

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

DISSERTATION

Effekt einer kristalloiden und kolloidalen Infusionstherapie  
auf Parameter der Blutgasanalyse innerhalb eines  
zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus bei gynäkologischen  
Tumoroperationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mandy Mertens, geb. Koch  
aus Merseburg

Datum der Promotion: 22.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abstract (Deutsch)</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract (English)</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>12</b>
<b>2 Patientenkollektiv und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studiendesign .....	15
2.1.1 Einschlusskriterien .....	16
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	16
2.2 Zusammensetzung der Studienpopulation .....	17
2.3 Präoperativer Studienablauf .....	19
2.4 Intraoperativer Studienablauf .....	19
2.5 Postoperativer Studienablauf .....	22
2.6 Direkt gemessene Parameter des Säure-Basen-Haushaltes .....	22
2.6.1 Der pH-Wert .....	22
2.6.2 Kohlendioxidpartialdruck (pCO <sub>2</sub> ) .....	23
2.7 Abgeleitete Parameter des Säure-Basen-Haushaltes .....	23
2.7.1 Aktuelle Bikarbonatkonzentration .....	23
2.7.2 Die Standardbikarbonatkonzentration .....	23
2.7.3 Aktuelle Basenabweichung .....	24
2.7.4 Basenabweichung der Extrazellulärflüssigkeit (BE (Ecf)) .....	24
2.8 Verwendete Studienlösungen .....	25
2.9 Datenerhebung und statistische Auswertung .....	26
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
3.1 Demografische Daten und Basischarakteristika der Studienpatientinnen .....	28
3.2 Übersicht über den perioperativen Transfusionsbedarf der Studiengruppen .....	31
3.3 Übersicht der verabreichten Studienmedikation und Transfusionen .....	33
3.3.1 Menge der infundierten Studienmedikation im intraoperativen Zeitverlauf .....	33
3.3.2 Verabreichte Volumina an Frischplasmen (Fresh Frozen Plasma=FFP) .....	34
3.3.3 Verabreichte Volumina an Erythrozytenkonzentraten (EK) .....	35
3.4 Perioperativer Verlauf von Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration .....	36
3.4.1 Intraoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration .....	36
3.4.2 Postoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration .....	37
3.4.3 Intraoperativer Verlauf des Hämatokrits .....	38
3.4.4 Postoperativer Verlauf des Hämatokrits .....	39
3.5 Darstellung des intraoperativen Verlaufs der Blutgase .....	40

3.5.1	Intraoperativer Verlauf der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO <sub>2</sub> ).....	40
3.5.2	Intraoperativer Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks .....	41
3.5.3	Intraoperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks .....	42
3.6	Darstellung des intraoperativen Verlaufs des Säure-Basen-Haushaltes .....	43
3.6.1	Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes.....	43
3.6.2	Intraoperativer Verlauf des Base Excess .....	44
3.6.3	Intraoperativer Verlauf der Standardbikarbonatkonzentration.....	45
3.7	Darstellung des intraoperativen Verlaufs der Elektrolyte .....	46
3.7.1	Intraoperativer Verlauf der Kaliumkonzentration .....	46
3.7.2	Intraoperativer Verlauf der Natriumkonzentration.....	47
3.7.3	Intraoperativer Verlauf der Calciumkonzentration .....	48
3.8	Darstellung des intraoperativen Verlaufs der Metabolite .....	49
3.8.1	Intraoperativer Verlauf der Glukosekonzentration .....	49
3.8.2	Intraoperativer Verlauf der Laktatkonzentration .....	50
3.9	Übersicht der postoperativen Verlaufsdaten.....	51
3.9.1	Darstellung der postoperativen Sicherheitsparameter .....	51
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
4.1	Veränderungen der Hämoglobin-und Hämatokritverläufe .....	53
4.2	Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes .....	54
4.3	Verlaufsdaten der Elektrolyte.....	56
4.4	Verlaufsdaten der Metabolite.....	57
4.5	Bewertung der Probenabnahme.....	58
4.6	Mögliche Limitationen der vorgelegten Arbeit.....	59
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>67</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	“Base Excess”, Basenabweichung
BE <sub>pot</sub>	potentieller „Base Excess“
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
BMI	“Body mass index”
Ca <sup>++</sup>	Calciumion
CCM	Campus Charité Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin
CI	Cardiac index
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CRF	Case Report Form
CVK	Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin
E <sub>cf</sub>	Extrazellulärflüssigkeit
EK	Erythrozytenkonzentrat
EudraCT	“European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials”
FFP	„Fresh Frozen Plasma“, Frischplasma
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FTc	korrigierte Flusszeit
GEE	„Generalized Estimating Equations“
H <sup>+</sup>	Proton
H <sub>2</sub> O	Wassermolekül
Hb	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
HES	Hydroxyethylstärke
Hkt	Hämatokrit
ISRCTN	“International Standard Randomised Controlled Trial Number”
ITS	Intensivstation
ITT	“Intention-To-Treat”
MAP	“mean arterial pressure”, mittlerer arterieller Blutdruck
MELD	“Model of End Stage Liver Disease”
MET	“metabolic equivalent of task”
n	Anzahl der Patientinnen
NaCl	Natriumchlorid
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
ODM	Ösophagus Doppler Monitor
OR	Odds Ratio
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
POCT	“Point-of-Care-Testing”

POD	“postoperative day”, postoperativer Tag
PONV	“postoperative nausea and vomiting”, postop. Übelkeit- und Erbrechen
PP	per protocol
PPV	“pulse pressure variation”, Pulsdruckvariation
SOP	“Standard Operating Procedure”
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
TCO <sub>2</sub>	Gesamtkohlendioxidgehalt
TIVA	Total Intravenöse Anästhesie

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der verwendeten Studienlösungen im Vergleich zum Blutplasma .....	25
Tabelle 2: Verteilung der anästhesiologischen Charakteristika und Grunderkrankungen sowie Dauermedikation in den beiden Studiengruppen .....	28
Tabelle 3: Vergleich der präoperativen Nahrungskarenzen zwischen den beiden Gruppen .....	30
Tabelle 4: Darstellung der Basalinfusion beider Studiengruppen.....	30
Tabelle 5: Darstellung der verabreichten Transfusionseinheiten.....	32
Tabelle 6: Sicherheitsparameter zum postoperativen Verlauf der Studienpatientinnen .....	52

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CONSORT-Fluss-Diagramm .....	18
Abbildung 2: Hämodynamikalgorithmus nach Feldheiser et. al.....	20
Abbildung 3: Verabreichte Studienmedikation im operativen Zeitverlauf .....	33
Abbildung 4: Transfundierte Menge an FFP im operativen Zeitverlauf .....	34
Abbildung 5: Transfundierte Menge an EK im operativen Zeitverlauf .....	35
Abbildung 6: Intraoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration in g/dl.....	36
Abbildung 7: Postoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration in g/dl.....	37
Abbildung 8: Intraoperativer Verlauf der Hämatokritwerte in %.....	38
Abbildung 9: Postoperativer Verlauf der Hämatokritwerte in %.....	39
Abbildung 10: Intraoperativer Verlauf der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO <sub>2</sub> ) ...	40
Abbildung 11: Intraoperativer Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks in mmHg .....	41
Abbildung 12: Intraoperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks in mmHg .....	42
Abbildung 13: Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes .....	43
Abbildung 14: Intraoperativer Verlauf des Base Excess in mmol/l .....	44
Abbildung 15: Intraoperativer Verlauf der Standardbikarbonatkonzentration in mmol/l.....	45
Abbildung 16: Intraoperativer Verlauf der Kaliumkonzentration in mmol/l .....	46
Abbildung 17: Intraoperativer Verlauf der Natriumkonzentration in mmol/l .....	47
Abbildung 18: Intraoperativer Verlauf der Calciumkonzentration in mmol/l .....	48
Abbildung 19: Intraoperativer Verlauf der Glukosekonzentration in mg/dl.....	49
Abbildung 20: Intraoperativer Verlauf der Laktatkonzentration in mg/dl .....	50

## **Abstract (Deutsch)**

### **Einleitung:**

Eine perioperative zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie ist ein wichtiger Bestandteil der anästhesiologischen Versorgung und ist bei Hochrisikopatienten mit der postoperativen Morbidität assoziiert. Zur Flüssigkeits- und Volumentherapie werden vor allem in Europa balancierte kristalloide und kolloide Infusionslösungen verwendet. In diesem Kontext, ist jedoch der Einfluss dieser Infusionslösungen auf die Blutgasanalyseparameter noch unzureichend evaluiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob sich eine balancierte kolloidale und eine balancierte kristalloide Infusionslösung hinsichtlich Veränderungen der Blutgasanalyseparameter bei Anwendung eines intraoperativen zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus unterscheiden.

### **Methodik:**

Diese Arbeit ist eine post-hoc-Analyse einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie. Sie untersucht 48 Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom zur Tumorreduktionsoperation, die intraoperativ entweder eine balancierte kristalloide oder eine balancierte kolloidale Infusionslösung innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus erhielten. In dieser Arbeit wurden die Studiengruppen mittels nicht-parametrischer longitudinaler Analyse hinsichtlich Änderungen perioperativer Blutgasparameter verglichen.

### **Ergebnisse:**

Letztlich gingen 46 Patientinnen in die Analyse ein. Die intraoperative Hämoglobinkonzentration war insgesamt signifikant niedriger in der balancierten kolloidalen Gruppe ( $p=0,021$ ) und nahm in dieser kontinuierlich während des Operationsverlaufs ab. Demgegenüber veränderte sich die Hämoglobinkonzentration in der Kristalloid- Gruppe während der ersten drei Stunden der Operation nicht. Erst in der vierten intraoperativen Stunde zeigte sich ein Abfall der Hämoglobinkonzentration in der Kristalloid-Gruppe, welcher mit der Gabe von Fresh Frozen Plasma assoziiert war. Des Weiteren, war das ionisierte Calcium in der Kolloid-Gruppe im intraoperativen Verlauf signifikant niedriger. Bezüglich der Zeitverläufe von Natrium, Kalium, Glukose, Laktat

und Parametern des Säure-Basen Haushaltes wiesen die Studiengruppen keine Unterschiede auf.

**Schlussfolgerung:**

Im Gegensatz zur Infusion einer kristalloiden Infusionslösung, ist die Infusion einer kolloidalen Infusionslösung bei Anwendung des gleichen, zielgerichteten, standardisierten Hämodynamikalgorithmus für die Volumentherapie, mit einem kontinuierlichen Abfall der Hämoglobinkonzentration assoziiert. Der Abfall der Hämoglobinkonzentration ist am ehesten auf den intravasalen Volumeneffekt der kolloidalen Infusionslösung zurückzuführen. Die vergleichbaren Verläufe der Konzentrationen der Elektrolyte, Glukose und der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes zwischen den Studiengruppen ist durch eine ähnliche Zusammensetzung der balancierten kristalloiden und kolloidalen Infusionslösung bedingt.

## **Abstract (English)**

### **Introduction:**

A goal-directed haemodynamic management is a major determinant in today's anaesthesiological treatment in high-risk surgery and is closely related to postoperative morbidity. In Europe, the use of balanced solutions for a goal-directed fluid management is preferred. However, data on the impact of balanced crystalloid and balanced colloid solutions on variables obtained from blood gas analysis are still limited. In this respect, this scientific work aimed to compare a balanced crystalloid with a balanced colloid solution with respect to the time course of electrolytes, glucose and acid-base balance parameters during major gynecological surgery.

### **Methods:**

This work is a post-hoc analysis of a randomized controlled trial comparing a balanced crystalloid and a balanced colloid within a goal-directed haemodynamic algorithm in 48 patients undergoing cytoreductive surgery due to primary ovarian cancer. This subanalysis compared the study groups with regard to perioperative changes in the time courses of electrolytes, glucose and parameters of acid-base balance. Non-parametric analysis for longitudinal data was used to investigate differences between study groups.

### **Results:**

Finally, a total of 46 patients were analysed. The intraoperative hemoglobin concentration was significantly lower in the balanced colloid group ( $p=0.021$ ). Whereas the hemoglobin concentration decreased continuously during the intraoperative course in the balanced colloid group, it did not change in the crystalloid group during the first 3 hours of surgery. However, during the fourth hour of surgery there was a decrease in hemoglobin concentration in the crystalloid group that was associated with the transfusion of fresh-frozen plasma. The ionized calcium was significantly lower in the colloid group showing a sustained decrease from start of surgery. Regarding sodium, potassium, glucose, lactate and variables of acid-base balance, there was no difference between the balanced crystalloid and balanced colloid group.

**Conclusion:**

Although the same goal directed hemodynamic algorithm was used, infusion of the balanced colloid solution was associated with a decrease of hemoglobin concentration during the intraoperative course. The decrease of hemoglobin concentration may be attributed to the intravascular volume effect of the colloid solution. Similar time courses of electrolytes, glucose and variables of acid-base balance are probably due to the similar composition of the balanced crystalloid and balanced colloid solution with respect to these constituents.

## 1 Einleitung

Im klinischen Alltag muss man als Arzt stets das Für und Wider seiner Therapieentscheidungen im Sinne einer größtmöglichen Patientensicherheit abwägen. Dabei stellt auch eine adäquate Volumen- und Flüssigkeitstherapie eine ständige Herausforderung dar. Ziel jeder Flüssigkeits- oder Volumentherapie sollte eine intravasale Normovolämie und die bedarfsadaptierte extrazelluläre Flüssigkeitszufuhr sein.(1) (2) Wasser- und Elektrolytüberladungen sollten vermieden werden, um unter anderem der Entstehung von interstitiellen und peripheren Ödemen vorzubeugen. (3) (4) Aber auch ein Zuwenig an Flüssigkeit und Elektrolyten kann für das Outcome des Patienten von Nachteil sein. (3) (5) Neben der zu verabreichenden Menge spielen auch Art (kristalloid oder kolloidal) und Zusammensetzung der verwendeten Infusionslösungen eine große Rolle. Auch heute noch kommt die 0,9% Natriumchloridlösung weltweit am häufigsten zum Einsatz. (1) (6) Dabei ist sie mit einer Chloridkonzentration von 154 mmol/l, die deutlich über der des Blutplasmas liegt (109mmol/l), weder physiologisch noch balanciert und verursacht durch das Entstehen einer metabolischen hyperchlorämischen Azidose, (7) (8) zahlreiche Komplikationen wie z.B. Nierenfunktionsstörungen (9) und erhöht das Risiko für postoperative Infektionen.(10)

Neben 0,9 %igem Natriumchlorid werden heute jedoch zunehmend balancierte kristalloide und kolloidale Infusionslösungen verwendet, um Flüssigkeits- und Volumendefizite des Patienten auszugleichen.

Der vermeintliche „Volumeneffekt“ kristalloider Lösungen ist jedoch gering. In klinischen Studien konnte gezeigt werden [3], dass 30 Minuten nach Infusion einer isotonen kristalloiden Lösung der intravasal verbliebene Anteil nur noch bei ca. 20% liegt. Die restlichen 80% sind bereits in das Interstitium übergetreten.(11) Bei Operationen mit großen Volumenverlusten kann es bei alleiniger Verwendung von kristalloiden Lösungen zur Ausbildung einer Dilutionsazidose (1) (12) und Entstehung von erheblichen interstitiellen Ödemen kommen.(1)

Demgegenüber steht der Volumenersatz mittels kolloidaler Lösungen wie Hydroxyethylstärke (HES) oder gelatinehaltiger Infusionen. Durch den (bei ungestörter kapillärer Barriere) nahezu 100%igen intravasalen Volumeneffekt können diese Substanzen bei Hypovolämien zum Erhalt des intravasalen Volumens beitragen und

fördern gleichzeitig die Gewebepерfusion. Voraussetzung dafür ist jedoch die Intaktheit der Barrierefunktion des sogenannten „Endothelial surface layers“. (13)

Auch das allergene Potential beider Substanzen, besonders das der auf tierischer Basis hergestellten Gelatine, sollte bei deren Einsatz bedacht werden.

Da Ablagerungen von HES-Spaltprodukten und teilweise von ganzen HES-Molekülen noch Jahre nach letztmaliger Applikation von Hydroxyethylstärke in den Zellen des endothelialen retikulären Systems sowie in den Zellen der Nierentubuli nachgewiesen werden konnten, (14) kam es zu kontroversen Diskussionen über den Einsatz von HES. Letztlich hat dies dazu geführt, dass nach Empfehlungen maßgebender medizinischer Oberbehörden, HES heute – wenn überhaupt - nur noch bei einem sehr begrenzten Patientenkollektiv zum Einsatz kommt.

