.7)	18.3 (11.8 - 27.5)	0.001

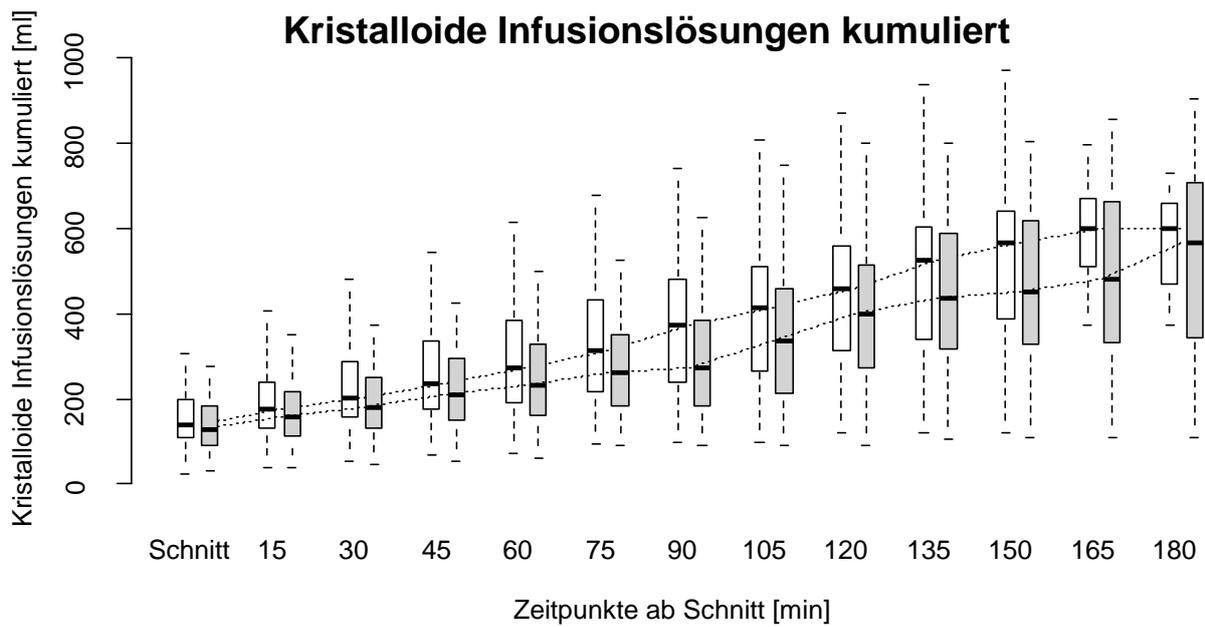
Erythrozytenkonzentrat insgesamt (%)	47 (62.7)	188 (90.4)	< 0.0001	39 (62.9)	52 (83.9)	0.014
postoperativer Hämoglobin-Wert [g/dl]	8.9 (8.2 - 9.9)	9.0 (7.9 - 10.1)	0.84	8.9 (8.3 - 10.0)	9.0 (7.9 - 9.9)	0.60
fehlend (%)	9 (12.0)	11 (5.3)		6 (9.7)	5 (8.1)	
Komplikationen (%)			0.79			0.54
keine	73 (97.3)	194 (93.3)		60 (96.8)	55 (88.7)	
neurologisch / neurochirurgisch	0 (0.0)	4 (1.9)		0 (0.0)	1 (1.6)	
Blutungskomplikation	0 (0.0)	3 (1.4)		0 (0.0)	2 (3.2)	
kardiopulmonal	1 (1.3)	4 (1.9)		1 (1.6)	1 (1.6)	
infektiös	1 (1.3)	1 (0.5)		1 (1.6)	1 (1.6)	
Transfusionsreaktion	0 (0.0)	1 (0.5)		0 (0.0)	1 (1.6)	
Verdacht auf Thrombose	0 (0.0)	1 (0.5)		0 (0.0)	1 (1.6)	

### 3.3.3 Vergleich der intraoperativen Volumina für kolloidale Infusionslösungen

#### **3.3.3.1 Intraoperativer Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen für kolloidale Infusionslösungen**

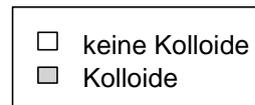
Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten ergab für den intraoperativen Verlauf der kolloidalen Infusionslösungen kumuliert keinen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0.155$ ). Auch für die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit zeigte sich keine Signifikanz ( $p = 0.721$ ).

Der Verlauf über die Zeit insgesamt ( $p < 0.001$ ) sowie innerhalb der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p < 0.001$ ) und in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p < 0.001$ ) ergab ein signifikantes Ergebnis (Abbildung 19).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.155$   
 Zeit  $p<0.001$   
 Gruppe x Zeit  $p=0.721$



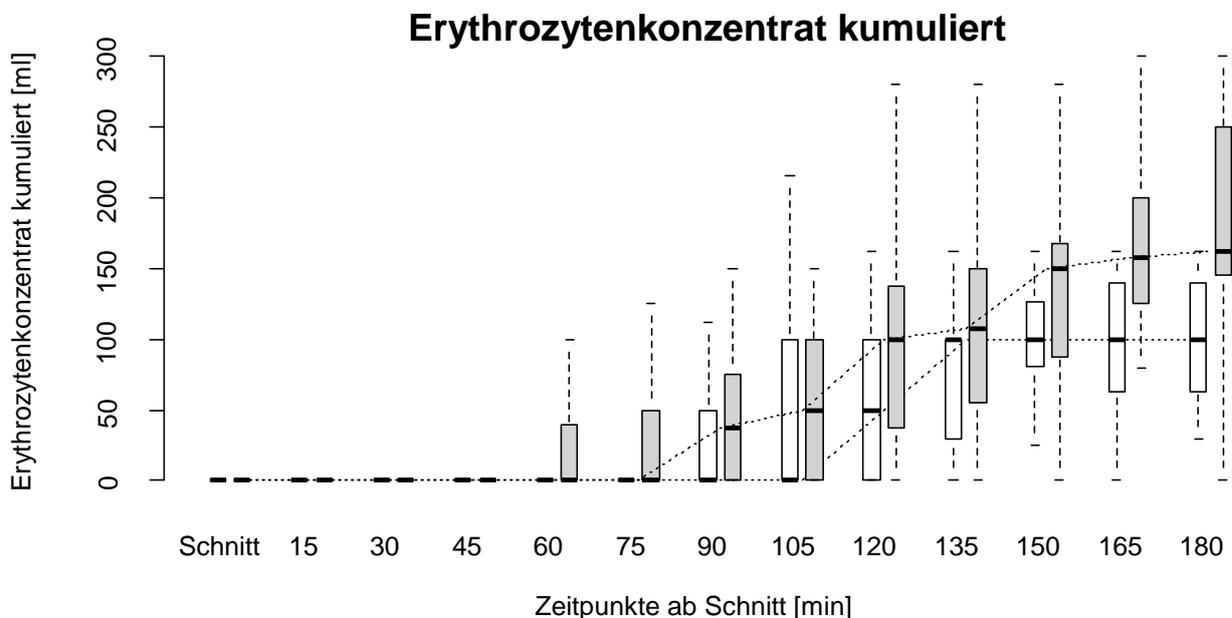
Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Kolloide  $p<0.001$   
 Kolloide  $p<0.001$

Abbildung 19 - Intraoperativer Verlauf der kristalloiden Infusionslösungen kumuliert für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.3.2 Intraoperativer Verlauf des Erythrozytenkonzentrates für kolloidale Infusionslösungen

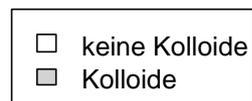
Für den intraoperativen Verlauf der kumulierten Daten des Erythrozytenkonzentrates zeigte die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen einen höheren Wert ( $p = 0.047$ ). Auch die Werte für den Verlauf über die Zeit insgesamt ( $p < 0.001$ ), sowie für die Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p < 0.001$ ) und ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p < 0.001$ ) zeigten Signifikanz.

Der Wert für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit war mit  $p = 0.167$  nicht signifikant (Abbildung 20).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.047$
Zeit	$p<0.001$
Gruppe x Zeit	$p=0.167$



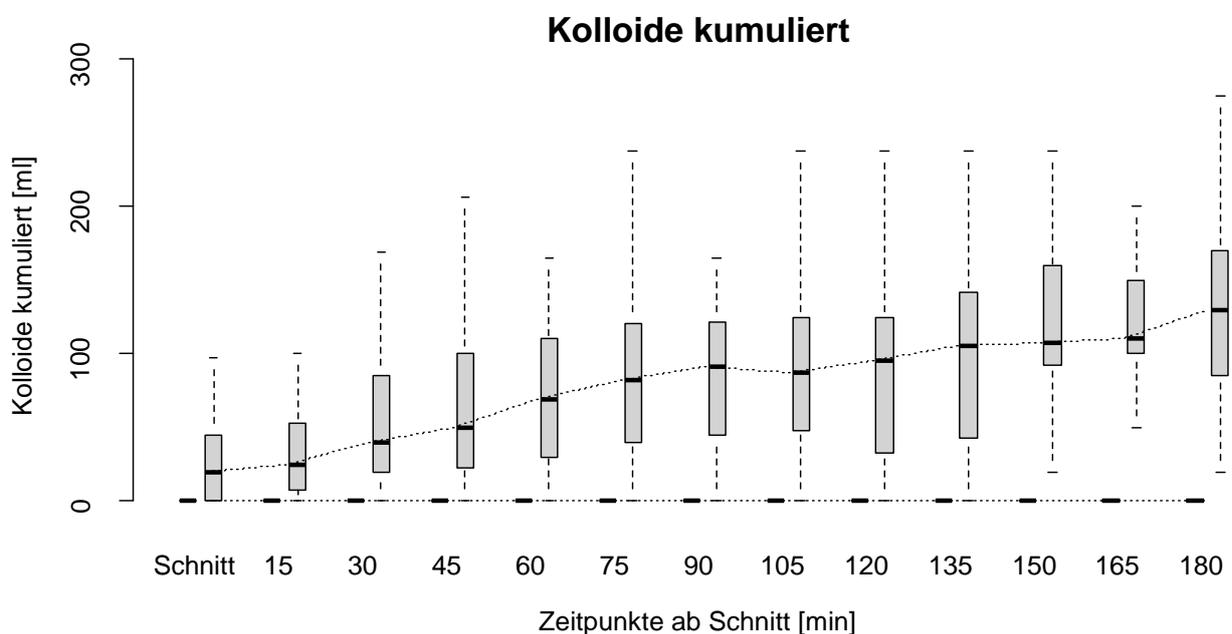
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p<0.001$
Kolloide	$p<0.001$

Abbildung 20 - Intraoperativer Verlauf des Erythrozytenkonzentrates kumuliert für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.3.3 Intraoperativer Verlauf der kolloidalen Infusionslösungen

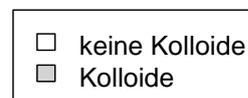
Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigt für den Verlauf der kolloidalen Infusionslösungen (Abbildung 21) einen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p < 0.001$ ). Der Verlauf über die Zeit war unterschiedlich ( $p < 0.001$ ), was durch die Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen verursacht war ( $p < 0.001$ ). Ein Wert für die Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen existiert nicht, da diese hier definitionsgemäß nicht verwendet wurden.

