

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

DISSERTATION

Analyse der Auswirkungen zweier Infusionsregime auf den
Säure-Basen-Haushalt mit Hilfe des Stewart-Modells im Rahmen
einer intraoperativen zielgerichteten Hämodynamiktherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Benedikt Hoffmann
aus Berlin

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt - deutsch	4
Abstract - english	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Der Säure-Basen-Haushalt	9
1.1.1 Das traditionelle Säure-Basen-Modell - allgemeine Grundlagen	10
1.1.2 Die Messwerte des traditionellen Säure-Basen-Modells.....	12
1.1.3 Das Stewart-Modell - allgemeine Grundlagen.....	13
1.1.4 Die Messwerte des Stewart-Modells	15
1.1.5 Säure-Basen-Störungen aus Sicht des Stewart-Modells	17
1.2 Perioperative Flüssigkeitstherapie.....	18
1.2.1 Kristalloide versus kolloidale Infusionslösungen	18
1.2.2 Balancierte versus unbalancierte Infusionslösungen	19
1.2.3 Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie	20
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	22
2 Patienten und Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Studienpopulation	24
2.2.1 Einschlusskriterien	24
2.2.2 Ausschlusskriterien	24
2.3 Studienablauf.....	27
2.3.1 Perioperativer Ablauf.....	29
2.3.2 Laborwertbestimmungen.....	33
2.3.3 Postoperativer Ablauf	34
2.4 Statistische Auswertung	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Studienpopulation.....	37
3.2 Operationsdauer und Menge an infundiertem Studienmedikament	37
3.3 Ergebnisse der Laborwertuntersuchungen.....	38
3.3.1 Perioperativer Verlauf des pH-Wertes.....	39
3.3.2 Perioperativer Verlauf des Standard Base Excess	41

3.3.3	Perioperativer Verlauf des Standard Bikarbonates	43
3.3.4	Perioperativer Verlauf der Chloridkonzentration	45
3.3.5	Perioperativer Verlauf der Natriumkonzentration	47
3.3.6	Perioperativer Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes	48
3.3.7	Perioperativer Verlauf der SIDa	50
3.3.8	Perioperativer Verlauf der A ⁻	51
3.3.9	Perioperativer Verlauf der SIDe	52
3.3.10	Perioperativer Verlauf der Albuminkonzentration	53
3.3.11	Perioperativer Verlauf der Strong Ion Gap	54
3.4	Hämodynamische Parameter	55
3.4.1	Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens.....	55
3.4.2	Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz.....	56
3.4.3	Intraoperativer Blutverlust	57
4	Diskussion	58
4.1	Analyse und Interpretation des Säure-Basen-Haushalts unter Verwendung des Stewart-Modells	58
4.2	Stewart versus traditionelles Modell des Säure-Basen-Haushalts	62
4.3	Praktikabilität des Stewart-Modells.....	63
4.4	Steuerung der intraoperativen Flüssigkeits- und Volumentherapie unter Nutzung des Stewart-Modells.....	64
4.5	Fehlerbetrachtung dieser Untersuchung	65
5	Literaturverzeichnis	66
6	Verzeichnisse	75
7	Danksagung.....	77
8	Eidesstattliche Versicherung.....	78
9	Lebenslauf	79

Abstrakt - deutsch

Einleitung: Die perioperative Flüssigkeitstherapie ist ein wesentlicher Bestandteil der anästhesiologischen Patientenversorgung mit dem Ziel, eine Normovolämie mit möglichst geringen Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt aufrechtzuerhalten. Bisher gibt es jedoch nur wenige Daten zu Effekten gesteuerter Flüssigkeitsregime auf den Säure-Basen-Haushalt im perioperativen Kontext. Daher war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Auswirkungen zwei verschiedener Infusionsregime unter Anwendung eines zielgerichteten intraoperativen Hämodynamikalgorithmus auf den Säure-Basen-Haushalt unter Anwendung des Stewart-Modells zu untersuchen.

Patienten und Methoden: Die Datenerhebung erfolgte an Patienten, die im Rahmen einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, zweiarmigen Phase-IV-Pilotstudie eine Hüft-Total-Endoprothese implantiert bekamen. Verglichen wurde die Gabe einer unbalancierten kristalloiden Infusionslösung (Ringer Baxter[®]) mit der kombinierten Gabe einer balancierten kristalloiden Infusionslösung (Plasmalyt[®]) und einer balancierten kolloidalen Infusionslösung (Plasma Volume Redibag[®]) im Verhältnis 1:1. Die Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt wurden mit Hilfe des Stewart-Modells analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 21 Patienten in der unbalancierten Gruppe und 19 Patienten in der balancierten Gruppe ausgewertet werden. In der unbalancierten Gruppe kam es zu einem signifikant stärkeren Abfall des pH-Wertes sowohl intraoperativ, als auch anhaltend bis eine Stunde postoperativ. Als ursächlich fand sich in dieser Gruppe ein stärkerer Abfall der Strong Ion Difference (SIDa). Die Veränderung der SIDa war vor allem durch einen Anstieg der Plasmachloridkonzentration in der unbalancierten Gruppe verursacht. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten erstmals 40 Minuten nach Operationsbeginn und nach Infusion von 500-600 ml Studienmedikament nachgewiesen werden. Die Konzentration der schwachen Säuren (A^-) bzw. die Konzentration des Albumins sanken signifikant stärker in der balancierten Gruppe ab. Die Strong Ion Gap (SIG) stieg in der balancierten Gruppe signifikant stärker an.

Schlussfolgerung: Unter Anwendung des Stewart-Modells konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Gabe einer unbalancierten Infusionslösung im Rahmen eines zielgerichteten intraoperativen Hämodynamikalgorithmus trotz verhältnismäßig geringer Infusionsvolumina zu einer stärkeren Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts führte.

Abstract - english

Objective: Intraoperative fluid and volume therapy is an essential component of anaesthesiologic patient care with the aim to maintain normovolaemia with minimal impact on acid-base balance. So far, there is little data of the effects of guided fluid regimens on the acid-base balance in the perioperative context. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of two different infusion regimens guided by a goal-directed intraoperative hemodynamic algorithm on the acid-base balance by using the Stewart model.

Methods: Data was collected in a prospective, controlled, randomized, two-arm pilot study on patients receiving a total hip endoprosthesis. The study compared the administration of an unbalanced crystalloid infusion solution (Ringer Baxter®) to the parallel application of a balanced crystalloid infusion (Plasmalyt®) and a balanced colloidal infusion (plasma volume Redibag®) in equal proportion. The impacts on acid-base balance were analysed with the Stewart approach.

Results: A total of 21 patients in the unbalanced group and 19 patients in the balanced group were evaluated. In the unbalanced group there was a significantly greater reduction in the pH value intraoperatively and one hour postoperatively. The main cause for this was a significantly greater decrease in the Strong Ion Difference (SIDa). The change in SIDa was mainly caused by an increase in the plasma chloride concentration in the unbalanced group. Significant differences occurred for the first time 40 minutes after the beginning of the operation and after infusion of 500-600 ml study medication. The concentration of weak acids (A^-) and the albumin concentration decreased significantly stronger in the balanced group. The Strong Ion Gap (SIG) rose in the balanced group significantly stronger.

Conclusion: Using the Stewart model, it has been shown that the intraoperative administration of an unbalanced infusion solution within a goal-directed intraoperative hemodynamic algorithm resulted in a stronger influence on the acid-base balance despite relatively low infusion volumes.

Abkürzungsverzeichnis

A ⁻	Gesamtmenge der schwachen Säuren
aBE	Aktueller Base Excess
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Akt.Bik.	Aktuelle Bikarbonatkonzentration
AMG	Arzneimittelgesetz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWR	Aufwachraum
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
β-HCG	β-humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index
CCM	Charité - Campus Mitte
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CVK	Charité - Campus Virchow-Klinikum
etCO ₂	Endtidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
FTc	Korrigierte Flusszeit (Flow Time corrected)
H ₂ O	Wasser
HAES	Hydroxy-Aethyl-Stärke
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat-Ion
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immuninsuffizienz-Virus
HZV	Herzzeitvolumen
Hüft-TEP	Hüft-Total-Endoprothese
kD	Kilodalton
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KOD	Kolloidosmotischer Druck
MAP	Mean Arterial Pressure = Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
MELD	Model of End Stage Liver Disease-Score
min	Minute

ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMSE	Mini Mental State Examination
µg	Mikrogramm
ms	Millisekunden
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
p	Wahrscheinlichkeit eines statistischen Fehlers
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
POD1	Erster postoperativer Tag
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PPV	Pulse Pressure Variation
sBE	Standard Base Excess
SD	Stroke Distance
SID	Strong Ion Difference
SIDa	Strong Ion Difference apparent
SIDe	Strong Ion Difference effective
SIG	Strong Ion Gap
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
St.Bik.	Standard-Bikarbonat-Konzentration
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
VWD	Volumenwirkdauer

1 Einleitung

1.1 Der Säure-Basen-Haushalt

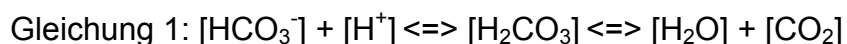
Ein konstanter pH-Wert des Blutes in einem relativ engen Normbereich ist für eine optimale Protein- und Organfunktion entscheidend (1-3). Jede Zelle, jedes Organ und der Organismus insgesamt ist daher bestrebt, die Wasserstoffionenkonzentration ($[H^+]$) in einem engen Bereich konstant zu halten. Dies wird unter anderem durch Puffereigenschaften des Blutes, den Gasaustausch in den Lungen sowie durch Stoffwechselfvorgänge in den Nieren und in der Leber ermöglicht (2, 3). Der Säure-Basen-Haushalt unterliegt multiplen metabolischen (u.a. Verstoffwechslung von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten) und respiratorischen Einflüssen und erfordert daher adäquate und effektive Gegenmaßnahmen im Falle einer Beeinträchtigung (1, 3). Insbesondere in Zuständen akuter oder chronischer Erkrankungen wie einer Niereninsuffizienz, einer respiratorischen Insuffizienz oder durch Auswirkungen iatrogenen Maßnahmen (inadäquate Infusionstherapie, Diuretika-Therapie), können schwerwiegende Störungen im Säure-Basen-Haushalt entstehen. In der täglichen klinischen Praxis, insbesondere bei intensivpflichtigen Patienten, sind dementsprechend Störungen des Säure-Basen-Haushalts häufig und können mitunter zu kritischen Zuständen der Patienten führen, welche eine fundierte und schnelle medizinische Analyse, Interpretation und Behandlung bedürfen (1). In zahlreichen Studien konnten für das Bestehen einer Azidose signifikant negative Auswirkungen auf die Morbidität und die Mortalität von Patienten gezeigt werden (4-6). Insbesondere bei akut auftretenden Säure-Basen-Störungen kann es zu schwerwiegenden Komplikationen wie beispielsweise einem Hirnödem mit zerebraler Schädigung, einer Verminderung der kardialen Kontraktilität, einer pulmonalen Vasokonstriktion oder einer systemischen Vasodilatation kommen (7, 8). Säure-Basen-Störungen können zudem das Immunsystem beeinträchtigen (9, 10) und Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben (11). Bei der Einschätzung der langfristigen Auswirkungen einer Säure-Basen-Störung ist neben dem eben beschriebenen Zeitfaktor die Ätiologie der Säure-Basen-Störung entscheidend. Ursachen, welche zeitnah kausal behoben werden können (z.B. Beendigung einer inadäquaten Flüssigkeitszufuhr), stellen nach Behebung dieser ein potentiell geringeres Risiko dar als schwerwiegende systemische Erkrankungen (12).

Für die Beurteilung des Säure-Basen-Haushalts stehen zwei Analysemodelle zur Verfügung (13, 14). Zum einen das etablierte traditionelle Modell von Henderson und Hasselbalch mit dem Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystem und dem Standard Base Excess (sBE) als Hauptdeterminanten, zum anderen das physikochemische und quantitative „Strong Ion Modell“, welches Peter Stewart 1983 vorstellte (1, 3, 13-15). Beide Modelle analysieren den Säure-Basen-Haushalt aus teilweise gegensätzlichen, teilweise gemeinsamen Sichtweisen. Die Frage, welches der beiden Modelle eine adäquatere Erklärung für Säure-Basen-Störungen bietet, ist viel diskutiert (1, 12, 16, 17). Als zentrale Messgröße des Säure-Basen-Haushalts dient in beiden Modellen der pH-Wert. Unüberwindbar erscheinende Gegensätze, wie zunächst nach Veröffentlichung des Stewart-Modells postuliert, konnten im Verlauf relativiert werden (18). Eine Kombination beider Analysemodelle bzw. eine Erweiterung der klassischen Annahmen der Säure-Basen-Analyse durch Erkenntnisse aus dem Stewart-Approach scheint möglich und sinnvoll (18). Trotz der Forschungsanstrengungen in den vergangenen Jahrzehnten sind einige der Mechanismen, welche die Aufrechterhaltung und Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts bewirken, weiterhin nicht vollständig gesichert (3). Hieraus resultierend besteht bezüglich der detaillierten Analyse und Therapie von Säure-Basen-Störungen bis heute in einigen Aspekten keine einheitliche Vorgehensweise (17, 19).

1.1.1 Das traditionelle Säure-Basen-Modell - allgemeine Grundlagen

Das traditionelle Modell des Säure-Basen-Haushalts basiert auf den Grundlagen von Henderson und Hasselbalch aus den Jahren 1908 und 1916 (13, 20, 21). Weiterentwickelt wurde es 1960 von der skandinavischen Gruppe um Siggaard-Andersen durch die Beschreibung des Base Excess (BE) (22, 23) sowie durch Oh und Carroll in den 1970er Jahren durch die Berechnung der Anionenlücke (13, 14, 24). Hauptziel des Säure-Basen-Haushalts ist in diesem Konzept die Konstanzhaltung der Wasserstoffionen-Konzentration in einem extrem engen Bereich. Hierdurch wird gewährleistet, dass alle Zell- und Organfunktionen im Körper regelrecht ablaufen. Exemplarisch hierfür sind die Bindungseigenschaften und die Aktivität von Enzymen sowie die Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen pH-Wert-abhängig (2, 13). Der Normalwert des pH-Wertes im menschlichen Blutplasma liegt zwischen 7,35 und 7,45

(2). Länger andauernde Zu-stände mit pH-Werten unter 6,8 oder über 7,8 sind mit dem Leben nicht vereinbar (13). Störungen dieser Homöostase werden im traditionellen Modell in respiratorische und metabolische Störungen eingeteilt. Respiratorische Störungen werden durch Veränderungen des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$) ausgelöst. Klinisch relevant ist hierbei insbesondere eine gestörte Kohlenstoffdioxidelimination bei Lungenfunktionsstörungen (z.B. bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einer Pneumonie oder einer Lungenarterienembolie) oder einer akzidentiellen Fehlbeatmung. Metabolische Störungen werden durch Veränderungen der nicht-respiratorischen Komponenten, z.B. im Rahmen von Leber- und Nierenfunktionsstörungen, einer Laktatazidose, dem Verlust von Magensaft oder durch Zufuhr von „unbalancierten Infusionslösungen“ ausgelöst (25). Regulationsmöglichkeiten bestehen sowohl durch respiratorische als auch durch metabolische Kompensationsmechanismen. Respiratorisch erfolgt die Regulation durch eine vermehrte oder verminderte Abatmung von Kohlenstoffdioxid (CO_2) über die Lunge. Als metabolische Kompensation einer primär respiratorischen Störung besteht die Möglichkeit der Ausscheidung bzw. Zurückhaltung von metabolischen Komponenten in den Nieren, der Regulierung der metabolischen Vorgänge in der Leber sowie durch physikochemische Puffer (2). Metabolische (Teil-)Kompensationen einer respiratorischen Störung erfolgen über Stunden bis Tage, da die Elimination von Stoffwechselprodukten, beispielhaft über die Nieren, träger und ineffektiver ablaufen als eine über einige Minuten bis wenige Stunden ablaufende pulmonale (Teil-)Kompensation einer primär metabolischen Störung (25). Puffersysteme zeichnen sich dadurch aus, dass sie starke Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration abfangen können und somit den pH-Wert stabilisieren. Das bedeutendste physiologische Puffersystem im menschlichen Körper stellt das Kohlenstoffdioxid-Bikarbonat-Puffersystem (Gleichung 1) dar (2, 13).



Aus der Gleichung 1 wird ersichtlich, weswegen dieses Puffersystem eine immense Bedeutung hat. Über das Kohlenstoffdioxid steht das Puffersystem mit der Regulation in der Lunge in Verbindung; durch die Bikarbonationen unter anderem mit der Regulation in den Nieren und dem Stoffwechsel generell (2). Die Regulation der pulmonalen Kohlenstoffdioxidausscheidung gilt als das einzig wirklich „offene System“ aller

Kompensationsmechanismen und hat dementsprechend eine große Bedeutung für die Kapazität dieses Puffersystems (2, 13).

1.1.2 Die Messwerte des traditionellen Säure-Basen-Modells

In der Analyse des Säure-Basen-Haushalts anhand des traditionellen Säure-Basen-Modells werden verschiedene Messwerte und Berechnungen genutzt. Hierzu gehören u.a. die Standard-Bikarbonat-Konzentration (St.Bik.), der Standard Base Excess (sBE) und die Anionenlücke (1).

Die Standard-Bikarbonat-Konzentration ist die in-vitro gemessene Bikarbonat-Konzentration bei vollständig oxygeniertem Plasma, 37° C und einem pCO₂ von 40 mmHg. Durch diese Standardisierung der Bikarbonat-Konzentration ist eine mögliche Abweichung der (Standard-)Bikarbonat-Konzentration vom Normwert (22-26 mmol/l) ein sicheres Zeichen einer metabolischen Störung (25). Der Base Excess gibt an, welche Menge an Säure einer Blutprobe zugegeben oder entfernt werden muss, um unter respiratorischen Normalbedingungen einen normalen netto metabolischen Säure-Basen-Haushalt (pH=7,4) zu erreichen. Der Normwert des BE liegt bei 0 ± 2 mmol/l (1). Der Standard Base Excess, als Weiterentwicklung des BE, bezieht das Kohlenstoffdioxid-Bikarbonat-Puffersystem aber auch weitere Puffersysteme mit ein. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten beschrieben, den sBE zu berechnen. Einbezogen in die Berechnungen des sBE werden hierbei unterschiedliche Messwerte. Zu diesen gehören die Konzentrationen des Hämoglobins, des Albumins, des Phosphats sowie die Sauerstoffsättigung des Blutes (13, 25, 26). In der Gleichung 2 wird eine Möglichkeit der Berechnung des sBE dargestellt (13).

$$\text{Gleichung 2: sBE} = 0,9287 * (\text{HCO}_2 - 24,4 + 14,83 * (\text{pH}-7,4))$$

Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel wurde in den 1970er Jahren die Anionenlücke durch Oh und Carrol eingeführt. Sie gibt die Differenz der Konzentrationen der starken Kationen und der starken Anionen wieder (13, 24, 27).

$$\text{Gleichung 3: Anionenlücke} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$$

Die Berechnung der Anionenlücke (Gleichung 3) dient der Erfassung von nicht direkt mit Blutgasanalytoren messbaren Anionen wie beispielsweise organischen Säuren oder Albumin. Als problematisch bei der Vereinheitlichung der Anionenlücke gilt, dass sich die mitberechneten Anionen und Kationen u.a. aufgrund von Unterschieden zwischen den verschiedenen Messgeräten unterscheiden. Es erfolgt daher eine uneinheitliche Eingrenzung der ungemessenen Anionen, woraus sich unterschiedliche Normwerte der Anionenlücke mit einer Variation zwischen 12 ± 4 mmol/l ergeben (13, 27). Ein weiterer Kritikpunkt der Anionenlücke besteht darin, dass sie von Veränderungen der Plasmaproteinkonzentrationen (u.a. Albumin) abhängig und somit potenziell ungenauer als die später beschriebene „Strong Ion Gap“ ist (7).