Entscheidet man sich für eine bestimmte Infusionstherapie, dann sollte das Augenmerk immer auch auf den Erhalt der Homöostase gelegt werden. (11)

Hier hat sich gezeigt, dass der Einsatz von balancierten Lösungen vorteilhaft sein könnte. (15) Bei balancierten Infusionslösungen handelt es sich um Elektrolytlösungen, die mit ihrem Anteil an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie Chlorid das physiologische Elektrolytmuster des Blutplasmas annähernd widerspiegeln. Insbesondere sollen sie zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Säure-Basen-Status beitragen, indem ihnen zu Bikarbonat metabolisierbare Anionen (z.B. Laktat, Acetat, Malat) beigesetzt wurden.(1) Dieser Effekt des ausgeglicheneren Säure-Basen-Haushalts konnte in klinischen Studien wiederholt nachgewiesen werden. (10) (16) (17) Damit tragen balancierte Lösungen potentiell zu einer erhöhten Patientensicherheit bei, da Azidosen und u.a. dadurch hervorgerufene Gerinnungsstörungen, infolge einer azidosebedingten verminderten Aktivität von Gerinnungsfaktoren, seltener auftreten sollten. (16)

Im Gegensatz dazu lösen unbalancierte Substanzen durch den erhöhten Anteil an Chloridionen häufiger eine hyperchlorämische Azidose aus. Hervorgerufen wird dies aufgrund der zur Wahrung der Elektroneutralität erforderlichen Verminderung an Anionen, insbesondere Bikarbonat-Anionen. (7) (8)

Laut Zander kann somit die Infusion einer balancierten Lösung - abgesehen von „iatrogenen Volumeneffekten“ - keinen „therapeutischen Fehler“ verursachen.(1)

Dabei stellt die Abschätzung der individuell benötigten Flüssigkeits- und Volumenmenge zur Vermeidung von Überladung und Defiziten, auch heute noch eine große Herausforderung dar. Häufig nutzt man zur Abschätzung des Volumenstatus des Patienten im klinischen Alltag Änderungen der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdrucks, die zentralvenöse Sättigung, den Verlauf des zentralvenösen Drucks und die Urinproduktion. Auch Parameter des Säure-Basen-Haushaltes - wie die Basenabweichung und die Laktatkonzentration - werden hierzu herangezogen. (5) (16) (18) (19) (20) Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Parameter nicht ausreichen, um eine Hypo- oder Hypervolämie individuell ausreichend beurteilen zu können. (21)

Das Konzept der zielgerichteten Flüssigkeits- und Volumentherapie ermöglicht eine individuelle Volumenoptimierung des Patienten. (2) (18) (22) (23) (24) Hierbei werden z.B. dynamische Parameter wie Schlagvolumenvariation (SVV), korrigierte Flusszeit (FTc) und Pulsdruckvariation (PPV) verwendet, um die Infusionstherapie zu steuern.

### **Zielsetzung der Arbeit**

Im Folgenden soll untersucht werden, ob sich eine balancierte kolloidale und eine balancierte kristalloide Infusionslösung bei Anwendung eines intraoperativen zielgerichteten Hämodynamikprotokolls hinsichtlich der Veränderungen der Blutgasanalyseparameter unterscheiden.

Es wird vermutet, dass beide Studienlösungen unterschiedliche Volumeneffekte aufweisen. Dies wird anhand der perioperativen Änderungen der Hämoglobin- und Hämatokritverläufe als Surrogatparameter unter Berücksichtigung der verabreichten Transfusionen analysiert.

## 2 Patientenkollektiv und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet die Studie „*Balancierte Kristalloide versus balancierte Kolloide im Rahmen eines zielgerichteten Hämodynamik-Protokolls bei Patientinnen zur gynäkologischen Tumoroperation*“ (BalaCriCo). Als randomisierte, kontrollierte, doppelblinde und zweiarmige klinische Prüfung der Phase IV wurde sie als Pilotstudie in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum (CVK) im Zeitraum Mai 2009 bis März 2011 durchgeführt.

Primäres Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob eine intraoperative Volumentherapie mit einer balancierten Hydroxyethylstärke-Lösung (Volulyte® 6%) einer balancierten kristalloiden Lösung (Jonosteril®) in Bezug auf die applizierte Flüssigkeitsmenge überlegen ist. Vor Studienbeginn wurde die Genehmigung der Ethikkommission des Landes Berlin (Nr. EK 12 581/08) und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4034705) eingeholt. Zusätzlich erfolgte die Studienregistrierung bei den europäischen Behörden (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials:EudraCT 2008-006135-12) und dem internationalen Arbeitsregister (International Standard Randomised Controlled Trial Number: ISRCTN53154834).

Alle Patientinnen bei denen im genannten Studienzeitraum eine Tumorreduktionsoperation bei primär metastasiertem Ovarialkarzinom geplant war, wurden am Vortag der Operation durch einen Studienarzt der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CVK) gescreent. Erfüllten die Patientinnen alle Einschlusskriterien ohne das Vorliegen von Ausschlusskriterien, wurden sie nach sorgfältiger Risikoaufklärung durch den Studienarzt und schriftlicher Einwilligung, in die Studie eingeschlossen. Nach dem Studieneinschluss erfolgte die Randomisierung und Zuteilung der Patientinnen in eine der beiden Studiengruppen (Volulyte® oder Jonosteril®) unter Berücksichtigung der Stratifizierung gemäß dem präoperativen Vorliegen von Aszites.

Die Kriterien, die zum Ein- bzw. Ausschluss von Patientinnen geführt haben, werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

### 2.1.1 *Einschlusskriterien*

Nachfolgend sind die Einschlusskriterien der Studie aufgeführt:

- durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem Arzneimittelgesetz bei Einschluss in die Studie, während der Teilnahme und nicht geplant bis zum zehnten postoperativen Tag nach Operationsende
- Weibliche Patienten mit metastasiertem Ovarial-Karzinom zur Tumor-Reduktionsoperation in der Universitätsklinik Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin

### 2.1.2 *Ausschlusskriterien*

Nachfolgend sind die Ausschlusskriterien der Studie aufgeführt.

- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft und Stillzeit
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege
- Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten
- Leberinsuffizienz (Child B or C Zirrhose, MELD Score > 10)
- Zustand nach oder akute Pankreatitis
- Nachgewiesene Koagulopathien (z.B. von Willebrand)
- Neurologische / psychiatrische Erkrankung
- Unklare Anamnese einer Alkoholerkrankung
- Chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV
- Status nach der „American Society of Anesthesiologists“ (ASA) größer als IV
- Renale Insuffizienz mit einem Serum-Kreatinin > 2,0mg/dl oder > 150 µmol/l oder Abhängigkeit von Hämodialyse
- Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgen-Thorax-Aufnahme im Rahmen der präoperativen Diagnostik

- Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen
- Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
- Hyperkaliämie über 5,8 mmol/l oder eine Hybernatriämie über 155 mmol/l
- Anamnestisch bekannte Hypermagnesiämie
- Anamnestisch bekannte metabolische Alkalosen
- Entgleister Diabetes mellitus (Blutzucker > 300 mg/dl bei Aufnahme)
- Präoperative Ileus-Symptomatik
- Mitarbeiterin der Charité

## **2.2 Zusammensetzung der Studienpopulation**

Von insgesamt 131 gescreenten Patientinnen konnten 50 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und randomisiert werden. Bei 63 der gescreenten Patientinnen trafen Ausschlusskriterien zu und 18 Patientinnen wollten nicht an der Studie teilnehmen.

Die Gruppe, in der die balancierte kristalloide Lösung zum Einsatz kam, umfasste nach der Randomisierung 24 Patientinnen und die Gruppe, in der die balancierte kolloidale Lösung verwendet wurde, 26 Patientinnen. Zwei Patientinnen der balancierten kolloidalen Studiengruppe wurden aus der statistischen Auswertung genommen. Bei einer Patientin wurde postoperativ ein primäres Siegelringzellkarzinom diagnostiziert, dessen klinischer Behandlungspfad nicht mit dem eines primären Ovarialkarzinoms verglichen werden kann. Im Fall der anderen Patientin wurde die Studienmedikation nicht nach dem vorgeschriebenen Hämodynamikalgorithmus verabreicht, so dass es sich hierbei um eine Studienprotokollverletzung handelte, die zum Ausschluss führte.

Kriterium zur Analyse der Blutgasparameter in der dargelegten Arbeit war das Vorliegen von mindestens drei arteriellen Blutgasanalysen pro Patientin. Bei zwei Patientinnen lag diese Mindestanzahl nicht vor, so dass diese für die Auswertung der intraoperativen Verlaufsdaten zusätzlich ausgeschlossen werden mussten. Damit konnten insgesamt 46 Patientinnen ausgewertet werden.

Für die Darstellung der perioperativen Hämoglobin- und Hämatokritverläufe in den beiden Studiengruppen wurden insgesamt nur 45 Patientinnen analysiert. Eine Patientin wurde zusätzlich ausgeschlossen, da bei ihr keine postoperativen Parameter zur Auswertung vorlagen.

In der Abbildung 1 wird die Generierung der ausgewerteten Populationen anhand des CONSORT-Fluss-Diagramms verdeutlicht.

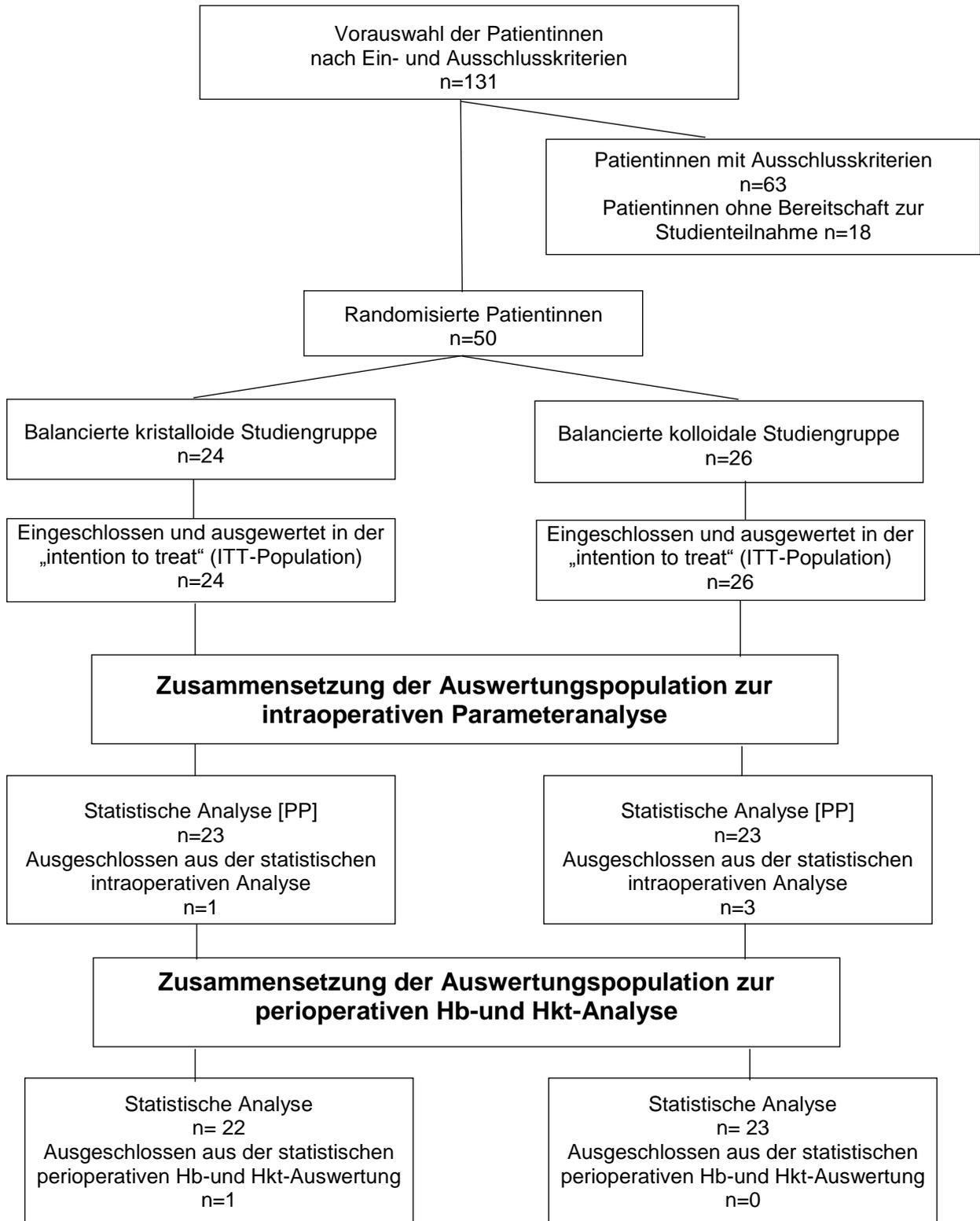


Abbildung 1: CONSORT-Fluss-Diagramm

### **2.3 Präoperativer Studienablauf**

Die präoperativen Vorbereitungen der Studienpatientinnen und die Narkoseeinleitung wurden nach den Standard Operating Procedures (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CVK/CCM) der Charité-Universitätsmedizin durchgeführt.

Bestandteil des präoperativen Prozederes ist unter anderem:

- die Überprüfung der Patientenidentität
- das Vorliegen der Einverständniserklärung für den chirurgischen Eingriff
- die Anästhesie- und Studieneinwilligung.

Vor dem Beginn der Allgemeinanästhesie wurde den Patientinnen bei Fehlen von Kontraindikationen ein Periduralkatheter für die perioperative Schmerztherapie gelegt. Nach Induktion der Intubationsnarkose wurde diese entweder mittels einer balancierten Anästhesie mit Desfluran oder Sevofluran oder bei erhöhtem Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV = engl. „postoperative nausea and vomiting“) in Form einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanil aufrechterhalten. Anschließend wurde den Patientinnen für die kontinuierliche Blutdruckmessung ein arterieller Katheter (PiCCO-Katheter, Standard Kit, Ø 5F, Länge 20 cm für Erwachsene) der Firma Pulsion Medical Systems in die Arteria femoralis gelegt. Die Messung des zentralvenösen Drucks erfolgte über einen zentralvenösen Katheter, der bevorzugt über die rechte Vena jugularis interna eingeführt wurde. Für die intraoperative Bestimmung der Hämodynamikparameter wurde eine Dopplersonde der Firma Deltex Medical Limited (Chichester, Großbritannien) transnasal in den distalen Ösophagus eingeführt und an den Ösophagus-Dopplermonitor (ODM™) angeschlossen.

### **2.4 Intraoperativer Studienablauf**

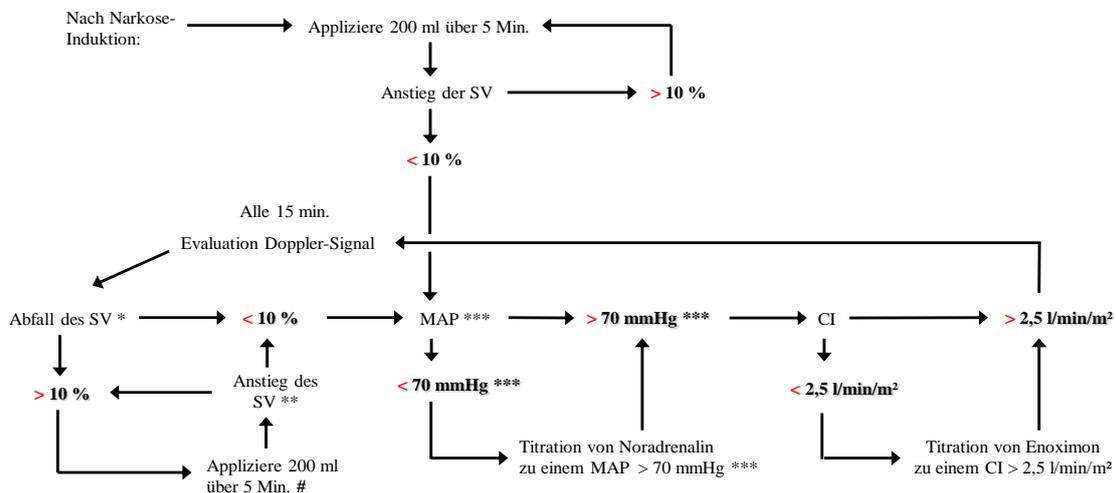
Nach Einleitung der Allgemeinanästhesie und vor Operationsbeginn, erfolgte die initiale Optimierung des durch den Ösophagusdoppler ermittelten Schlagvolumens und weiterer Hämodynamikparameter nach Gabe der Studienmedikation als intravenösen Bolus von 200 ml. Stieg das Schlagvolumen (SV) daraufhin um mehr als 10% im Vergleich zum Ausgangswert an, wurden erneut 200 ml der Studienmedikation gegeben. Dieses

Verfahren wurde solange wiederholt, bis das Schlagvolumen nach Bolusgabe um nicht mehr als 10% anstieg. Die Patientin galt dann als volumenoptimiert. Alle 15 Minuten erfolgte die Dokumentation der aktuellen Hämodynamikparameter und die Gabe der Studienmedikation wurde anhand des definierten Algorithmus verabreicht. Die Indikation zur erneuten Volumengabe bestand bei einem Abfall von mehr als 10% des letztmalig volumenoptimierten Schlagvolumens und bei einer gemessenen korrigierten Flusszeit (FTc) von weniger als 300 ms.

Festgesetzt wurde die Höchstdosis an Studienmedikation mit 50 ml/kg/Körpergewicht bemessen am Idealgewicht der Patientinnen. Wurde diese Maximaldosis erreicht, wurden die anschließenden Volumengaben mit Fresh-Frozen-Plasma (FFP) durchgeführt.