Auch das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit war unterschiedlich ( $p < 0.001$ ).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p < 0.001$   
 Zeit  $p < 0.001$   
 Gruppe x Zeit  $p < 0.001$



Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Kolloide  $p = \text{NA}$   
 Kolloide  $p < 0.001$

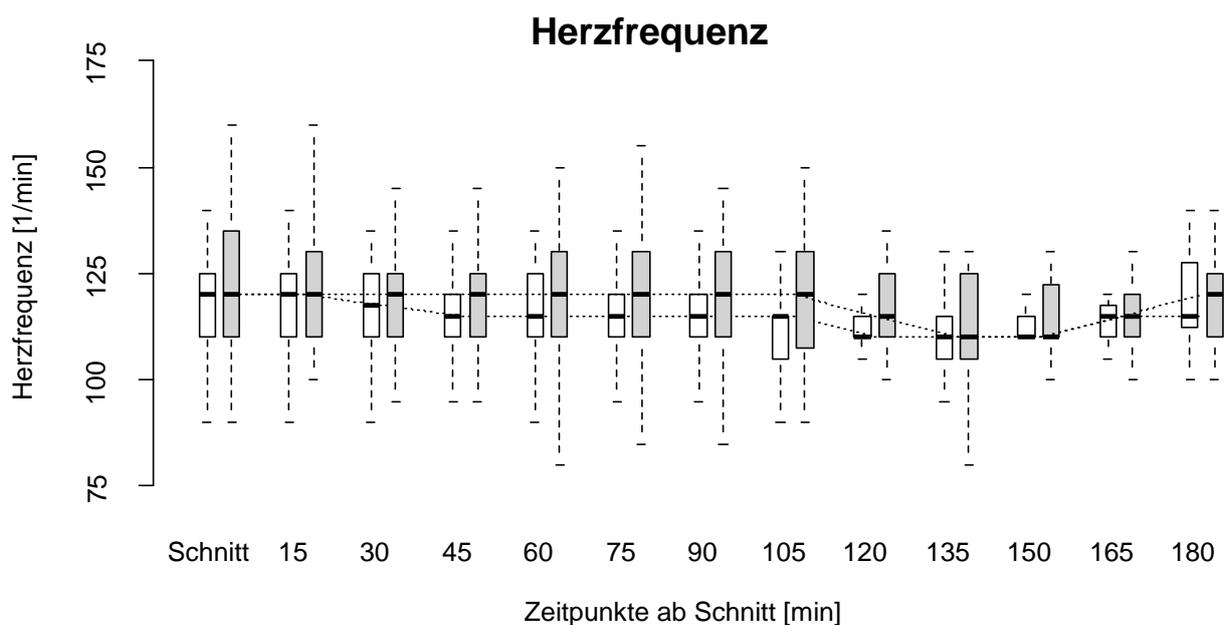
Abbildung 21 - Intraoperativer Verlauf der kolloidalen Infusionslösungen kumuliert für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.4 Vergleich der intraoperativen hämodynamischen Parameter für kolloidale Infusionslösungen

#### 3.3.4.1 Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz für kolloidale Infusionslösungen

Abbildung 22 zeigt die Ergebnisse für den intraoperativen Verlauf der Herzfrequenz. Hier zeigte sich in der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied ( $p = 0.105$ ). Auch das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit war nicht signifikant ( $p = 0.704$ ).

Über die Zeit gesehen zeigte sich sowohl insgesamt ( $p = 0.001$ ) als auch in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p = 0.031$ ) eine Änderung. Der Wert für den zeitlichen Verlauf innerhalb der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen zeigte kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.057$ ).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.105$   
Zeit  $p=0.001$   
Gruppe x Zeit  $p=0.704$



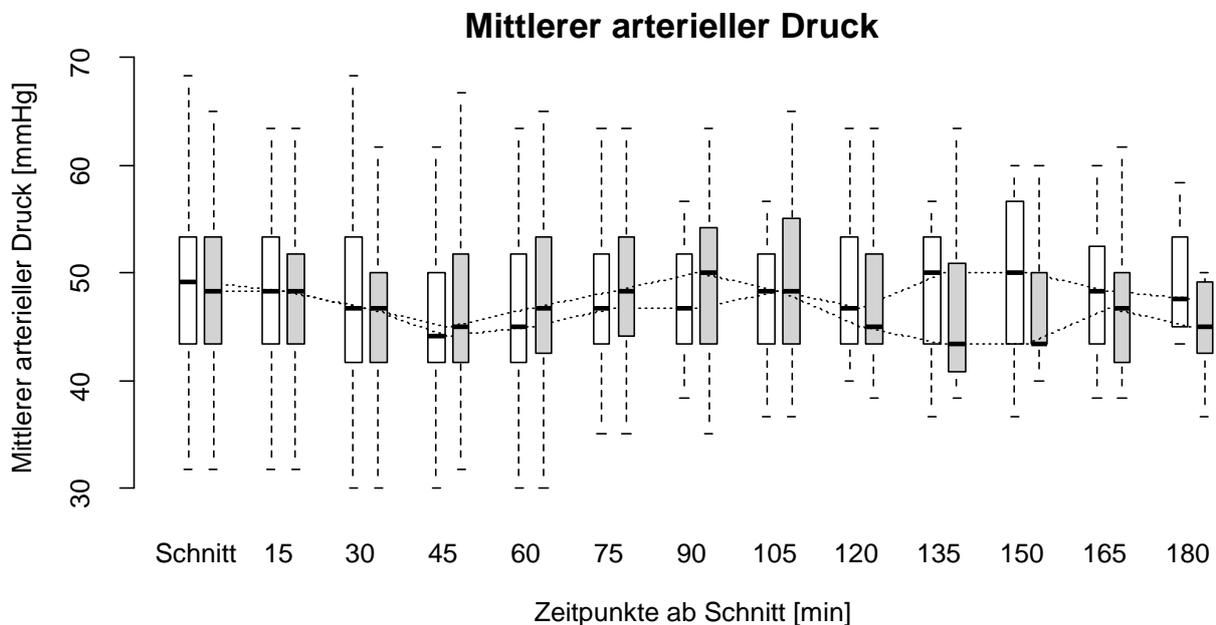
Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Kolloide  $p=0.031$   
Kolloide  $p=0.057$

Abbildung 22 - Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.4.2 Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks für kolloidale Infusionslösungen

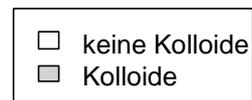
Die nichtparametrische Analyse des mittleren arteriellen Drucks (MAD) über den intraoperativen Verlauf ergab keinen Unterschied über die Zeit ( $p = 0.191$ ) sowie zwischen den Gruppen ( $p = 0.680$ ).

Das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit war mit  $p = 0.046$  signifikant. Ebenso ergab sich für den zeitlichen Verlauf innerhalb der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.047$ ). Innerhalb der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen zeigte sich kein signifikantes Ergebnis über die Zeit ( $p = 0.202$ ) (Abbildung 23).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.680$
Zeit	$p=0.191$
Gruppe x Zeit	$p=0.046$



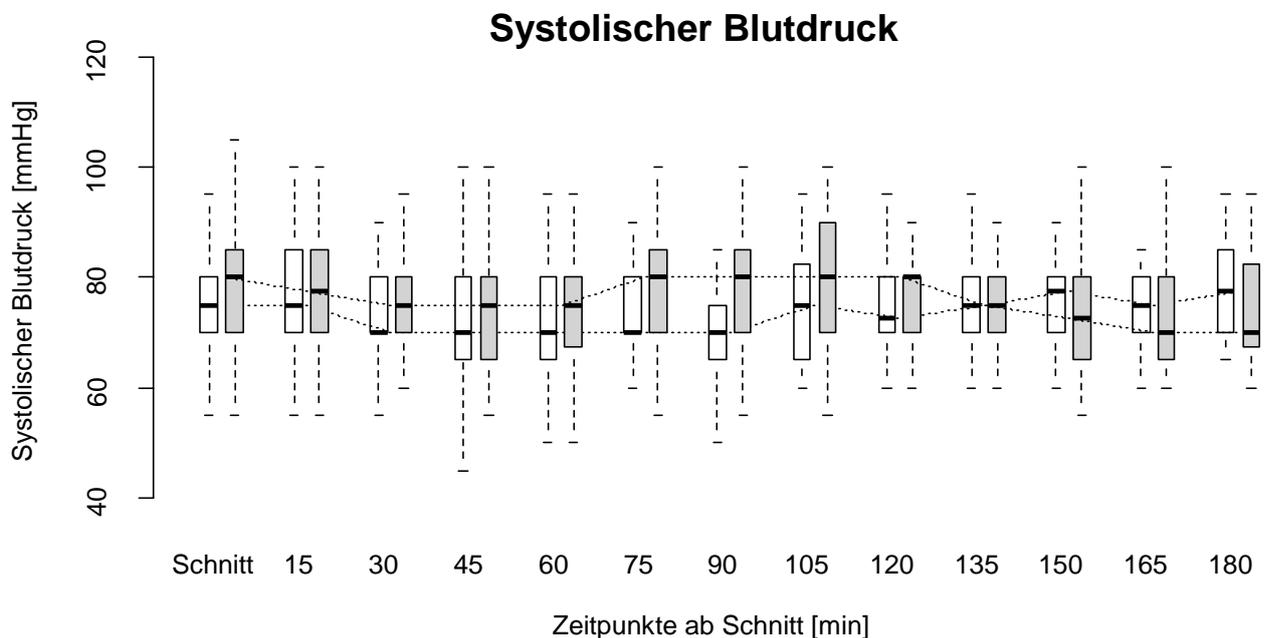
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p=0.202$
Kolloide	$p=0.047$

Abbildung 23 - Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.4.3 Intraoperativer Verlauf des systolischen Blutdrucks für kolloidale Infusionslösungen

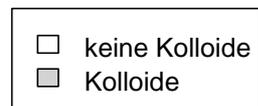
Im intraoperativen Verlauf des systolischen Blutdrucks (Abbildung 24) zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.359$ ). Auch im Verlauf über die Zeit zeigte die nichtparametrische Analyse sowohl insgesamt ( $p = 0.203$ ) als auch für die Gruppe ohne ( $p = 0.141$ ) und mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p = 0.255$ ) kein signifikantes Ergebnis.