1.1.3 Das Stewart-Modell - allgemeine Grundlagen

Der kanadische Physiker, Mathematiker und Physiologe Professor Peter Stewart entwickelte 1983 das physikochemische, „moderne“ Säure-Basen-Modell (15, 18). Dieser „Strong-Ion-Approach“ ermöglicht eine alternative bzw. ergänzende Betrachtung des Säure-Basen-Haushalts (14). Stewart postulierte zunächst drei physikalisch-chemische Grundsätze, die zu jedem Zeitpunkt in allen biologischen Flüssigkeiten eines Kompartimentes (z.B. im Blutplasma) erfüllt sein müssen (14, 15):

1. Das Prinzip der Elektroneutralität: Dieses besagt, dass die Summe aller positiven Ladungen der Summe aller negativen Ladungen entsprechen muss.
2. Das Massenwirkungsgesetz: Dieses besagt, dass alle Dissoziationsgleichgewichte aller unvollständig dissoziierten Substanzen erfüllt sein müssen.
3. Das Prinzip der Erhaltung der Masse: Die Gesamtmenge einer unvollständig dissoziierten Substanz kann immer aus der Summe der dissoziierten Menge und der nicht-dissoziierten Menge einer Substanz berechnet werden (14, 15).

Diese drei Grundsätze gelten nun insbesondere für die folgenden drei Komponenten des Blutplasmas (14, 15):

a) Das Wasser, welches nur in geringen Teilen in (H^+) und (OH^-) dissoziiert vorliegt. Wasser stellt durch seine Dissoziation eine unerschöpfliche Quelle an H^+ dar ($\text{H}_2\text{O} = \text{H}^+ + \text{OH}^-$). Eine saure Lösung enthält mehr H^+ -Ionen, eine alkalische Lösung enthält mehr OH^- -Ionen.

b) „Starke“, d.h. nahezu vollständig dissoziierte und damit chemisch nicht mit anderen Substanzen reagierende Ionen, also Elektrolyten (Na^+), (K^+), (Cl^-), (Ca^{2+}), (Mg^{2+}) und körpereigenen Substanzen wie Laktat $^-$.

c) „Schwache“, d.h. unvollständig dissoziierte Substanzen, die sich in die volatilen Säure-Basen-Paare Kohlenstoffdioxid-Kohlensäure, Ammoniak-Ammonium und die nichtvolatilen Säure-Basen-Paare des Phosphats und der Plasmaproteine einteilen lassen (14, 15).

Die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts erfolgt darauf aufbauend durch drei mathematisch unabhängige Variablen. Diese drei unten aufgeführten unabhängigen Variablen gelten als alleinverantwortlich für die Veränderungen der Dissoziation des Wassers und der damit einhergehenden Veränderung der Konzentration der Wasserstoffionen (pH-Wert) (14, 15).

1. „Strong Ion Difference“ (SID): Sie beschreibt die Differenz aus der Summe der Ladungen der starken (vollständig dissoziierten) Kationen und der starken (vollständig dissoziierten) Anionen (14, 15).

2. Die Gesamtmenge der schwachen Säure (A^-): Dies ist die Summe der schwachen (nicht vollständig dissoziierten) negativen Ladungen. Diese Variable setzt sich hauptsächlich aus den negativen Ladungen des Albumins und des anorganischen Phosphats zusammen (2, 14, 15).

3. pCO_2 : Wie im traditionellen Modell stellt der pCO_2 die respiratorische Komponente des Säure-Basen-Haushalts dar (2, 14, 15).

Als abhängige Variablen gelten der pH-Wert, die Bikarbonat-Konzentration und der Base Excess. Diese verändern sich entsprechend der unabhängigen Variablen und wahren somit die Elektroneutralität (2, 14, 15). In den 1990er Jahren wurde das Originalmodell von Stewart durch die Forschergruppe um Fencel und Figge weiterentwickelt (28, 29). Dieses Modell ist heutzutage das Standardmodell zur Betrachtung des Säure-Basen-Haushalts aus der Sicht von Stewart (1).

1.1.4 Die Messwerte des Stewart-Modells

Es werden zwei „Strong Ion Differences“ unterschieden. Die apparente SID (SIDa) berechnet sich aus der Summe der Ladungen der starken Kationen und der starken Anionen (Gleichung 4). Als besonders gilt die Stellung des Laktats, da dies kein klassisches chemisches Ion ist. Da Laktat jedoch fast vollständig dissoziiert vorliegt, verhält es sich wie ein starkes Anion und wird daher in die Berechnung miteinbezogen (14, 15). Unter physiologischen Bedingungen beträgt die SIDa im menschlichen Blut circa 40-45 mmol/l (12, 30).

Gleichung 4: $SIDa = [Na^+] + [K^+] + [2Mg^{2+}] + [2Ca^{2+}] - [Cl^-] - [Laktat^-]$
(alle Werte in mmol/l)

Als im klinischen Alltag leichter zu bestimmende Variante wurde die Bedside-SIDa entwickelt (Gleichung 5). Hierbei werden die Ionen mit geringer Konzentration, wie Magnesium und Calcium, vernachlässigt (14).

Gleichung 5: $Bedside-SIDa = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [Laktat^-]$
(alle Werte in mmol/l)

Da die SIDa positiv ist, steht dieser aus Gründen der Elektroneutralität eine negative Quelle gegenüber (13). Diese wird hauptsächlich aus der Summe der schwachen Säuren (A^-) und der Bikarbonationen gebildet und als effektive SID (SIDe) bezeichnet. Zur Berechnung der SIDe (Gleichung 6) entwickelten Figge und Fencel eine Funktion aus den Werten des pCO_2 , der Phosphatkonzentration, der Albuminkonzentration und

des pH-Wertes (13, 28, 29). Eine Vereinfachung dieser Berechnung ist in Gleichung 7 dargestellt (13).

$$\text{Gleichung 6: } \text{SIDe} = f_{\text{sid}} (\text{pH}, \text{pCO}_2, [\text{Alb}], [\text{Pi}])$$

$$\text{Gleichung 7: } \text{SIDe} = [\text{A}^-] + [\text{HCO}_3^-] = [\text{Alb}^-] + [\text{PO}_4^{2-}] + [\text{HCO}_3^-]$$

(alle Werte in mmol/l)

Die Gesamtmenge der schwachen (unvollständig dissoziierten) Säuren (A^-) berechnet sich vereinfacht aus der Summe der Albumin- und der Phosphat-Konzentration (Gleichung 8) (28, 29). Als Normwert der A^- wird ein Wert von circa 14,8 mmol/l angegeben (14). In der Gleichung 8 beträgt die Einheit laut Fencl et al. mEq/l. Durch die Gleichungen 9 und 10 werden die Einheiten g/l des Albumins und mmol/l des Phosphats entsprechend umgewandelt.

$$\text{Gleichung 8: } \text{A}^- = [\text{Alb}^-] + [\text{Phosphat}^-]$$

$$= ([\text{Alb}^-] * (0,123 * \text{pH} - 0,631)) + ([\text{PO}_4^{2-}] * (0,309 * \text{pH} - 0,469))$$

$$\text{Gleichung 9: } [\text{Alb}^-] (\text{mEq/l}) = [\text{Alb}_{(\text{g/l})}] * (0,123 * \text{pH} - 0,631)$$

$$\text{Gleichung 10: } [\text{Phosphat}^-] (\text{mEq/l}) = [\text{Phosphat}_{(\text{mmol/l})}] * (0,309 * \text{pH} - 0,469)$$

(19)

Die SID wird nach Stewart physiologisch unter anderem durch die Nieren reguliert. Hierbei scheint vor allem die Regulation der $[\text{Cl}^-]$ entscheidend zu sein, da diese am variabelsten gesteuert werden kann. Die $[\text{NA}^+]$ muss zur Wahrung der Osmolarität, die $[\text{K}^+]$ aufgrund der Auswirkungen auf das Herz und das Nervensystem weitgehend konstant gehalten werden (2). Unter physiologischen Bedingungen ist der Wert der SIDa äquivalent dem der SIDe. Dies bedeutet, dass keine ungemessenen Ionen vorhanden sind. Wenn hingegen die SIDa ungleich der SIDe, insbesondere wenn die SIDa größer als die SIDe ist, spricht dies dafür, dass ungemessene Ionen (XA^-) existieren. Diese ungemessenen Anionen bilden die Strong Ion Gap (SIG) (Gleichung 11) (14).

$$\text{Gleichung 11: } \text{SIG} = \text{SIDa} - \text{SIDe}$$

(alle Werte in mmol/l)

Die SIG kann als eine detailliertere und von der Plasmaprotein-Konzentration unabhängige Variante der traditionellen Anionenlücke verstanden werden. Der Normwert der SIG variiert unter verschiedenen Laboren und liegt zwischen 2 - 8 mmol/l. Als Ursprung ungemessener Anionen kommen Anionen organischer und anorganischer Säuren, welche unter anderem bei metabolischen Prozessen entstehen, in Frage. Insbesondere bei einer Sepsis mit hämodynamischen Veränderungen und verminderter Gewebepfusion sowie bei einer Nieren- oder Leberinsuffizienz scheinen ungemessene Anionen relevant zu sein (1).

Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck steht wie im traditionellen Modell für den respiratorischen Teil des Säure-Basen-Haushalts (14).

1.1.5 Säure-Basen-Störungen aus Sicht des Stewart-Modells

Nach dem Modell von Stewart führen Veränderung der SIDa, der A⁻, der SIG oder des pCO₂ zu einer Beeinflussung der abhängigen Variablen (u.a. des pH-Wertes) und können in folgende Kategorien eingeteilt werden (Abbildung 1) (1, 14):

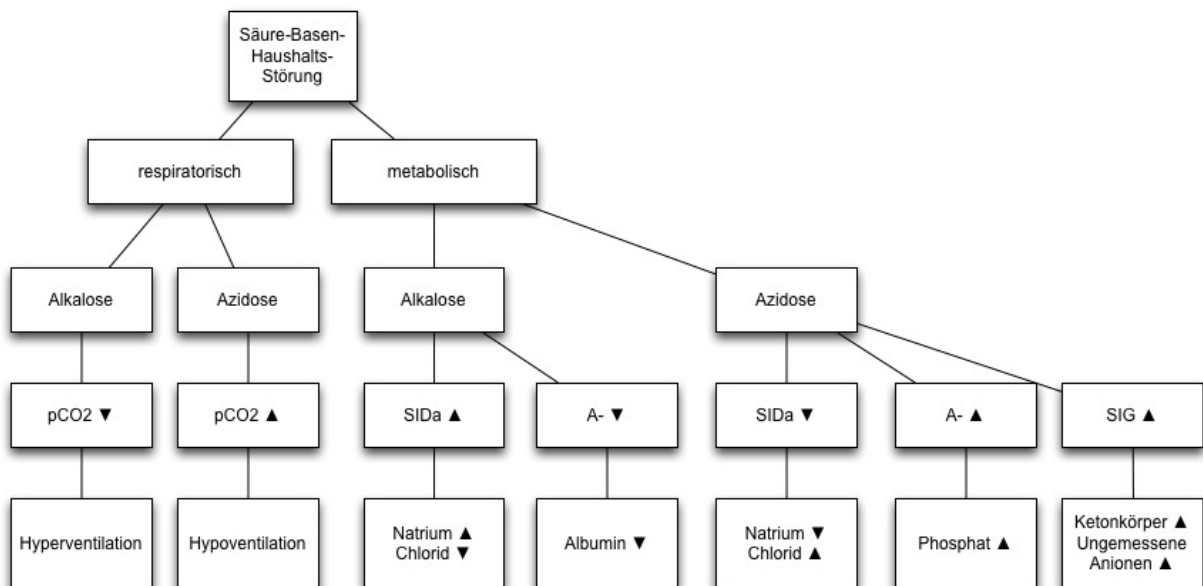


Abbildung 1: Säure-Basen-Haushalts-Störungen aus Sicht des Stewart-Modells modifiziert nach (1, 14)

Es ergeben sich demnach veränderte Sichtweisen auf die Ursachen von einigen Säure-Basen-Störungen im Vergleich zum traditionellen Modell. Eine Azidose durch chloridhaltige Infusionslösungen wäre durch den Anstieg der Chloridionenkonzentration zu erklären und nicht primär durch eine Verdünnung des Bikarbonates. Eine metabolische Alkalose durch Infusionen wäre durch das Absinken der Albuminkonzentration möglich. Ein Anstieg der Bikarbonatkonzentration wäre lediglich die Folge dessen. Eine Alkalose durch die Infusion von Natriumbikarbonat würde durch die Zufuhr von Natriumionen entstehen, nicht durch die Zufuhr von Bikarbonationen. Diese verschiedenen Säure-Basen-Störungen können separat oder als kombinierte Störungen auftreten und sich dann entweder verstärken oder gegensätzlich wirken (14, 18).

1.2 Perioperative Flüssigkeitstherapie

Eine der häufigsten medizinischen Interventionen bei stationären (intensivpflichtigen) Patienten ist eine intravenöse Flüssigkeitstherapie. Ein Hauptaugenmerk liegt hierbei auf dem Erkennen und dem Ausgleich einer möglichen Hypo- oder Hypervolämie, mit dem Ziel eine optimale Gewebe- und Organperfusion zu erhalten bzw. zu erreichen (31-33). Ein weiteres Ziel ist die Aufrechterhaltung bzw. Erzeugung eines physiologischen Säure-Basen-Gleichgewichts. Die Auswahl an Infusionslösungen und deren Zusammensetzungen sind vielfältig (30, 34).

1.2.1 Kristalloide versus kolloidale Infusionslösungen

Kristalloide Infusionslösungen dienen primär der Substitution kutaner, enteraler und renaler Flüssigkeitsverluste sowie dem Ausgleich von eher geringen Blutverlusten intraoperativ (31). Sie gelten bei moderatem Einsatz als nebenwirkungsarm und sind daher häufig genutzte Infusionslösungen (35). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften dieser Infusionslösungen, unter anderem dem Fehlen onkotisch wirksamer Makromoleküle, verbleiben diese tendenziell kürzer im Intravasalraum als kolloidale Infusionslösungen. Mythen et al. beschrieben in diesem Zusammenhang das Risiko eines interstitiellen Ödems, wenn große Blutverluste ausschließlich mit kristalloiden Infusionslösungen ersetzt werden (36). Weiter stellten Cotten et al. in

einem Review negative Effekte u.a. auf das Herz-Kreislauf-System, die Blutgerinnung und auf Entzündungsreaktionen nach Infusionen großer Volumina kristalloider Infusionslösungen zusammenfassend dar (37). Kolloidale Infusionslösungen zeichnen sich hingegen dadurch aus, dass sie eine längere Zeit intravasal verbleiben und den kolloidosmotischen Druck erhöhen können. Hierdurch kann ein höherer intravasaler Volumeneffekt erzielt werden. Somit stellen kolloidale Infusionslösungen, insbesondere bei großen Flüssigkeitsverlusten, eine Option dar, um das intravasale Blutvolumen aufzufüllen bzw. aufrechtzuerhalten und eine stabile hämodynamische Situation zu erreichen (36, 38). Beispiele für kolloidale Infusionslösungen sind Gelatinepräparate, Dextrane, Humanalbumin und die Hydroxyäthylstärke (HAES). Infusionslösungen mit der synthetisch hergestellten HAES waren die meist genutzten Infusionslösungen in einer weltweit durchgeführten Studie auf Intensivstationen (39). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HAES-Produkten in der Intensivmedizin ist jedoch seit Jahren ein kontrovers diskutiertes Thema (40). Die aktuelle Studienlage empfiehlt den Verzicht von HAES-Produkten bei kritisch kranken Patienten, bei septischen Patienten und bei Patienten mit Nierenvorschädigung. HAES-Produkte sollten nur noch verabreicht werden, wenn kristalloide Infusionslösungen alleine nicht zur Verhinderung eines hämorrhagischen Schocks ausreichen (41-43).

1.2.2 Balancierte versus unbalancierte Infusionslösungen

Infusionslösungen können zudem in balancierte und unbalancierte Infusionslösungen eingeteilt werden. Diese Einteilung erfolgt anhand des Elektrolytmusters und anhand des Vorhandenseins von Puffern bzw. metabolisierbarer Anionen innerhalb einer Infusionslösung (12, 30). Sowohl balancierte als auch unbalancierte Infusionslösungen werden weltweit genutzt (44-46). Unbalancierte Infusionslösungen zeichnen sich durch ein dem menschlichen Blutplasma nicht entsprechendem Elektrolytmuster sowie dem Fehlen von metabolisierbaren Anionen aus (47, 48). Viele in der Klinik eingesetzte unbalancierte Infusionslösungen enthalten insbesondere supraphysiologische Konzentrationen an Chlorid (47), welche eine hyperchlorämische metabolische Azidose auslösen können (49, 50). Balancierte Infusionslösungen zeichnen sich durch ein dem menschlichen Blutplasma ähnlicherem Elektrolytmuster sowie durch das Vorhandensein von zu Bikarbonationen metabolisierbaren Anionen aus (12, 47).

Diese Anionen können die Isotonizität aufrecht erhalten und ermöglichen es so, die Chloridionenkonzentration in Infusionslösungen zu reduzieren. Balancierte Infusionslösungen können somit einen Flüssigkeitsausgleich mit einer geringeren Beeinträchtigung des Säure-Basen-Haushalts herbeiführen (12). Dies zeigte sich an gesunden Probanden (51) und perioperativ im Vergleich zu Patienten, welche unbalancierte Infusionslösungen erhielten (44). Heutzutage sind sowohl kristalloide als auch kolloidale Infusionslösungen als balancierte Infusionslösungen verfügbar.

1.2.3 Zielgerichtete Flüssigkeitstherapie

Die Frage nach adäquaten Flüssigkeitsmengen innerhalb von Infusionsstrategien ist ebenso vieldiskutiert wie die Art der Infusionslösung. Eine perioperative Flüssigkeitsüberladung kann multiple negative Auswirkungen auf den Patienten haben (52, 53). In der kolorektalen Chirurgie konnte hierdurch eine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen und eine verlängerte Krankenhausverweildauer gezeigt werden (53-56). Auch bei kardiopulmonal gesunden Patienten kann es durch eine Flüssigkeitsüberladung zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion kommen (57). Eine restriktive Flüssigkeitstherapie kann jedoch ebenfalls negative Auswirkungen auf das Outcome von Patienten haben (58, 59). So kann dies zu einer Hypovolämie mit arterieller Hypotonie führen und damit eine Kreislaufinstabilität erzeugen. Folgend hieraus kann es zu einer Gewebhypoxie mit erhöhter Inzidenz postoperativer Komplikationen kommen. Exemplarisch hierfür ist eine Oligurie aufgrund eines prärenalen Nierenversagens (48, 60, 61). Zusammenfassend nehmen weder restriktive noch liberale Flüssigkeitsregime ausreichend Bezug auf den aktuellen Flüssigkeits- und Volumenstatus des Patienten. Um dies zu verbessern wurden Therapiekonzepte entwickelt, die eine bedarfsorientierte Flüssigkeitstherapie ermöglichen. Hierdurch wird versucht, eine individuell an den aktuellen Flüssigkeits- und Volumenstatus des Patienten orientierte Therapie zu gewährleisten. Eckpunkte dieser auch als „goal-directed therapy“ (GDT) genannten Vorgehensweise sind, neben der Wahl einer adäquaten Infusionslösung und der richtigen Menge dieser, der richtige Zeitpunkt der Gabe der Infusionslösung (33, 62, 63). In der klinischen Routine werden unterschiedliche Parameter zur Steuerung der Flüssigkeits- und Volumentherapie verwendet. Neben klinischen Parametern wie dem Hautturgor, der Urinausscheidung,

der Änderung des Blutdruckes und der Herzfrequenz (31) sind dies laut einer Erhebung unter kardiochirurgischen Intensivmedizinerinnen der zentralvenöse Druck mit 88%, gefolgt vom mittleren arteriellen Druck mit 84% und dem pulmonal-kapillären Verschlussdruck mit 32% (64). Auch die letztgenannten Parameter zeigen jedoch eine geringe Korrelation zu den tatsächlichen kardialen Füllungsvolumina (31, 48, 65, 66) und sind somit nur unzureichend für eine „goal-directed therapy“ geeignet (67). Es werden daher zusätzlich statische Vorlastparameter sowie dynamische Parameter genutzt. Statische Vorlastparameter wie das intrathorakale Blutvolumen, das globale enddiastolische Volumen oder das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen helfen den aktuellen Volumenstatus eines Patienten einzuschätzen (67-69). Sie sind jedoch nur bedingt in der Lage, eine Aussage über die Volumenreagibilität zu ermöglichen (31). Als Volumenreagibilität bezeichnet man die Möglichkeit eines Patienten, im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus auf eine Volumengabe mit einer verbesserten Auswurfleistung des Herzens reagieren zu können. Diese Fähigkeit ist abhängig von der Herzfunktion und der aktuellen Lage auf der Frank-Starling-Kurve (68, 70-73). Bessere Hinweise, ob ein Patient von einer Volumengabe profitieren wird, liefern demnach dynamische Parameter wie das Schlagvolumen (SV), die Schlagvolumenvariation (SVV) oder die Pulsdruckvariation (PPV) (31, 67, 74-76).