Um eine kontinuierliche Laufrate der Narkosemedikamente und Katecholamine zu gewährleisten, wurde zusätzlich zur Bolusinfusion eine balancierte kristalloide Basalinfusion (Jonosteril®) mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 3-5ml/kg Körpergewicht/h gegeben. (22)

Der verwendete Hämodynamikalgorithmus nach Feldheiser et. al. ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt.



Intraoperative, hypotensive Bradykardie\*\*\*\*:

- Appliziere folgende Medikamente um normfrequenten Rhythmus zu erhalten:
1. Atropin 0,5 mg
  2. Alupent
  3. Adrenalin (Titrieren)

\*: in Bezug zum SV nach der letzten Volumen-Gabe

\*\* : in Bezug zum SV vor der letzten Volumen-Gabe

\*\*\*: Präoperative Werte: - Normotensive Pat.: < 70 mmHg  
 - Hypertensive Pat.: < 80 mmHg  
 - Hypotensive Pat.: < 60 mmHg

\*\*\*\*: Herzfrequenz < 50 / min

#: Bei einer FTc < 300 ms besteht die Indikation zur Bolus-Gabe

**Abbildung 2:** Hämodynamikalgorithmus nach Feldheiser et. al (22)

Zur Bestimmung der Blutgasparameter wurden simultan jede Stunde arterielle und zentralvenöse Blutproben in heparinisierte Zwei-Milliliter-Einwegspritzen (PICO®, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) über die liegenden Gefäßkatheter aus der Arteria femoralis und Vena cava superior entnommen. Vor der eigentlichen Blutentnahme wurden 3-5 ml des Aspirats verworfen, damit Verdünnungsartefakte durch im Katheter vorhandene Spülflüssigkeit sicher ausgeschlossen werden konnten. Beide Katheter wurden danach mit einer 0,9%igen NaCl-Spüllösung gespült. Die Analyse der Proben erfolgte unmittelbar nach der Blutentnahme im Blutgasanalysegerät ABL 700 (Radiometer Kopenhagen, Dänemark).

Hierbei handelt es sich um ein mikroprozessorgesteuertes Gerät zur Analyse von Blutgasen, Oxymetrieparametern, Elektrolyten und speziellen Metaboliten wie Laktat und Glukose. Dabei ist das Gerät zusätzlich in der Lage, selbstständig Funktionsprüfungen der wichtigsten Module durchzuführen und automatische Kalibrierungs- und Reinigungsprozesse zu durchlaufen. (25) Neben der geräteinternen Funktionskontrolle erfolgten zusätzlich regelmäßige Wartungen und Eichungen des hier verwendeten Radiometer ABL 700-Gerätes durch den krankenhausinternen technischen Dienst.

Die wichtigsten Kernelemente des ABL 700 zur Parameterbestimmung stellen die pCO<sub>2</sub>-Elektrode nach Stow-Severinghaus, die pO<sub>2</sub>-Elektrode nach Clark und die pH-Glaselektrode dar. (25) (26) Um die einzelnen Parameter der Blutgasanalyse zu bestimmen, nutzt das Gerät verschiedene Messmethoden.

Die Bestimmung von pH, pCO<sub>2</sub> und der Elektrolyte Kalium, Natrium und Calcium basiert auf dem photometrischen Messprinzip der entsprechenden Elektroden. (25) (27) Die Konzentration der Metabolite Glukose und Laktat wird mittels der amperometrischen Messmethode ermittelt. (25) (27) Der Messung der Gesamthämoglobinkonzentration liegt das optische Prinzip zu Grunde. (25) (27) Alle drei Messverfahren beruhen auf elektrochemischen Reaktionen der verschiedenen Elektroden, die sich an der Grenzfläche zwischen Festkörpern (Elektroden) und Flüssigkeiten (z. B. Blutplasma) abspielen. (25) Der Grad der dabei auftretenden Ströme (pO<sub>2</sub>-Bestimmung) und Spannungen (pH- und pCO<sub>2</sub>-Bestimmung), ist dabei proportional der [H<sup>+</sup>]-Konzentration bzw. den Partialdrücken von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>. (25)

Bei den verwendeten Elektroden handelt es sich Einstabmessketten, bestehend aus einer Mess- und der entsprechenden Bezugselektrode.(25) (28)

Die Abschnitte in Kapitel 2.6 und 2.7 wurden in Rücksprache mit dem Doktorvater Prof. Boemke aus der Arbeit Boemke W, Krebs MO, Rossaint R. Blutgasanalyse. Der Anästhesist Springer Verlag 2004. 53:471-494 übernommen und dienen der allgemeinen Beschreibung der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes.

### **2.5 Postoperativer Studienablauf**

Am Operationsende wurden die Patientinnen zur anschließenden Betreuung durch die behandelnden Ärzte, auf eine anästhesiologische Intensivstation verlegt. Seitens des Studienteam wurden die Patientinnen auf der Intensivstation zweimal täglich und auf Normalstation einmal am Tag visitiert. Eine Abschlussuntersuchung erfolgte am 8. oder 10. postoperativen Tag bzw. spätestens zur Entlassung. Neben klinischen Parametern wurden auftretende Komplikationen nach Clavien erfasst und Blutentnahmen vorgenommen, deren Auswertung Teil der vorgelegten Dissertation darstellen. Da die verabreichten Transfusionen und der Verlauf von Hämoglobin und Hämatokrit im perioperativen Setting aufgezeigt werden sollten, wurden lediglich die Daten bis zum zweiten postoperativen Tag in die Auswertung einbezogen.

### **2.6 Direkt gemessene Parameter des Säure-Basen-Haushaltes**

Mit Hilfe der direkt gemessenen Parameter pH und  $p\text{CO}_2$  ist es möglich, die Standardbikarbonatkonzentration und den Base Excess (Basenabweichung) zu berechnen.

#### **2.6.1 Der pH-Wert**

Der pH-Wert entspricht dem negativen dekadischen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration. Der Normalwert des pH im arteriellen Blut beträgt  $7,4 \pm 0,04$  (7,36-7,44).

Ein Über- oder Unterschreiten dieses Normbereiches kann durch respiratorische und/oder metabolische Störungen bedingt sein.

Der pH-Wert des Blutplasmas hängt nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung vom Verhältnis der Bikarbonat- zur Kohlendioxidkonzentration ab (Gleichung 1):

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{pCO}_2} = 6,1 + \log \frac{24 \text{ mmol/l}}{1,2 \text{ mmol/l}} = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

**Gleichung 1:** Henderson-Hasselbalch Gleichung

$\alpha$ =Löslichkeitskoeffizient für  $\text{CO}_2=0,03 \text{ mmol}/(1 \cdot \text{mmHg})$ , oder wenn  $\text{pCO}_2$  in kPa gemessen wurde  $\alpha=0,225 \text{ mmol}/(1 \cdot \text{kPa})$ ;  $[\text{HCO}_3^-]$  = Bikarbonatkonzentration, Normalwert: 24 mmol/l;  $[\text{CO}_2]$  = Kohlendioxydkonzentration =  $\alpha \cdot \text{pCO}_2$ , Normalwert: 1,2 mmol/l;  $\log 20 = 1,3$

## 2.6.2 Kohlendioxidpartialdruck ( $\text{pCO}_2$ )

Der Gesamtkohlendioxidgehalt ( $\text{TCO}_2 = \text{total CO}_2$ ) setzt sich zusammen aus einem physikalisch gelösten Anteil und einem in chemischer Bindung befindlichen Anteil: 85% des  $\text{CO}_2$  wird chemisch gebunden in Form von  $\text{HCO}_3^-$  transportiert (65% im Plasma, 20% in den Erythrozyten). Die Größe des  $\text{pCO}_2$  richtet sich dabei nach der Konzentration des physikalisch gelösten  $\text{CO}_2$  im Blut (5-8% des gesamten  $\text{CO}_2$ ).

## 2.7 Abgeleitete Parameter des Säure-Basen-Haushaltes

### 2.7.1 Aktuelle Bikarbonatkonzentration

Die aktuelle Bikarbonationenkonzentration berechnet sich nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (siehe Gleichung 1) aus dem Kohlendioxidpartialdruck und dem pH-Wert. Die aktuelle Bikarbonatkonzentration ist neben metabolischen Veränderungen abhängig vom aktuellen  $\text{pCO}_2$  ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ ), d. h., bei einer respiratorischen Azidose nimmt sie zu.

Andererseits findet sich eine Erhöhung der aktuellen Bikarbonatkonzentration auch bei einer metabolischen Alkalose. Mit Hilfe der aktuellen Bikarbonatkonzentration allein kann deshalb nicht entschieden werden, ob einer vom Normwert abweichenden Bikarbonatkonzentration eine metabolische oder respiratorische Ursache zugrunde liegt (Normalwert 24 mmol/l). Hierzu ist z. B. die Bestimmung des Base Excess oder der Standardbikarbonatkonzentration sinnvoll.

### 2.7.2 Die Standardbikarbonatkonzentration

Die Standardbikarbonatkonzentration ist definiert als die In-vitro-Bikarbonationenkonzentration des vollständig oxygenierten Plasmas bei  $37^\circ\text{C}$  und einem  $\text{pCO}_2$

von 40 mmHg. Durch die „Normalisierung“ des  $p\text{CO}_2$  auf 40 mmHg ist eine nun noch verbleibende Abweichung der Bikarbonatenkonzentration vom Normalwert (22–26 mmol/l) Ausdruck einer nichtrespiratorischen (metabolischen) Störung des Säure-Basen-Haushaltes.

### 2.7.3 Aktuelle Basenabweichung

Sie gibt an, wie viele mmol einer starken Säure oder Base nötig sind, um eine Blutprobe bis zum normalen pH von 7,4 bei einem  $p\text{CO}_2$  von 40 mmHg und einer Temperatur von 37°C zu titrieren. Sind pH, Hb und  $p\text{CO}_2$  bekannt, dann kann die Basenabweichung dem Säure-Basen-Nomogramm von Siggaard-Andersen entnommen oder vom Blutgasanalysator berechnet werden. In die Berechnung gehen der pH, der  $p\text{CO}_2$ , die Hämoglobinkonzentration (cHb) - die heute im Blutgasanalysator meist direkt gemessen wird - und die  $\text{O}_2$ -Sättigung ein (Lang & Zander 2002) (Normalwert  $0 \pm 2$  mmol/l). Da die „respiratorische Komponente“ mit einem  $p\text{CO}_2$  von 40 mmHg quasi normalisiert wurde, sollte die unter diesen Bedingungen bestimmte Basenabweichung die nichtrespiratorische Komponente einer Säure-Basen-Störung quantitativ beschreiben können.

### 2.7.4 Basenabweichung der Extrazellulärflüssigkeit (BE (Ecf))

Die wichtigsten Puffer-Basen im Blut sind Bikarbonat, Hämoglobin, negativ geladene Proteine und anorganisches Phosphat. Insbesondere das Hämoglobin erfüllt nicht nur für das intravasale Kompartiment Pufferfunktion, sondern ist an der Pufferung des gesamten Extrazellulärtraumes, also auch der interstitiellen Flüssigkeit beteiligt, obwohl es dort nicht vorkommt. Die aktuelle Basenabweichung - gemessen im Blutgasanalysator - kann nur die in-vitro Verhältnisse der Blutprobe, ohne Berücksichtigung des Interstitiums, erfassen. Um die  $\text{HCO}_3^-$ -Diffusion ins Interstitium zu berücksichtigen, wird bei der Berechnung der Standard-Basenabweichung anstatt des tatsächlichen Hb-Wertes ein Hb-Wert von 5 g/dl angenommen. Bei Anämien und bei Säuglingen (größerer Extrazellulärtraum) wäre die Rechnung mit diesem fiktiven Hb aber fehlerbehaftet. Die diagnostische Wertigkeit der Basenabweichung der Extrazellulärflüssigkeit ist damit zweifelhaft. (28)

## 2.8 Verwendete Studienlösungen

**Tabelle 1:** Zusammensetzung der verwendeten Studienlösungen im Vergleich zum Blutplasma

	Blutplasma	Jonosteril®	Volulyte® 6%
<b>Elektrolyte und Pufferionen</b>			
Natrium (mmol/l)	135-145	137,0	137
Kalium (mmol/l)	3,5-5,1	4,0	4,0
Calcium (mmol/l)	2,15-2,58	1,7	-
Magnesium(mmol/l)	0,75-1,15	1,3	1,5
Chlorid (mmol/l)	98-112	110,0	110,0
Acetat (mmol/l)	-	36,8	34
<b>Sonstiges</b>			
pH-Wert	7,36-7,44	5,0-7,0	5,7-6,5
Titrationssacidität		1,0-10,0mmol NaOH/l	<2,5 mmol NaOH/l
Osmolarität (mosmol/l) (theoretisch)	286,5	291,0	286,5
Mittleres Molekulargewicht (Da)	-	-	130000
Potentieller Base Excess (BEpot, mmol/l)	-	12,8	10,0

Bei den hier verwendeten Studienlösungen, vgl. Tabelle 1, handelt es sich um balancierte Infusionslösungen, die der physiologischen Elektrolytzusammensetzung des Blutplasmas weitestgehend entsprechen. Da sowohl Jonosteril® als auch Volulyte® das Bikarbonat fehlt, beträgt ihr theoretischer BE -24mmol/l. Als zu metabolisierendes Anion enthalten beide Lösungen Acetat, dieses kann, im Gegensatz zum Laktat nicht nur in der Leber, sondern in allen Geweben des Körpers zu äquivalenten Mengen an Bikarbonat verstoffwechselt werden. Wegen des Vorhandenseins von Acetat ist die Bestimmung des sogenannten potentiellen Base Excess (BEpot) dieser Lösungen möglich. Der BEpot bezeichnet diejenige Menge an Bikarbonationen, die nach der Infusion und Verstoffwechslung einer Substanz, dem Organismus hinzugeführt oder verbraucht werden.

Er berechnet sich aus dem theoretischen BE der Infusionslösung von -24mmol/l zu dem in diesem Fall die Acetatkonzentration der entsprechenden Infusionslösung addiert wird. Daraus ergibt sich für Jonosteril® ein BEpot von 12,8mmol/l und für Volulyte® ein BEpot von 10mmol/l. (29)

## **2.9 Datenerhebung und statistische Auswertung**

Die Daten der pseudonymisierten Patientinnen wurden in dafür gefertigte Dokumentationsbögen (CRFs) eingetragen und später in Form einer Microsoft Excel-Datentabelle digitalisiert.

Alle Zielgrößen (primäre und sekundäre) wurden zunächst mit Methoden der exploratorischen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet. Insbesondere wurden statistische Maßzahlen wie Mittelwert und Standardabweichung (metrisch skalierte und normalverteilte Merkmale), Median und 25% - 75% Quartile [(25%,75%)] (kategoriale und nicht normalverteilte metrische Merkmale) bzw. Häufigkeiten und Proportionen (qualitative Merkmale) ermittelt.

Zum Vergleich von Häufigkeiten wurde der exakte Test nach Fischer durchgeführt.

Unterschiede in Bezug auf stetige Merkmale wurden wegen möglicher Abweichungen von der Normalverteilung als Differenztest über den nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test analysiert.

Sämtliche Tests wurden wegen der geringen Stichprobenumfänge, Unbalanciertheit oder nur spärlich besetzten Kontingenztafeln als exakte Tests verwendet.

Zeitliche Veränderungen mit Bezug auf das klinische Outcome der Patientinnen wurden unter Nutzung einer multivariaten nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Gruppen 2. Faktor (abhängig): Zeit) berechnet. Alle Zeitverläufe wurden dabei simultan analysiert. In der nichtparametrischen Analyse wurden dabei folgende Hypothesen getestet:

- Gibt es Unterschiede zwischen den Studiengruppen (über die Zeit) [Gruppe]?
- Gibt es systematische Änderungen in der Zeit (über die Gruppen) [Zeit]?
- Gibt es Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit, d.h. sind eventuelle Unterschiede zwischen den Studiengruppen in speziellen Zeitabschnitten

besonders ausgeprägt oder sind die Unterschiede über die Zeit gleichbleibend [Gruppe x Zeit]?

- Sind systematische Änderungen in der Zeit in jeder Studiengruppe festzustellen?

Um den Zusammenhang der Hämoglobinkonzentration mit der Transfusion von „Fresh Frozen Plasma“ über die Zeit zu untersuchen, wurde eine verallgemeinerte Regressionsanalyse für wiederholte Messungen, die so genannten „Generalized Estimating Equations“ (GEE), wie u.a. von Liang und Zeger (30) beschrieben, verwendet. Es wurden Odds-Ratios mit 95% Konfidenzintervall für die Änderung des Hämoglobinwertes um 1g/dl berechnet.