Auch das Ergebnis im Test für Wechselwirkungen war mit  $p = 0.181$  nicht signifikant.



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.359$
Zeit	$p=0.203$
Gruppe x Zeit	$p=0.181$



Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p=0.141$
Kolloide	$p=0.255$

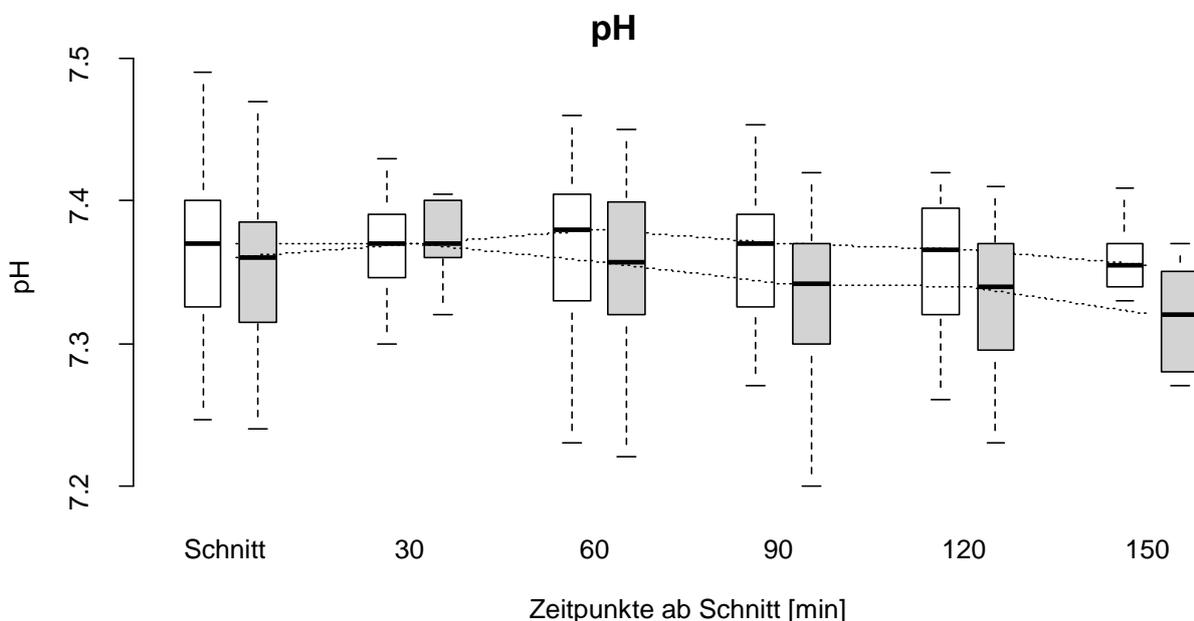
Abbildung 24 - Intraoperativer Verlauf des systolischen Blutdrucks für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5 Vergleich der intraoperativen Laborwerte für kolloidale Infusionslösungen

#### 3.3.5.1 Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

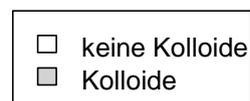
Für den intraoperativen Verlauf des pH-Wertes zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.069$ ). Auch das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit ergab kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0.345$ ).

Über die Zeit insgesamt lag ein Abfall des pH-Wertes vor ( $p = 0.011$ ), der vor allem durch die Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen verursacht wurde ( $p = 0.013$ ). Für die Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p = 0.689$ ) konnte keine Änderung des pH-Wertes über die Zeit festgestellt werden (Abbildung 25).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.069$   
Zeit  $p=0.011$   
Gruppe x Zeit  $p=0.345$



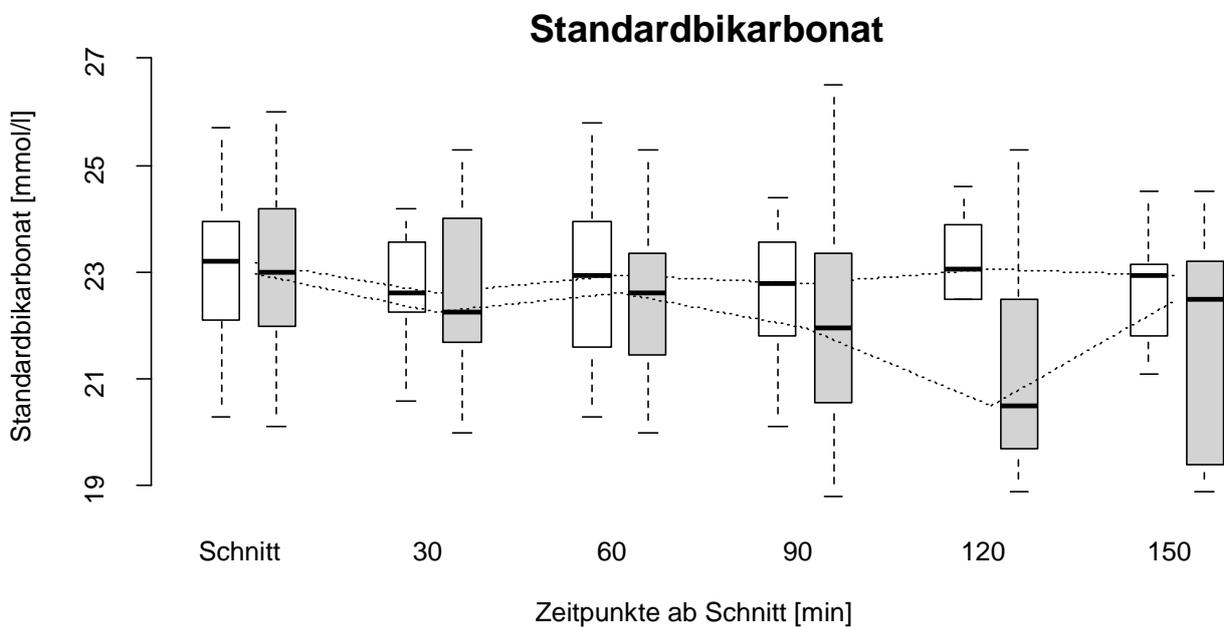
Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Kolloide  $p=0.689$   
Kolloide  $p=0.013$

Abbildung 25 - Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5.2 Intraoperativer Verlauf des Standardbikarbonats für kolloidale Infusionslösungen

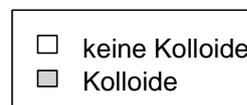
Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlauf des Standardbikarbonates zwischen den Gruppen keinen Unterschied ( $p = 0.150$ ) und auch das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit war nicht signifikant ( $p = 0.506$ ).

Über die Zeit insgesamt ( $p = 0.223$ ), sowie in der Gruppe ohne ( $p = 0.737$ ) und mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p = 0.230$ ) war die Änderung nicht signifikant (Abbildung 26).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.150$
Zeit	$p=0.223$
Gruppe x Zeit	$p=0.506$



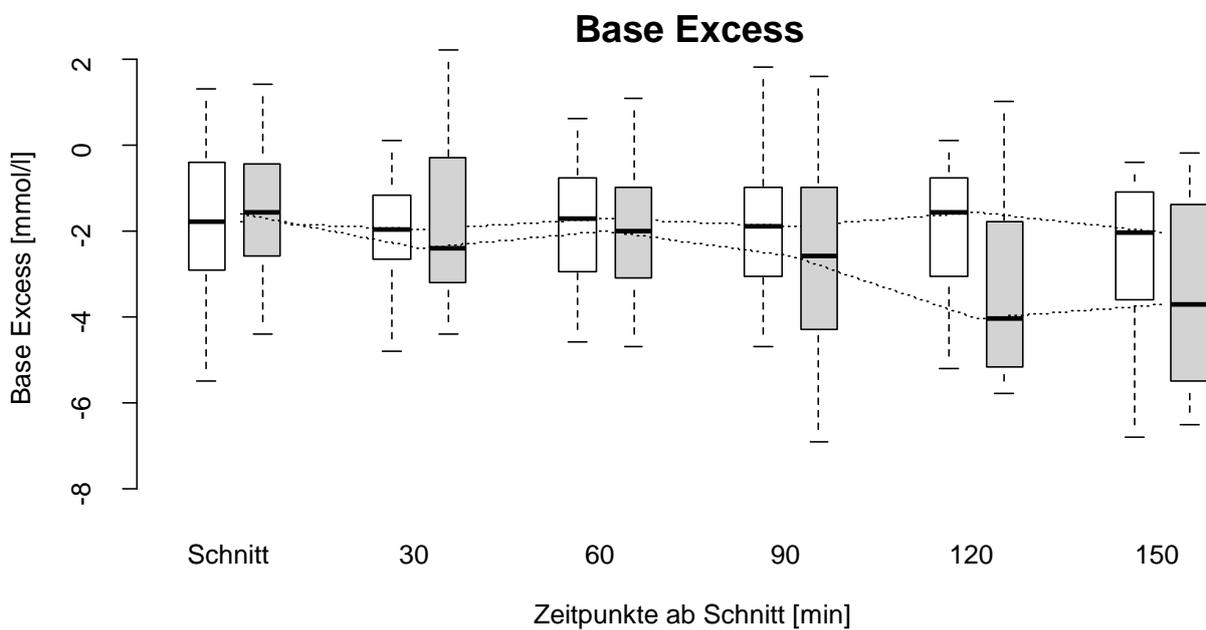
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p=0.737$
Kolloide	$p=0.230$

Abbildung 26 - Intraoperativer Verlauf des Standardbikarbonats für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5.3 Intraoperativer Verlauf des Base Excess für kolloidale Infusionslösungen

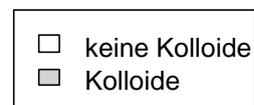
Der intraoperative Verlauf des Base Excess (BE) zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.212$ ). Das Ergebnis für Änderungen über die Zeit zeigte insgesamt ( $p = 0.120$ ) und für die beiden Gruppen einzeln (ohne kolloidale Infusionslösungen  $p = 0.638$ , mit kolloidalen Infusionslösungen  $p = 0.163$ ) keine signifikanten Ergebnisse.