Zur Messung dieser letztgenannten Parameter stehen eine Reihe valider Methoden zur Verfügung (31). Als laut aktueller Studienlage die postoperative Komplikationsrate und Krankenhausliegedauer reduzierendes Verfahren gilt die Ösophagus-Dopplersonographie (Cadio QTM). Die mithilfe der ösophagealen Doppler-Sonde gewonnenen Daten können intraoperativ innerhalb eines Hämodynamik-Algorithmus direkt verwertet werden. Durch diese zielgerichtete Schlagvolumen-basierte Flüssigkeits- und Volumentherapie konnte das Outcome von Patienten in der Abdominalchirurgie, der Herzchirurgie und der Gynäkologie verbessert werden (33, 62, 77-82).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen einer unbalancierten kristalloiden Infusionslösung und der Kombination einer balancierten kristalloiden und einer balancierten kolloidalen Infusionslösung, die im Rahmen eines zielgerichteten intraoperativen Hämodynamikalgorithmus verabreicht wurden, auf den Säure-Basen-Haushalt unter Anwendung des Stewart-Modells zu untersuchen. Die zentralen Parameter des Stewart-Modells sind die Strong Ion Difference (SID), die Konzentration der schwachen Säuren (A^-) und die Strong Ion Gap (SIG).

Ein zusätzliches Ziel der Arbeit war es, zu evaluieren, inwieweit die Anwendung des als komplexer und weniger praktikabel geltenden Stewart-Modells zusätzliche Erkenntnisse zur Ätiologie von Säure-Basen-Veränderungen, ausgelöst durch oben genannte Infusionslösungen, erbringen kann.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Studie „Impact of Fluid Management Within a Goal-directed Hemodynamic Protocol on Acid-base Balance in Elective Trauma Surgery“ (83). Die Studie wurde als eine monozentrische, prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige Phase-IV-Pilotstudie nach dem Arzneimittelgesetz durch die Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Charité Mitte und der Klinik für Orthopädie am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie durchgeführt. Hauptziel dieser Studie war es, bei einer Fallzahl von insgesamt 40 Patienten, die Auswirkungen einer unbalancierten kristalloiden Infusionslösung im Vergleich mit der parallelen Anwendung einer balancierten kristalloiden Infusionslösung und einer balancierten kolloidalen Infusionslösung im Rahmen eines publizierten intraoperativen Hämodynamikalgorithmus (32) bei Patienten mit elektiven Hüfttotalendoprothesen auf verschiedene Organsysteme zu untersuchen. Im Mittelpunkt dieser Analyse standen Untersuchungen zu den Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt (83).

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die Nomenklatur „unbalancierte Gruppe“ und „balancierte Gruppe“ genutzt. Die Bezeichnung „unbalancierte Gruppe“ steht für den Studienarm, welcher intraoperativ die kristalloide Infusionslösung „Ringer Baxter®“ erhielt. Die Bezeichnung „balancierte Gruppe“ steht für den Studienarm, welcher intraoperativ parallel die balancierte kristalloide Infusionslösung „Plasmalyt®“ und die balancierte kolloidale Infusionslösung „Plasma Volume Redibag®“ im Verhältnis 1:1 erhielt (83). Bei Angaben von Ergebnissen mit Signifikanzniveau in den folgenden Abschnitten bezieht sich der erste Wert jeweils auf die unbalancierte Gruppe, der zweite Wert auf die balancierte Gruppe ($\text{Wert}_{\text{unbalanciert}}$ vs. $\text{Wert}_{\text{balanciert}}$; p-Wert).

Die Studie wurde international auf www.clinicaltrials.gov mit der Kennung NCT01117519 und der EudraCT-Nummer 2009-016043-19 registriert und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4036063) genehmigt. Das Ethik-Votum wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) erteilt

(Ethikkommission von Berlin (chairman of board 6: Dr. J. Hamann, Deutschland, am 26.04.2010 (ZS EK 15 100/10)) (83).

2.2 Studienpopulation

Das Screening für den Patienteneinschluss in die Studie wurde anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien durch einen Prüfarzt durchgeführt.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten (Alter ≥ 60), die sich einer elektiven Implantation einer Hüft-Totalendoprothese (TEP) im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie unterziehen
- Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme
- Primäre Coxarthrose als Indikation für die Operation

2.2.2 Ausschlusskriterien

Allgemein

- Keine Teilnahme an einer Studie nach dem AMG (Arzneimittelgesetz) bis 30 Tage vor Beginn und während der vorliegenden Studie
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (nach AMG §40(1) 4)
- Unklare Anamnese einer Drogenerkrankung oder positive Drogen- / Alkoholanamnese
- Aphasie
- Fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache
- Analphabetismus

- Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen
- Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (β -HCG im Urin) bei Frauen im Rahmen des Screenings, die nicht mindestens 2 Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril sind, sowie Stillzeit
- Notfalloperation, Polytrauma, pathologische Fraktur
- Revisionsoperation
- Regionales Anästhesieverfahren
- ASA Klassifikation > III
- Periphere sowie zentrale Ödembildung (z.B. in der Lunge) und Aszites bei Leberzirrhose
- AIDS (nach der CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C)
- Rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF α Therapie und/oder hoch dosierten Kortikoid-Therapie: Prednisolon > 7,5 mg/d
- Einnahme von Immunsuppressiva / Immunmodulatoren (insbesondere Tacrolimus, Cyclosporin)
- Nachgewiesene Koagulopathien (insbesondere von-Willebrand-Jürgens-Syndrom), Thrombozytopathien
- Schwere Stoffwechselerkrankungen (z.B. entgleister Diabetes mellitus mit Blutzucker-Werten > 300 mg/dl bei Aufnahme)
- Anamnestisch bekannte Elektrolytstörung (insbesondere Hypermagnesiämie) / in präoperativen Laboruntersuchungen bei Krankenhausaufnahme auffällige Elektrolytveränderungen (Hyperkaliämie > 5,8 mmol/l, Hybernatriämie > 155 mmol/l, Hyperchlorämie > 120 mmol/l)
- Anamnestisch bekannte Störung des Säure-Base-Haushalts (z.B. metabolische Alkalose)
- Einnahme kaliumsparender Diuretika (Amilorid, Kaliumcanreonat, Spironolacton, Triamteren, allein oder in Kombination)
- Einnahme von Digitalispräparaten

Zentrales und peripheres Nervensystem, Sinnesorgane

- Relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen

- Neurologische / psychiatrische Erkrankung (z.B. Demenz, MMSE \leq 23) mit Einschränkung der Geschäftsfähigkeit
- Cerebrovaskulärer Insult in der Anamnese (TIA, Stroke)
- Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
- Neurochirurgische Operation innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
- Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka
- Myasthenia gravis

Herz-Kreislauf-System

- Chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV
- Moderate bis schwere Herzklappenerkrankung
- Anamnestisch bekannte signifikante Arrhythmie (insbesondere Überleitungsstörungen)
- Anamnestisch bekanntes Aneurysma (über 6 cm im Durchmesser) oder Dissektion der Aorta
- Signifikante Carotisstenose oder Operation an A. carotis in der Anamnese innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie

Atemwege, Lunge, Magen-Darm-Trakt

- Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege
- Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten

Leber, Pankreas, Nieren

- Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD Score $>$ 17, AST und/oder ALT zweifach über Normwert)
- Zustand nach oder akute Pankreatitis
- Renale Insuffizienz mit einem Serum-Kreatinin $>$ 2,0 mg/ dl oder $>$ 150 μ mol / l oder
- Hämodialysepflichtigkeit

2.3 Studienablauf

Die grundlegenden anästhesiologischen Abläufe in der prä-, intra- und postoperativen Patientenversorgung einschließlich der Aufklärung über eine Allgemeinanästhesie und deren Durchführung wurden von der Studie nicht beeinflusst, sondern gemäß „Standard Operating Procedures“ (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt (83). Es wurde während der gesamten Studie auf die Einhaltung der „Guten klinischen Praxis“ (Good Clinical Practice) geachtet. Alle erhobenen Daten wurden mittels Dokumentationsbögen erfasst und in einer Microsoft Excel Datenbank digital gespeichert. Der Patienteneinschluss in die Studie wurde zwischen Mai 2010 und November 2011 auf den orthopädischen Stationen der Klinik für Orthopädie am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie sowie in der Anästhesieambulanz der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Campus Charité Mitte durch einen Prüfarzt durchgeführt. Überprüft wurden alle Patienten, die laut Operationsprogramm zu einer elektiven Hüft-Totalendoprothese im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Campus Charité Mitte, geplant waren. Der Patienteneinschluss erfolgte am Vortag der Operation bei Zutreffen der Einschlusskriterien und Prüfung der Ausschlusskriterien. Die Patientenaufklärung zur Studie, welche mindestens 24 Stunden vor der geplanten OP stattfand, beinhaltete patientenrelevante Informationen über die Studie inklusive potentieller Risiken und Nutzen der Studie. Nach Patienteneinschluss erfolgte eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, die Erhebung aktueller Vitalparameter (u.a. Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur) sowie die Erhebung verschiedener Scores zur Beurteilung des Gesundheitszustandes und des Lebensstiles des Patienten inklusive der Abfrage der aktuellen Medikation (83).

Nach dem Einschluss in die Studie wurden die Patienten anhand der ASA-Risikoklassifikation (American Society of Anesthesiology) in zwei Strata eingeteilt. In das Stratum 1 wurden Patienten mit ASA I oder II eingeteilt, in das Stratum 2 Patienten mit ASA III. Die Stratifizierung war zur Vermeidung einer möglicherweise zufällig zustande gekommenen Ungleichheit bezogen auf die ASA-Klassifikation innerhalb der beiden Therapiearme notwendig. Innerhalb der zwei Strata wurde anschließend eine Randomisierung in die beiden Therapiearme im Verhältnis 1:1 durchgeführt (83). Die

Zuteilung zu einem der beiden Therapiearme blieb während der gesamten Studienzeit erhalten. Anhand des folgenden CONSORT-Diagramms (Abbildung 2) ist der Screeningprozess ersichtlich.

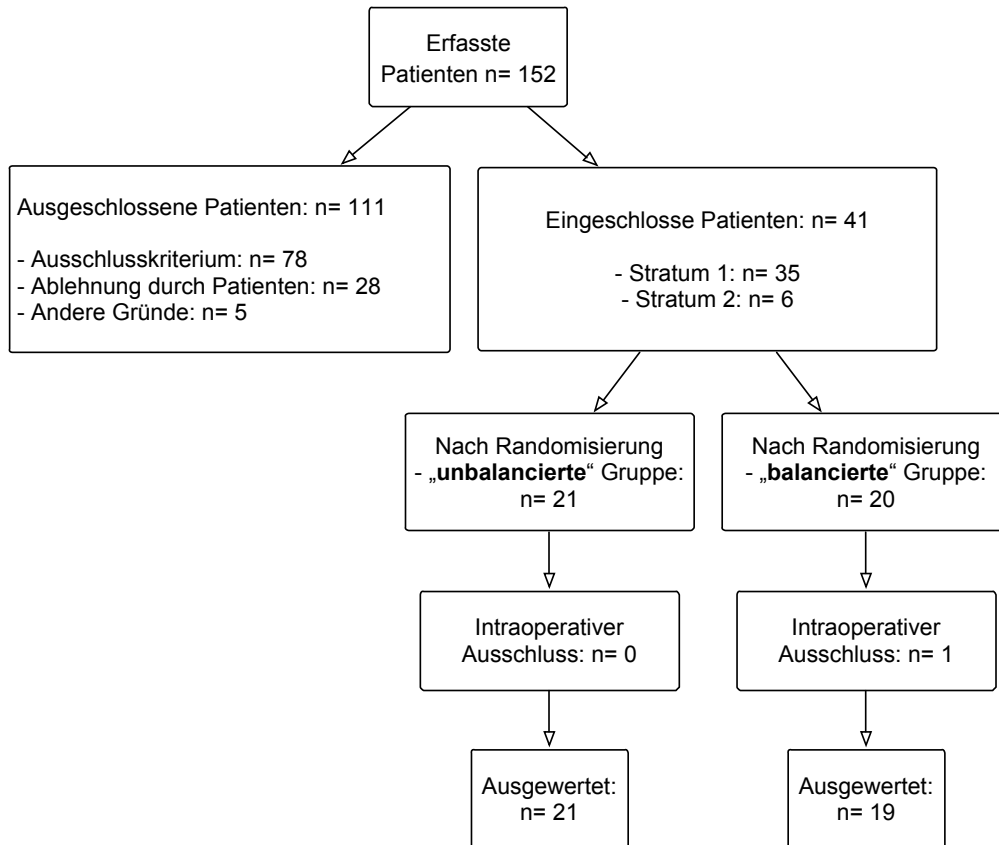


Abbildung 2: CONSORT-Diagramm modifiziert nach Krebbel et al. (83)

Es wurden insgesamt 152 Patienten primär gesichtet. Von diesen kamen 111 Patienten aufgrund von Ausschlusskriterien nicht für die Studie in Frage. Es verblieben 41 Studienpatienten, von denen 35 Patienten in das Stratum 1 und 6 Patienten in das Stratum 2 eingeordnet wurden. Innerhalb der Strata wurde in die unbalancierte und die balancierte Gruppe randomisiert. Daraus ergaben sich nach Entblindung der Studie 21 Patienten in der unbalancierten Gruppe und 20 Patienten in der balancierten Gruppe. Ein Patient aus der balancierten Gruppe wurde aufgrund einer kurzfristigen Operationserweiterung um eine Kniearthroskopie vor der Gabe der ersten Studienmedikamente aus der Studie ausgeschlossen (83).

Um die Anonymität der Patienten zu wahren, wurde für jeden Patienten ein Pseudonym erstellt. Dieses wurde für das Stratum 1 als HI1001 - HI035 gebildet und für das Stratum

2 als HI2001 - HI2006. Anhand der Randomisierung wurden zwei Umschläge pro Patient erstellt. Beide Umschläge enthielten die Informationen über die jeweilige Infusionslösung. Der Umschlag A wurde während der gesamten Zeit beim Prüfarzt aufbewahrt, um im Falle einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort nachvollziehen zu können, welche Infusionslösung der Patient erhalten hatte. Eine Entblindung während der Studie hätte zu einem Ausschluss des Patienten aus der Studie geführt. Die Studienmedikamente wurden in den Originalverpackungen an die Apotheke der Charité geliefert. Um die Verblindung der Studienmedikamente durchzuführen, wurden diese vor jeder Operation von studienfremden, in den Ablauf der Studie instruierten, medizinischem Personal vorbereitet. Diese Person erhielt die Anweisungen bezüglich des Studienarmes aus dem Umschlag B (83). Für jeden Studienpatienten wurden drei bzw. vier Liter des Studienmedikamentes vorbereitet. Zusätzliches Volumen an Studienmedikament wäre für den Bedarfsfall bis zu der vom Hersteller empfohlenen Maximaldosis der Hydroxyethylstärke (6% HAES 130/0,4) von 50 ml/kgKG/Tag vorrätig gewesen. Um die sichtbaren Viskositätsunterschiede zwischen den Studienmedikamenten zu verdecken, wurde, bevor der Prüfarzt den Infusionsständer erhielt, dieser mit einem Sichtschutz zur Verdeckung der Studienmedikamente ausgestattet. Um dennoch die Sicherheit des Patienten (z.B. Verhinderung von Lufteinschlüssen) und die exakte Volumenbolusgabe zu gewährleisten, wurde die Infusionsflüssigkeit intraoperativ mithilfe einer 50 ml-Spritze appliziert, welche durch einen 3-Wege-Hahn zum einen mit den Studienmedikamenten, zum anderen mit dem Patienten verbunden war (83).

2.3.1 Perioperativer Ablauf

Der gesamte Operationsablauf wurde gemäß der SOPs der jeweiligen Klinik durchgeführt. Die intraoperativ applizierten Studienmedikamente der beiden Therapiearme unterschieden sich hinsichtlich ihrer Zusammensetzung. Die genaue Zusammensetzung und Charakteristika der drei verschiedenen Infusionslösungen sind der Tabelle 1 zu entnehmen (83). Zusätzlich sind dieser Tabelle die SIDa-Werte der verschiedenen Infusionslösungen zu entnehmen. Die Berechnung dieser Werte erfolgte mittels der Gleichung 12.

Gleichung 12: SIDa-Studienmedikamente = $[Na^+] + [K^+] + [2Mg^{2+}] + [2Ca^{2+}] - [Cl^-] - [Laktat^-]$
 (alle Werte in mmol/l)

Tabelle 1: Zusammensetzung der Studienmedikamente (83)

Markenname	Plasmalyt®	Plasma Volume Redibag®	Plasmalyt®/ Redibag® 1:1	Ringer Baxter®	Norm Plasma
	balanciert			unbalanciert	
Elektrolyte und Pufferionen (Einheit)					
Natrium (mmol/l)	140	130	135	147	134-145
Kalium (mmol/l)	5	5,36	5,18	4	3,4-5,5
Calcium (mmol/l)	0	0,912	0,456	2,25	2,15-2,65 (1,1-1,4 Ion)
Magnesium (mmol/l)	1,5	0,984	1,242	-	0,75-1,06
Chlorid (mmol/l)	98	112	105	155,55	95-110
Acetat (mmol/l)	27	27,2	27,1	-	-
Gluconat (mmol/l)	23	0	11,5	-	-
Weitere Charakteristika					
pH- Wert	6,5-8,0	5,0-7,0	-	5,0-7,5	-
Osmolarität (mmol/l)	295	277	286	309	275-301
Mittleres Molekulargewicht (kD)	-	130	-	-	-
Poly (O-2-hydroxyethyl) - Stärke (g/l)	-	60	-	-	-
Molare Substitution	-	0,38-0,45	-	-	-
SIDa nach Metabolisierung der Anionen (mmol/l)	50	27,15	38,58	0	45

Perioperativ wurde auf eine erst zwei Stunden vor der Operation beginnende orale Flüssigkeitskarenz und eine möglichst frühzeitige postoperative Wiederaufnahme der oralen Flüssigkeitszufuhr geachtet. Am Operationstag erhielten die Studienpatienten Midazolam in der Dosierung von 3,75 - 7,5 mg als orale Prämedikation. Als erweitertes

Monitoring wurde ein arterieller Zugang mittels Seldinger-Technik in die Arteria radialis gelegt, um den arteriellen Blutdruck kontinuierlich messen zu können. Bei zweimalig frustranen Punktionsversuchen wurde auf einen arteriellen Zugang verzichtet und eine nichtinvasive Blutdruckmessung durchgeführt (83).