Die zur Prüfung der Hypothesen für den jeweiligen Test festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit betrug  $\alpha = 5\%$  (zweiseitig). Die erzielten p-Werte für alle Endpunkte verstehen sich als explorativ, d.h. sie lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Aus diesem Grunde erfolgte keine  $\alpha$ -Adjustierung für multiples Testen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mittels IBM® SPSS® Statistics, Version 22, Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., und SAS, Version 9.1, Copyright by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA, durchgeführt und die Graphen mittels des Programms R, Version 3.2.2 erstellt („The R Project for Statistical Computing“ – [www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

P-Werte  $<0,05$  wurden als signifikant bewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demografische Daten und Basischarakteristika der Studienpatientinnen

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Verteilung der anästhesiologischen Charakteristika und Grunderkrankungen sowie Dauermedikation in den beiden Studiengruppen

Tabelle modifiziert mit geänderter Studienpopulation nach [Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. *Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal directed haemodynamic algorithm. Br J Anaesth* 2013; 110: 231–240.] Die Daten sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%) oder n (%) Patienten. P-Werte wurden entweder durch den exakten Mann-Whitney-U-Test (#) oder durch den exakten Fischer-Test (\$) berechnet.

Patientinnencharakteristika	Balancierte kristalloide Lösung (n = 23)	Balancierte kolloidale Lösung (n = 23)	p-Wert
Alter (in Jahren)	52 (45.0; 58.0)	56 (48.0; 65.0)	# 0,126
Body mass index (BMI)(kg/m <sup>2</sup> )	24.0 (22.8; 28.0)	26.0 (23.9; 31.6)	# 0,189
American Society of Anesthesiologists (ASA)			
ASA physischer Status Grad I, n (%)	1 (4.3)	2 (8.7)	\$ 0,650
ASA physischer Status Grad II, n (%)	11 (47.8)	13 (56.5)	
ASA physischer Status Grad III, n (%)	11 (47.8)	8 (34.8)	
New York Heart Association (NYHA)			
NYHA I, n (%)	17 (73.9)	19 (82.6)	\$ 0,722
NYHA II, n (%)	6 (26.1)	4 (17.4)	
NYHA III und IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	

Postoperative nausea and vomiting (PONV)			
PONV-Score I, n (%)	3 (13.0)	1 (4.3)	
PONV-Score II, n (%)	4 (17.4)	4 (17.4)	\$ 0,826
PONV-Score III, n (%)	8 (34.8)	10 (43.5)	
PONV-Score IV, n (%)	8 (34.8)	8 (34.8)	
Metabolic Equivalent of Task Activity (MET) Score	4 (3; 4)	4 (4; 5)	\$ 0,177
Vorbestehender arterieller Hypertonus, n (%)	7 (30.4)	9 (39.1)	\$ 0,758
Dauermedikation			
β-Blocker, n (%)	5 (21.7)	5 (21.7)	\$ 1,000
Angiotensin-Conversionsenzym-(ACE) Hemmer, n (%)	4 (17.4)	3 (13.0)	\$ 1,000
Angiotensin-Typ-1-Rezeptor Antagonisten, n (%)	0 (0)	2 (8.7)	\$ 0,489
Statine, n (%)	3 (13.0)	2 (8.7)	\$ 1,000
Diuretikum, n (%)	4 (17.4)	1 (4.3)	\$ 0,346
Andere Medikamente, n (%)	4 (17.4)	3(13.0)	\$ 1,000

In Tabelle 3 werden die Nüchternheitszeiten für feste und flüssige Nahrung für die beiden Gruppen aufgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

**Tabelle 3:** Vergleich der präoperativen Nahrungskarenzen zwischen den beiden Gruppen

Tabelle modifiziert mit geänderter Studienpopulation nach (22) Die Daten sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%). P-Werte wurden durch den exakten Mann-Whitney-U-Test (#) berechnet.

<b>Nahrungskarenzen</b>	<b>Balancierte kristalloide Lösung (n = 23)</b>	<b>Balancierte kolloidale Lösung (n = 23)</b>	<b>p-Wert</b>
Präoperative Karenz für klare Flüssigkeit (min)	720 (360; 940)	660 (480; 840)	# 0,472
Präoperative Karenz für feste Nahrung (min)	1298 (889; 1515)	1260 (1140; 1440)	# 0,742

Die nachfolgende Tabelle 4 enthält die Basalinfusionsmengen beider Studiengruppen. Hierbei zeigen sich mit den angegebenen p-Werten von  $p=0,965$  und  $p=0,940$  weder in der Gesamtmenge der Basalinfusion noch in der stündlichen Infusionsrate Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

**Tabelle 4:** Darstellung der Basalinfusion beider Studiengruppen

Tabelle modifiziert mit geänderter Studienpopulation nach (22) . Die Daten sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%). P-Werte wurden durch den exakten Mann-Whitney-U-Test (#) berechnet.

<b>Basalinfusion</b>	<b>Balancierte kristalloide Lösung (n = 23)</b>	<b>Balancierte kolloidale Lösung (n = 23)</b>	<b>p-Wert</b>
Basalinfusion (ml)	1000 (800; 1750)	1000 (850; 1590)	# 0,965
Basalinfusion (ml/kg/h)	3,2 (2,3; 6,6)	3,4 (2,3; 4,8)	# 0,940

### **3.2 Übersicht über den perioperativen Transfusionsbedarf der Studiengruppen**

In der nachfolgenden Tabelle 5 werden die Transfusionsmengen im Gruppenvergleich unabhängig von der Zeit dargestellt. Hier lassen sich für den intraoperativen Verlauf keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen feststellen. Des Weiteren zeigen sich keine Unterschiede in den postoperativen FFP-Transfusionen zwischen den Studiengruppen. Am ersten postoperativen Tag (POD) erhielten die Patientinnen in der Kolloid-Gruppe signifikant mehr Erythrozyten-Transfusionen ( $p=0,033$ ).

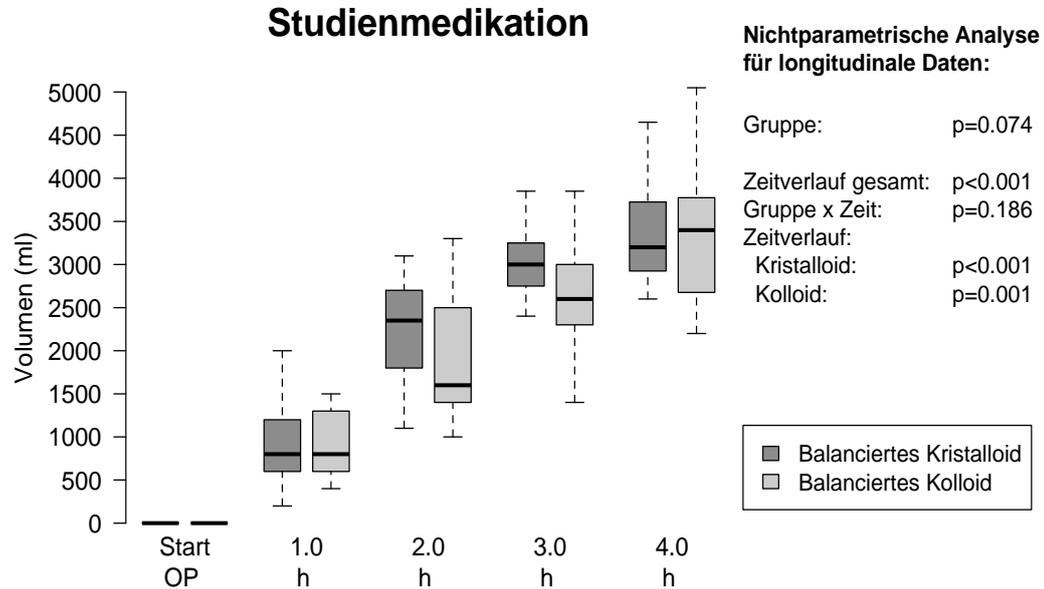
**Tabelle 5:** Darstellung der verabreichten Transfusionseinheiten

Tabelle modifiziert mit geänderter Studienpopulation nach (22). Die Daten sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%) oder n (%) Patienten. P-Werte wurden entweder durch den exakten Mann-Whitney-U-Test (#) oder durch den exakten Fischer-Test (\$) berechnet.

<b>Beschreibende Daten</b>	<b>Balancierte kristalloide Lösung  (n = 23)</b>	<b>Balancierte kolloidale Lösung  (n = 23)</b>	<b>p-Wert</b>
Transfusion von FFP-Einheiten	6 (4;13)	0 (0;6)	# 0,067
Patientinnen mit FFP-Transfusion	21 (91.3)	15 (65.2)	\$ 0,071
Vorzeitige FFP-Gabe, n (%)	3 (13.0)	0 (0)	\$ 0,233
Transfusion von EK-Einheiten	0 (0;2)	2 (0;5)	# 0,157
Patientinnen mit EK-Transfusion	11 (47.8)	14 (60.9)	\$ 0,554
Transfusion von EK-Einheiten an POD 0 (postop-ITS)	0 (0;1)	1 (0;2)	# 0,218
Transfusion von EK-Einheiten an POD 1	0 (0;0)	0 (0;1)	# 0,033
Transfusion von EK-Einheiten an POD 2	0 (0;0)	0 (0;0)	# 0,455
Transfusion von FFP-Einheiten an POD 0 (postop-ITS)	0 (0;2)	0 (0;2)	# 0,833
Transfusion von FFP-Einheiten an POD 1	0 (0;0)	0 (0;2)	# 0,075
Transfusion von FFP-Einheiten an POD 2	0 (0;0)	0 (0;0)	# 0,233

### 3.3 Übersicht der verabreichten Studienmedikation und Transfusionen

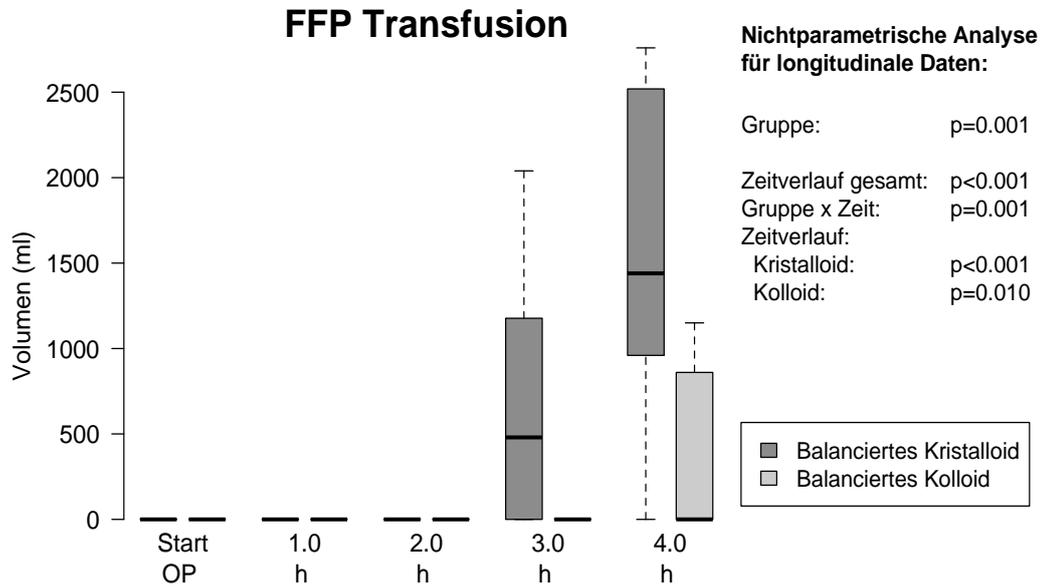
#### 3.3.1 Menge der infundierten Studienmedikation im intraoperativen Zeitverlauf



**Abbildung 3:** Verabreichte Studienmedikation im operativen Zeitverlauf

Bei der Betrachtung der verabreichten Menge an Studienlösung im intraoperativen Verlauf, lassen sich keine Unterschiede zwischen der Kolloid-Gruppe und Kristalloid-Gruppe erkennen ( $p=0,074$ ), vgl. Abbildung 3. Da es sich hierbei um kumulative Werte handelt, sieht man in beiden Studiengruppen einen Anstieg der verbrauchten Menge an Studienmedikation über den gesamten Operationsverlauf (Kolloid-Gruppe  $p=0,001$ , Kristalloid-Gruppe  $p<0,001$ ). Der Zeitverlauf zwischen beiden Gruppen war nicht unterschiedlich ( $p=0,186$ ).

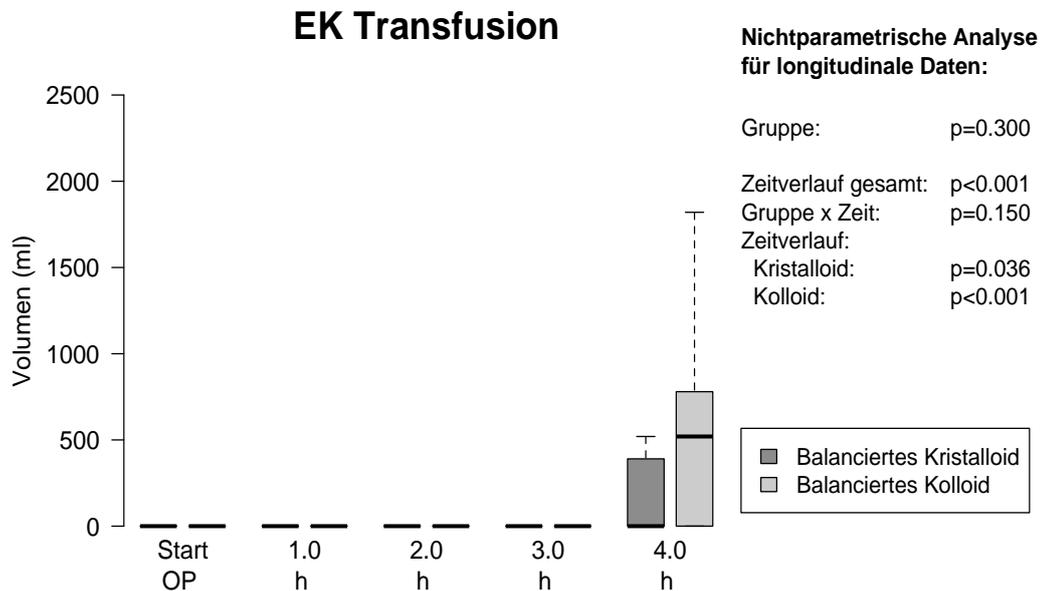
### 3.3.2 Verabreichte Volumina an Frischplasmen (Fresh Frozen Plasma=FFP)



**Abbildung 4:** Transfundierte Menge an FFP im operativen Zeitverlauf

Die in Abbildung 4 dargestellte Transfusionsmenge an Fresh Frozen Plasma zeigt, dass es im zeitlichen operativen Verlauf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen gibt ( $p < 0,001$ ). Sowohl die Kolloid-Gruppe, als auch die Kristalloid-Gruppe, zeigen einen Anstieg der transfundierten FFP-Einheiten im Verlauf der Operation. Dabei zeigt sich besonders am Ende des operativen Eingriffs ein deutlich höherer FFP-Bedarf in der Kristalloid-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.3 Verabreichte Volumina an Erythrozytenkonzentraten (EK)

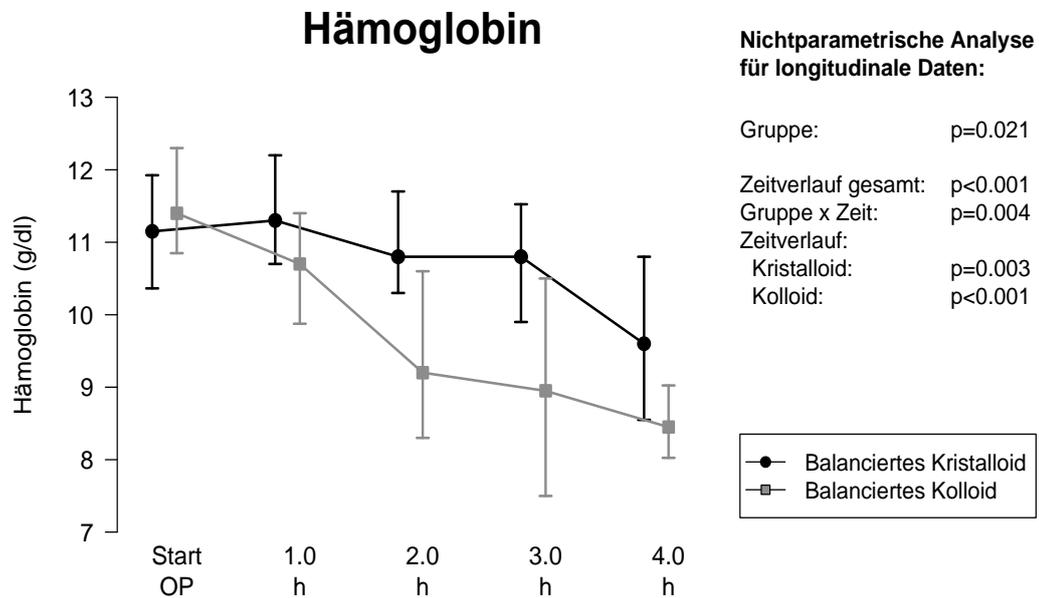


**Abbildung 5:** Transfundierte Menge an EK im operativen Zeitverlauf

Abbildung 5 zeigt, dass es im operativen Zeitverlauf keinen Unterschied zwischen der Kolloid-Gruppe und der Kristalloid-Gruppe in der Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) gibt ( $p=0,300$ ). Insgesamt lässt sich ein Anstieg der verabreichten EKs mit zunehmendem Operationsverlauf in beiden Gruppen feststellen. In der Kolloid-Gruppe, angegeben mit einem  $p<0,001$ , ist dies stärker ausgeprägt als in der Kristalloid-Gruppe ( $p=0,036$ ). Der Zeitverlauf war aber zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich ( $p=0,150$ ).