Auch das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit erbrachte keinen signifikanten Wert ( $p = 0.475$ ) (Abbildung 27).



### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.212$   
Zeit  $p=0.120$   
Gruppe x Zeit  $p=0.475$



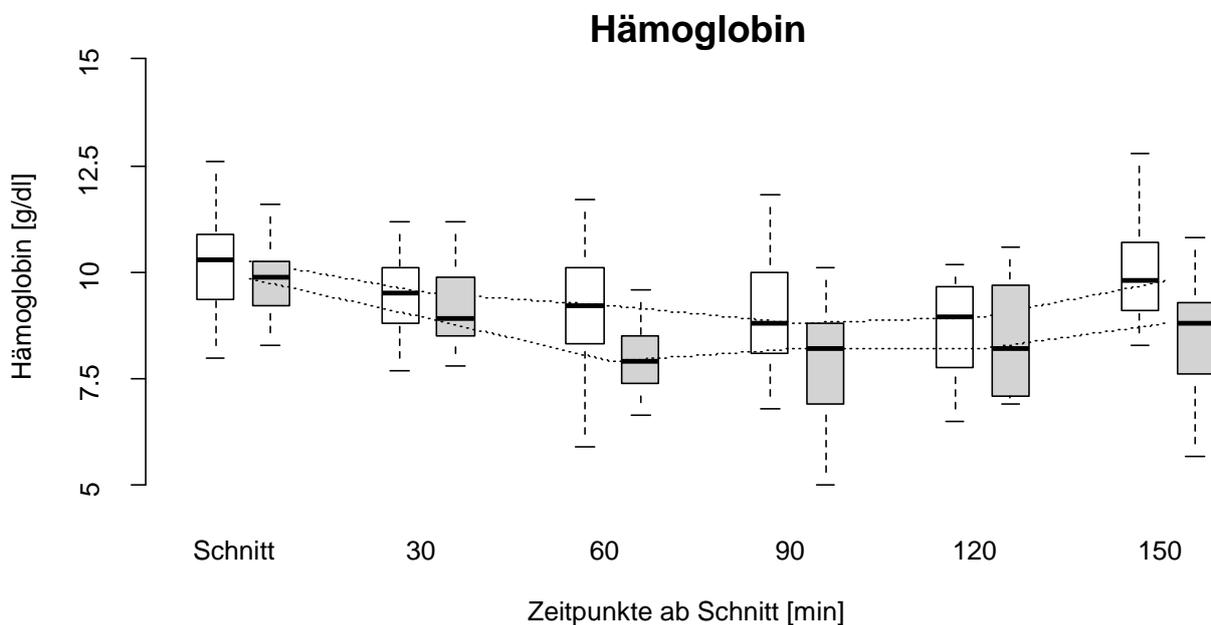
Zeit innerhalb einer Gruppe  
keine Kolloide  $p=0.638$   
Kolloide  $p=0.163$

Abbildung 27 - Intraoperativer Verlauf des Base Excess für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5.4 Intraoperativer Verlauf des Hämoglobin-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

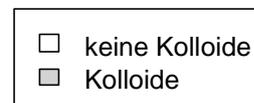
Der intraoperative Verlauf des Hämoglobin-Wertes (Abbildung 28) zeigte für die Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen einen niedrigeren Wert ( $p < 0.001$ ). Auch über die Zeit insgesamt gesehen ( $p < 0.001$ ), sowie innerhalb der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p < 0.001$ ) und innerhalb der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p = 0.001$ ) gab es einen Abfall des Hämoglobin-Wertes.

Das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit erbracht mit  $p = 0.161$  kein signifikantes Ergebnis.



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p < 0.001$   
 Zeit  $p < 0.001$   
 Gruppe x Zeit  $p = 0.161$

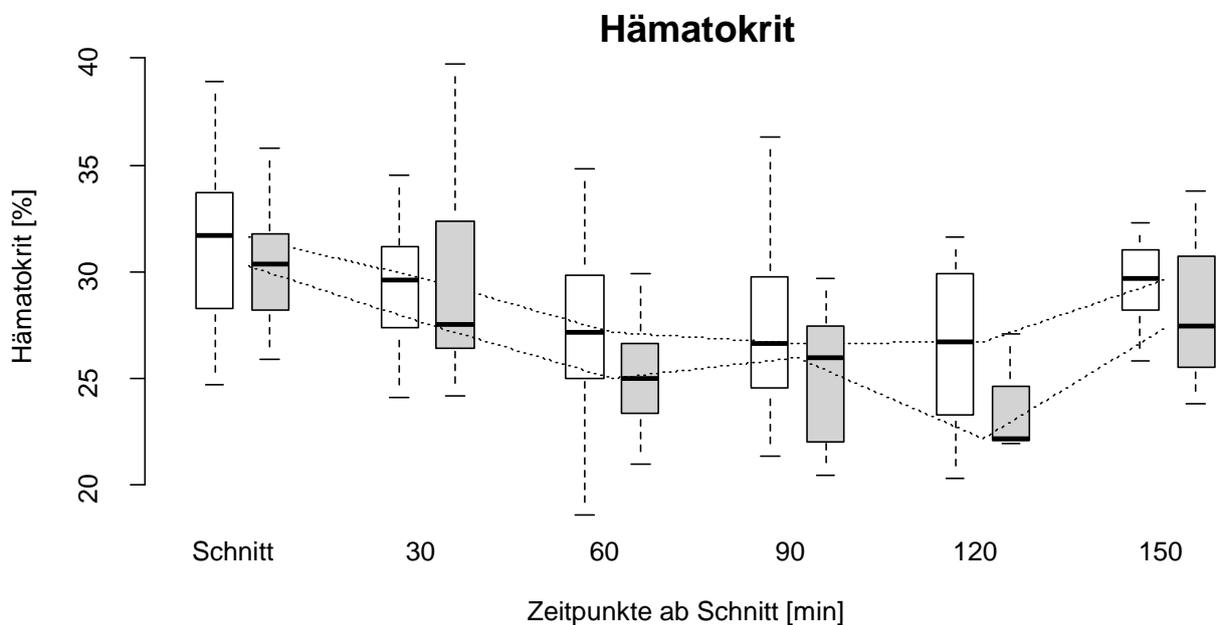


Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Kolloide  $p < 0.001$   
 Kolloide  $p = 0.001$

Abbildung 28 - Intraoperativer Verlauf des Hämoglobin-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

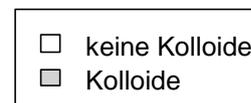
### 3.3.5.5 Intraoperativer Verlauf des Hämatokrit-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlauf des Hämatokrit-Wertes einen niedrigeren Wert in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p = 0.001$ ). Über die Zeit insgesamt ( $p < 0.001$ ) sowie auch in der Einzelbetrachtung der Gruppen lag ein Abfall des Hämatokrit-Wertes vor (keine kolloidalen Infusionslösungen  $p = 0.001$ , mit kolloidalen Infusionslösungen  $p = 0.009$ ). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war nicht signifikant ( $p = 0.706$ ) (Abbildung 29).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.001$
Zeit	$p<0.001$
Gruppe x Zeit	$p=0.706$



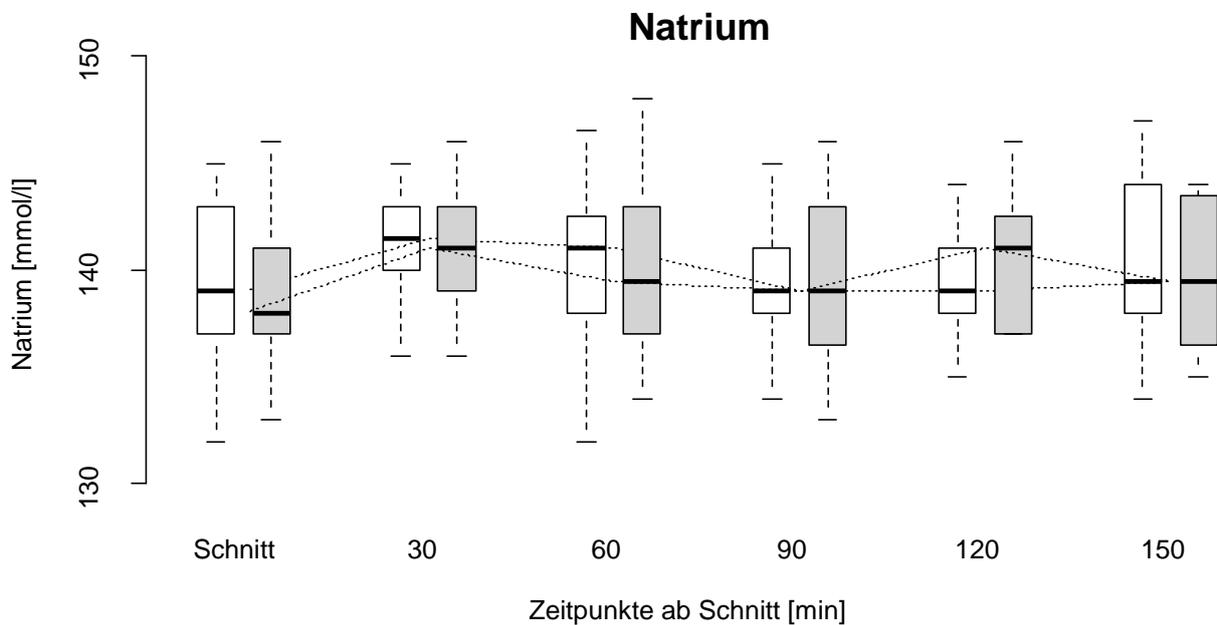
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p=0.001$
Kolloide	$p=0.009$

Abbildung 29 - Intraoperativer Verlauf des Hämatokrit-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5.6 Intraoperativer Verlauf des Natrium-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0.693$ ) für den intraoperativen Verlauf des Natrium-Wertes. Sowohl über die Zeit insgesamt ( $p = 0.233$ ) sowie für die Zeit innerhalb der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p = 0.325$ ) und mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p = 0.529$ ) lag kein signifikantes Ergebnis vor.