Die Studienmedikamentengabe erfolgte im Operationssaal nach Etablierung des erweiterten Monitorings anhand des in Abbildung 3 gezeigten Algorithmus (32). Dieser ist unter anderem aus den Publikationen von McKendry et al., Wakeling et al. und Noblett et al. abgeleitet und ermöglicht eine bedarfsorientierte Flüssigkeits- und Volumentherapie (62, 78, 82).

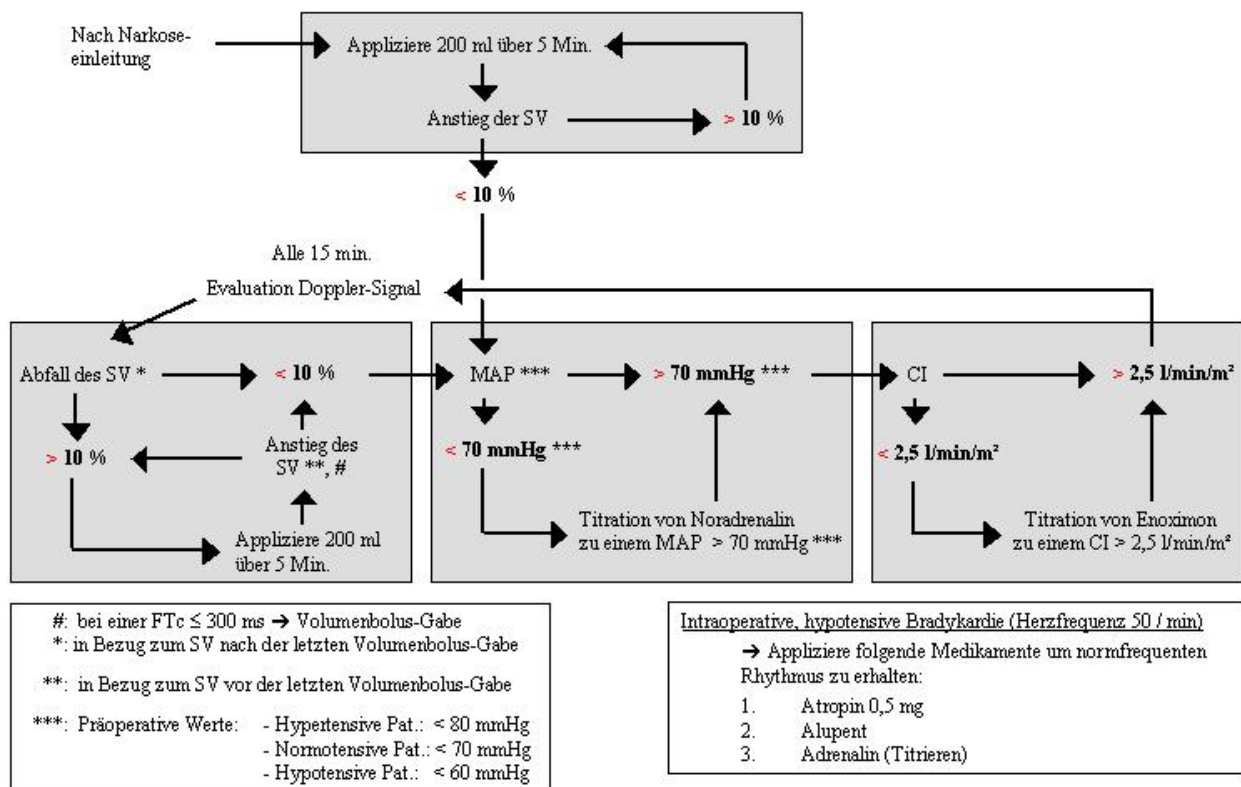


Abbildung 3: Intraoperativer Hämodynamikalgorithmus (32)

Als zentrale Messgröße des Algorithmus wurde das Schlagvolumen des Herzens berechnet. Dieses wurde mittels einer ösophagealen Doppler-Sonde (CardioQ®, Deltex Medical) indirekt bestimmt. Die Doppler-Sonde wurde nach Narkoseeinleitung im distalen Ösophagus platziert. Dort wurde die Flussgeschwindigkeit des aortalen Blutflusses aufgezeichnet und hieraus das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des Flusses der Erythrozyten in der Aorta descendens ermittelt. Dieses Integral entspricht der

Stroke Distance (SD) und sagt aus, wie groß die Distanz ist, die das Blut bei jedem Herzschlag zurücklegt. Multipliziert wird diese SD mit einer Konstanten (c), welche empirisch aus einem Nomogramm basierend auf Körpergröße, Gewicht und Geschlecht ermittelt wurde. So erhält man das Schlagvolumen (Gleichung 13) (83, 84).

Gleichung 13: $SV = SD \times (c)$

Mittels des dynamischen Parameters Schlagvolumen kann nun die Volumenreagibilität getestet werden. Nach einer initialen Messung der Doppler-Parameter erfolgte die erste verblindete Applikation eines Volumenbolus von entweder 200 ml Ringer Baxter[®] oder 100 ml Plasmalyt[®] plus 100 ml Plasma Volume Redibag[®] über 5 Minuten. Nachdem die Applikation beendet war, wurde das Doppler-Signal, insbesondere hinsichtlich des Messwertes Schlagvolumen, reevaluiert. Zeigte sich hierbei ein Anstieg des Schlagvolumens um mehr als 10% bezogen auf den Ausgangswert, so erfolgte eine erneute Applikation eines Volumenbolus. Die Applikation wurde so lange wiederholt, bis der Anstieg des Schlagvolumens unter 10% fiel. In diesen Situationen galten die Patienten als hämodynamisch optimiert und es wurde erst wieder nach 15 Minuten das Doppler-Signal reevaluiert. Nach diesem 15-minütigen Doppler-freien Intervall wurde das Schlagvolumen erneut mit der Doppler-Sonde gemessen. Zeigte sich ein Abfall des Schlagvolumens um weniger als 10% bezogen auf das Schlagvolumen nach der letzten Volumenoptimierung, so führte dies erneut zu einem 15-minütigen Doppler-freien Intervall. Zeigte sich jedoch ein Abfall des Schlagvolumens um mehr als 10% bezogen auf das Schlagvolumen nach der letzten Volumenoptimierung, so führte dies zu einer erneuten Applikation eines Volumenbolus. Zeigte sich hiernach ein Anstieg um mehr als 10% bezogen auf das Schlagvolumen vor der letzten Volumenbolus-Gabe, so erfolgte die Gabe eines weiteren Volumenbolus. Zeigte sich ein Anstieg des Schlagvolumens bezogen auf das Schlagvolumen vor der letzten Volumenbolus-Gabe unter 10 %, so galten die Patienten wieder als hämodynamisch optimiert und es schloss sich erneut ein Doppler-freies Intervall an (83). In die Doppler-freie Zeit wurden mehrere Sicherheitskriterien integriert. Hierzu gehörte die kontinuierliche bzw. in 15 minütigen Intervallen durchgeführte Messung des mittleren arteriellen Blutdruckes. Bezogen auf den mittleren Blutdruck wurden präoperativ drei Patientengruppen gebildet. Für normotensive Patienten galt ein mittlerer arterieller Blutdruck von < 70 mmHg als Indikation zur Titration von Noradrenalin bis der mittlere Blutdruck > 70 mmHg erreicht wurde. Bei

hypertensiven Patienten lag der Grenzwert bei < 80 mmHg, bei hypotensiven Patienten bei < 60 mmHg. Bezogen auf den Cardiac Index (CI) galt das Unterschreiten von $2,5$ l/min/m² als Indikation zur Titration von Enoximon. Der CI entspricht dem Quotienten aus dem Herzzeitvolumen und der Körperoberfläche. Weiterhin führte eine nach Volumenbolusgabe bestehende korrigierte systolische Flusszeit < 300 ms zur erneuten Gabe eines Volumenbolus. Zusätzlich wurde bei einer intraoperativen, hypotensiven Bradykardie (Herzfrequenz < 50 /Minute) eines oder mehrere der folgenden Medikamente appliziert: Atropin, Orciprenalin, Adrenalin. Ebenfalls wurden die Patienten während der gesamten Operationszeit klinisch beobachtet. Die theoretisch maximale Dosierung der Studienmedikation wurde gemäß Fachinformationen der Studienmedikamente auf 50 ml/KgKG/Tag intraoperativ festgelegt (83).

2.3.2 Laborwertbestimmungen

Die Blutentnahmen für die Laborwertbestimmungen wurden an vier festen Zeitpunkten durchgeführt. Der erste Zeitpunkt war kurz nach der Einleitung der Narkose vor der ersten Studienmedikamentengabe. Dieser Zeitpunkt wird mit „Start OP“ bezeichnet. Der zweite Zeitpunkt einer Blutentnahme war eine Stunde nachdem der Patient in dem Aufwachraum eingetroffen war. Dieser Zeitpunkt wird mit „eine Stunde postoperativ“ bezeichnet. Der dritte Zeitpunkt einer Blutentnahme war „6 Stunden postoperativ“. Diese Blutentnahme fand meistens bereits auf der Normalstation statt. Der vierte Zeitpunkt einer Blutentnahme war am Morgen des ersten postoperativen Tages. Dieser Zeitpunkt wird mit „erster postoperativer Tag“ bezeichnet. Die Laboruntersuchungen erfolgten in den klinikeigenen Labors der Charité. Bestimmt wurden sämtliche Laborwerte, um eine Analyse des Säure-Basen-Haushalts sowohl aus traditioneller als auch aus Stewarts Sicht zu ermöglichen.

Zusätzlich zu den vier oben genannten festen Zeitpunkten wurden kurz vor der ersten Volumenbolusgabe und danach alle 15 Minuten intraoperativ und halbstündlich im Aufwachraum bis zu der Verlegung auf die Normalstation sowie zu den Zeitpunkten „6 Stunden postoperativ“ und am „ersten postoperativen Tag“ Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt. Ein arterieller Zugang konnte bei 15 Patienten pro Gruppe gelegt werden.

Bei sechs Patienten aus der unbalancierten Gruppe und bei vier Patienten aus der balancierten Gruppe war dies nicht möglich (83). Es konnten somit bei 30 Patienten arterielle Blutgasanalysen gewonnen werden. Bei 10 Patienten wurden als Ersatz venöse Blutgasanalysen gewonnen. Es wurden jedoch sowohl die arteriellen, als auch die venösen Blutgasanalysen ausgewertet. Dank Forschungsergebnissen von Toftegaard et al. kann in der vorliegenden Studie (elektive Operation, keine schweren Vorerkrankungen, goal-directed-Therapy) angenommen werden, dass sich die Säure-Basen-Parameter zwischen arteriell und venös gemessenen Werten nicht signifikant unterscheiden (83, 85, 86). Der pH-Wert wurde aufgrund dessen, wie in der Gleichung 14 dargestellt, ermittelt. Zur Vereinfachung wird dieser pH-Wert_{berechnet} innerhalb dieser Dissertation als pH-Wert bezeichnet.

$$\text{Gleichung 14: pH-Wert}_{\text{berechnet}} = 6,1 + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^- \text{ P,st}]}{(0,0301 * 40)} \right)$$

$[\text{HCO}_3^- \text{ P,st}]$ = Standard Bikarbonatkonzentration im Plasma

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patienten wurden intraoperativ Zeitintervalle von 20 Minuten Abständen nach Operationsbeginn gebildet. Diese umfassen jeweils alle gemessenen Laborwerte in dem jeweiligen 20-Minuten-Intervall. Begrenzt wurde die Auswertung durch die unterschiedliche Dauer der Einzeloperationen. Daher wurde die Auswertung intraoperativ auf die ersten 80 Minuten nach der Narkoseeinleitung beschränkt (83).

2.3.3 Postoperativer Ablauf

Nach Operationsende wurden alle Patienten bis zur Verlegung auf die Normalstation im Aufwachraum (AWR) überwacht. Die postoperative Flüssigkeitstherapie erfolgte mit Jonosteril® (Zusammensetzung: Osmolarität 291 mOsmol/l; Natrium 137 mmol/l; Chlorid 110 mmol/l; Kalium 4 mmol/l; Calcium 1,65 mmol/l; Magnesium 1,25 mmol/l; Azetat 36,8 mmol/l) bzw. Gelafundin® 4% (Zusammensetzung: Osmolarität 274 mOsmol/l; Natrium 154 mmol/l; Chlorid 120 mmol/l; maximale Volumenwirkung (MVW) 80-100%; Volumenwirkdauer (VWD) 1,5 h; Halbwertszeit der Volumenwirkdauer 5 h; Mittleres Molekulargewicht (mM) 30 kD; hämostaseologisch empfohlene Maximaldosis (HEMD) -

keine). Die Indikationsstellung zur Gabe von Jonosteril[®]/Gelafundin[®] erfolgte nach klinischer Einschätzung und wurde von dem für den Aufwachraum zuständigen Arzt getroffen (83). Die Studienpatienten wurden bei Ankunft im AWR, eine Stunde postoperativ, sechs Stunden postoperativ sowie vom ersten bis zum fünften postoperativen Tag (Abschlussuntersuchung) vom Studienpersonal visitiert. Während dieser Visiten wurden die Patienten körperlich untersucht und die Vitalparameter dokumentiert. Eine letzte postoperative Untersuchung mit Erhebung des körperlichen Status, des aktuellen Schmerzniveaus und der täglichen Aktivität erfolgte 90 Tage nach der Abschlussuntersuchung (83).

2.4 Statistische Auswertung

Zunächst wurden alle Zielgrößen mithilfe einer explorativen Datenanalyse deskriptiv ausgewertet. Der Median (inklusive 25%; 75%-Quartile) wurde für kategoriale und nicht normal verteilte metrische Merkmale bestimmt. Häufigkeiten (%) und Proportionen wurden für qualitative Merkmale bestimmt. Nach Prüfung auf Normalverteilung wurde für die Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der zweiseitige exakte nicht-parametrische Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben und der exakte Wilcoxon-Test für paarweise Vergleiche genutzt. Zum Vergleich von Häufigkeiten und geordnet kategorialen Variablen wurde der exakte Mantel-Haenszel-Test oder der exakte Chi-Quadrat-Test genutzt. Veränderungen von Variablen im zeitlichen Verlauf wurden mit multivariaten nichtparametrischen Testverfahren für longitudinale Daten im zweifaktoriellen Design analysiert. Der erste Faktor „Gruppe“ gilt als unabhängig. Der zweite Faktor „Messwiederholung“ als abhängig. Alle Zeitverläufe werden dabei simultan analysiert (83).

Folgende Hypothesen wurden getestet (83):

1. Gruppenvergleich: Unterschiede zwischen den Gruppen (über die Zeit)
2. Gesamtzeitverlauf: Systematische Veränderungen aller Patienten über die Zeit (über die Gruppen)
3. Gruppe*Zeit: Wechselwirkungen zwischen den Gruppenunterschieden und der Zeit
4. Zeitverlauf balancierte Gruppe / unbalancierte Gruppe:
Systematische Veränderungen der einzelnen Gruppen über die Zeit

Anschließend wurden univariate post-hoc-Analysen durchgeführt um zu testen, ob es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten gab. Hierfür wurde der Exakt-Mann-Whitney-Test verwendet. Ein signifikanter Intergruppenunterschied liegt zweiseitig bei $p < 0,05$ vor (*). Ein hoch signifikanter Intergruppenunterschied liegt zweiseitig bei $p < 0,001$ vor (**) (83).

Alle numerischen Berechnungen wurden mit IBM© SPSS© Statistics, Version 21, Copyright 1989, 2012 SPSS Inc. und mit R: „The R Project for Statistical Computing“ Copyright © 2004-2013, The R Foundation for Statistical Computing <http://www.R-project.org> durchgeführt. Die graphische Auswertung erfolgte mit R: „The R Project for Statistical Computing“ Copyright © 2004-2013, The R Foundation for Statistical Computing (83).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die präoperativen Patientencharakteristika der 40 Studienpatienten zeigten keine signifikanten Unterschiede (83). Folgende Charakteristika wurden getestet: Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Body Mass Index (kg/m^2), Anzahl der Komorbiditäten, anti-hypertensive Begleitmedikation, Diabetes Mellitus, Instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens (IATL), PONV-Apfel-Score (postoperative Übelkeit und Erbrechen) und der Mini-Mental-Status-Test. Das mediane Alter lag bei 68 (66; 74) Jahren in der unbalancierten Gruppe und bei 71 (68; 78) Jahren in der balancierten Gruppe ($p = 0,378$). In der unbalancierten Gruppe gab es fünf Patienten in der ASA-Klassifikation I, 13 Patienten in der ASA-Klassifikation II und drei Patienten in der ASA-Klassifikation III. In der balancierten Gruppe gab es zwei Patienten in der ASA-Klassifikation I, 14 Patienten in der ASA-Klassifikation II und drei Patienten in der ASA-Klassifikation III ($p = 0,585$) (83).

3.2 Operationsdauer und Menge an infundiertem Studienmedikament

Die Dauer der Operationen [01:44 (01:21; 01:52) vs. 01:37 (01:25; 01:59) in Stunden und Minuten; $p = 0,834$] und die intraoperativ verabreichte Menge an Studienmedikament [1200 (900; 1700) vs. 1200 (800; 1400) in ml; $p = 0,520$] unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (83). Im Zeitintervall der ersten 80 Minuten intraoperativ zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Menge an infundiertem Studienmedikament zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 4). Auch die Menge an Jonosteril[®]/GelaFundin[®], die während der ersten Stunde postoperativ infundiert wurde, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [500 (300; 500) vs. 500 (200; 500) in ml; $p = 0,978$] (83).

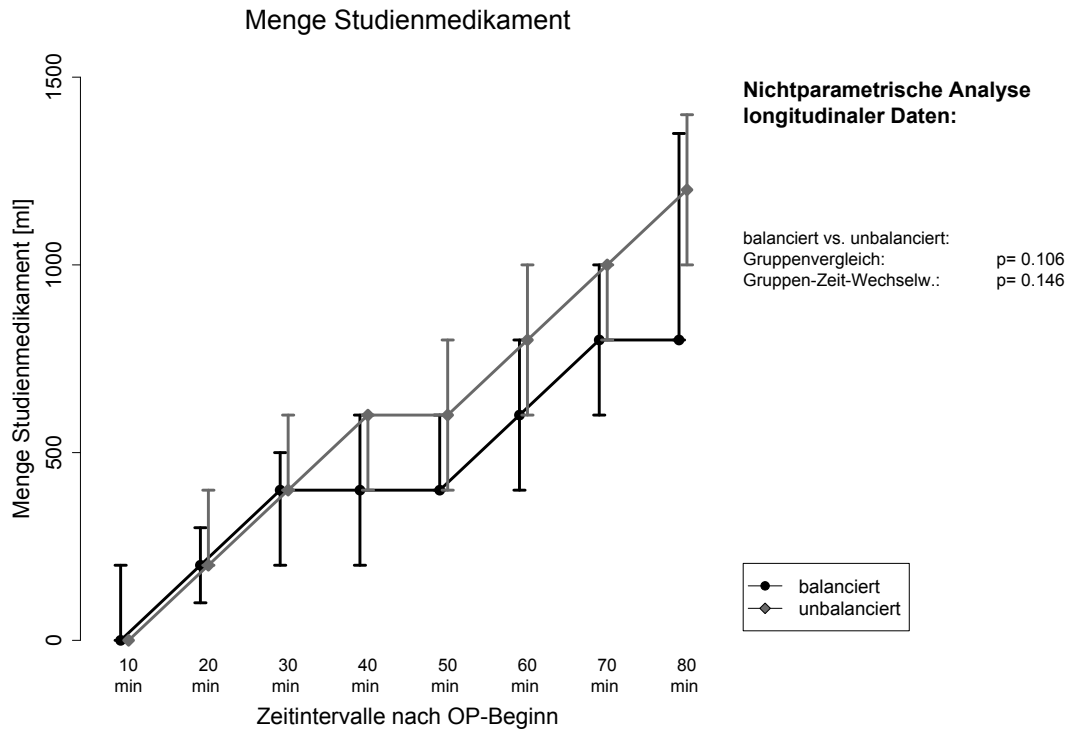


Abbildung 4: Menge an infundiertem Studienmedikament intraoperativ (83)

3.3 Ergebnisse der Laborwertuntersuchungen

Die Analyse des Säure-Basen-Haushalts erfolgte intraoperativ für die Parameter pH-Wert, sBE, St.Bik.-Konzentration, Chloridkonzentration, Natriumkonzentration und den CO₂-Partialdruck. Zu den Zeitpunkten „Start-OP“, „1 Stunde postoperativ“, „6 Stunden postoperativ“ sowie am „1. postoperativer Tag“ wurden zusätzlich die Parameter SIDa, A⁻, SIDe, Albuminkonzentration, SIG, Chloridkonzentration und die Natriumkonzentration analysiert (83).