### 3.4 Perioperativer Verlauf von Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration

#### 3.4.1 Intraoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration



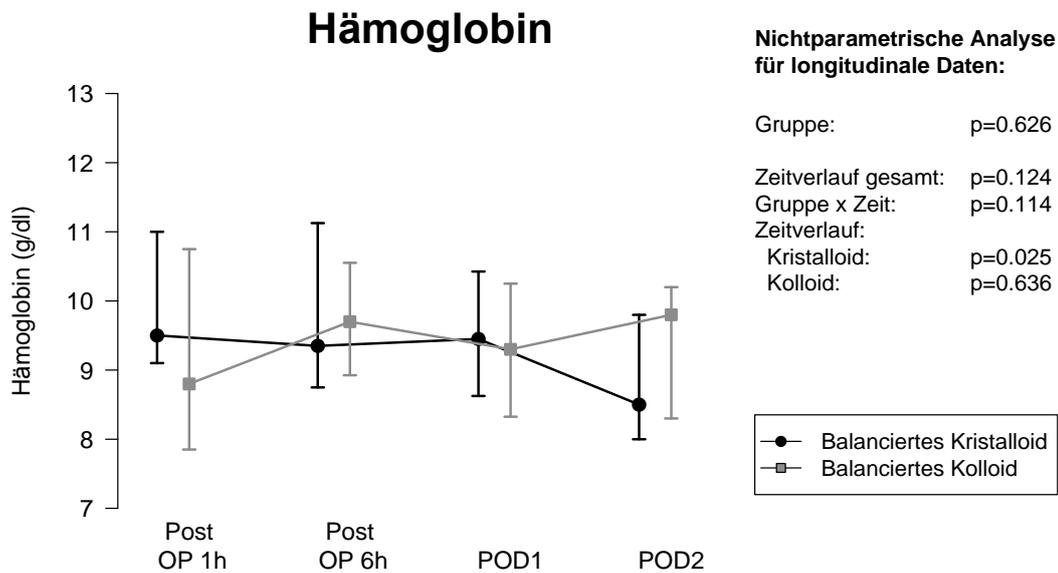
**Abbildung 6:** Intraoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration in g/dl

Der in Abbildung 6 dargestellte intraoperative Verlauf der Hämoglobinkonzentration zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ( $p=0,021$ ). In der Kristalloid-Gruppe hält sich das Hämoglobin bis zur dritten Stunde auf einem stabilen Niveau, bis es kontinuierlich abfällt. In der Kolloid-Gruppe zeigt sich über den gesamten Operationsverlauf eine stete Abnahme des Hämoglobinwertes ( $p<0,001$ ). Des Weiteren ist der Zeitverlauf zwischen den Gruppen unterschiedlich (Abfall des Hb mit zunehmender Operationsdauer) ( $p=0,004$ ).

Die Analysen der verallgemeinerten Schätzungsgleichungen zeigen, dass die Chance, dass die Hämoglobinkonzentration um 1g/dl im intraoperativen Verlauf abfällt, in der Kolloid-Gruppe 3,7fach höher ist. (Odds ratio (OR) 3,740 (95% CI 2.023-6.913),  $p<0,0019$ ). Zudem zeigte sich, dass mit jeder transfundierten FFP- Einheit die Chance um 38% ansteigt, dass der Hb um 1g/dl abfällt (OR 1.384 (1.226-1.562),  $p<0,001$ ).

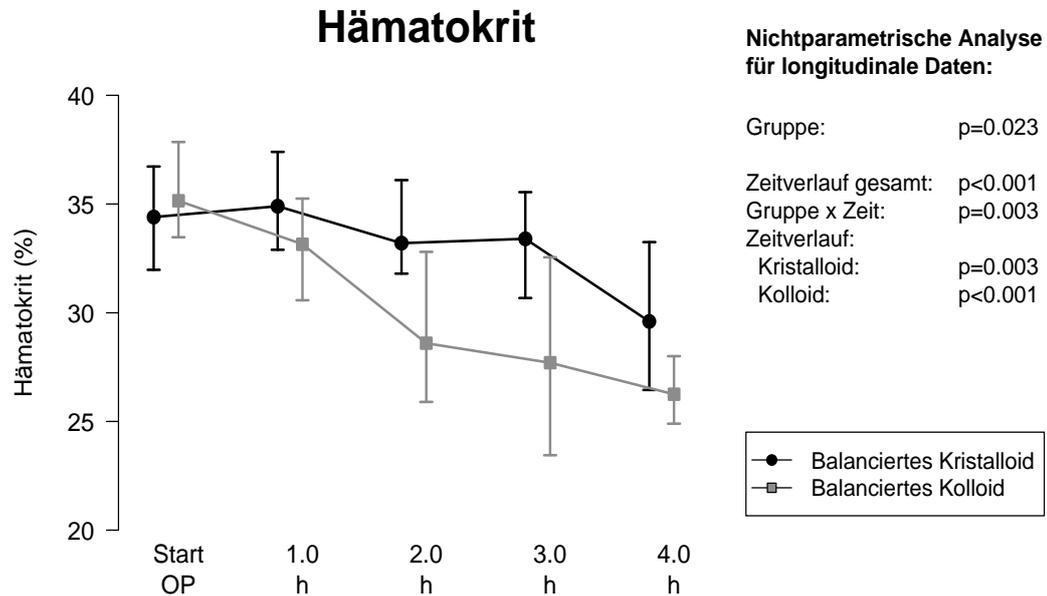
### 3.4.2 Postoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration

Im postoperativen Verlauf der Hämoglobinkonzentration (Abbildung 7) zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ( $p=0,626$ ). In der Kristalloid-Gruppe kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall des Hämoglobinwertes während der postoperativen Phase ( $p=0,025$ ), in der Kolloid-Gruppe war dies nicht der Fall ( $p=0,636$ ). Ein signifikanter Unterschied im Zeitverlauf zwischen den Gruppen fand sich allerdings nicht ( $p=0,114$ ).



**Abbildung 7:** Postoperativer Verlauf der Hämoglobinkonzentration in g/dl

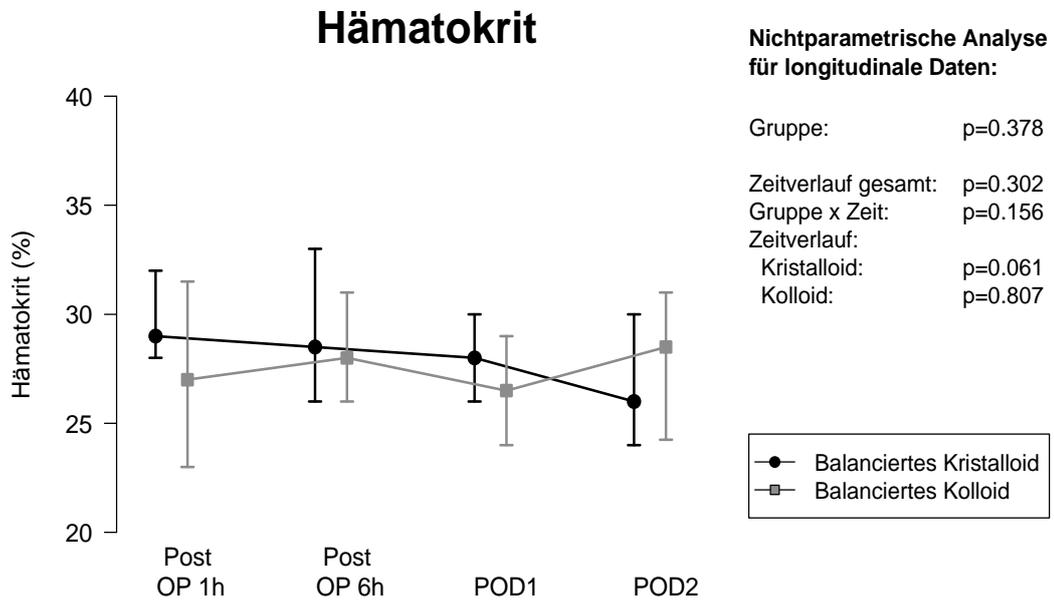
### 3.4.3 Intraoperativer Verlauf des Hämatokrits



**Abbildung 8:** Intraoperativer Verlauf der Hämatokritwerte in %

Der in Abbildung 8 dargestellte intraoperative Verlauf der Hämatokritwerte zeigt in beiden Studiengruppen eine statistisch relevante Abnahme. Mit einem p-Wert von <0,001 in der Kolloid-Gruppe, stellt sich dieser signifikanter dar als in der Kristalloid-Gruppe mit einem p=0,003. Zusätzlich lässt sich mit einem p-Wert von 0,003 ein signifikanter Gruppeneffekt über die Zeit feststellen. Nach einem anfänglichen geringen Unterschied, wird dieser im zeitlichen Verlauf besonders in der 2. und 3. Stunde des Operationsverlaufs deutlicher.

### 3.4.4 Postoperativer Verlauf des Hämatokrits

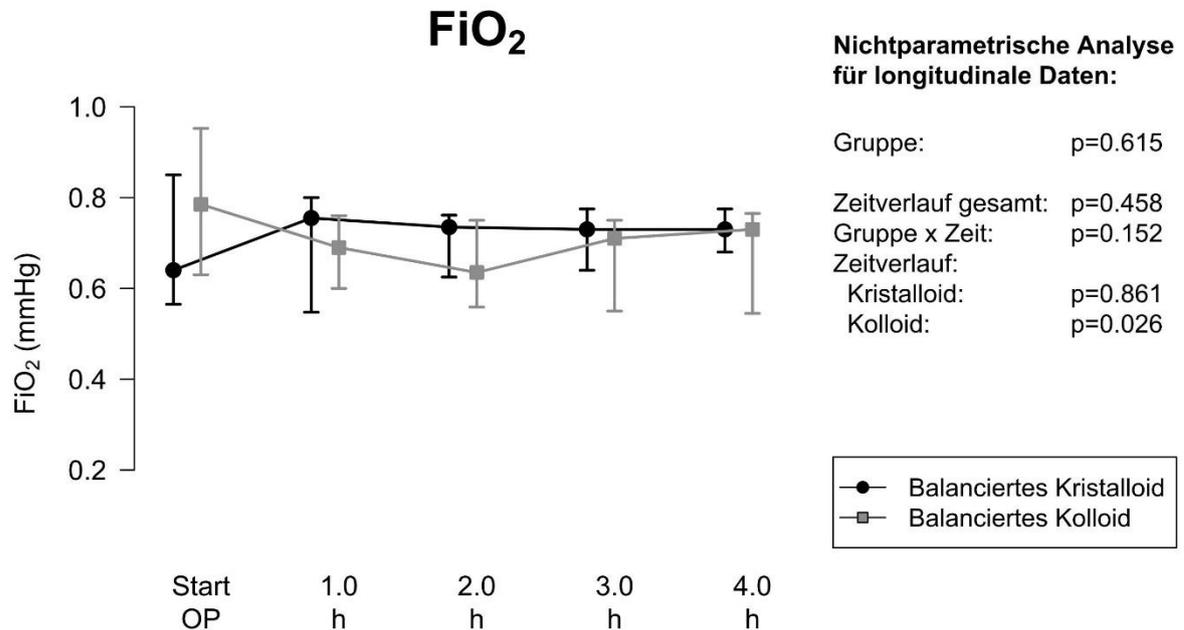


**Abbildung 9:** Postoperativer Verlauf der Hämatokritwerte in %

In der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten zeigen sich bei der Betrachtung des postoperativen Hämatokritverlauf keine statistisch relevanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Die Änderung des Hämatokritverlauf in der Kristalloid-Gruppe wird mit einem p-Wert von 0,061 und in der Kolloid-Gruppe mit einem p-Wert von 0,807 angegeben. Der Verlauf über die Zeit war zwischen beiden Gruppen jedoch nicht unterschiedlich ( $p=0,156$ ), Abbildung 9.

### 3.5 Darstellung des intraoperativen Verlaufs der Blutgase

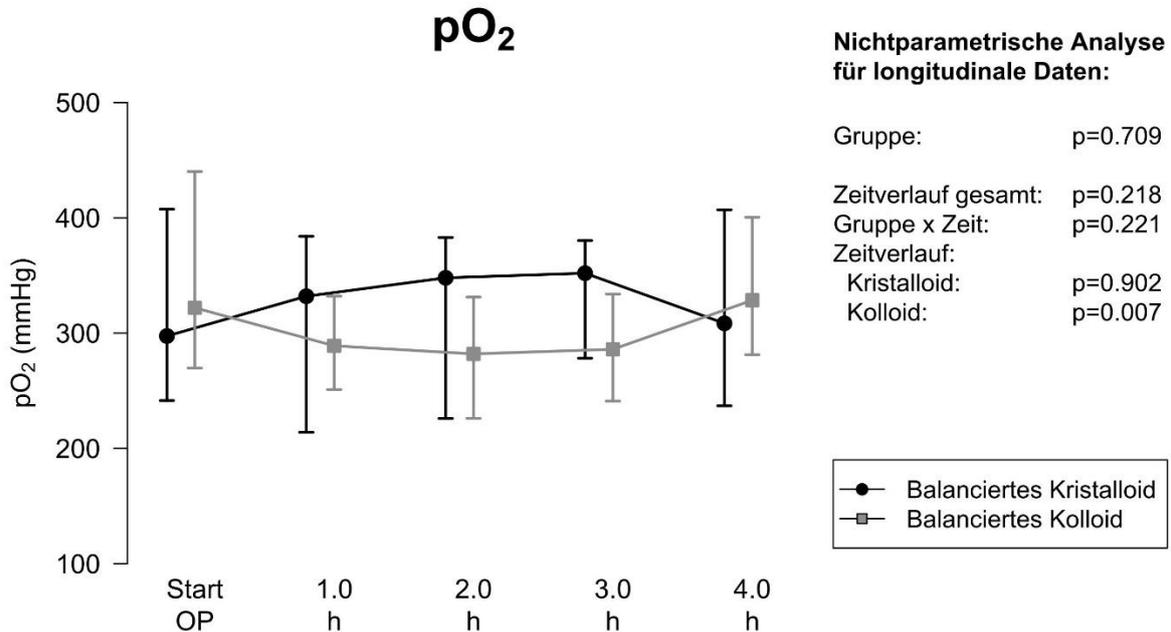
#### 3.5.1 Intraoperativer Verlauf der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ )



**Abbildung 10:** Intraoperativer Verlauf der inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ )

Die intraoperative  $FiO_2$  lag in beiden Gruppen zwischen 60-80%, siehe Abbildung 10. Hinsichtlich der inspiratorischen Sauerstofffraktion ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen ( $p= 0,615$ ). In der Kolloid-Gruppe zeigen sich über den Operationsverlauf eine signifikante Schwankung der  $FiO_2$  ( $p=0,026$ ), während sich dies in der Kristalloid-Gruppe nicht darstellt ( $p=0,861$ ).

### 3.5.2 Intraoperativer Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks



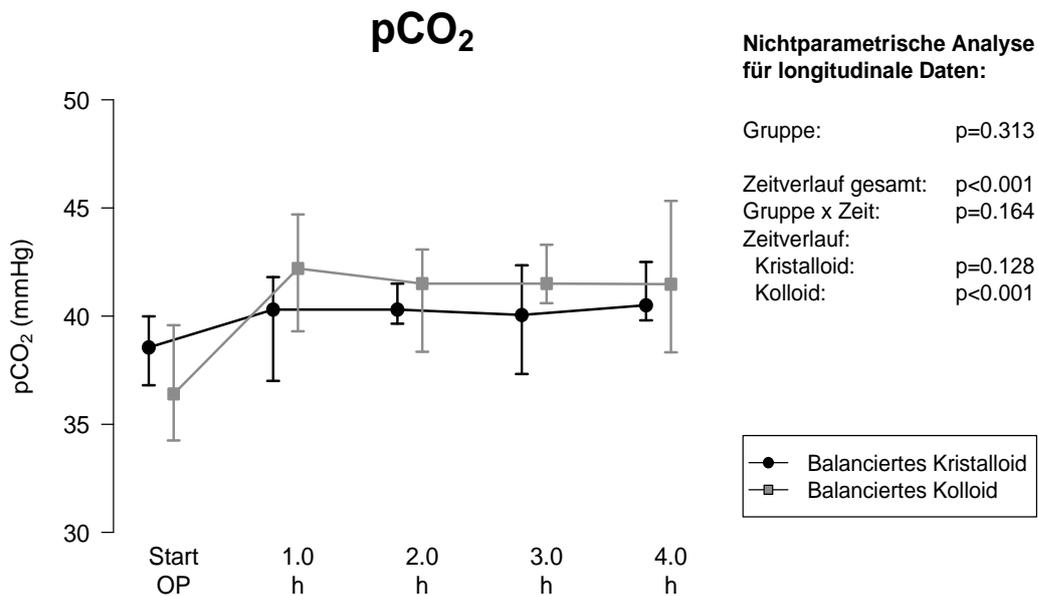
**Abbildung 11:** Intraoperativer Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks in mmHg

In Abbildung 11 zeigt sich, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck im zeitlichen Operationsverlauf keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen aufweist ( $p=0,709$ ). Mit einem  $p=0,007$  lässt sich eine systematische Änderung des pO<sub>2</sub> über die Zeit in der Kolloid-Gruppe feststellen, während es in der Kristalloid-Gruppe zu keinen wesentlichen Schwankungen kommt ( $p=0,902$ ).