Das Ergebnis für die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0.827$ ) (Abbildung 30).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.693$
Zeit	$p=0.233$
Gruppe x Zeit	$p=0.827$



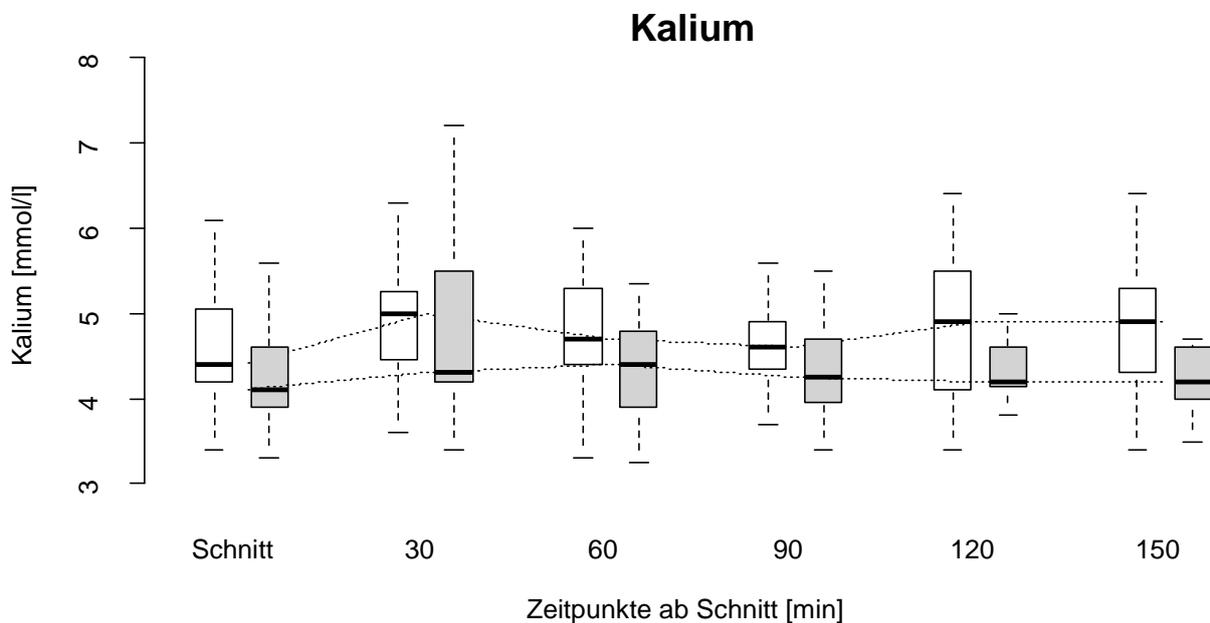
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p=0.325$
Kolloide	$p=0.529$

Abbildung 30 - Intraoperativer Verlauf des Natrium-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5.7 Intraoperativer Verlauf des Kalium-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

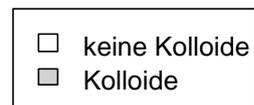
In der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten zeigte sich für den intraoperativen Verlauf des Kalium-Wertes in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ein niedrigerer Wert ( $p = 0.001$ ). Über die gesamte Zeit lag keine Änderung des Kalium-Wertes vor ( $p = 0.301$ ). Auch in der Einzelbetrachtung beider Gruppen über die Zeit gab es innerhalb der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen ( $p = 0.472$ ) und innerhalb der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ( $p = 0.706$ ) kein signifikantes Ergebnis.

Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war mit  $p = 0.986$  nicht signifikant (Abbildung 31).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe	$p=0.001$
Zeit	$p=0.301$
Gruppe x Zeit	$p=0.986$



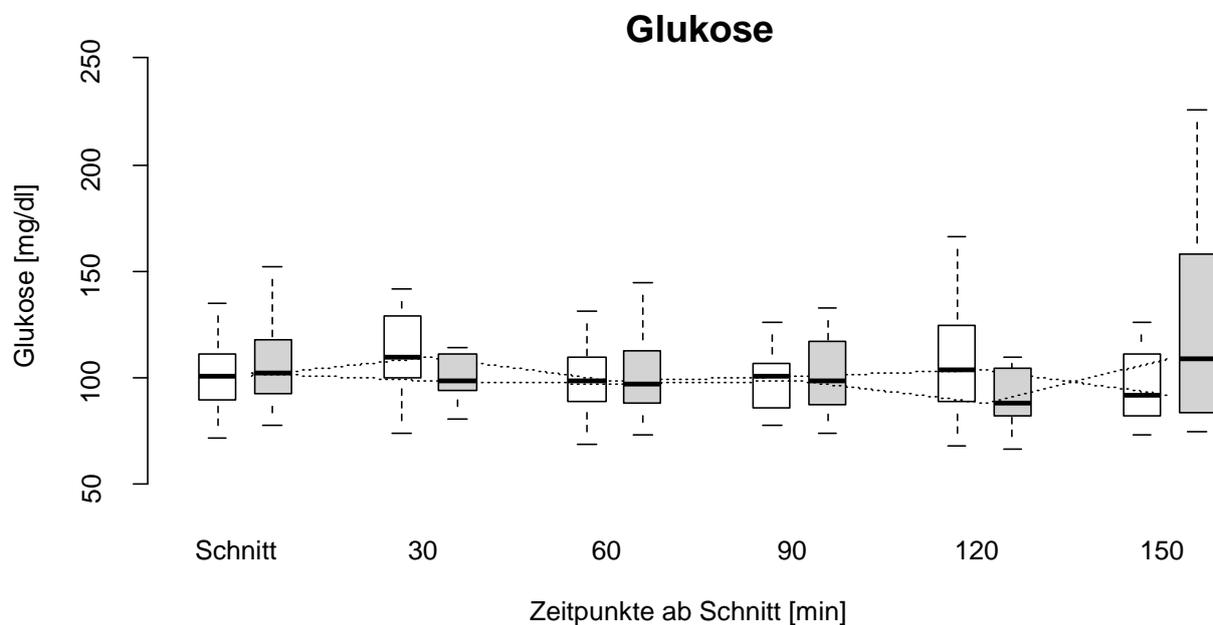
Zeit innerhalb einer Gruppe	
keine Kolloide	$p=0.472$
Kolloide	$p=0.706$

Abbildung 31 - Intraoperativer Verlauf des Kalium-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

### 3.3.5.8 Intraoperativer Verlauf des Glukose-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

Für den intraoperativen Verlauf des Glukose-Wertes lag in der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0.921$ ). Auch über die Zeit insgesamt ( $p = 0.432$ ) und innerhalb der einzelnen Gruppen (keine kolloidalen Infusionslösungen  $p = 0.053$ , kolloidale Infusionslösungen  $p = 0.449$ ) gab es keine Änderung des Glukose-Wertes.

Das Ergebnis für Wechselwirkungen zwischen Gruppe und Zeit ( $p = 0.117$ ) erbrachte kein signifikantes Ergebnis (Abbildung 32).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.921$   
 Zeit  $p=0.432$   
 Gruppe x Zeit  $p=0.117$

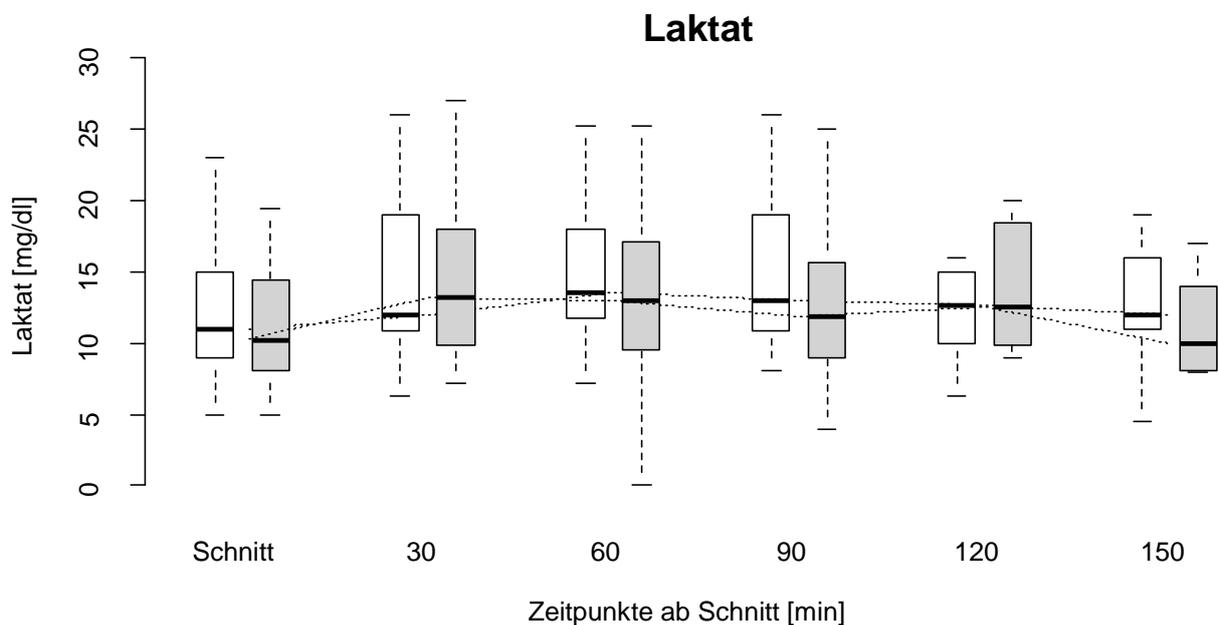


Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Kolloide  $p=0.053$   
 Kolloide  $p=0.449$

Abbildung 32 - Intraoperativer Verlauf des Glukose-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

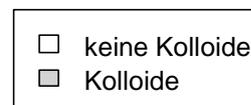
### 3.3.5.9 Intraoperativer Verlauf des Laktat-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

Die nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten zeigte für den intraoperativen Verlauf des Laktat-Wertes keinen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0.358$ ). Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war mit  $p = 0.665$  ebenfalls nicht signifikant. Auch die Änderung des Laktat-Wertes war über die Zeit insgesamt ( $p = 0.155$ ), sowie in der Einzelbetrachtung der beiden Gruppen (keine kolloidalen Infusionslösungen  $p = 0.300$ , mit kolloidalen Infusionslösungen  $p = 0.360$ ), nicht signifikant (Abbildung 33).



#### Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Gruppe  $p=0.358$   
 Zeit  $p=0.155$   
 Gruppe x Zeit  $p=0.665$



Zeit innerhalb einer Gruppe  
 keine Kolloide  $p=0.300$   
 Kolloide  $p=0.360$

Abbildung 33 - Intraoperativer Verlauf des Laktat-Wertes für kolloidale Infusionslösungen

## 4. Diskussion

### 4.1 Bewertung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte bei Kindern, die sich einer Kraniosynostosen-Operation unterzogen, den intra- und postoperativen Verlauf im Hinblick auf die Effekte einer Applikation von Tranexamsäure beziehungsweise die Applikation von kolloidalen Infusionslösungen. Es wurde insbesondere der Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust und das perioperative Transfusionsmanagement sowie der intraoperative Verlauf hämodynamischer Parameter und des Säure-Basen-Haushaltes betrachtet.

Die Untersuchung wurde nach einer Trennung der Studienpopulationen für die Analyse der Tranexamsäure und die kolloidalen Infusionslösungen in Bezug auf das Alter zum OP-Zeitpunkt, das Körpergewicht, die Schnitt-Naht-Zeit, die OP-Methode und den präoperativen Hämoglobin-Wert in einem 1:1 Design mittels eines Propensity-Score-Matching durchgeführt.

#### 4.1.1 Diskussion der Ergebnisse für Tranexamsäure

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Tranexamsäure insbesondere postoperativ zu einem geringeren Transfusionsbedarf führt.

Es zeigte sich für die intraoperative Menge von Erythrozytenkonzentraten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Postoperativ und für den gesamten Krankenhausaufenthalt war die EK-Gabe jedoch in der Gruppe mit TXA-Gabe signifikant niedriger.

Zum Ende der Operation lagen in der TXA-Gruppe nicht signifikant unterschiedliche Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte vor. Trotz ähnlicher postoperativer Ausgangswerte wurden postoperativ weniger Einheiten der Erythrozytenkonzentrate und eine geringere Menge transfundiert. Insgesamt ist die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates auch über den gesamten Krankenhausaufenthalt in der Gruppe mit TXA niedriger.

In der hier vorgelegten Studie war die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates im Vergleich zu einer großen multizentrischen Studie gering. Der Wert lag bei 28.0-56.0 ml/kg KG. (21, 24, 25, 35) Im Gegensatz dazu lag der Median in unserer Kohorte bei 10.0 ml/kg KG in der Gruppe ohne TXA und bei 0.0 ml/kg KG in der TXA-Gruppe. Die große Variabilität der Angaben für den Blutverlust

könnte auch Ausdruck der Schwierigkeit der Messung sein. Besonders bei Kindern ist die genaue Bestimmung des Blutverlustes häufig nur schwer möglich.

In einer Studie von Crantford et al. wird berichtet, dass die Anwendung von Tranexamsäure intraoperativ zu einem geringeren Transfusionsbedarf führt. Der signifikant niedrigere postoperative Hämatokrit-Wert in der Studie von Crantford lässt auch vermuten, dass eine restriktive Anwendung von Erythrozytenkonzentraten in der Tranexamsäure-Gruppe stattgefunden hat. (26)

Selbst in einer großen multizentrischen Studie lag der Median der Menge des intraoperativ applizierten Erythrozytenkonzentrates noch bei 28.8 – 30.0 ml/kg KG je nach Fallzahl der Klinik. (35)

In einer anderen multizentrischen Studie konnte über eine Applikation von Antifibrinolytika eine Reduktion des intraoperativen Transfusionsvolumens von 34.8 auf 29.4 ml/kg KG erzielt werden. (8)

Der niedrigere Blutverlust in unserer Studienpopulation im internationalen Vergleich kann aber auch eine Erklärung sein, warum wir erst im postoperativen Verlauf die positiven Konsequenzen einer Blutungsreduktion mit TXA sehen. Auf der anderen Seite wird dadurch die Effektivität selbst bei geringem Blutverlust aufgezeigt.

Die Erythrozyten-Transfusionsrate war mit 47.4 % vor dem Matching beziehungsweise 39.0 % nach dem Matching in unserer Population im Vergleich zu vielen anderen Studien in einer Übersichtsarbeit, wo die Transfusionsraten mehrfach bei 100% lagen, ebenfalls eher gering. (6)

Trotz des zurückhaltenden Transfusionsmanagements während der Operation konnte durch die Gabe von Tranexamsäure auch die postoperative Menge und die Gesamtmenge von EKs gering gehalten werden.

In der Analyse der Tranexamsäure zeigten sich in Bezug auf die Hämodynamik bis auf einen zeitlichen Abfall der Herzfrequenz in der Gruppe mit Tranexamsäure keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der mittlere arterielle Druck und der systolische Blutdruck zeigten sich über den gesamten OP-Verlauf stabil und ohne zeitliche Änderungen. Bisher finden sich in der Literatur keine vergleichbaren Daten zum hämodynamischen Verlauf in Bezug auf Tranexamsäure.

Im longitudinalen Verlauf des pH-Wertes für die Gruppe mit Tranexamsäure zeigten sich tendenziell höhere Werte im Sinne einer Normalisierung in der Tranexamsäure-Gruppe. In Zusammenschau mit den niedrigen, aber nicht signifikant unterschiedlichen

Werten für den Base Excess und den eher niedrigen Werten für das Standardbikarbonat spricht dies für das Vorliegen einer metabolischen Azidose, die so auch bereits aus anderen Studien bei der Operation von Kraniosynostosen bekannt ist. (7, 13, 14) Diese war unter Tranexamsäure weniger stark ausgeprägt.

Ursache für die Entwicklung niedriger Base Excess-Werte ist unter anderem die perioperative Kombination von hohem Blutverlust und der intravenösen Applikation von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen sowie Transfusionen. (13) Als Risikofaktoren für einen negativen Base Excess wurden außerdem prolongierte, hypotensive Episoden und ein hoher Blutverlust ermittelt. (14) Weiterhin wird vermutet, dass die hypotensiven Episoden auch zu einer schlechteren Gewebepfusion führen, was wiederum einen Anstieg der Laktat-Werte verursachen könnte und somit das Auftreten einer metabolischen Azidose fördert. (14) Die eher hypotensiven Werte in unserer Kohorte können dazu beitragen, dass auch bei uns die Laktat-Werte in allen Gruppen während des intraoperativen Verlaufs erhöht waren und somit die Entstehung metabolischer Azidosen begünstigt haben.

Änderungen des Serum-Natriums während der Operationen konnten in unserer Population nicht festgestellt werden. Auch wenn die Werte mit Tranexamsäure etwas niedriger lagen, so war der Median jederzeit im Normbereich. Dies deckt sich mit anderen Studien, in denen ebenfalls intraoperativ keine Hyponatriämie auftrat. (36, 37)

In der TXA-Gruppe zeigte sich eine kürzere Krankenhausverweildauer (6.0 (5.0-6.0) Tage vs. 5.0 (5.0-5.5) Tage,  $p = 0.01$ ), was auch in anderen Studien bereits für den gesamten Aufenthalt beziehungsweise die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation gezeigt werden konnte. (24, 25)

Es ist nach wie vor unklar, welches Regime zur Dosierung von Tranexamsäure am besten geeignet ist. Wir verwendeten in unserer Population eine initiale Dosis von 50 mg/kg KG mit einer anschließenden kontinuierlichen Infusion von 5 mg/kg KG/h, die für 24 Stunden postoperativ fortgesetzt wurde. Denkbar ist jedoch auch eine Loading Dose von nur 10 mg/kg KG, da auch mit dieser Menge suffiziente TXA-Plasmaspiegel erreicht werden. (38) Fenger-Eriksen et al. wendeten eine Loading Dose von 10 ml/kg KG und eine anschließende kontinuierliche Laufrate von nur 3 ml/kg KG für weitere 8 Stunden an. Hierbei konnte auch eine intraoperative Reduktion der Transfusionsmenge erreicht werden. Die postoperative Transfusionsmenge von Erythrozytenkonzentraten war zwar auch bei Fenger-Eriksen et al. in der Gruppe mit Tranexamsäure geringer, aber nicht

signifikant unterschiedlich. (16) Eine aktuelle Studie, für die die Ergebnisse auf <https://www.clinicaltrials.gov> (NCT02188576, Sektion: Study Results) dargestellt sind, untersuchte die Dosierung von Tranexamsäure in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie mit 68 Patienten, bei denen entweder eine höhere Dosierung mit 50 mg/kg KG über 15 Minuten gefolgt von 5 mg/kg KG/h oder eine niedrigere Dosierung von 10 mg/kg KG über 15 Minuten gefolgt von 5 mg/kg KG/h angewendet wird. Hier zeigte sich auch in der niedrigeren Dosierung eine suffiziente Wirkung.

Wenngleich die Applikation von Tranexamsäure insgesamt mit nur wenigen Nebenwirkungen assoziiert ist, so sollte dennoch die niedrigste mögliche Dosierung angewendet werden. Es konnte bislang nicht gezeigt werden, dass die intraoperative Anwendung von Tranexamsäure eine Auswirkung auf die Komplikationsrate hat. (39) In unserer Untersuchung betrug die Rate an komplikationsfreien Verläufen nach dem Matching in der Tranexamsäure-Analyse in beiden Gruppen 0 %.

#### 4.1.2 Diskussion der Ergebnisse für kolloidale Infusionslösungen

Der Transfusionsbedarf bei intraoperativer Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen war sowohl intra- als auch postoperativ erhöht.

Intraoperativ war in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen sowohl die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates als auch die Anzahl der Kinder, die eine Transfusion erhielten, höher.

Auch im longitudinalen Verlauf über die Dauer der Operation fiel auf, dass eine höhere Menge Erythrozytenkonzentrat in dieser Gruppe transfundiert wurde.

Laborchemisch zeigte sich in beiden Gruppen ein Abfall des Hämoglobin- und Hämatokrit-Wertes, der jedoch in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen ausgeprägter war.

Postoperativ und über den gesamten Krankenhausaufenthalt waren die Menge des transfundierten Erythrozytenkonzentrates und die Transfusionsrate in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen erhöht, obwohl der postoperative Hämoglobin-Wert sich nicht unterschied.

Im Vergleich zu anderen Studien (21, 24, 25, 35), in denen im Median 28.0-56.0 ml/kg KG Erythrozytenkonzentrat transfundiert wurden, lag der Median in unserer Kohorte auch in der Analyse der Kolloid-Daten mit 11.6 ml/kg KG in der Gruppe ohne Kolloid und 18.3 ml/kg KG in der Gruppe mit Kolloid deutlich darunter.