3.3.1 Perioperativer Verlauf des pH-Wertes

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf des pH-Wertes dar (Abbildung 5 & 6).

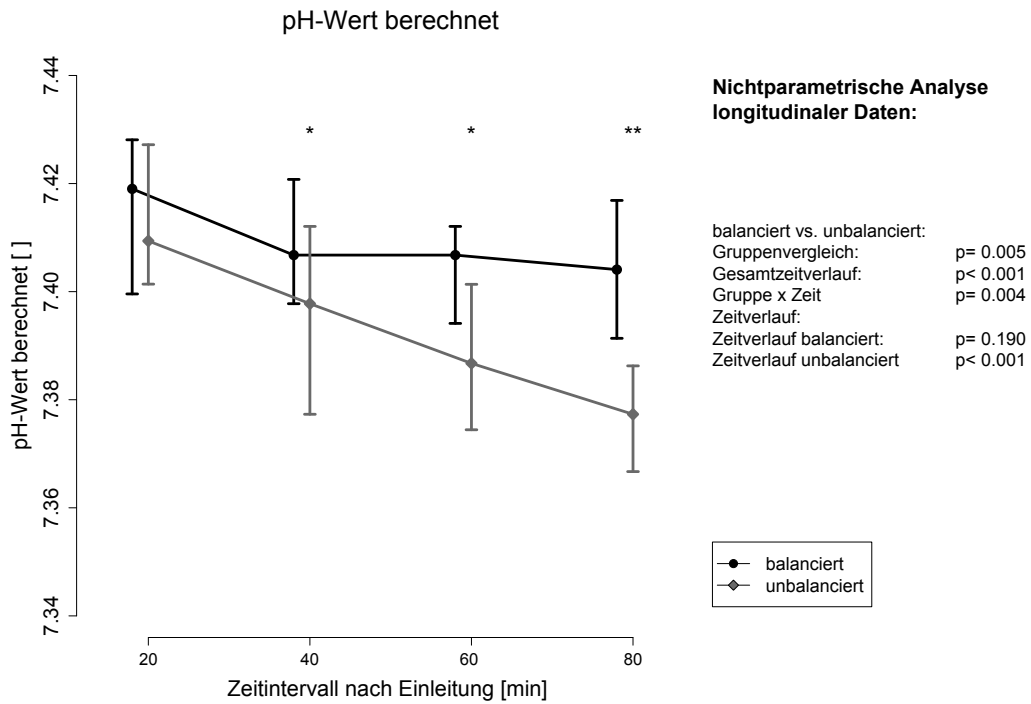


Abbildung 5: Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes (83)

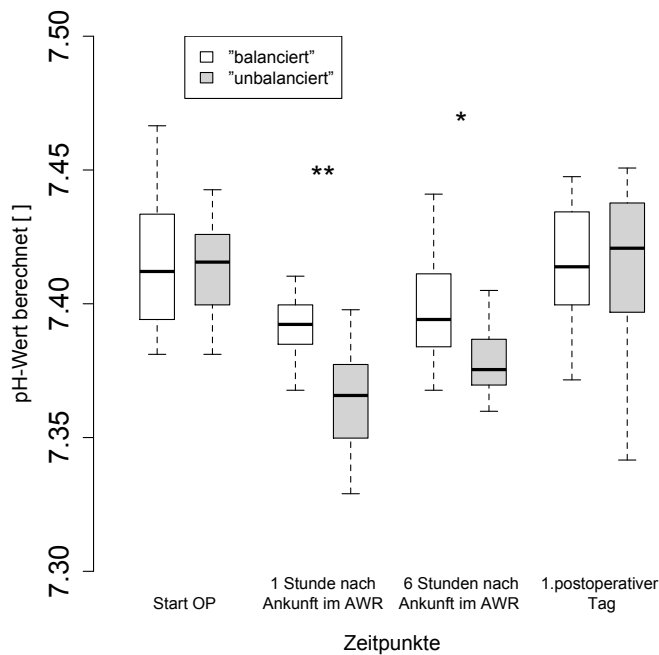


Abbildung 6: Perioperativer Verlauf des pH-Wertes (83)

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied im pH-Wert zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,732$). Im Verlauf der Operation hingegen entstand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,004$). Der multivariate Test über die systematische Änderung über die Zeit ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Es existierte ein signifikanter Abfall des pH-Wertes in dem gesamten Patientenkollektiv über die Zeit. Dieser Abfall wurde hauptsächlich durch den Abfall des pH-Wertes in der unbalancierten Gruppe ausgelöst ($p < 0,001$). In der balancierten Gruppe zeigte sich keine signifikante pH-Wert-Veränderung intraoperativ ($p = 0,190$). Unterstützt werden die oben genannten Aussagen durch ein signifikantes Ergebnis im Test für Wechselwirkungen ($p = 0,007$). Dieser besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitverlauf veränderte. Im Fall des pH-Wertes wurde dieser Unterschied größer. Ein erster signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen stellte sich innerhalb des ersten 40-Minuten-Intervalls nach der Einleitung ein. Dieser signifikante Unterschied konnte bis sechs Stunden postoperativ nachgewiesen werden ($p = 0,017$). Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in beiden Gruppen (unbalanciert/balanciert) zu einem signifikanten Abfall des pH-Wertes ($p < 0,001/ = 0,008$). Am ersten postoperativen Tag konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,755$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereichs des pH-Wertes (83).

3.3.2 Perioperativer Verlauf des Standard Base Excess

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf des sBE dar (Abbildung 7 & 8).

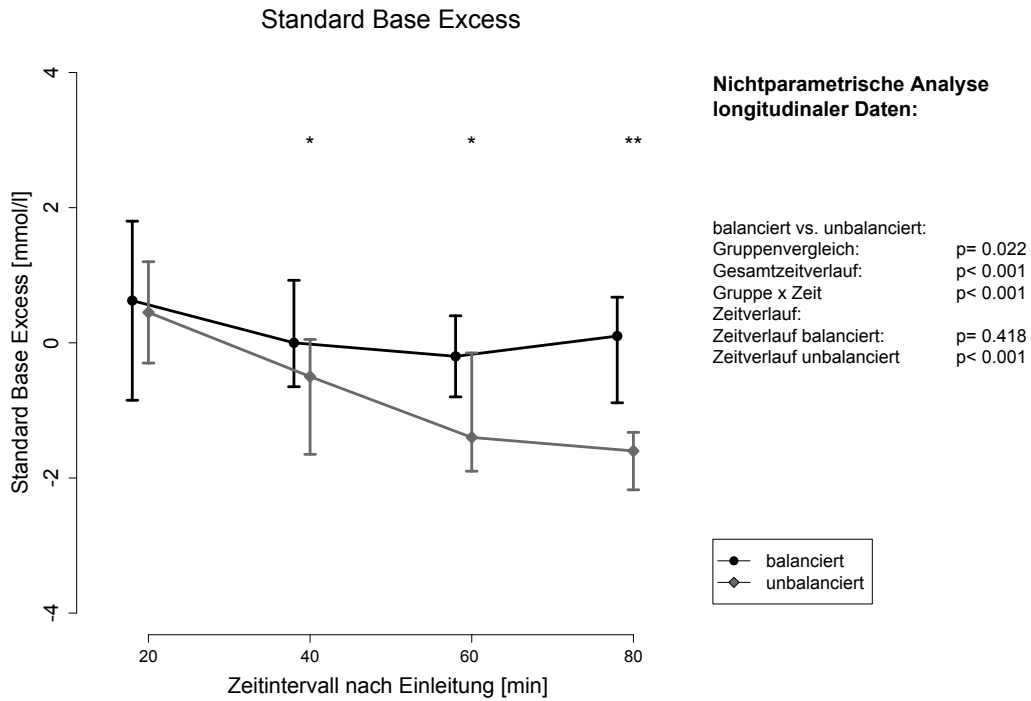


Abbildung 7: Intraoperativer Verlauf des sBE (83)

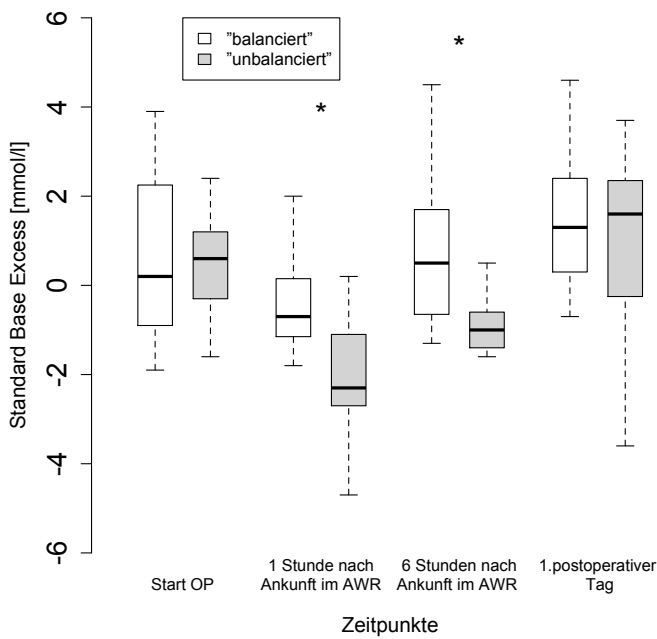


Abbildung 8: Perioperativer Verlauf des sBE (83)

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,931$). Im Verlauf der Operation hingegen entstand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,022$). Der multivariate Test über die systematische Änderung über die Zeit ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Es existierte ein signifikanter Abfall des sBE in dem gesamten Patientenkollektiv über die Zeit. Dieser Abfall war hauptsächlich durch den sBE-Verlauf der unbalancierten Gruppe zu erklären ($p < 0,001$). In der balancierten Gruppe zeigt sich kein signifikanter sBE-Verlauf intraoperativ ($p = 0,418$). Unterstützt werden die oben genannten Aussagen durch ein signifikantes Ergebnis im Test für Wechselwirkungen ($p < 0,001$). Dieser besagt, dass sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Zeitverlauf veränderte. Im Fall des sBE wurde dieser Unterschied größer. Ein erster signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen stellte sich innerhalb des ersten 40-Minuten-Intervalls nach der Einleitung ein. Dieser Unterschied konnte bis sechs Stunden postoperativ nachgewiesen werden ($p = 0,007$). Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in der unbalancierten Gruppe zu einem signifikanten Abfall des sBE ($p < 0,001$). In der balancierten Gruppe war in diesem Zeitraum kein signifikanter Verlauf des sBE nachweisbar ($p = 0,08$). Am ersten postoperativen Tag konnten keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,800$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches des sBE (83).

3.3.3 Perioperativer Verlauf des Standard Bikarbonates

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf des St.Bik. dar (Abbildung 9 & 10).

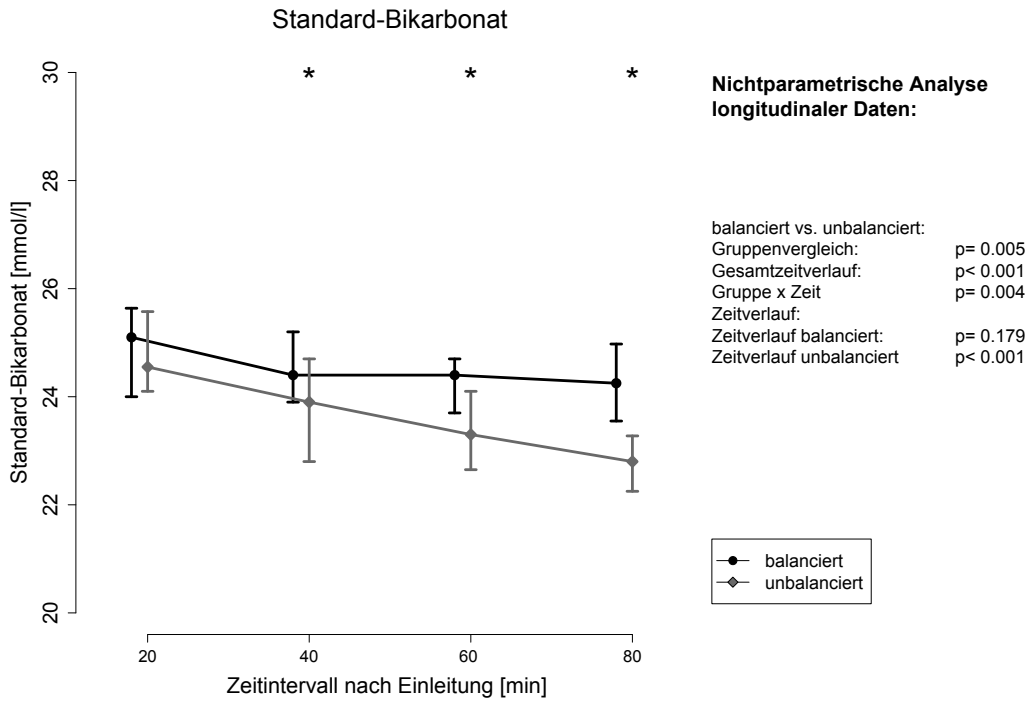


Abbildung 9: Intraoperativer Verlauf des Standard-Bikarbonates

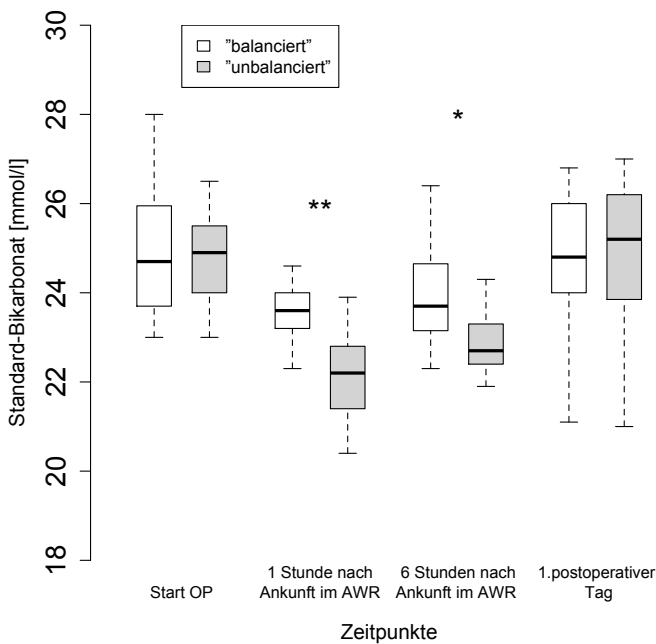


Abbildung 10: Perioperativer Verlauf des Standard-Bikarbonates

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,732$). Im Verlauf der Operation hingegen entstand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,005$). Der multivariate Test über die systematische Änderung über die Zeit ergab ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Es existierte ein signifikanter Abfall des St.Bik. in dem gesamten Patientenkollektiv über die Zeit. Dieser Abfall war hauptsächlich durch den St.Bik.-Verlauf der unbalancierten Gruppe zu erklären ($p < 0,001$). In der balancierten Gruppe zeigt sich kein signifikanter St.Bik.-Verlauf ($p = 0,179$). Unterstützt werden die oben genannten Aussagen durch ein signifikantes Ergebnis im Test für Wechselwirkungen ($p = 0,004$). Dieser besagt, dass sich der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Zeitverlauf veränderte. Im Fall des St.Bik. wurde dieser Unterschied größer. Ein erster signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen stellte sich innerhalb des ersten 40-Minuten-Intervalls nach der Einleitung ein. Dieser Unterschied konnte bis sechs Stunden postoperativ nachgewiesen werden ($p = 0,017$). Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in beiden Gruppen (unbalanciert/balanciert) zu einem signifikanten Abfall des St.Bik. ($p < 0,001/ = 0,008$). Am ersten postoperativen Tag konnten keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,755$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches des St.Bik..

3.3.4 Perioperativer Verlauf der Chloridkonzentration

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der Chloridkonzentration dar (Abbildung 11 & 12).

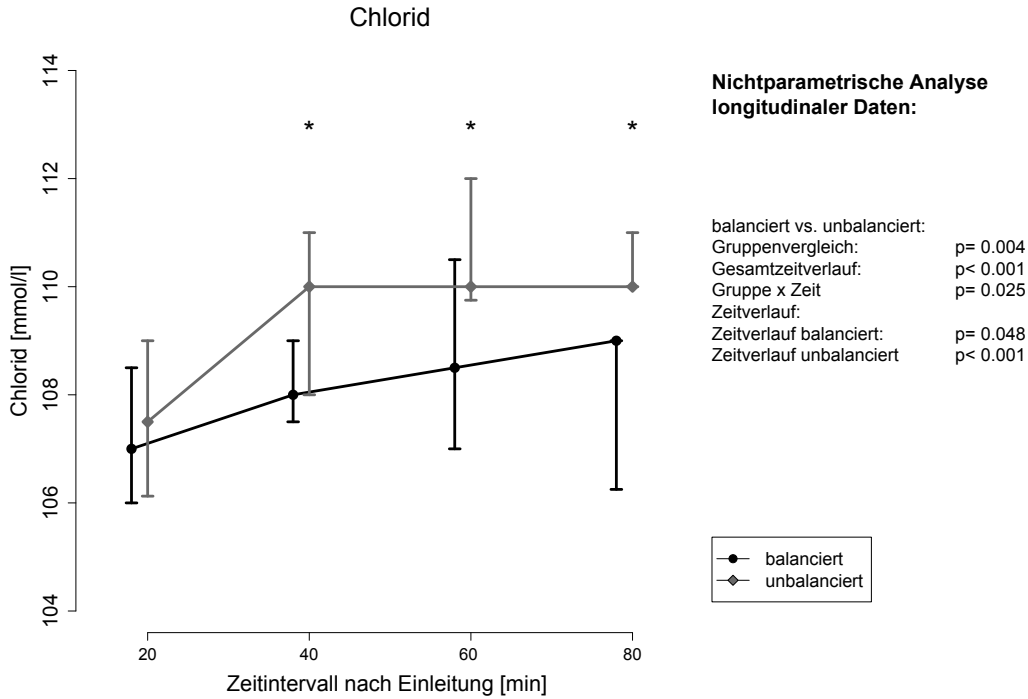


Abbildung 11: Intraoperativer Verlauf der Chloridkonzentration (83)

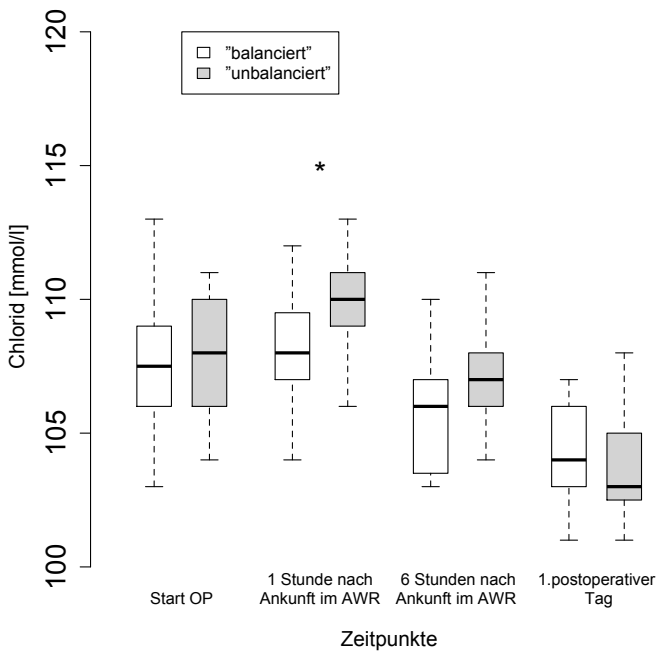


Abbildung 12: Perioperativer Verlauf der Chloridkonzentration (83)

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,476$). Im Verlauf der Operation hingegen entstand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,004$). Der multivariate Test über die systematische Änderung über die Zeit ergibt ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$). Es existierte ein signifikanter Anstieg der Plasmachloridkonzentration in dem gesamten Patientenkollektiv über die Zeit. Dieser Anstieg war hauptsächlich durch den Plasmachlorid-Verlauf der unbalancierten Gruppe zu erklären ($p < 0,001$). In der balancierten Gruppe zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Plasmachloridkonzentration intraoperativ ($p = 0,048$). Unterstützt werden die oben genannten Aussagen durch ein signifikantes Ergebnis im Test für Wechselwirkungen ($p = 0,025$). Dieser besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitverlauf veränderte. Im Fall der Plasmachloridkonzentration wurde dieser Unterschied größer. Ein erster signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen stellte sich innerhalb des ersten 40-Minuten-Intervalls nach der Einleitung ein. Dieser signifikante Unterschied war bis eine Stunde postoperativ nachweisbar ($p = 0,007$). Sechs Stunden postoperativ war der Unterschied knapp nicht signifikant ($p = 0,053$). Am ersten postoperativen Tag war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar ($p = 0,609$). Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in der unbalancierten Gruppe zu einem signifikanten Anstieg der Plasmachloridkonzentration ($p = 0,004$). In der balancierten Gruppe war in diesem Zeitraum kein signifikanter Verlauf der Plasmachloridkonzentration nachweisbar ($p = 0,181$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches der Plasmachloridkonzentration (83).