Die arteriellen O<sub>2</sub>-Sättigungswerte wurden nicht dargestellt. Sie liegen bei derartig hohen pO<sub>2</sub>-Werten angesichts einer nicht verschobenen Sauerstoffbindungskurve (pCO<sub>2</sub>-Werte und pH-Werte variieren im physiologischen Bereich) alle zwischen 99 und 100%.

### 3.5.3 Intraoperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks

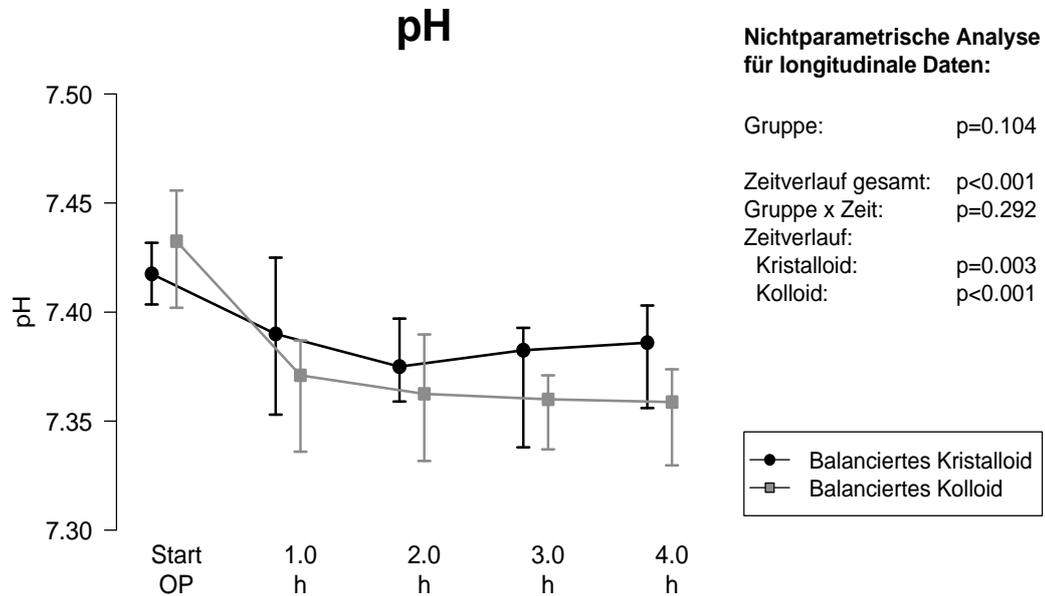
Der in Abbildung 12 dargestellten Zeitverlauf der pCO<sub>2</sub>-Werte zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf des pCO<sub>2</sub> in der Kolloid-Gruppe, so lässt sich ein Anstieg zwischen Start der Operation und der ersten Stunde erkennen (p<0,001). Der zeitliche Verlauf des pCO<sub>2</sub>-Wertes in der Kristalloid-Gruppe stellt sich hingegen ohne signifikante Veränderungen über die Zeit dar (p=0,128).



**Abbildung 12:** Intraoperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdrucks in mmHg

### 3.6 Darstellung des intraoperativen Verlaufs des Säure-Basen-Haushaltes

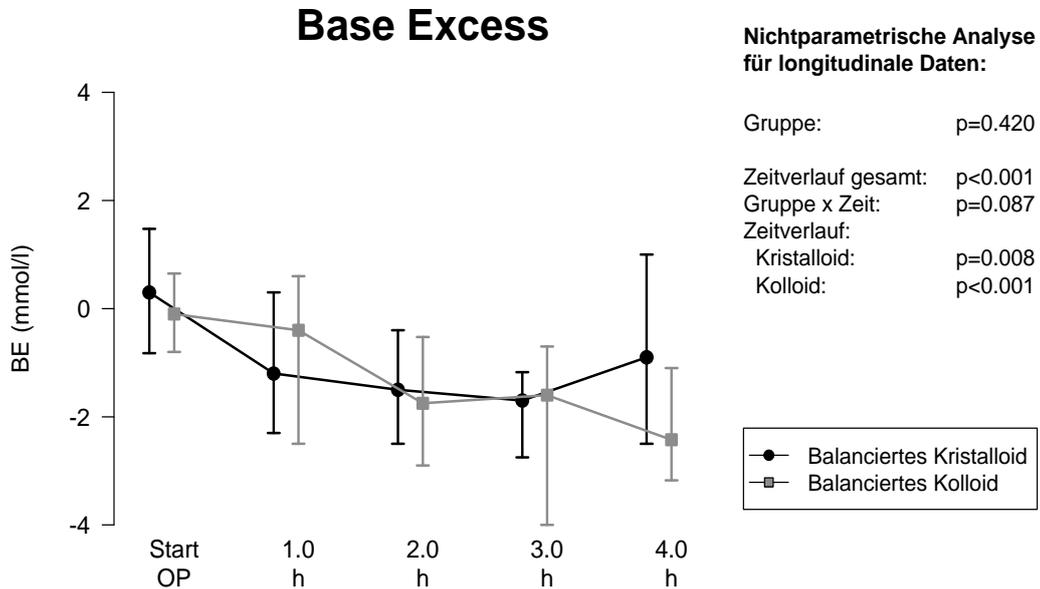
#### 3.6.1 Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes



**Abbildung 13:** Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes

Abbildung 13 zeigt, dass der pH-Wert im zeitlichen Verlauf der Operation zwischen den beiden Studiengruppen nicht unterschiedlich war. Insgesamt kann man eine Abnahme des pH-Wertes in den beiden Gruppen über die Zeit feststellen (Kolloid-Gruppe  $p < 0,001$ ; Kristalloid-Gruppe  $p = 0,003$ ).

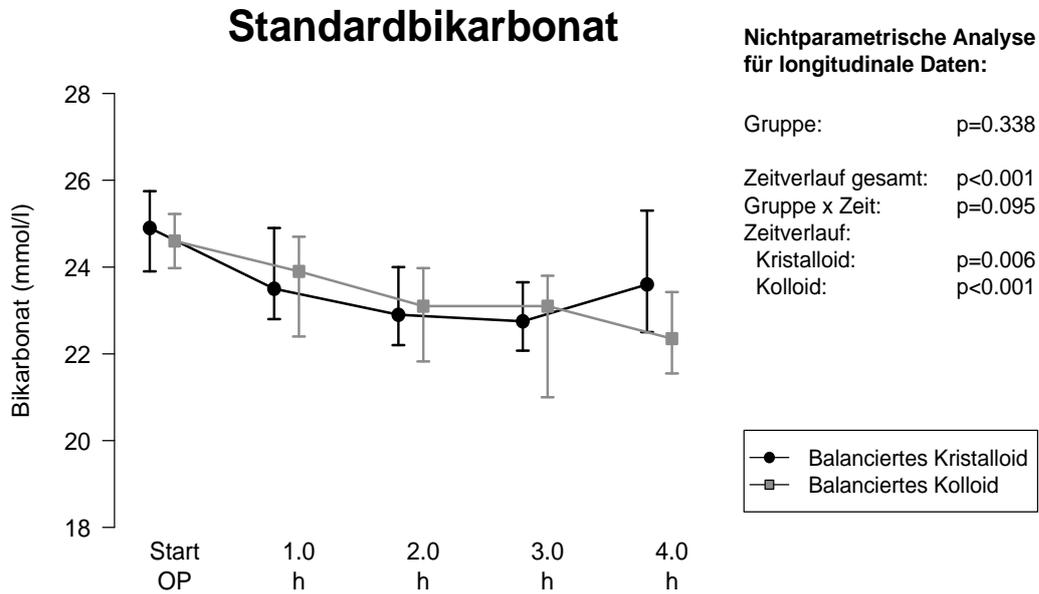
### 3.6.2 Intraoperativer Verlauf des Base Excess



**Abbildung 14:** Intraoperativer Verlauf des Base Excess in mmol/l

In Abbildung 14 ist dargestellt, dass die Base Excess-Werte im zeitlichen Operationsverlauf zwischen der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe keine Unterschiede aufweisen ( $p=0,420$ ). Es zeigt sich jedoch eine Abnahme des Base Excess in beiden Studiengruppen über den Operationsverlauf, wobei dieser Effekt in der Kolloid-Gruppe stärker ausgeprägt ist ( $p<0,001$ ), als in der Kristalloid-Gruppe ( $p=0,008$ ).

### 3.6.3 Intraoperativer Verlauf der Standardbikarbonatkonzentration



**Abbildung 15:** Intraoperativer Verlauf der Standardbikarbonatkonzentration in mmol/l

In Abbildung 15 lässt sich im zeitlichen Verlauf der Operation kein Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen feststellen. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Standardbikarbonatkonzentration innerhalb einer Studiengruppe, so zeigt sich eine systematische Abnahme, die in der Kolloid-Gruppe mit  $p<0,001$  stärker ausgeprägt ist als in der Kristalloid-Gruppe ( $p=0,006$ ).

### 3.7 Darstellung des intraoperativen Verlaufs der Elektrolyte

#### 3.7.1 Intraoperativer Verlauf der Kaliumkonzentration

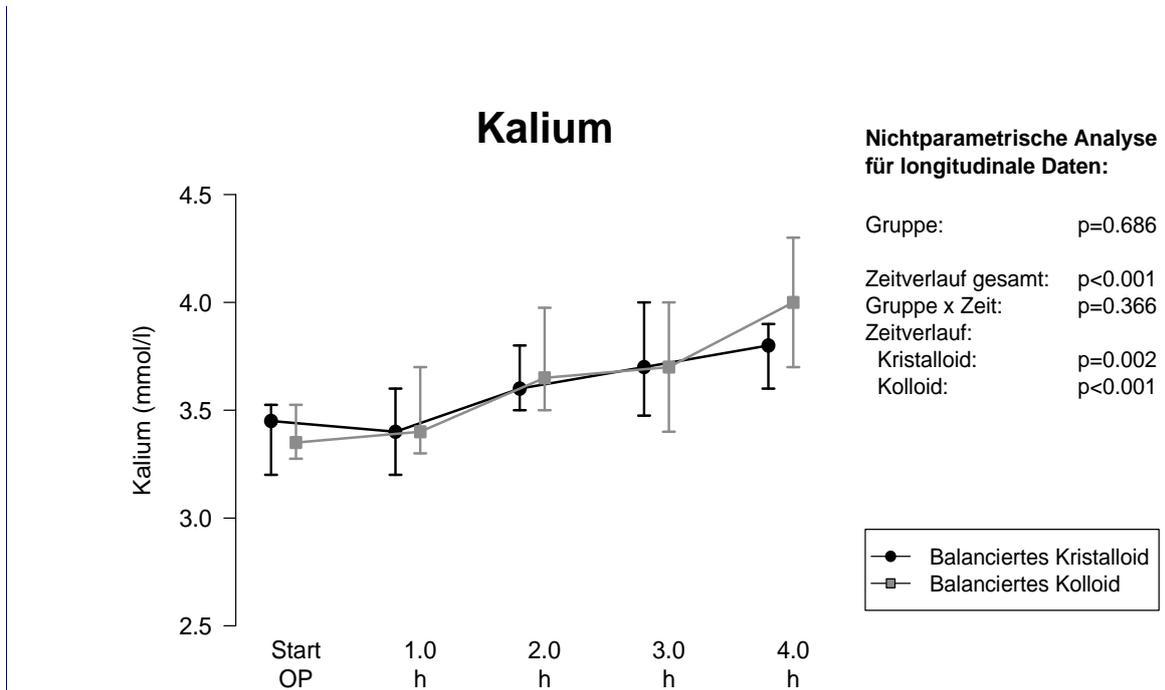
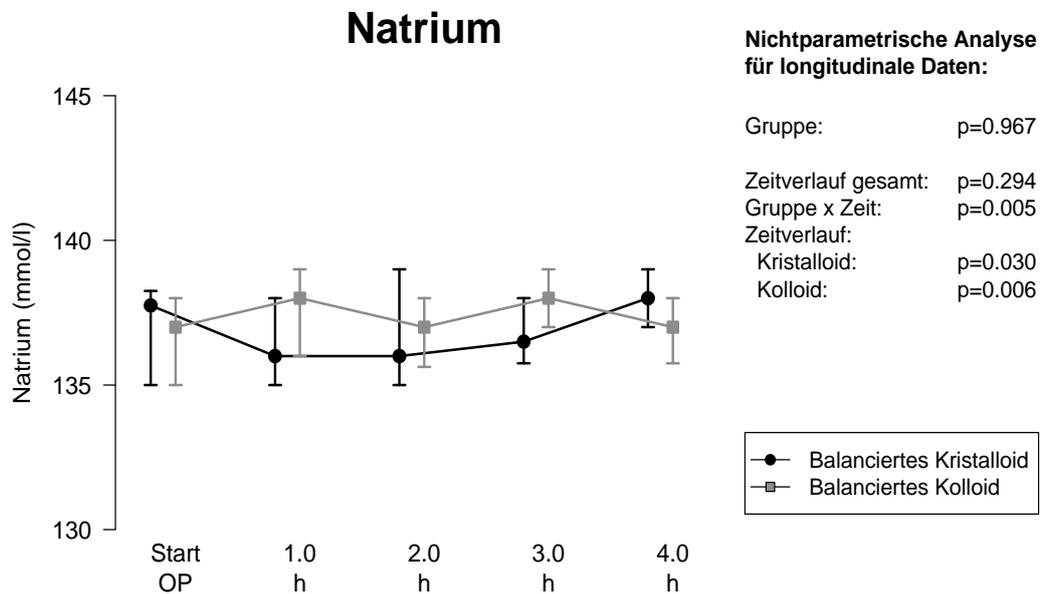


Abbildung 16: Intraoperativer Verlauf der Kaliumkonzentration in mmol/l

In Abbildung 16 lässt sich im zeitlichen Operationsverlauf kein Unterschied zwischen der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe in Bezug auf den Kaliumverlauf verzeichnen. Insgesamt ist eine stete Zunahme des Kaliumwertes in den einzelnen Studiengruppen über die Zeit festzustellen (Kristalloid-Gruppe  $p=0,002$ ; Kolloid-Gruppe  $p<0,001$ ).

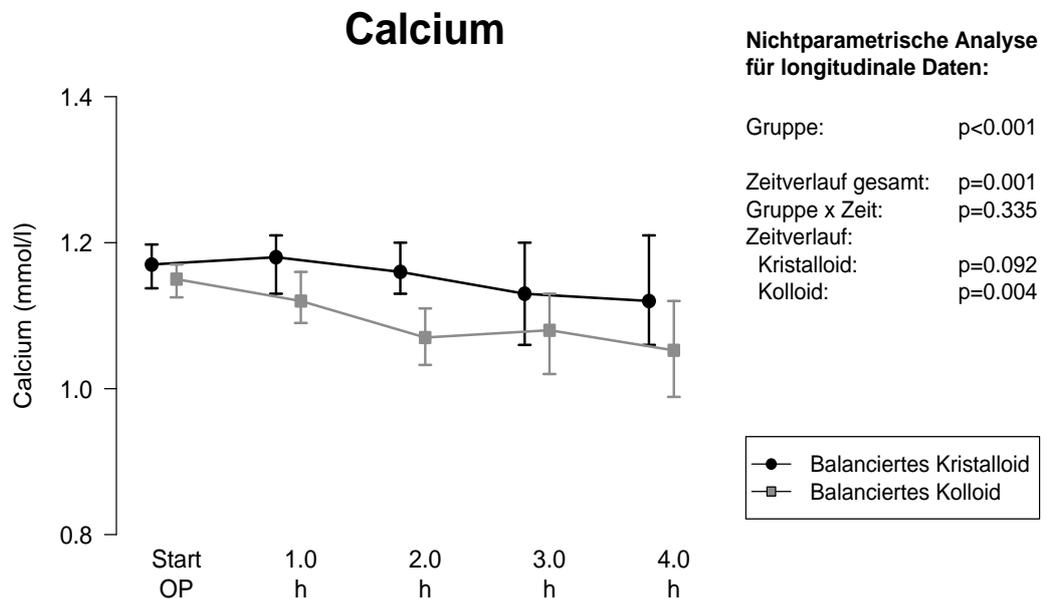
### 3.7.2 Intraoperativer Verlauf der Natriumkonzentration



**Abbildung 17:** Intraoperativer Verlauf der Natriumkonzentration in mmol/l

In Abbildung 17 zeigt sich im zeitlichen Verlauf der Operation kein Unterschied des Natriumverlaufes in der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe. Es lassen sich jedoch leichte Schwankungen des Natriumwertes über die Zeit in beiden Gruppen feststellen (Kolloid-Gruppe  $p=0,006$ ; Kristalloid-Gruppe  $p=0,03$ ).