Die Kinder, die kolloidale Infusionslösungen erhalten haben, hatten intraoperativ einen höheren Blutverlust sowie postoperativ in den ersten 24 Stunden eine größere Menge Flüssigkeit in den Drainagen, was für eine Beeinflussung der Koagulation über die Dauer der Operation hinaus spricht. Grundsätzlich ist die Studienlage zur Anwendung bei Kindern mit kolloidalen Infusionslösungen spärlich. Insbesondere bei Kindern zur Kraniosynostosen-Operation gibt es keine Studien, die die Anwendung in dieser Patientenpopulation betrachten. Thy et al. fanden heraus, dass Hydroxyethylstärke die Urinmenge, den Blutverlust und das Transfusionsmanagement nicht signifikant beeinflusst. (40) Studien, die die direkte Beeinflussung der Gerinnung durch kolloidale Infusionslösungen aufzeigen, sind für Kinder bislang nicht bekannt. Für Erwachsene gab es hier bereits erste Hinweise. (30, 31) Insbesondere postoperativ konnte bei Kuitunen et al. für Erwachsene postoperativ ein erhöhter Transfusionsbedarf nachgewiesen werden. (32)

In einer Studie von Feldheiser et al., in der ein intraoperatives zielgerichtetes Volumenmanagement mit kristalloiden beziehungsweise kolloidalen Infusionslösungen durchgeführt wurde, zeigten sich auch Hinweise darauf, dass die intraoperative Gabe von kolloidalen Infusionslösungen postoperative Auswirkungen hat. So waren hier ebenfalls die Transfusionsraten und der postoperative Katecholaminbedarf in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen im Vergleich mit einem kristalloiden Flüssigkeitsregime höher. (41)

Hämodynamisch zeigte sich in der Kolloid-Analyse kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und somit ergab sich auch kein Hinweis auf einen Benefit der Gabe von kolloidalen Infusionslösungen in Bezug auf die Hämodynamik. Ein Abfall des mittleren arteriellen Drucks zum Ende der Operation zeigte sich nur für die Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen, während der systolische Blutdruck keinerlei Veränderungen zeigte. Dies kann als weiterer Hinweis darauf gewertet werden, dass die Gabe von kolloidalen Infusionslösungen nicht zu einer Verbesserung der hämodynamischen Situation führte.

Die Annahme, dass intraoperative Hypotension zu einem geringeren Blutverlust führt, konnte in neueren Studien nicht belegt werden. (12, 42) Seruya et al. berichten sogar über eine negative Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Druck und dem kalkulierten Blutverlust. Sie gehen davon aus, dass der mittlere arterielle Druck keinen Einfluss auf den Blutverlust hat, sondern dass umgekehrt der Blutverlust Änderungen

des mittleren arteriellen Druckes provoziert. (43) Dies würde in dieser Studie dafür sprechen, dass kein Blutverlust auftrat, der hämodynamisch wirksam war, da die Blutdruckwerte longitudinal im Verlauf der Operation stabil waren. In der Studie von Fearon et al. lag der Zielwert für den mittleren arteriellen Druck bei 50mmHg in der hypotensiven Gruppe und bei 60 mmHg in der normotensiven Gruppe. Die medianen Werte in unserer Kohorte lagen meist bei etwa 50 mmHg, aber bereits von Beginn an der Operation, so dass hier aufgrund des Narkose-Managements eher hypotone Werte vorlagen und nicht durch den ausgeprägten Blutverlust erst im Verlauf der Operation induziert wurden. Grundsätzlich sollte insbesondere vor dem Hintergrund der kontroversen Studienlage die Hypotension als Werkzeug zur Minimierung des Blutverlustes kritisch hinterfragt werden. (12)

Zusammenfassend kann man sagen, dass die klinische Relevanz der Auswirkungen auf den Verlauf der Hämodynamik während der Operation aufgrund der in dieser Studie analysierten hämodynamischen Parameter fraglich ist. Da die optimalen Ziele der Hämodynamik-Therapie während Kraniosynostosen-Operationen bisher weitgehend unklar sind, sind hier weitere Studien notwendig. Ein erweitertes Monitoring, zum Beispiel zur Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens oder zur Gewebepерfusion, könnten einen Benefit aufzeigen, den wir in den Standard-Parametern der Hämodynamik nicht erfassen könnten.

In der Gruppe der kolloidalen Infusionslösungen lag über die Zeit ein Abfall des pH-Wertes vor, der sich in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen nicht zeigte. Das kann zum einen an den nicht balancierten kolloidalen Infusionslösungen im Verhältnis zu den balancierten kristalloiden Lösungen liegen oder daran, dass kolloidale Infusionslösungen nicht in der Lage waren, eine perioperative Azidose zu reduzieren, die bereits in anderen Studien dokumentiert wurde und eine bekannte Herausforderung im perioperativen Management bei Kraniosynostosen-Operationen darstellt. (7, 13, 14)

In der Kolloid-Analyse war die Rate der komplikationsfreien Verläufe in der Gruppe ohne kolloidale Infusionslösungen 96.8 %, wohingegen in der Gruppe mit kolloidalen Infusionslösungen nur bei 88.7 % der Kinder ein komplikationsfreier Verlauf auftrat. Wenn gleich dieses Ergebnis mit  $p = 0.54$  nicht signifikant war, so ist doch bemerkenswert, dass mehr Kinder Komplikationen erlitten haben und es sich bei zwei

Kindern beziehungsweise 2 von 7 Komplikationen (28.6 %) um Blutungskomplikationen handelte.

Insgesamt wird der Einsatz von kolloidalen Infusionslösungen bei Kindern zur operativen Korrektur von Kraniosynostosen durch die vorliegenden Ergebnisse nicht gerechtfertigt. Ein Benefit in Bezug auf die Hämodynamik lässt sich nicht nachweisen. Bei nicht signifikant unterschiedlicher Komplikationsrate aber einem erhöhten Transfusionsbedarf und Blutverlust, sollte die Applikation von kolloidalen Infusionslösungen in dieser ohnehin blutungsgefährdeten Patientenpopulation kritisch hinterfragt werden.

## **4.2 Limitationen**

Der intraoperative Verlauf von Vitalparametern sowie Laborparametern während Kraniektomien und fronto-orbitalen Remodelings war bislang in keinen anderen Studien erfasst worden. Hierzu wäre es wünschenswert, wenn weitere, insbesondere prospektive Studien durchgeführt werden, um die Schwierigkeiten des anästhesiologischen Managements dieser komplexen Operationen im Säuglingsalter genauer zu beschreiben. Des Weiteren war die Übertragbarkeit der Studie auf andere Zentren nicht sicher einzuschätzen, da es sich hier nicht um eine multizentrische Studie handelte.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit war das Fehlen eines festen intra- oder postoperativen Transfusionsregimes, so dass keine Objektivierung der Transfusionsindikation für die gesamte Population erfolgen konnte. Hier war demnach eine Abweichung je nach Behandler möglich.

Eine genauere Differenzierung der verschiedenen kolloidalen Infusionslösungen könnte sinnvoll sein, da nicht alle die Koagulation gleichermaßen beeinflussen. (44)

Trotz der anfänglich großen Patientenpopulation war die Zahl der ausgewerteten Fälle aufgrund diverser Ausschlusskriterien erheblich kleiner. Hier wäre eine Validierung der Ergebnisse in einer größeren, gegebenenfalls multizentrischen, Studie wünschenswert. Des Weiteren wurden die Daten über einen Zeitraum von zehn Jahren erhoben, so dass es möglich ist, dass sich in dieser gewisse Änderungen des operativen Settings ergeben haben, die die Ergebnisse beeinflusst haben.

### **4.3 Zusammenfassung**

Die Daten dieser Untersuchungen zeigten insbesondere postoperativ einen Effekt von Tranexamsäure und kolloidalen Infusionslösungen auf den Blutverlust. Daraus ergab sich, dass eine Bewertung des intraoperativen Verlaufes und des operativen und anästhesiologischen Behandlungserfolges immer nur in Zusammenschau mit den postoperativen Werten erfolgen sollte. Obwohl es in der Gruppe mit Tranexamsäure weniger intraoperative Transfusionen gab und der Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert am Ende der Operation niedriger war, ergab sich hieraus postoperativ kein erhöhter Transfusionsbedarf. Im Gegenteil war die postoperative EK-Gabe signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Tranexamsäure.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in Folge der intraoperativen Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen zusätzlich zu der höheren Menge transfundierter Erythrozytenkonzentrate während der Operation auch postoperativ ein höherer Transfusionsbedarf. Im postoperativen Verlauf kam es bei Kindern mit kolloidalen Infusionslösungen häufiger zu Blutungskomplikationen, wenn gleich sich der Wert für Komplikationen insgesamt nicht signifikant unterschied.

Die Hämodynamik wurde durch die Gabe von Tranexamsäure und kolloidalen Infusionslösungen zwar vereinzelt beeinflusst, die klinische Relevanz dieser Ergebnisse bleibt jedoch fraglich. Ein klarer Benefit, der die Anwendung von kolloidalen Infusionslösungen bei Kindern zur Kraniosynostosen-Operation rechtfertigen würde, ließ sich nicht nachweisen.