3.3.5 Perioperativer Verlauf der Natriumkonzentration

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der Natriumkonzentration dar (Abbildung 13 & 14).

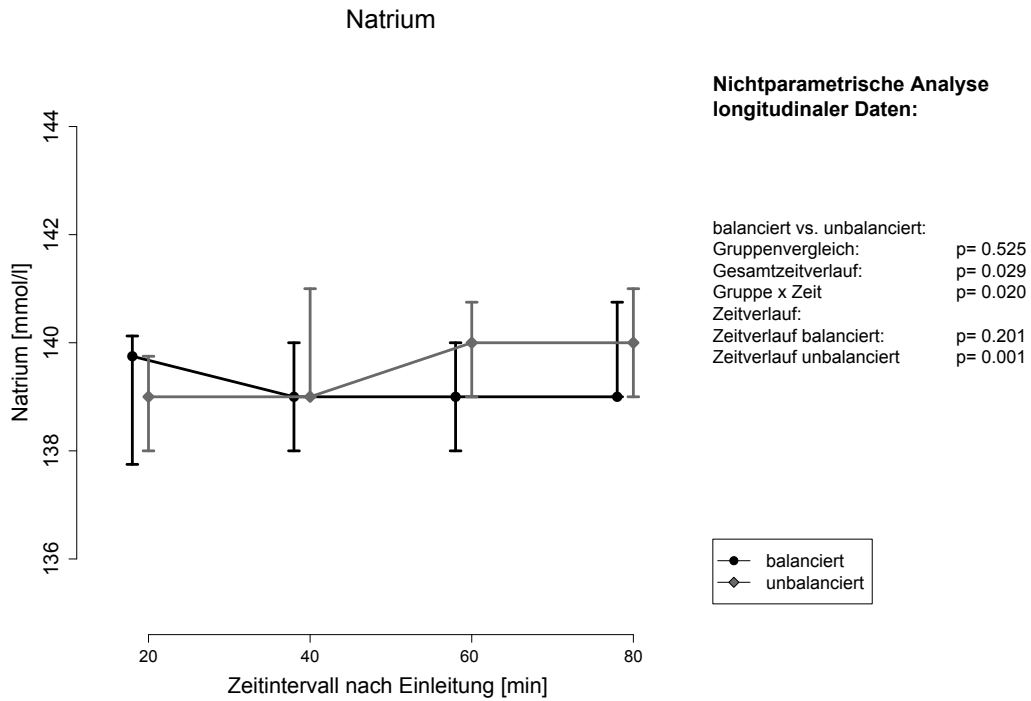


Abbildung 13: Intraoperativer Verlauf der Natriumkonzentration (83)

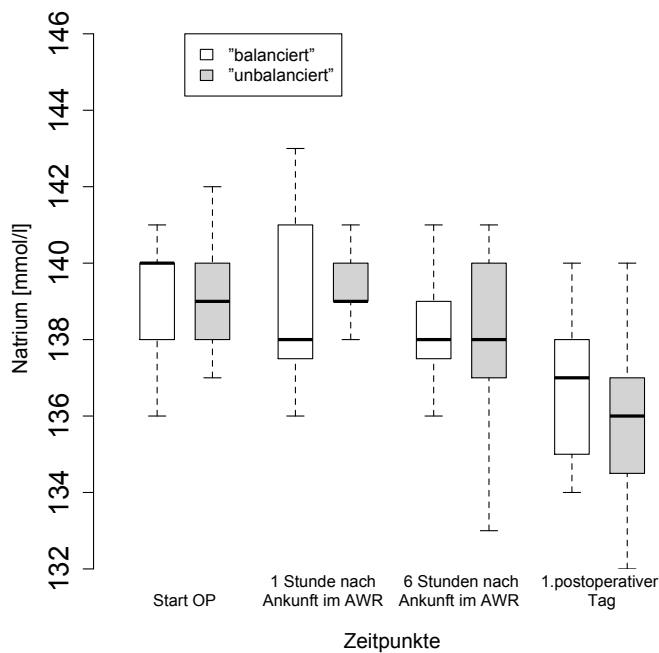


Abbildung 14: Perioperativer Verlauf der Natriumkonzentration (83)

Der Verlauf der Plasmanatriumkonzentration ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede intraoperativ sowie zu keinem der vier Messzeitpunkte. Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in keiner Gruppe (unbalanciert/balanciert) zu signifikanten Veränderungen der Plasmanatriumkonzentration ($p = 0,623/ 0,829$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches der Plasmanatriumkonzentration (83).

3.3.6 Perioperativer Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes dar (Abbildung 15 &16).

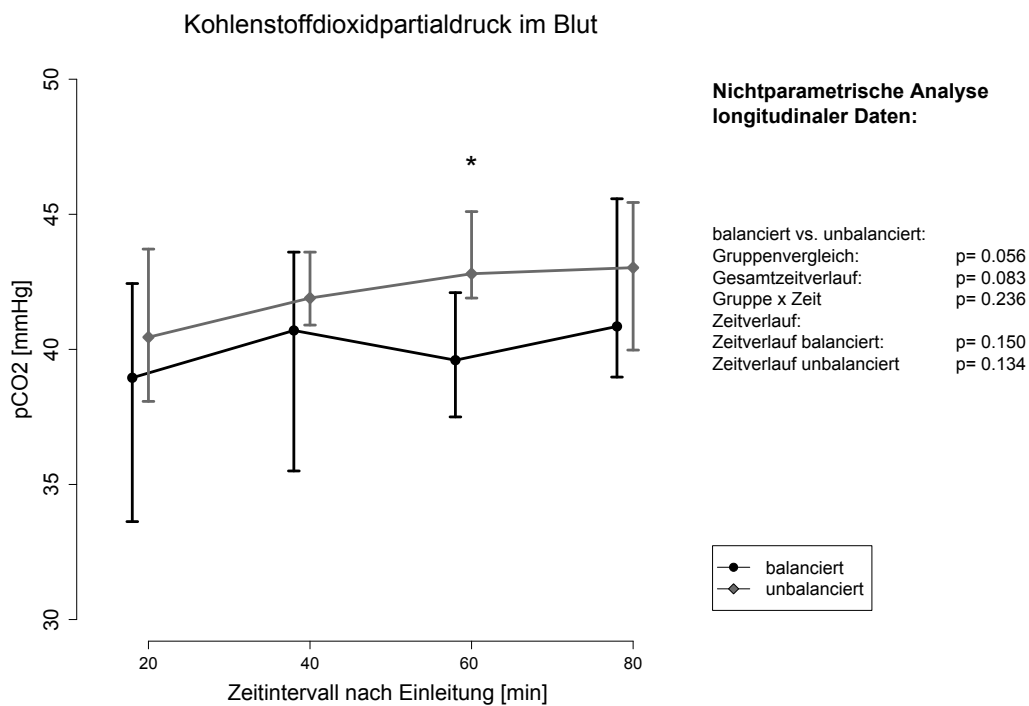


Abbildung 15: Intraoperativer Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes

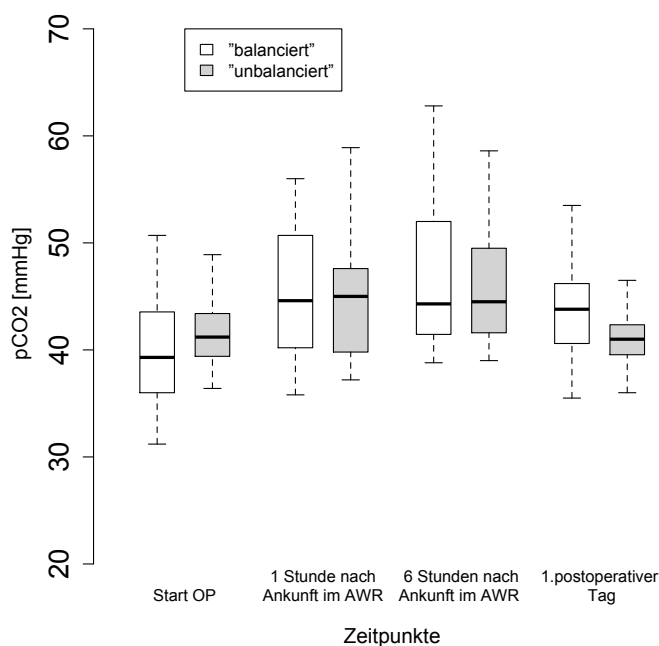


Abbildung 16: Perioperativer Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,448$). Im Verlauf der Operation zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,056$). Der multivariate Test über die systematische Änderung über die Zeit ergab ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,083$). Es existiert keine signifikante Änderung des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes in dem gesamten Patientenkollektiv über die Zeit. Auch die Gruppen einzeln zeigen keine signifikanten Veränderungen intraoperativ (balancierte Gruppe $p = 0,150$, unbalancierte Gruppe $p = 0,134$). Unterstützt werden die oben genannten Aussagen durch ein nicht signifikantes Ergebnis im Test für Wechselwirkungen ($p = 0,236$). Dieses besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen im Zeitverlauf nicht verändert hat. Ein einziger signifikanter Unterschied existierte im Intervall 60 Minuten nach der Einleitung. Hier lag der Kohlenstoffdioxidpartialdruck in der balancierten Gruppe signifikant niedriger. Im weiteren Verlauf bis zum ersten postoperativen Tag konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (83).

3.3.7 Perioperativer Verlauf der SIDa

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der SIDa dar (Abbildung 17).

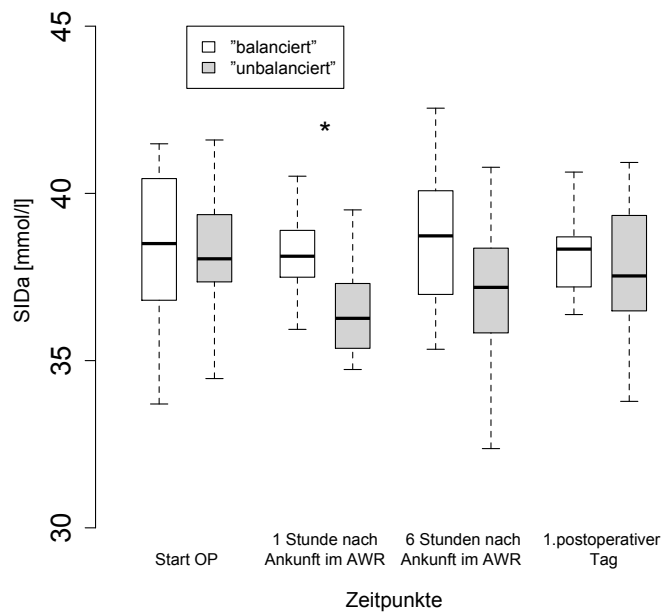


Abbildung 17: Perioperativer Verlauf der SIDa

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied in der SIDa zwischen den Gruppen ($p = 0,530$). Eine Stunde postoperativ konnte ein signifikanter Unterschied in der SIDa zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,009$). In der unbalancierten Gruppe lag die SIDa signifikant niedriger. Sechs Stunden postoperativ und am ersten postoperativen Tag waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in der unbalancierten Gruppe zu einem signifikanten Abfall der SIDa ($p = 0,014$). In der balancierten Gruppe war in diesem Zeitraum kein signifikanter Verlauf der SIDa nachweisbar ($p = 0,405$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches der SIDa.

3.3.8 Perioperativer Verlauf der A^-

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der A^- dar (Abbildung 18).

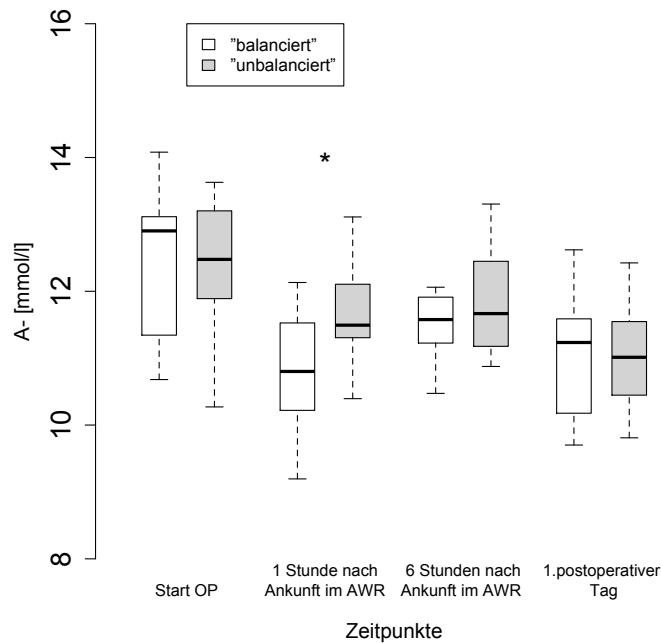


Abbildung 18: Perioperativer Verlauf der A^-

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied in der Konzentration der schwachen Säuren zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,897$). Eine Stunde postoperativ konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,011$). In der balancierten Gruppe lag die Konzentration der schwachen Säuren signifikant niedriger. Dieser signifikante Unterschied war sowohl sechs Stunden postoperativ als auch am ersten postoperativen Tag nicht mehr nachweisbar. Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es vor allem in der balancierten Gruppe zu einem signifikanten Abfall der A^- ($p < 0,001$). In der unbalancierten Gruppe kam es in diesem Zeitraum ebenfalls, wenn auch geringer ausgeprägt, zu einem signifikanten Abfall der A^- ($p = 0,035$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches der A^- .

3.3.9 Perioperativer Verlauf der SIdE

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der SIdE dar (Abbildung 19).

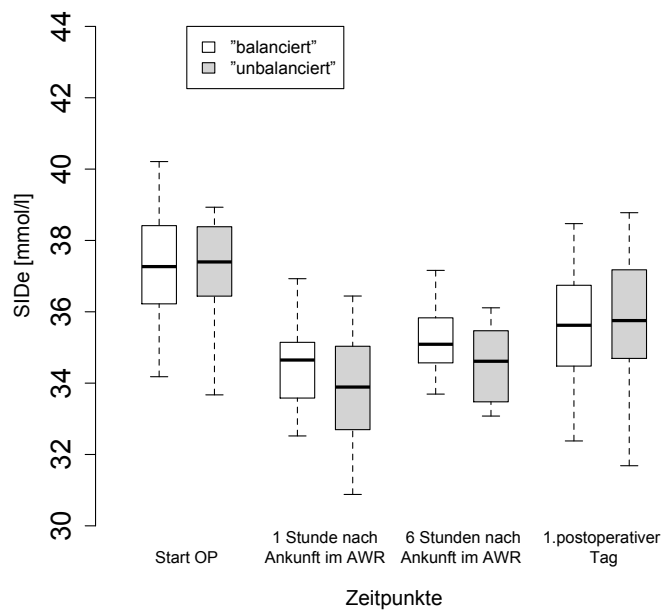


Abbildung 19: Perioperativer Verlauf der SIdE

Der Verlauf der SIdE ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede zu einem der vier Messzeitpunkte. Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in beiden Gruppen (unbalanciert/balanciert) zu einem signifikanten Abfall der SIdE ($p < 0,001 / < 0,001$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches der SIdE.

3.3.10 Perioperativer Verlauf der Albuminkonzentration

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der Albuminkonzentration dar (Abbildung 20).

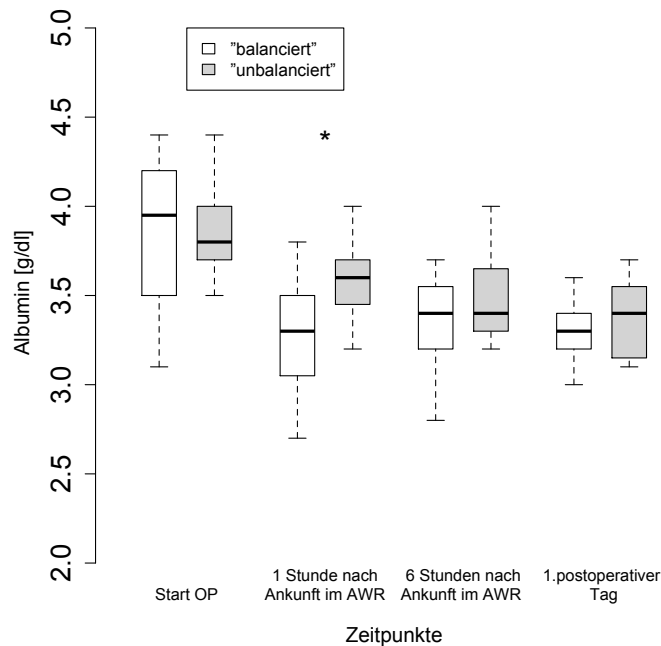


Abbildung 20: Perioperativen Verlauf der Albuminkonzentration (83)

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied in der Konzentration des Albumins zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,721$). Eine Stunde postoperativ konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,002$). In der balancierten Gruppe lag die Konzentration des Albumins signifikant niedriger. Dieser signifikante Unterschied war sowohl sechs Stunden postoperativ als auch am ersten postoperativen Tag nicht mehr nachweisbar. Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in beiden Gruppen (unbalanciert/balanciert) zu einem signifikanten Abfall der Albuminkonzentration ($p = 0,006 / < 0,001$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane der Albuminkonzentration außerhalb des Normbereiches (83).

3.3.11 Perioperativer Verlauf der Strong Ion Gap

Dieser Abschnitt stellt den perioperativen Verlauf der SIG dar (Abbildung 21).