### 3.7.3 Intraoperativer Verlauf der Calciumkonzentration

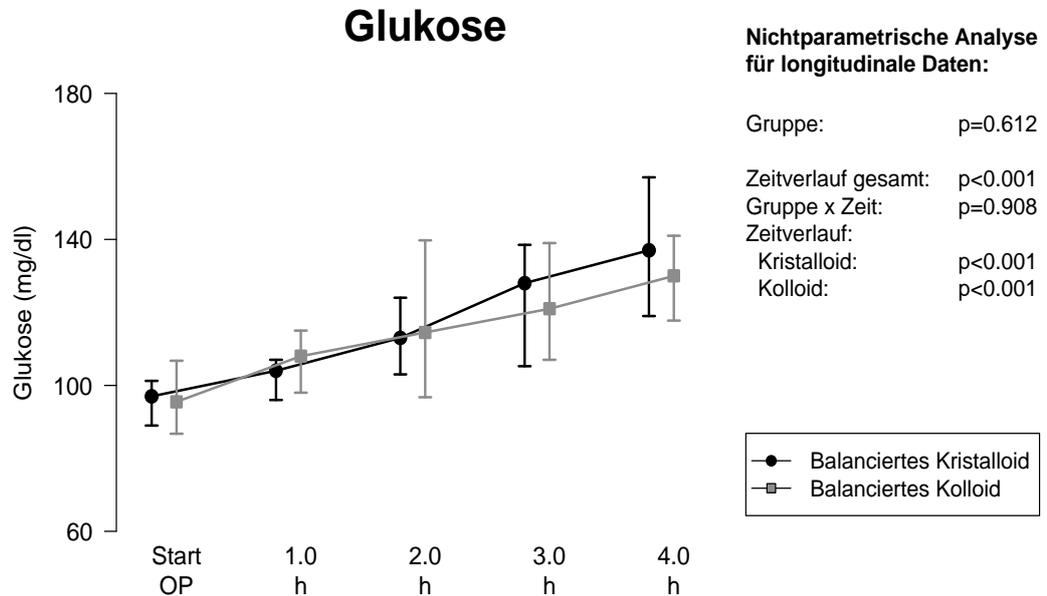


**Abbildung 18:** Intraoperativer Verlauf der Calciumkonzentration in mmol/l

In Abbildung 18 wird die Änderung der intraoperativen Calciumkonzentration dargestellt. Hierbei lässt sich unter Nutzung der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten feststellen, dass es im zeitlichen Operationsverlauf zwischen der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe keine Unterschiede gibt. Allerdings zeigen sich im zeitlichen Verlauf innerhalb beider Studiengruppen Unterschiede. In der Gruppe der kolloidalen Lösung findet sich ein signifikanter Abfall der Calciumkonzentration über die Zeit ( $p=0,004$ ). In der Kristalloid-Gruppe zeigen sich im zeitlichen Operationsverlauf keine wesentlichen Änderungen der Calciumkonzentration ( $p=0,092$ ).

### 3.8 Darstellung des intraoperativen Verlaufs der Metabolite

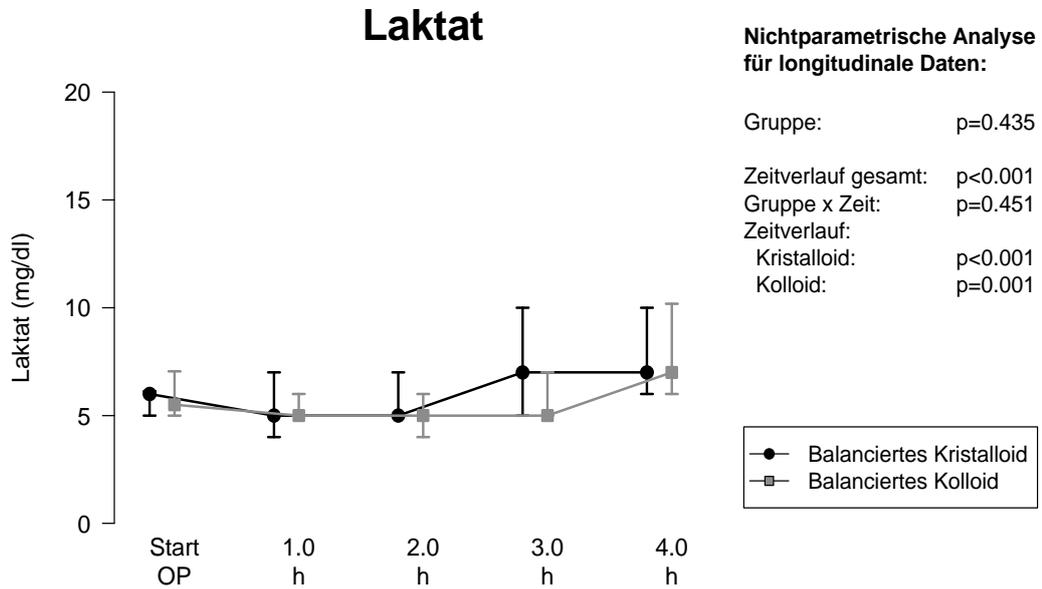
#### 3.8.1 Intraoperativer Verlauf der Glukosekonzentration



**Abbildung 19:** Intraoperativer Verlauf der Glukosekonzentration in mg/dl

In Abbildung 19 zeigt sich im zeitlichen Verlauf der Operation kein Unterschied der Glukosekonzentration zwischen den beiden Studiengruppen. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf innerhalb der beiden Gruppen, so lässt sich feststellen, dass es sowohl in der Kristalloid- als auch in der Kolloid-Gruppe zu einem systematischen Anstieg der Glukosekonzentration im Operationsverlauf kommt ( $p < 0,001$ ).

### 3.8.2 Intraoperativer Verlauf der Laktatkonzentration



**Abbildung 20:** Intraoperativer Verlauf der Laktatkonzentration in mg/dl

In der in Abbildung 20 aufgeführten nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten, zeigt sich im zeitlichen Verlauf der Laktatkonzentrationen keinen Unterschied zwischen der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Laktatkonzentrationen in den einzelnen Studiengruppen, lässt sich ein geringfügiger Anstieg feststellen, der in der Kristalloid-Gruppe stärker ausgeprägt war ( $p < 0,001$ ) als in der Kolloid-Gruppe ( $p = 0,001$ ).

### **3.9 Übersicht der postoperativen Verlaufsdaten**

#### *3.9.1 Darstellung der postoperativen Sicherheitsparameter*

Bei der statistischen Auswertung für Komplikationen und Mortalitäten innerhalb von drei Monaten nach der Operation wurden aus Gründen der korrekten Sicherheitsanalyse alle 50 randomisierten Patientinnen („Intention-to-treat-Population“) berücksichtigt. Somit ergibt sich für die Gruppe der balancierten kolloidalen Lösung eine Patientinnenanzahl von 26 anstatt 23 und für die Gruppe der balancierten kristalloiden Lösung eine Patientinnenanzahl von 24 anstatt 23. (22)

Die postoperativen Komplikationen wurden mit Hilfe der Einteilung nach Clavien erfasst. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl bezüglich der Anzahl als auch der Schwere der Komplikationen zwischen den beiden Studiengruppen. In der Kolloid-Gruppe verstarben fünf Patientinnen innerhalb der ersten drei Monate nach der primären Operation, in der Kristalloid-Gruppe gab es keinen Todesfall innerhalb der ersten drei postoperativen Monate. Der hierfür angegebene p-Wert für die Mortalitätsverteilung liegt bei  $p=0,051$  (siehe Tabelle 6).

Bei einer Patientin aus der Kolloid-Gruppe trat am ersten postoperativen Tag eine respiratorische Insuffizienz auf. Zusätzlich entwickelte die Patientin am zweiten postoperativen Tag einen kardiogenen Schock. Wie sich in einer Herzkatheteruntersuchung zeigte, war hierfür wahrscheinlich eine 90%ige Stenose des Hauptstammes der linken Koronararterie verantwortlich, ohne Interventionsmöglichkeit. Die Patientin verstarb noch am gleichen Tag im Multiorganversagen.

Die zweite Patientin wurde am fünften postoperativen Tag bei hämorrhagischem Schock aufgrund einer Arrosionsblutung der Arteria splenica (A. lienalis) erfolgreich reanimiert. Im Verlauf entstanden abdominelle Abszesse, die eine adäquate Rehabilitation erschwerten. Die Patientin verstarb knapp drei Monate nach der Operation im septischen Schock.

Zwei Patientinnen verstarben aufgrund der progressiven Tumorerkrankung eineinhalb bzw. zwei Monate nach der Operation. Bei beiden Patientinnen erfolgte in der Initialoperation aufgrund der intraoperativ festgestellten ausgeprägten Tumorausbreitung lediglich eine palliative Tumorreduktionsoperation.

Die fünfte Patientin verstarb ebenfalls an der Tumorprogression, bei ihr wurde initial ein Siegelringzellkarzinom des Magens mit Abtropfmetastasen diagnostiziert. (22)

**Tabelle 6:** Sicherheitsparameter zum postoperativen Verlauf der Studienpatientinnen

\*Die postoperativen Komplikationen nach Clavien, die intrahospitale Mortalität und die 3-Monats-Mortalität nach der Operation wurden für alle randomisierten Patientinnen (n=50, „intention-to-treat“) berechnet. (22) Die Daten sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%) oder n (%) Patienten. P-Werte wurden entweder durch den exakten Mann-Whitney-U-Test (#) oder durch den exakten Fischer-Test(\$) berechnet.

<b>Postoperative Daten</b>	<b>Balancierte kristalloide Lösung (n = 24)</b>	<b>Balancierte kolloidale Lösung (n = 26*)</b>	<b>p-Wert</b>
Höchster Grad an postoperativen Komplikationen nach Clavien [60,61]	n=24*	n=26*	
Clavien Grad 0, n (%)	5 (20.8)	3 (11.5)	\$ 0,372
Clavien Grad 1, n (%)	0 (0)	6 (23.1)	
Clavien Grad 2, n (%)	15 (62.5)	9 (34.6)	
Clavien Grad 3, n (%)	1 (4.2)	1 (3.8)	
Clavien Grad 4, n (%)	3 (12.59)	5 (19.2)	
Clavien Grad 5, n (%)	0 (0)	2 (7.7)	
Gesamtzahl der Komplikationen nach Clavien (Anzahl) [60,61]	2.0 (1.0;3.8) *	2.0 (1.0;4.3) *	
Gesamtzahl der Ereignisse nach Clavien (Anzahl) [60,61]	2.0 (1.0;3.8) *	2.0 (1.8;4.3) *	# 0,168
Intrahospitale Mortalität, n (%)	0 (0) *	1 (3.8) *	\$ 1,000
3-Monats-Mortalität nach Operation, n (%)	0 (0) *	5 (19.2) *	\$ 0,051

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit gingen 46 Patientinnen in die Analyse ein. Die intraoperative Hämoglobinkonzentration war signifikant niedriger in der Kolloidgruppe, die eine kontinuierliche Abnahme der Hämoglobinkonzentration während des Operationsverlaufs aufwies. Demgegenüber veränderte sich die Hämoglobinkonzentration in der Kristalloid-Gruppe während der ersten drei Stunden der Operation nicht. Erst in der vierten intraoperativen Stunde zeigte sich ein Abfall der Hämoglobinkonzentration in der Kristalloid-Gruppe, welcher mit der Gabe von Fresh Frozen Plasma assoziiert war. Des Weiteren, war das ionisierte Calcium im intraoperativen Verlauf signifikant niedriger in der Kolloid-Gruppe. Bezüglich der Zeitverläufe von Natrium, Kalium, Glukose, Laktat und der Parameter des Säure-Basen Haushaltes, wiesen die Studiengruppen keine wesentlichen Unterschiede auf.

### **4.1 Veränderungen der Hämoglobin- und Hämatokritverläufe**

In den ersten drei Stunden der Operation zeigen die Hämoglobin- und Hämatokritwerte in der Kristalloid-Gruppe keine Veränderungen. Ab der dritten Operationsstunde zeigt sich jedoch eine systematische Abnahme der Hb- und Hkt-Parameter. Auffällig ist, dass die Kristalloid-Gruppe ab diesem Zeitpunkt Fresh Frozen Plasma-Transfusionen erhielt. In der Kolloid-Gruppe zeigt sich hingegen ein kontinuierlicher Abfall der Hämoglobin- und Hämatokritwerte über den gesamten Operationsverlauf. Der hier gezeigte signifikante Unterschied in der Abnahme der intraoperativen Hämoglobin- und Hämatokritwerte zwischen den beiden Studiengruppen, lässt auf den intravasalen Volumeneffekt der Kolloide als Ursache schließen. Betrachtet man den intraoperativen Verlauf der Hämoglobin- und Hämatokritwerte in der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe, wird diese Annahme zusätzlich gefestigt. Hierbei lässt sich ab der dritten Operationsstunde eine kontinuierliche Abnahme beider Parameter in der Kristalloid-Gruppe feststellen. Schaut man sich parallel dazu die Erstgabe von FFP in der Kristalloid-Gruppe an, fällt auf, dass die Erstgabe mit dem Zeitpunkt der signifikanten Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit zusammentrifft. Der Abfall der beiden Parameter in der Kristalloid-Gruppe lässt sich somit durch das Einsetzen des intravasalen Volumeneffekts der transfundierten FFP erklären. Der in der Hauptpublikation dargestellte signifikant geringere Bedarf an Studienmedikation als Ausdruck einer höheren hämodynamischen

Stabilität mit höheren Schlagvolumina in der balancierten kolloidalen Gruppe, festigt die hier gemachten Beobachtungen. (22)

Im postoperativen Verlauf zeigen sich hinsichtlich der Hämoglobin- und Hämatokritwerte keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Gabe der randomisierten Studienlösung erfolgte nur intraoperativ nach dem zielgerichteten Algorithmus. Die postoperative Flüssigkeits- und Volumentherapie erfolgte nach klinischem Ermessen der behandelnden Ärzte und unterlag nicht mehr dem Studienprotokoll.

#### **4.2 Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes**

In einer Studie von Krebbel et al. verglich man bei Patienten mit elektiven Hüftoperationen, eine unbalancierte Kristalloidlösung mit einer 1:1 Mischung von balancierten Kolloidalen und Kristalloiden unter Verwendung des hier beschriebenen zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus mittels Ösophagusdoppler. Dabei konnte gezeigt werden, dass es in der unbalancierten Studiengruppe zu einer systematischen Erhöhung des Plasmachlorids mit signifikanter Abnahme des Standard-Base-Excess und pH-Wertes kam. Die Gruppe der balancierten Mischlösung zeigte nur geringe Veränderungen in den jeweiligen Säure-Basen-Parametern. Da die Menge an verabreichter Infusionslösung in beiden Gruppen annähernd gleich war, ist davon auszugehen, dass dieser Effekt durch die Zunahme des Plasmachloridanteils in der unbalancierten Infusionslösung im Sinne einer hyperchlorämischen Azidose, zustande kam. (17)

Dieses Ergebnis ließ sich auch in anderen Studien finden. Hierbei kam es ebenfalls durch den unphysiologisch hohen Gehalt an Chloridionen in der verwendeten unbalancierten Studienlösung zu einem vermehrten Auftreten von hyperchlorämischen metabolischen Azidosen. (16) (31) (32) (33)

Bei einem Anstieg der Chloridionenkonzentration ist zum Erhalt der Elektroneutralität eine Verminderung anderer Anionen erforderlich. Hierbei kommt es vorwiegend zur Abnahme von Bikarbonatanionen, was zu einer Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich führt. (34)

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei balancierte Lösungen (kristalloid und kolloidal) innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikprotokolls miteinander verglichen. Die Vermutung, dass durch die Verwendung balancierter Lösungen weniger Störungen im Säure-Basen-Haushalt auftreten, hat sich – vergleicht man die vorbeschriebenen Studien - bestätigt. Dabei scheint die Art der balancierten Infusionslösung, ob kristalloid

oder kolloid, eine untergeordnete Rolle zu spielen. Es fanden sich bei der Analyse der Säure-Basen-Parameter wie pH-Wert, Base Excess, Standardbikarbonat und Kohlendioxidpartialdruck keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen unserer Studie. Da die verabreichte Menge an Studienmedikation in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich war, ist anzunehmen, dass die Verwendung von balancierten Lösungen bei den von uns untersuchten Patientinnen mit großen gynäkologischen intraabdominellen Operationen keine drastischen pathologischen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt der Patientinnen verursacht. Dies stellt durchaus einen positiven Effekt für die Patientensicherheit dar. So konnte bei Patienten nach risikoreichen operativen Eingriffen, bei polytraumatisierten Patienten sowie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock die Basenabweichung als unabhängiger Faktor für die Überlebensprognose definiert werden. (35)

### **4.3 *Verlaufsdaten der Elektrolyte***

Betrachtet man den intraoperativen Verlauf des Calciums in den beiden Studiengruppen, so zeigt sich ein kontinuierlicher Abfall des Calciums in der Kolloid-Gruppe. Mögliche Ursache dafür kann sein, dass in der kolloidalen Lösung kein Calcium enthalten ist, um mögliche Komplexbildungen mit Anionen und ein „Clotting“ zu verhindern. Ein weiterer Grund für den auffällig niedrigeren ionisierten Calciumspiegel in der Kolloid-Gruppe lässt sich eventuell in der Arbeit von Vivien et. al finden. Deren Arbeitsgruppe untersuchte in einer prospektiven Studie bei 212 Patienten mit Traumata unterschiedlichster Art den Einfluss zweier kolloidaler Infusionslösungen

(Hydroxyethylstärke und Gelatine) auf den ionisierten Calciumspiegel. Dabei konnten sie zeigen, dass es durch eine kolloidal bedingte Hämodilution zu signifikanten Erniedrigungen des ionisierten Calciumspiegels kommt. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass Gelatine im Gegensatz zu HES einen kleinen Anteil des ionisierten Calciums bindet und damit die Calciumkonzentration zusätzlich erniedrigt. Eine Beeinflussung des ionisierten Calciumanteils durch kristalloide Lösungen konnte nicht nachgewiesen werden. (36)

Betrachtet man die Zusammensetzung der in dieser Arbeit verwendeten balancierten kristalloiden Lösung, lässt sich feststellen, dass diese eine Calciumkonzentration von 1,7 mmol/l aufweist. Zusätzlich erhielt die Kristalloid-Gruppe frühzeitiger FFP-Transfusionen, als die Kolloid-Gruppe. Da im klinischen Alltag die Transfusion von FFP regelmäßig mit einer prophylaktischen Calciumgabe einhergeht, um den Abfall des ionisierenden Calciums durch die Bindung an das in der FFP-Präparation enthaltene Citrat zu minimieren, könnte dies ein Grund für die weitgehende Stabilität der Konzentration des ionisierten Calciums in der Kristalloid-Gruppe sein.