Ebenso war eine Veränderung des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushaltes trotz einzelner signifikanter Ergebnisse nicht sicher in klinisch relevantem Maße durch die Applikation von Tranexamsäure oder kolloidalen Infusionslösungen beeinflusst.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Stricker PA, Fiadjoe JE. Anesthesia for craniofacial surgery in infancy. *Anesthesiol Clin*. 2014;32(1):215-35.
2. White N, Marcus R, Dover S, Solanki G, Nishikawa H, Millar C, Carver ED. Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling. *J Craniofac Surg*. 2009;20(2):378-81.
3. Meyer P, Renier D, Arnaud E, Jarreau MM, Charron B, Buy E, Buisson C, Barrier G. Blood loss during repair of craniosynostosis. *Br J Anaesth*. 1993;71(6):854-7.
4. Park C, Wormald J, Miranda BH, Ong J, Hare A, Eccles S. Perioperative Blood Loss and Transfusion in Craniosynostosis Surgery. *J Craniofac Surg*. 2018;29(1):112-5.
5. van Uitert A, Megens JH, Breugem CC, Stubenitsky BM, Han KS, de Graaff JC. Factors influencing blood loss and allogeneic blood transfusion practice in craniosynostosis surgery. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(12):1192-7.
6. Bonfield CM, Sharma J, Cochrane DD, Singhal A, Steinbok P. Minimizing blood transfusions in the surgical correction of craniosynostosis: a 10-year single-center experience. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(1):143-51.
7. Stricker PA, Shaw TL, Desouza DG, Hernandez SV, Bartlett SP, Friedman DF, Sesok-Pizzini DA, Jobes DR. Blood loss, replacement, and associated morbidity in infants and children undergoing craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(2):150-9.
8. Fernandez PG, Taicher BM, Goobie SM, Gangadharan M, Homi HM, Kugler JA, Skitt R, Cai L, Polansky M, Stricker PA, Group PCC. Predictors of transfusion outcomes in pediatric complex cranial vault reconstruction: a multicentre observational study from the Pediatric Craniofacial Collaborative Group. *Can J Anaesth*. 2019;66(5):512-26.
9. Lavoie J. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(1):14-24.
10. Stricker PA, Lin EE, Fiadjoe JE, Sussman EM, Jobes DR. Absence of tachycardia during hypotension in children undergoing craniofacial reconstruction surgery. *Anesth Analg*. 2012;115(1):139-46.
11. Stricker PA, Lin EE, Fiadjoe JE, Sussman EM, Pruitt EY, Zhao H, Jobes DR. Evaluation of central venous pressure monitoring in children undergoing craniofacial reconstruction surgery. *Anesth Analg*. 2013;116(2):411-9.

12. Fearon JA, Cook TK, Herbert M. Effects of hypotensive anesthesia on blood transfusion rates in craniosynostosis corrections. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(5):1133-6.
13. Choi AY, Ahmad NS, de Beer DA. Metabolic changes during major craniofacial surgery. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(9):851-5.
14. Ali A, Basaran B, Tanirgan G, Aydoseli A, Sabanci PA, Sencer A, Telci L, Akinci IO. Metabolic changes and factors influencing base deficit in infants undergoing craniosynostosis surgery: a retrospective study. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(7):1197-204; discussion 204.
15. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs.* 1999;57(6):1005-32.
16. Fenger-Eriksen C, D'Amore Lindholm A, Nørholt SE, von Oettingen G, Tarpgaard M, Krogh L, Juul N, Hvas AM, Rasmussen M. Reduced perioperative blood loss in children undergoing craniosynostosis surgery using prolonged tranexamic acid infusion: a randomised trial. *Br J Anaesth.* 2019.
17. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oldashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S, collaborators C-t. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23-32.
18. Durán de la Fuente P, García-Fernández J, Pérez-López C, Carceller F, Gilsanz Rodríguez F. [Usefulness of tranexamic acid in cranial remodeling surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003;50(8):388-94.
19. Maugans TA, Martin D, Taylor J, Salisbury S, Istaphanous G. Comparative analysis of tranexamic acid use in minimally invasive versus open craniosynostosis procedures. *J Craniofac Surg.* 2011;22(5):1772-8.
20. Dadure C, Sauter M, Bringuier S, Bigorre M, Raux O, Rochette A, Canaud N, Capdevila X. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniosynostosis surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology.* 2011;114(4):856-61.

21. Goobie SM, Meier PM, Pereira LM, McGowan FX, Prescilla RP, Scharp LA, Rogers GF, Proctor MR, Meara JG, Soriano SG, Zurakowski D, Sethna NF. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniosynostosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2011;114(4):862-71.
22. Engel M, Bodem JP, Busch CJ, Horn D, Mertens C, Hoffmann J, Freudlsperger C. The value of tranexamic acid during fronto-orbital advancement in isolated metopic craniosynostosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(7):1239-43.
23. Martin JP, Wang JS, Hanna KR, Stovall MM, Lin KY. Use of tranexamic acid in craniosynostosis surgery. *Plast Surg (Oakv)*. 2015;23(4):247-51.
24. Martin DT, Gries H, Esmonde N, Diggs B, Koh J, Selden NR, Schreiber M, Kuang AA. Implementation of a Tranexamic Acid Protocol to Reduce Blood Loss During Cranial Vault Remodeling for Craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2016;27(6):1527-31.
25. Kurnik NM, Pflibsen LR, Bristol RE, Singh DJ. Tranexamic Acid Reduces Blood Loss in Craniosynostosis Surgery. *J Craniofac Surg*. 2017;28(5):1325-9.
26. Crantford JC, Wood BC, Claiborne JR, Ririe DG, Couture DE, Thompson JT, David LR. Evaluating the safety and efficacy of tranexamic acid administration in pediatric cranial vault reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):104-7.
27. Goobie SM, Cladis FP, Glover CD, Huang H, Reddy SK, Fernandez AM, Zurakowski D, Stricker PA, Gries, Group tPCC. Safety of antifibrinolytics in cranial vault reconstructive surgery: a report from the pediatric craniofacial collaborative group. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(3):271-81.
28. Chung E, Karlberg HI. Ulnar Artery Thrombosis Following Tranexamic Acid Administration for Craniosynostosis Repair. *J Craniofac Surg*. 2019;30(1):186-7.
29. Levi M, Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):810-5.
30. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1725-37.
31. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1402-7.

32. Kuitunen AH, Hynynen MJ, Vahtera E, Salmenperä MT. Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(2):291-7, table of contents.
33. Sigurjonsson J, Hedman D, Bansch P, Schött U. Comparison of dextran and albumin on blood coagulation in patients undergoing major gynaecological surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2018;7:21.
34. Kearney RA, Rosales JK, Howes WJ. Craniosynostosis: an assessment of blood loss and transfusion practices. *Can J Anaesth*. 1989;36(4):473-7.
35. Fernandez AM, Reddy SK, Gordish-Dressman H, Muldowney BL, Martinez JL, Chiao F, Stricker PA, Abruzzese C, Apuya J, Beethe A, Benzon H, Binstock W, Brzenski A, Budac S, Busso V, Chhabada S, Cladis F, Claypool D, Collins M, Dabek R, Dalesio N, Falcon R, Fernandez P, Fiadjoe J, Gangadharan M, Gentry K, Glover C, Goobie SM, Gosman A, Grap S, Gries H, Griffin A, Haberkern C, Hajduk J, Hall R, Hansen J, Hetmaniuk M, Hsieh V, Huang H, Ingelmo P, Ivanova I, Jain R, Kars M, Kowalczyk-Derderian C, Kugler J, Labovsky K, Lakheeram I, Lee A, Masel B, Medellin E, Meier P, Mitzel Levy H, Muhly WT, Nelson J, Nicholson J, Nguyen KP, Nguyen T, Olutuye O, Owens-Stubblefield M, Ramesh Parekh U, Petersen T, Pohl V, Post J, Poteet-Schwartz K, Prozesky J, Reid R, Ricketts K, Rubens D, Ryan L, Skitt R, Soneru C, Spitznagel R, Singh D, Singhal NR, Sorial E, Staudt S, Stubbeman B, Sung W, Syed T, Szmuk P, Taicher BM, Thompson D, Tretault L, Ungar-Kastner G, Watts R, Wieser J, Wong K, Zamora AL, Group PCC. Perioperative Outcomes and Surgical Case Volume in Pediatric Complex Cranial Vault Reconstruction: A Multicenter Observational Study From the Pediatric Craniofacial Collaborative Group. *Anesth Analg*. 2018.
36. Hosking J, Dowling K, Costi D. Intraoperative and postoperative hyponatremia with craniosynostosis surgery. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(7):654-60.
37. Cladis FP, Bykowski M, Schmitt E, Naran S, Moritz ML, Cray J, Grunwaldt L, Losee J. Postoperative hyponatremia following calvarial vault remodeling in craniosynostosis. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(10):1020-5.
38. Goobie SM, Meier PM, Sethna NF, Soriano SG, Zurakowski D, Samant S, Pereira LM. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniosynostosis surgery. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(4):267-76.

39. Goobie SM, Zurakowski D, Proctor MR, Meara JG, Meier PM, Young VJ, Rogers GF. Predictors of clinically significant postoperative events after open craniosynostosis surgery. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1021-32.
40. Thy M, Montmayeur J, Julien-Marsollier F, Michelet D, Brasher C, Dahmani S, Orliaguet G. Safety and efficacy of peri-operative administration of hydroxyethyl starch in children undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(7):484-95.
41. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, Spies C. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):231-40.
42. Diaz JH, Lockhart CH. Hypotensive anaesthesia for craniectomy in infancy. *Br J Anaesth*. 1979;51(3):233-5.
43. Seruya M, Oh AK, Rogers GF, Boyajian MJ, Myseros JS, Yaun AL, Keating RF. Controlled hypotension and blood loss during frontoorbital advancement. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(5):491-6.
44. Niemi TT, Kuitunen AH. Artificial colloids impair haemostasis. An in vitro study using thromboelastometry coagulation analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(3):373-8.

## **6. Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Laura Georg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Assoziation von Tranexamsäure und kolloidalen Infusionslösungen mit dem perioperativen Verlauf bei Kindern zur Kraniosynostosen-Operation“ („Association of tranexamic acid and colloids with the perioperative course in children for craniosynostosis surgery“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8. Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia Spies für die Möglichkeit, diese Studie an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin durchzuführen sowie für die gute Organisation und Begleitung der Doktorandinnen und Doktoranden an dieser Klinik.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Aarne Feldheiser für die Betreuung und Überlassung dieses Themas sowie für die Ebnung aller organisatorischen und bürokratischen Hürden, die Unterstützung zu jeder Zeit, die richtigen Worte zum richtigen Zeitpunkt und das gute kollegiale Verhältnis.

Ich danke Herrn Dr. Oliver Hunsicker für die Begleitung dieser Arbeit, die Hilfe bei Unklarheiten, seine ansteckende Faszination und Leidenschaft für die Forschung und die Unterstützung bei der Konzeption dieser Studie.

Ich möchte mich bei Frau Dr. Evjenia Toubekis bedanken, die mit ihrer herausragenden Expertise auf dem Gebiet der Kinderanästhesie immer für Rückfragen zur Verfügung stand.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Isabel Eisbein für die hervorragende Zusammenarbeit und die Ansprechbarkeit zu jeder Zeit bedanken.

Zum Schluss danke ich meiner Familie dafür, dass sie jederzeit an mich geglaubt haben, mich unterstützt und mir den Rücken freigehalten haben.