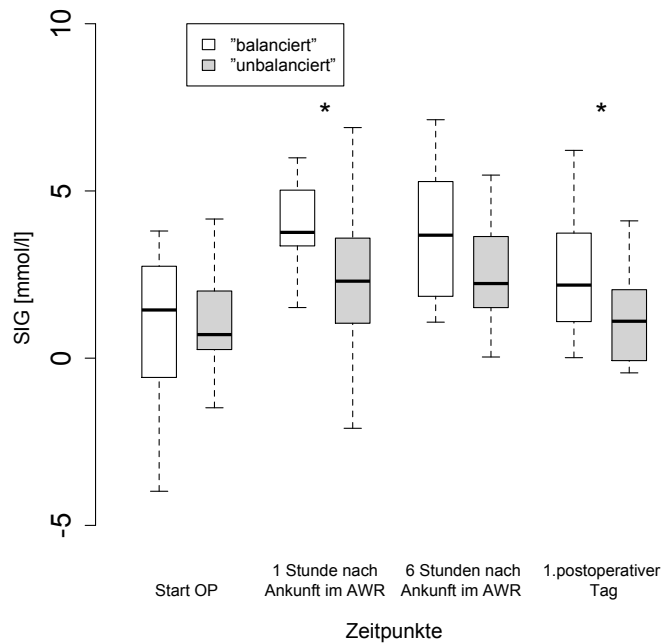


Abbildung 21: Perioperativer Verlauf der SIG

Zu Beginn der Operation bestand kein signifikanter Unterschied in der SIG zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,707$). Eine Stunde postoperativ konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,027$). In der balancierten Gruppe lag die SIG signifikant höher. Dieser Unterschied war sechs Stunden postoperativ nicht mehr signifikant nachweisbar. Am ersten postoperativen Tag war dieser Unterschied wieder signifikant ($p = 0,037$). Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis eine Stunde postoperativ kam es in beiden Gruppen (unbalanciert/balanciert) zu einem signifikanten Anstieg der SIG ($p = 0,003/ = 0,001$). Zu keinem Zeitpunkt lag einer der Mediane außerhalb des Normbereiches der SIG.

3.4 Häodynamische Parameter

3.4.1 Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens

Die Analyse des intraoperativen Verlaufs des Schlagvolumens gemessen mittels Ösophagus-Dopplersonographie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,405$). Der Gesamtzeitverlauf beider Gruppen über die Zeit ergab einen signifikanten Anstieg des Schlagvolumens ($p = 0,004$). Dieser Anstieg wurde hauptsächlich durch die unbalancierte Gruppe ($p = 0,013$) getragen. In der balancierten Gruppe konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden ($p = 0,104$) (Abbildung 22) (83).

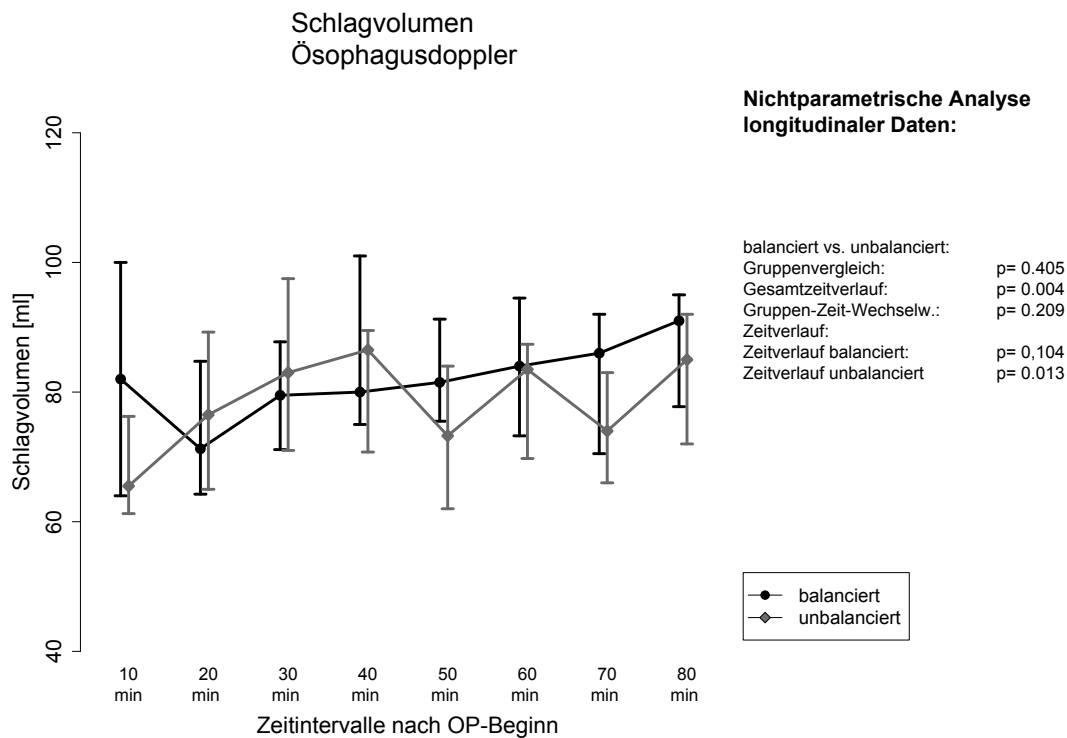


Abbildung 22: Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens (83)

3.4.2 Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz

Die Analyse des intraoperativen Verlaufs der Herzfrequenz ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,681$). Der Gesamtzeitverlauf beider Gruppen über die Zeit ergab ebenfalls keine signifikante Veränderung ($p = 0,193$)
Abbildung 23 (83).

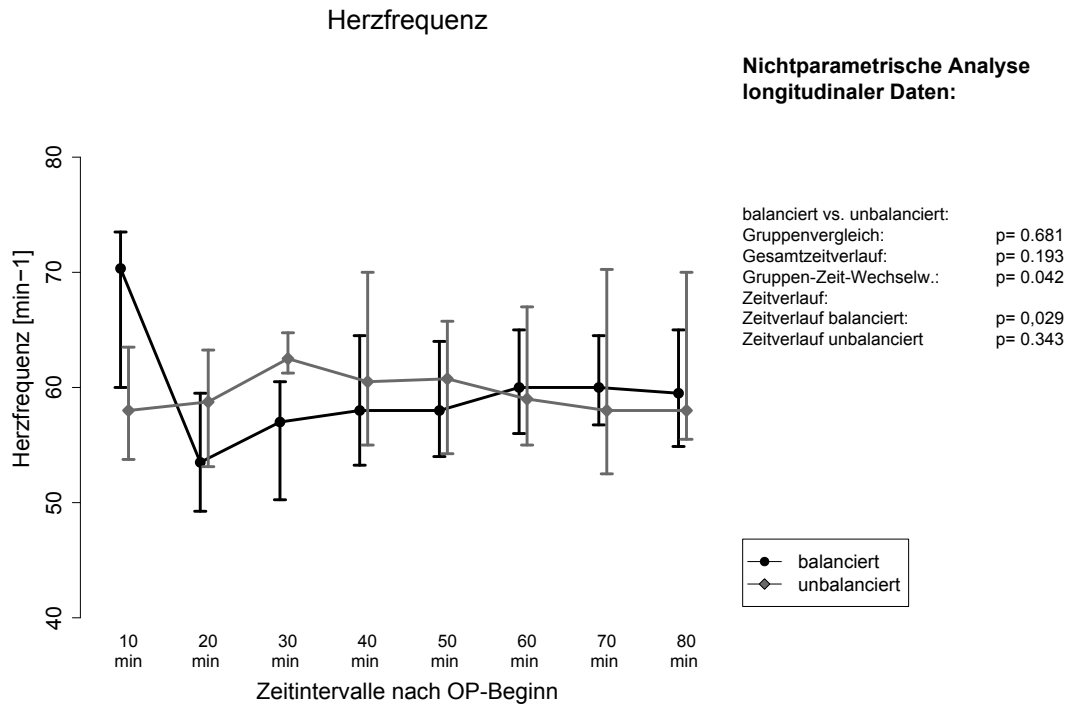


Abbildung 23: Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz

3.4.3 Intraoperativer Blutverlust

Innerhalb der ersten 80 Minuten der Operation gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf den Blutverlust ($p = 0,305$) (Abbildung 24). Im Gesamtverlauf der Operation gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf den Blutverlust [600 (475; 760) vs. 600 (400; 725) in ml, $p = 0,790$] (83).

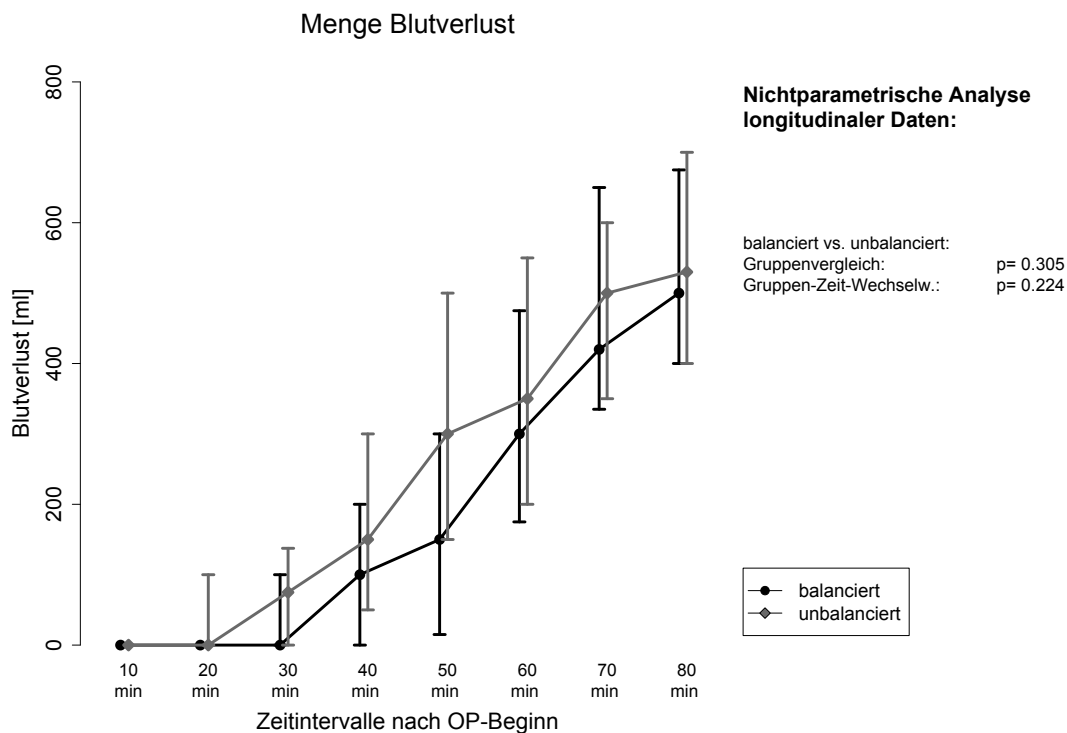


Abbildung 24: Intraoperativer Blutverlust

4 Diskussion

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit sind (1.), dass es in der unbalancierten Gruppe zu einem signifikant stärkeren Abfall des pH-Wertes sowohl intraoperativ, als auch anhaltend bis eine Stunde postoperativ kam; (2.), dass sich als ursächlich in der unbalancierten Gruppe ein stärkerer Abfall der Strong Ion Difference (SIDa) aufzeigen ließ; (3.), dass die Veränderung der SIDa in der unbalancierten Gruppe vor allem durch einen Anstieg der Plasmachloridkonzentration verursacht war; (4.), dass signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nach Infusion von 500-600 ml Studienmedikament nachgewiesen werden konnten; und (5.), dass die Konzentration der schwachen Säuren (A^-) in der balancierten Gruppe stärker abfiel wohingegen die Strong Ion Gap (SIG) stärker anstieg.

4.1 Analyse und Interpretation des Säure-Basen-Haushalts unter Verwendung des Stewart-Modells

Die detaillierte Analyse des Säure-Basen-Haushalts ergab, dass Patienten, die parallel eine balancierte kristalloide und eine balancierte kolloidale Infusionslösung im Verhältnis 1:1 erhielten, während der gesamten Operationszeit und postoperativ ihren Säure-Basen-Haushalt signifikant konstanter halten konnten, als Patienten, die eine unbalancierte kristalloide Infusionslösung erhielten (83). Dies konnte bereits mit den traditionellen Parametern pH-Wert und Standard Base Excess nachgewiesen werden (83). In Anbetracht nicht signifikanter Unterschiede des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes und signifikanter Unterschiede des Standard Base Excess liegt die Zuordnung der pH-Wert-Veränderungen zu einer metabolischen Ursache auf der Hand (83). Signifikante Unterschiede im Säure-Basen-Haushalt zwischen den beiden Gruppen traten erstmals 40 Minuten nach Operationsbeginn und nach lediglich 500-600 ml infundiertem Studienmedikament auf (83). Nicht-signifikante, aber tendenziell gleichsinnige Unterschiede traten bereits nach 20 Minuten und circa 250 ml infundiertem Studienmedikament auf. Die Parameter des Stewart-Modells erlaubten hierbei eine genaue Aufschlüsselung der metabolischen Teilkomponenten, welche die pH-Wert-Veränderungen bedingten. Im Zeitraum vom Beginn der Operation bis zum Zeitpunkt eine Stunde postoperativ konnte eine signifikante Abnahme der SIDa in der unbalancierten Gruppe nachgewiesen werden [38,04 (36,87; 39,43) vs. 36,26 (35,35;

37,33) in mmol/l, $p = 0,014$]. In der balancierten Gruppe war dies nicht nachweisbar [38,50 (36,64; 40,56) vs. 38,12 (37,45; 38,91) in mmol/l, $p = 0,405$]. Bezogen auf die SIDa entwickelte sich demzufolge eine Tendenz in Richtung einer Strong Ion Azidose in der unbalancierten Gruppe, wobei zu keinem Zeitpunkt eine per definitionem azidotische Stoffwechsellage erreicht wurde. Der Begriff der Strong Ion Azidose bezeichnet eine Azidose durch „starke“, d.h. nahezu vollständig dissoziierte und damit chemisch nicht mit anderen Substanzen reagierenden Ionen. Als Ursache der Abnahme der SIDa konnte eine signifikante Zunahme der Chloridionenkonzentration im Plasma intra- und postoperativ in der unbalancierten Gruppe nachgewiesen werden. In der balancierten Gruppe war eine deutlich geringere Zunahme der Chloridionenkonzentration im Plasma nachweisbar. Die Veränderungen des Parameters SIDa (siehe Gleichung 4 & 5) gehen jedoch über die isolierte Betrachtung der Chloridionenkonzentration hinaus. Einbezogen wird ebenso der quantitativ wichtigste Vertreter der Kationen (Natrium). Bezüglich der Natriumionenkonzentration fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dies erscheint bemerkenswert, da unbalancierte Infusionslösungen supraphysiologische Konzentrationen an Chlorid und Natrium enthalten. Der geringere Einfluss der unbalancierten Infusionslösung auf die Plasmanatriumkonzentration ist jedoch durch die physiologisch höhere Konzentration von Natrium im Vergleich zu Chlorid im Blutplasma gut erklärbar. Die Plasmakonzentration des Natriums wird demzufolge verhältnismäßig weniger beeinflusst als die des Chlorids (83, 87). Eine relevante Erhöhung der Laktatkonzentration in einer der beiden Gruppen war zu keinem Zeitpunkt feststellbar (in dieser Dissertation nicht dargestellt) (83).

Bezogen auf die Konzentration der schwachen Säuren (A^-) konnte in beiden Gruppen ein Absinken dieses Parameters bis zum Zeitpunkt eine Stunde postoperativ beobachtet werden. Dieses Absinken war in der balancierten Gruppe signifikant stärker ausgeprägt. Die Hauptursache hierfür liegt in der stärker gesunkenen Albuminkonzentration in der balancierten Gruppe (83). Es resultierte somit ein größerer alkalischer Effekt auf den Säure-Basen-Haushalt durch diese Komponente in der balancierten Gruppe. Sechs Stunden postoperativ war dieser Effekt bereits nicht mehr nachweisbar. Als mögliche Ursache für das stärkere Absinken der Albuminkonzentration in der balancierten Gruppe kann, neben einer stärkeren Verdünnung des Blutplasmas (inklusive des Albumins) durch eine höhere bzw. länger andauernde

intravasale Volumenwirkung kolloidaler Infusionslösungen (38), eine potenzielle direkte Wirkung von HAES-Produkten auf die Albuminkonzentration diskutiert werden (88). Bezogen auf die potenziell stärkere Verdünnung des Blutplasmas durch kolloidale Infusionslösungen konnte in beiden Gruppen intraoperativ jedoch eine vergleichbare hämodynamische Stabilität (siehe 3.4) bei ähnlichen Mengen an Infusionsvolumina gezeigt werden (83). Dies kann als indirekter Hinweis gewertet werden, dass die kristalloiden Infusionslösungen den Intravasalraum früher als die kolloidalen Infusionslösungen, jedoch tendenziell erst zum Ende der Operation, verlassen haben (89, 90). Auch der Verlauf der Hämoglobinkonzentration zeigte ähnliche Effekte (83). Die Hämoglobinwerte unterschieden sich präoperativ nicht signifikant zwischen den Gruppen [7,6 (7,1; 8,4) vs. 7,9 (7,0; 8,7) in mmol/l]. Bei Ankunft im Aufwachraum lagen jedoch die Hämoglobinwerte in der balancierten Gruppe signifikant niedriger [7,4 (6,8; 8,0) vs. 6,5 (6,1; 7,5) in mmol/l, $p < 0,05$], obwohl es keine signifikanten Unterschiede in der Menge der Blutverluste und der Menge an Infusionsvolumina gab. Am 1. postoperativen Tag waren keine signifikanten Unterschiede in der Hämoglobinkonzentration mehr nachweisbar, ohne dass Bluttransfusionen durchgeführt wurden (83).

Die Strong Ion Gap stieg in beiden Gruppen im Zeitverlauf vom Start der Operation bis zum Zeitpunkt eine Stunde postoperativ an. Die SIG in der balancierten Gruppe lag zum Zeitpunkt eine Stunde postoperativ signifikant höher als in der unbalancierten Gruppe [2,30 (1,02; 3,64) vs. 3,76 (3,34; 5,11) in mmol/l, $p = 0,027$]. Dies stellt theoretisch einen proazidotischen Einfluss in der balancierten Gruppe dar. Die Frage, ob diese erhöhte SIG, insbesondere in der balancierten Gruppe, tatsächlich ungemessene Anionen widerspiegelt oder ob dies nur als mathematischer Nebeneffekt betrachtet werden muss, bleibt offen. Wenn man von einer real erhöhten SIG in der balancierten Gruppe ausgeht, so müsste man für die balancierte Gruppe postulieren, dass der alkalische Effekt der erniedrigten Albuminkonzentration hierdurch geschmälert wird. Weitere Studien mit messtechnischer Erfassung von bisher ungemessenen Anionen sind zur Klärung dieses Sachverhaltes bzw. zur ätiologischen Zuordnung der ungemessenen Anionen von Nöten (14). Am Morgen des ersten postoperativen Tages waren jegliche Säure-Basen-Verschiebungen nicht mehr nachweisbar.

Nach der Theorie Stewarts ergeben sich somit detaillierte Erklärungsansätze für die Ursachen der beobachteten pH-Wert-Veränderungen. Entscheidend sind nach diesem

Konzept die Veränderungen der unabhängigen Parameter (SIDa, A^- und SIG) (siehe 1.1.3). In der vorliegenden Studie konnten für alle drei Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (siehe 4.1). Insbesondere die Strong Ion Difference (SIDa) zeigte deutliche Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt in der unbalancierten Gruppe. Nach Stewart resultierte daher in dieser Gruppe zur Wahrung der Elektroneutralität eine Erniedrigung der abhängigen Parameter Bikarbonat-konzentration und pH-Wert. Möchte man hierbei nomenklatorisch das traditionelle Modell und das Stewart-Modell überein bringen, so schlugen Guidet et al. vor, diese Säure-Basen-Störung als hyperchloräme Dilutionsazidose zu betiteln (12).