#### **4.4 Verlaufsdaten der Metabolite**

In beiden Studiengruppen kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Blutglukosekonzentration über den Operationsverlauf, ohne dass sich Unterschiede über die Zeit zwischen den Studiengruppen ergeben hätten. Eine mögliche Erklärung für den intraoperativen Glukoseverlauf in der balancierten kolloidalen Studiengruppe kann die Arbeit von Russ et al. geben. (37)

Hierbei wurde bei anästhesierten Schweinen eine metabolisch-respiratorische Azidämie induziert und entweder eine 6%ige HES-Lösung 130/4 oder eine 4%ige Gelatinelösung verabreicht um deren Effekte auf den Glukosespiegel zu beobachten. Dabei zeigte sich in der HES-Gruppe ein signifikanter Anstieg der initialen Glukosewerte. Für die Gelatinegruppe konnte dies nicht gezeigt werden. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich im Abbau des hochmolekularen HES-Moleküls in kleinere Moleküle, u.a. Glukose, die dann eine Erhöhung des Glukosespiegels des Blutes verursachen. (37)

Da die Glukosespiegel jedoch in beiden Studiengruppen kontinuierlich über die Zeit ansteigen, ohne dass sich dabei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Infusionsgruppen herauskristallisierten, muss es zusätzlich eine andere Ursache dafür geben. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass es sich hierbei um den Beginn eines „Postaggressionssyndroms“ der Patientinnen handelt, als Reaktion des Körpers auf den großen operativen Stress. Die akute Phase tritt dabei unmittelbar nach dem Beginn eines Traumas ein, z.B. dem Hautschnitt bei einer Operation. Verstärkend können Schmerzen, Hypotonie und Hypovolämie wirken. Im Körper kommt es nach Einsetzen eines Traumas zu einer katecholamindominierten Stoffwechsellage. Dabei wird die Insulinsekretion gehemmt und der Anteil der anti-insulinären Hormone wie Kortisol und Glukagon überwiegt. Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Glukoneogenese, Lipolyse und maximalen Glykogenolyse, deren Ergebnis ein stark erhöhter Blutglukosespiegel darstellt.(38)

Eine zusätzliche Bestärkung in der Theorie des „Postaggressionssyndroms“ könnte eventuell sein, dass alle Patientinnen, unabhängig davon, welcher von beiden Studiengruppen sie zugeteilt waren, eine ähnlich große Tumoroperation erhielten. Somit könnte man sich vorstellen, dass es dabei auch zu ähnlichen Reaktionen der Patientinnen auf den operativen Stress kam, hier widergespiegelt im Glukoseverlauf. (39)

#### **4.5 Bewertung der Probenabnahme**

Durch die Auswertung der Blutgasproben mittels eines modernen Blutgasanalysegerätes ist bereits ein hohes Maß an Korrektheit in der Parameterbestimmung im Sinne einer patientennahen Labordiagnostik (POCT) gegeben. Nichtsdestotrotz müssen Messfehler die bereits in der Präanalytik entstehen können zusätzlich vermieden werden. Hierfür erfolgte unter anderem die Probenabnahme ausschließlich durch das geschulte Studienpersonal, die Proben wurden zusätzlich nach der Entnahme wiederholt vorsichtig in den Handflächen gerollt um eine ordentliche Durchmischung vor der Analyse zu garantieren. (25)

Des Weiteren wurden die Proben zeitnah nach der Entnahme analysiert. Welchen möglichen Stellenwert diese Maßnahmen haben, zeigt die Studie von Dieterich et. al. (40)

Diese Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit den Einflüssen einer Hydroxyethylstärkelösung (HES) auf die Bestimmung des Hämoglobingehaltes in einer Blutprobe, verglichen mit einer kristalloiden Infusionslösung. Dabei wurden bei je 20 Patienten pro Gruppe vor elektiven orthopädischen Operationen Eigenblutspenden abgenommen und dieser Volumenverlust entweder durch 500 ml einer 6% HES-Lösung 200.000/0,5 oder 500ml einer kristalloiden Infusionslösung ersetzt. Die Bestimmung der Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration erfolgte jeweils sofort nach der Blutentnahme und anschließender Durchmischung der Blutproben sowie 10 Minuten nach aufrechtem Stehen der Blutproben. In der HES-Gruppe zeigte sich eine signifikante Zunahme des Hämoglobinwertes und eine Abnahme der Leukozyten. Verantwortlich hierfür werden die negativen Ladungen auf den Erythrozyten gemacht, die mit polaren Makromolekülen wie z.B. HES interagieren, während die neutral-geladenen Leukozyten sich eher im oberen Teil der Proben ansiedeln. In der Gruppe der kristalloiden Lösung ergaben sich keine Unterschiede der Blutwerte. Der korrekte Umgang mit Blutproben hat direkte Konsequenzen für den Patienten, z.B. bei Indikationsstellung für Transfusionen aufgrund eines erniedrigten Hämoglobinwertes. (40)

Auch zahlreiche andere Arbeiten haben sich mit Aspekten der korrekten Probenhandhabung, deren Einfluss auf die Hämoglobinwerte und den möglichen Auswirkungen auf die Patientenversorgung beschäftigt.(41) (42) (43) (44)

#### **4.6 Mögliche Limitationen der vorgelegten Arbeit**

Initiiert als Pilotstudie weist die Primärstudie der hier vorgestellten Arbeit mit 50 Patientinnen eine geringe Fallzahl auf. Zusätzlich konnten bei der Auswertung dieser Dissertation lediglich die Ergebnisse von 46 Patientinnen für die intraoperative Datenauswertung bzw. von 45 Patientinnen für die perioperative Analyse genutzt werden. Nichtsdestotrotz lassen sich hier Tendenzen in Bezug auf die Auswirkung von balancierten Infusionslösungen auf den Säure-Basen-Haushalt erkennen, die in künftigen Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden sollten.

Da in dem hier genutzten Blutgasanalysegerät standardmäßig keine Chloridionenmeselektrode integriert war, konnten für diesen Parameter keine Messungen durchgeführt werden. Dies lässt unter anderem keine detailliertere Berechnung des Säure-Basen-Haushaltes z.B. mit Hilfe der Stewart-Fencl-Gleichung zu.

Durch die signifikanten Unterschiede im Verlauf von Hämoglobin und Hämatokrit zwischen den beiden Studiengruppen, im Sinne einer kontinuierlichen Abnahme der Parameter in der balancierten Kolloid-Gruppe, lässt sich ein höherer intravasaler Volumeneffekt der Kolloide vermuten. Spannend wäre es für künftige Arbeiten, dieses Ergebnis nochmals mittels einer Volumenkinetik-Analyse zu untersuchen. Dies war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da zu viele potentielle Einflussgrößen wie die Periduralanästhesie, Paralleltransfusionen, Katecholamintherapie und die Basalinfusion von Kristalloiden diesbezüglich eine saubere Analyse nicht zuließen.

## Literaturverzeichnis

1. Zander R. Flüssigkeitstherapie. 2. Aufl. Melsungen: Bibliomed – Medizinische Verlagsgesellschaft mbH; 2009. 121 S.
2. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C. Development and Feasibility Study of an Algorithm for Intraoperative Goal directed Hemodynamic Management in Noncardiac Surgery. *J Int Med Res.* 2012;(40):1227–41.
3. Miller TE, Raghunathan K, Gan TJ. State-of-the-art fluid management in the operating room. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2014;28(3):261–73.
4. Dieterich H. Colloids in intensive care. *Anaesthesist.* 2001;50(1):54–68.
5. Noblett S, Snowden C, Shenton B, Horgan A. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg.* 2006;93(9):1069–76.
6. Finfer R, Liu B, Taylor C. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care.* 2010;14(5).
7. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999;90(5):1265–70.
8. Stephens R, Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 16(4):2003.
9. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest.* 1983;71:726–35.
10. Base EM, Standl T, Lassnigg A, Skhirtladze K, Jungheinrich C, Gayko D, und Hiesmayr M. Efficacy and Safety of Hydroxyethyl Starch 6% 130/0.4 in a Balanced Electrolyte Solution (Volulyte) During Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2011;25(3):407–14.
11. Dieterich H. Crystalloid versus colloid. A never ending story? *Anaesthesist.* 2001;50(6):432–5.
12. Lang W, Zander R. Prediction of dilutal acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol.* 2004;(98):62–71.
13. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P, und Becker BF. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *CARDIOVASC RES.* 2007;(73):575–86.
14. Kampmeier T, Rehberg S, Ertmer C. Evolution of fluid therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2014;28(3):207–16.

15. Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Kammerer T, Jacob M, Paptistella M, Conzen P, und Rehm M. Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study. *European Journal of Medical Research*. 2012;17(1):21.
16. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults: *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(4):1093–106.
17. Krebbel H, Feldheiser A, Muller O, Boemke W, Sander M, Perka C, Wernecke KD und Spies C. Influence of goal-directed therapy with balanced crystalloid-colloid or unbalanced crystalloid solution on base excess. *Journal of International Medical Research*. 2014;42(2):468–86.
18. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103(1):25–32.
19. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, und Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77.
20. Marx G. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; 2014.
21. Dalen J. The pulmonary artery catheter-friend, foe, or accomplice? *JAMA*. 2001;286(3):348–50.
22. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, und Spies C. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(2):231–40.
23. Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C. Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase: Verfügbare Systeme, praktische Anwendung und klinische Daten. *Der Anaesthesist*. 2009;58(8):764–86.
24. Rehberg S, Aken HV, Westphal M. Fluid resuscitation in the 21st century: Don't try to run before you are able to walk. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2014;28(3):203–5.
25. Lupp PB, Schlebusch H. POCT - Patientennahe Labordiagnostik. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. 75-91
26. Severinghaus JW, Bradley F. Electrodes for Blood pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> Determination. *J Appl Physiol*; 13(3):515-20. 1958;204–11.
27. Radiometer-ABL700 series reference manual. Brønshøj; 2009; 2-64
28. Boemke W, Krebs M, Rossaint R. Blutgasanalyse. *Der Anästhesist Springer Verlag*. 2004;471–94.

29. Zander R. Base Excess und Laktatkonzentration von Infusionslösungen und Blutprodukten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2002;(37):359–63.
30. Liang Y, Zeger S. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Oxford Journals.* 1986;73(1):13–22.
31. Wilkes N, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, und Mythen MG. The Effects of Balanced Versus Saline-Based Hetastarch and Crystalloid Solutions on Acid-Base and Electrolyte Status and Gastric Mucosal Perfusion in Elderly Surgical Patients. *Anesth Analg.* 2001;93:811–6.
32. Stoneham M, Hill E. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract.* 1997;51(2):82–4.
33. Rehm M, Finsterer U. Treating intraoperative hyperchloremic acidosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study. *Anesth Analg.* 2003;96(4):1201–8.
34. Stewart P. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(2):1444–61.
35. Singhal R, Coghill J, Guy A, Bradbury A, Adam D, Scriven J. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *The official Journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2005;30(3):263–6.
36. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, und Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma\*: *Critical Care Medicine.* 2005;33(9):1946–52.
37. Russ M, Koch V, Keckel T, Boemke W, Hiebl B, Unger JK. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 impacts differently on blood glucose than 4% gelatine in a swine model of mixed acidaemia: *European Journal of Anaesthesiology.* 2009;26(12):1026–31.
38. Kretz F, Schäffer J, Striebel H, Toussant S. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie.* 3. Aufl. Springer Verlag; 2001. 407-410 S.
39. Goldmann A, Hoehne C, Fritz G, Unger J, Ahlers O, Nachtigall I, und Boemke W. Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics. *Med Sci Monit.* 2008;14(9):445–52.
40. Dieterich H-J, Neumeister B, Agildere A, Eltzschig HK. Effect of intravenous hydroxyethyl starch on the accuracy of measuring hemoglobin concentration. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2005;17(4):249–54.
41. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Roth-Isigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, und Schmucker P. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2002;46(8):980–6.

42. Fincher R, Strong J, Jackson J. Accuracy of measurements of hemoglobin and potassium in blood samples from peripheral catheters. *Am J Crit Care*. 1998;7(6):439–43.
43. Ray JG, Post JR, Hamielec C. Use of rapid arterial blood gas analyzer to estimate blood hemoglobin concentration among critically ill adults. *Critical Care*. 2001;(6):72–5.
44. Zaloga G, Roberts P, Black K, Santamauro J, Klase E, Suleiman M. Hand-held blood gas analyzer is accurate in the critical care setting. *Crit Care Med*. 1996;24(6):957–62.

## 5 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mandy Mertens, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Effekt einer kristalloiden und kolloidalen Infusionstherapie auf Parameter der Blutgasanalyse innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus bei gynäkologischen Tumoroperationen“

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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mandy Mertens, geb. Koch hatte folgenden Anteil an der folgenden Hauptpublikation:

A. Feldheiser, V. Pavlova, T. Bonomo, A. Jones, C. Fotopoulou, J. Sehouli, K.-D. Wernecke, und C. Spies, „Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm“, *Br. J. Anaesth.*, Bd. 110, Nr. 2, S. 231–240, 2013.

- Im Rahmen Ihrer Dissertation wirkte sie mit an der Erstellung der Patientendokumentationsbögen. Zudem hatte sie wesentlichen Anteil an der Erhebung der Primärdaten im Rahmen der Studie im intra-und postoperativen Setting.
- Dazu gehörte die präoperative Blutentnahme bei den Studienpatientinnen, die Begleitung der Narkoseeinleitung, der gesamten Operation und der Narkoseausleitung zur Erhebung intraoperativer Daten, die postoperative Studienvsiste täglich auf Intensiv- und auf der Normalstation bis zum zehnten postoperativen Tag. Des Weiteren hatte sie Anteil an der Durchführung der Primäranalytik der Laborproben (Probenabnahme, Abpipettieren und Einfrieren der Laborproben). Sie wirkte bei der Erstellung einer Datenbank und konsequenten Digitalisierung der Studiendaten mit. Die deskriptive Statistik ihrer Dissertation erstellte sie mittels IBM© SPSS© Statistics selbstständig. Die Literaturrecherche und kritische Bewertung ihrer Studienergebnisse anhand der aktuellen Literatur, führte sie eigenständig durch.

Im Rahmen der obengenannten Hauptpublikation wird Frau Mandy Mertens, geb. Koch unter „Acknowledgements“ namentlich aufgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## 6 Lebenslauf

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

## 7 Danksagung

Zuerst möchte ich Frau Univ.- Prof. Dr. Claudia Spies danken, die mir ermöglicht hat, Teil dieser spannenden wissenschaftlichen Arbeitsgruppe zu werden. Ich danke ihr auch dafür, dass sie mich gerade in der Phase der Fertigstellung dieser Doktorarbeit immer positiv bestärkte und mir den Rücken freihielt.

Ganz besonders gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Willehad Boemke, der meine Arbeit und somit auch mich betreut hat. Durch seine immerwährende Unterstützung und wertvollen Hinweise hat er einen großen Teil zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn PD Dr. Aarne Feldheiser für seinen Beistand in moralischen und fachlichen Belangen.

Ein großes Dankeschön richtet sich an Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, der mich in statistischen Fragen stets unterstützte und mir wichtige inhaltliche Impulse gab.

Ein ganz besonderer Dank richtet sich an meinen Mitdoktoranden und jetzt Kollegen Dr. Oliver Hunsicker, der mich bis zuletzt immer motivierte, durchzuhalten.

Ich danke dem gesamten „BalaCriCo-Team“ für die tolle Zusammenarbeit.