Zu betonen ist, dass sämtliche Säure-Basen-Parameter dieser Studie zu jedem Zeitpunkt innerhalb ihrer Normwerte lagen und es zu einer verhältnismäßig schnellen Regeneration aller Säure-Basen-Parameter kam. Dies steht im Einklang u.a. mit einer Studie von Takil et al.. In dieser Untersuchung wurde beobachtet, dass nach Beendigung einer Infusion mit einer niedrigen SID (NaCl, 0,9 %ig), eine entstandene Azidose in circa 12 Stunden neutralisiert werden konnte (91). Als Mechanismus für diese Kompensation wurde eine Chloridausscheidung durch renale Kompensationsmechanismen angenommen (14). Ob dieser Mechanismus auch in der vorliegenden Studie primär zum Ausgleich der Säure-Basen-Verschiebungen beigetragen hatte, konnte anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht nachgewiesen werden, ist jedoch anzunehmen. Eine gesundheitliche Schädigung durch die eingetretenen Säure-Basen-Verschiebungen in der durchgeführten Studie ist somit nicht anzunehmen. Kommt es hingegen zu deutlicheren, von den Normwerten abweichenden Säure-Basen-Verschiebungen, ist mit einer steigenden Morbidität und Mortalität zu rechnen. Dies konnte bei polytraumatisierten Patienten, bei Patienten mit Sepsis und septischen Schock, als auch bei Patienten nach risikoreichen Eingriffen belegt werden. Hier war eine Abweichung des sBE, häufig ausgelöst durch einen Anstieg des Serumlaktats oder der SIG, ein klinisch relevanter Faktor für das Outcome dieser Patienten (5, 6, 92).

Die klinische Relevanz einer infusionsbedingten hyperchlorämen Azidose ist vieldiskutiert. Metabolische Azidosen durch große Volumina (> 2,5 Liter) chloridreicher Infusionslösungen wurden bei Patienten unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen beschrieben (35, 44, 93, 94). Häufig genannte negative Auswirkungen einer solchen Azidose betreffen die Nierenfunktion, den Gastrointestinaltrakt und die Blut-

gerinnung. In einer Studie von Yunos et al. konnte gezeigt werden, dass durch eine chloridrestriktive Infusionsstrategie, neben einer signifikant geringeren Beeinflussung des Säure-Basen-Haushalts, eine signifikante Reduktion der Rate an Niereninsuffizienzen und der Rate an Nierenersatzverfahren bei kritisch kranken Patienten erreicht werden konnte (95). Diese möglichen Effekte einer Hyperchlorämie auf die Nieren sind insbesondere deshalb klinisch relevant, da eine akute Niereninsuffizienz mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (96) und eine invasive und kostenintensive Nierenersatztherapie nötig machen kann (97, 98). Weiter konnte in einigen Studien eine stärkere Beeinflussung der Blutgerinnung und ein damit einhergehend gesteigerter intraoperativer Blutverlust bei Einsatz unbalancierter Infusionslösungen, verglichen mit dem Einsatz balancierter Infusionslösungen, nachgewiesen werden (99-101). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von zwei Litern unbalancierter Infusionslösung die kortikale Perfusion der Niere, verglichen mit einer balancierten Infusionslösung, reduzierte (102). In Tiermodellen verminderten chloridreiche Infusionslösungen die glomeruläre Filtrationsrate durch renale Vasokonstriktion (103, 104). Weiter konnte nach Einsatz von unbalancierten Infusionslösungen, verglichen mit balancierten Infusionslösungen, ein verlängertes Zeitintervall bis die erste Miktion bei gesunden Probanden einsetzte (51) sowie eine verminderte Gesamturinmenge perioperativ beobachtet werden (94). Ein Abfall des Blutdrucks konnte ebenfalls die Folge sein, da die Plasma-Renin-Aktivität sowohl akut als auch chronisch abnehmen kann (105). Es gibt folglich zahlreiche Hinweise, dass chloridreiche Infusionslösungen negative Auswirkungen auf den Patienten haben können (95), jedoch nur wenige Hinweise, dass hierdurch die Mortalität der Patienten signifikant gesteigert wird (106). Zusammengefasst scheinen dennoch balancierte Infusionslösungen bezüglich der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts und des Nebenwirkungspotenzials vorteilhaft zu sein.

4.2 Stewart versus traditionelles Modell des Säure-Basen-Haushalts

In der Literatur gibt es zunehmend Publikationen, die einen klinischen Nutzen des Stewart-Modells als alleinstehendes Modell, aber vor allem als Ergänzung zum klassischen Modell sehen (1, 87, 92, 107-109). Das Stewart-Modell gilt insgesamt als das komplexere der beiden Modelle und als weniger praktikabel im klinischen Alltag. Mit

zunehmender Nutzung dieses Modells konnte jedoch gezeigt werden, dass zum einen die Ideen des Stewart-Modells durchaus klinisch einsetzbar sind und dass zum anderen das traditionelle und das moderne Säuren-Basen-Modell keine eindeutigen Gegensätze darstellen (27, 107). In Diskussionen um die Richtigkeit und die Genauigkeit der Analysemodelle konnte gezeigt werden, dass beide Modelle nahezu die gleichen Endergebnisse bei der Analyse von Blutproben erreichen. Der Unterschied liegt primär in der Herleitung der Mechanismen, die zu den Ergebnissen führen (1). Kritiker des Stewart-Modells akzeptieren daher zwar die mathematische Herleitung, bezweifeln aber die chemische Sinnhaftigkeit dieses Modells (110). Eine Kombination beider Analysemethoden in Abhängigkeit von der Komplexität der vorherrschenden Säure-Basen-Störung erscheint sinnvoll (18, 27, 110, 111). In klinischen Routinesituationen, z.B. zur Ersteinschätzung eines Patienten, scheint das traditionelle Modell häufig auszureichen, um eine adäquate Analyse und Therapie zu ermöglichen. In klinisch komplexeren Situationen hingegen, die womöglich durch das Auftreten von multiplen Säure-Basen-Störungen zustande gekommen sind, kann das moderne quantitative Modell von Nutzen sein und zur Aufdeckung kombinierter, „versteckter“ Säure-Base-Störungen beitragen. Das Stewart-Modell ermöglicht hierbei detailliertere qualitative und quantitative Aussagen bezüglich der metabolischen Komponenten des Säure-Basen-Haushalts (1, 19, 112). Diese Vorteile konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Durch Verwendung des Stewart-Modells konnten die unterschiedlichen Auswirkungen der beiden Infusionsregime sehr detailliert und aufgeschlüsselt herausgearbeitet werden. Im Vergleich mit der traditionellen Analyse des Säure-Basen-Haushalts (83) könnte dies Vorteile erbringen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.4).

4.3 Praktikabilität des Stewart-Modells

In der Literatur werden mehrere Kritikpunkte des Stewart-Modells diskutiert. Einen relevanten Nachteil dieses Modells stellt die Vielzahl an erforderlichen Laborwert Einzelmessungen dar. Durch diese kann es zu einer Akkumulation von Messfehlern kommen (1, 113, 114). Eine strenge Qualitätssicherung, sowohl bei der Probengewinnung als auch bei der Analyse, muss daher gewährleistet sein (18). Ein weiterer Nachteil ist, dass es nur wenige Analysegeräte gibt, die eine „Point of Care“-Diagnostik der Parameter des Stewart-Modells ermöglichen. In dieser Studie konnten

beispielhaft intraoperativ nicht alle Parameter des Stewart-Modells bestimmt werden, da intraoperativ lediglich Blutgasanalysen durchgeführt wurden und somit Werte wie Magnesium, Albumin und Phosphat fehlten. In der Gesamtkonstellation mangelt es zudem noch an einer ausreichenden Verbreitung und einem allgemeingültigen Verständnis der Diagnostik und Therapie nach Stewart.

4.4 Steuerung der intraoperativen Flüssigkeits- und Volumentherapie unter Nutzung des Stewart-Modells

Die klinische Relevanz der Optimierung der perioperativen Flüssigkeits- und Volumentherapie wurde in Studien belegt (81, 115). Innerhalb dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Mengen von unbalancierten Infusionslösungen zu Säure-Basen-Verschiebungen führen können. Eine an das Stewart-Modell angepasste Flüssigkeits- und Volumentherapie könnte dazu beitragen, diese zu minimieren (30, 116). Entscheidend wäre hierbei vor allem der SIDa-Wert und der A^- -Wert einer Infusionslösung. Hierdurch wäre eine Vorhersage der Wirkung auf den Säure-Basen-Haushalt möglich. Während einer Infusionstherapie wird zum einen der SIDa-Wert des Plasmas in Richtung des SIDa-Wertes der infundierten Flüssigkeit verändert; zum anderen kann es durch eine Infusion zu einer relevanten Veränderung der A^- -Konzentration im Plasma kommen (16, 117, 118). Durch den Einsatz balancierter Infusionslösungen mit Pufferionen kann die Elektroneutralität trotz Reduktion von Natrium und Chlorid erhalten werden. Durch die Metabolisierung der Pufferionen in-vivo kommt es dann zu einer Vergrößerung der SIDa in-vivo. Somit wird durch die Metabolisierung der Pufferionen einer Erniedrigung der SIDa entgegen gewirkt. In Anbetracht dessen, dass kristalloide Infusionslösungen durch Verdünnung der A^- einen zusätzlichen alkalischen Effekt haben, berechneten Morgan und Venkatesh, dass eine optimale balancierte Infusionslösung eine SIDa von 24 mmol/l in-vivo haben sollte, um keine Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt zu haben. Der Normwert der SIDa im menschlichen Plasma beträgt circa 40-45 mmol/l (12, 30). Der SIDa-Wert der Infusionslösung Plasmalyt[®] beträgt nach Metabolisierung 50 mmol/l, der SIDa-Wert der Infusionslösung Plasma Volume Redibag[®] beträgt nach Metabolisierung 27,15 mmol/l. Der SIDa-Wert der Infusionslösung Ringer Baxter[®] beträgt hingegen 0 mmol/l.

Bezüglich der Entscheidung zwischen kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen sollten in Anbetracht der aktuellen Diskussionen um die Risiken bzw. möglichen Nebenwirkungen kolloidaler Infusionslösungen und insbesondere von HAES-Produkten, kristalloide Infusionslösungen in den meisten klinischen Situationen bevorzugt werden. Laut der 2013 veröffentlichten Stellungnahmen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sollte HAES nur noch bei starkem Blutverlust bei nicht kritisch kranken Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankung angewandt werden, wenn kristalloide Infusionslösungen alleine nicht zur Verhinderung eines hämorrhagischen Schocks ausreichen. Weiter sollte eine HAES-Gabe mithilfe einer zielgerichteten Flüssigkeits- und Volumentherapie, wie in der vorliegenden Studie, überwacht werden, um die minimal notwendige Infusionsmenge nicht zu überschreiten (119). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass kristalloide Infusionslösungen unter Einsatz einer zielgerichteten Volumengabe in der Lage sind, bei verhältnismäßig kurzen, mit wenig Blutverlusten einhergehenden (600 (475; 760) vs. 600 (400; 725) in ml; Unterschied nicht signifikant), hochstandardisierten Operationen für eine ausreichende hämodynamische Stabilität zu sorgen (83). Als Leitsatz sollte bei jeder Indikationsstellung zu einer Flüssigkeitszufuhr bedacht werden, dass jede intravenös applizierte Flüssigkeit ein Arzneimittel darstellt und daher eine sorgsame Nutzen-/ Risikoabwägung nötig ist (120).

4.5 Fehlerbetrachtung dieser Untersuchung

Bezüglich der Validität, insbesondere der Parameter des Stewart-Modells, muss auf die Vielzahl an zu bestimmenden Laborwerten und der damit einhergehenden möglichen Ungenauigkeiten hingewiesen werden. Zudem wurden intraoperativ nicht alle Werte des Säure-Basen-Modells nach Stewart gemessen, sodass die Aussagekraft zu intraoperativen Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts aus Sicht des Stewart-Modells eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.3). Allgemein sind weitere Studien mit höheren Patientenzahlen und unterschiedlicher Operationsschwere bzw. -länge notwendig, um generelle Aussagen zu den untersuchten Sachverhalten treffen zu können. Insbesondere die klinischen Auswirkungen von unterschiedlichen Flüssigkeitsregimen sind möglicherweise erst bei länger andauernden Operationen und größeren Volumina an Infusionslösungen sicher feststellbar (121).

5 Literaturverzeichnis

1. Funk G-C. Das Säure-Basen-Modell nach Stewart. Wiener klinische Wochenschrift. 2007;119(13):390-403.
2. Hickish T, Farmery AD. Acid–base physiology: new concepts. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2012;13(11):567-72.
3. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Critical care. 2000;4(1):6-14.
4. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Lefering R, Neugebauer E, Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" of the Deutsche Gesellschaft für U. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Shock. 2001;15(2):83-9.
5. Hajjar LA, Nakamura RE, de Almeida JP, Fukushima JT, Hoff PM, Vincent JL, Auler JO, Jr., Galas FR. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. Clinics. 2011;66(12):2037-42.
6. Singhal R, Coghill JE, Guy A, Bradbury AW, Adam DJ, Scriven JM. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2005;30(3):263-6.
7. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. Crit Care Med. 2007;35(11):2630-6.
8. Arieff AI, Gertz EW, Park R, Leach W, Lazarowitz VC. Lactic acidosis and the cardiovascular system in the dog. Clinical science. 1983;64(6):573-80.
9. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2004;286(4):R686-92.
10. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. Chest. 2006;130(4):962-7.
11. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. Anesthesia and analgesia. 2001;93(4):817-22.
12. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D, James M. A balanced view of balanced solutions. Critical care. 2010;14(5):325.
13. Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. Säure-Basen Status. 2011:751-61.
14. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U. [The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism]. Anaesthesist. 2004;53(4):347-57.
15. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1983;61(12):1444-61.
16. Smuszkiewicz P, Szrama J. Theoretical principles of fluid management according to physicochemical Stewart approach. Anaesthesiology intensive therapy. 2013;45(2):99-105.

17. Severinghaus JW. Siggaard-Andersen and the "Great Trans-Atlantic Acid-Base Debate". Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum. 1993;214:99-104.
18. Rehm M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K. [Paradigm change due to the Stewart model of acid-base equilibrium? We must not re-learn but continue learning!]. Wiener klinische Wochenschrift. 2007;119(13-14):387-9.
19. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(6):2246-51.
20. Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl: Julius Springer; 1916.
21. Henderson LJ. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. American Journal of Physiology--Legacy Content. 1908;21(2):173-9.
22. Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the blood. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 1963;15 Suppl 70:1-134.
23. Astrup P, Jorgensen K, Andersen OS, Engel K. The acid-base metabolism. A new approach. Lancet. 1960;1(7133):1035-9.
24. Oh MS, Carroll HJ. The anion gap. The New England journal of medicine. 1977;297(15):814-7.
25. Boemke W, Krebs MO, Rossaint R. Blutgasanalyse. Der Anaesthesist. 2004;53(5):471-94.
26. Zander R. [Correct determination of blood base excess (BE, mmol/l)]. Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS. 1995;30 Suppl 1:S36-8.
27. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. Critical care. 2005;9(5):500-7.
28. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1991;117(6):453-67.
29. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum-Proteins and Acid-Base Equilibria - a Follow-Up. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1992;120(5):713-9.
30. Morgan TJ, Venkatesh B. Designing 'balanced' crystalloids. Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. 2003;5(4):284-91.
31. Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C. [Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]. Anaesthesist. 2009;58(8):764-78, 80-6.
32. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C. Development and Feasibility Study of an Algorithm for Intraoperative Goal-Directed Haemodynamic Management in Noncardiac Surgery. Journal of International Medical Research. 2012;40(4):1227-41.

33. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *The British journal of surgery*. 2009;96(4):331-41.
34. Dieterich HJ. [Crystalloid versus colloid. A never ending story?]. *Anaesthesist*. 2001;50(6):432-5.
35. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(1):264-9.
36. Mythen M, Vercueil A. Fluid balance. *Vox sanguinis*. 2004;87 Suppl1:77-81.
37. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Jr., Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115-21.
38. Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, de Jong JR, Girbes AR, Wisselink W, Rauwerda JA, Huybregts MA, Groeneveld AB. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive care medicine*. 2006;32(7):1030-8.
39. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J, Investigators ST. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Critical care*. 2010;14(5):R185.
40. Reinhart K, Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Deufel T, Hartog C, Gerlach H, Stuber F, Volk HD, Quintel M, Loeffler M, Deutsche Studiengruppe Kompetenznetzwerk S. [Study protocol of the VISEP study. Response of the SepNet study group]. *Anaesthesist*. 2008;57(7):723-8.
41. Werner C, Geldner G, Koch T. [Hydroxyethyl starch : Position statement by the Presidents of the DGAI (German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine), the BDA (Professional Association of German Anaesthetists) and the DAAF (German Academy for Further Education in Anaesthesiology)]. *Anaesthesist*. 2013;62(8):595-6.
42. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;7:CD007594.
43. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(7):678-88.
44. 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.
45. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA, Investigators C, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G. Hydroxyethyl

starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine*. 2012;367(20):1901-11.

46. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, Investigators SS. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(22):2247-56.

47. Wakim KG. "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1970;214(9):1710.

48. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(4):1093-106.

49. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, Gutteridge GA, Hart GK. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2419-24.

50. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Critical care*. 2010;14(4):226.

51. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 1999;88(5):999-1003.

52. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest*. 1999;115(5):1371-7.

53. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British journal of anaesthesia*. 2002;89(4):622-32.

54. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lang C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilmann D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F, Danish Study Group on Perioperative Fluid T. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Annals of surgery*. 2003;238(5):641-8.

55. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103(1):25-32.

56. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9320):1812-8.

57. Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 2003;96(5):1504-9, table of contents.

58. Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *British journal of anaesthesia*. 2007;99(4):500-8.

59. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, Kehlet H. Liberal Versus Restrictive Fluid Administration to Improve Recovery After Laparoscopic Cholecystectomy. *Annals of surgery*. 2004;240(5):892-9.

60. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive care medicine.* 1994;20(2):99-104.
61. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive care medicine.* 1994;20(3):203-9.
62. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *The British journal of surgery.* 2006;93(9):1069-76.
63. Zausig YA, Weigand MA, Graf BM. [Perioperative fluid management: an analysis of the present situation]. *Anaesthetist.* 2006;55(4):371-90.
64. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 2007;51(3):347-58.
65. Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, Wiener-Kronish JP, DeMarco T, Bahtia S, Marks JD, Botvinick EH, Chatterjee K. Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 1986;64(6):764-70.
66. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004;32(3):691-9.
67. Sander M, Spies CD, Berger K, Grubitzsch H, Foer A, Kramer M, Carl M, von Heymann C. Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery. *Critical care.* 2007;11(6):R121.
68. Della Rocca G, Costa MG. Preload index and fluid responsiveness: different aspects of the new concept of functional hemodynamic monitoring. *Minerva anesthesiologica.* 2008;74(7-8):349-51.
69. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *Journal of critical care.* 1999;14(2):78-83.
70. Hofer CK, Muller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest.* 2005;128(2):848-54.
71. Michard F. Volume management using dynamic parameters: the good, the bad, and the ugly. *Chest.* 2005;128(4):1902-3.
72. Michard F, Reuter DA. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive care medicine.* 2003;29(8):1396-.
73. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Critical care.* 2000;4(5):282-9.

74. Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE. Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *British journal of anaesthesia*. 2005;94(3):318-23.
75. Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, Wildhirt SM, Kilger E, Goetz AE. Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. 2004;92(6):808-13.
76. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92(4):984-9.
77. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002;97(4):820-6.
78. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British journal of anaesthesia*. 2005;95(5):634-42.
79. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Archives of surgery*. 1995;130(4):423-9.
80. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Bmj*. 1997;315(7113):909-12.
81. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *British journal of anaesthesia*. 2002;88(1):65-71.
82. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *Bmj*. 2004;329(7460):258.
83. Krebbel H, Feldheiser A, Muller O, Boemke W, Sander M, Perka C, Wernecke KD, Spies C. Influence of goal-directed therapy with balanced crystalloid-colloid or unbalanced crystalloid solution on base excess. *The Journal of international medical research*. 2014;42(2):468-86.
84. Singer M, Clarke J, Bennett ED. Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Crit Care Med*. 1989;17(5):447-52.
85. Toftegaard M, Rees SE, Andreassen S. Evaluation of a method for converting venous values of acid-base and oxygenation status to arterial values. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2009;26(4):268-72.
86. Rees SE, Toftegaard M, Andreassen S. A method for calculation of arterial acid-base and blood gas status from measurements in the peripheral venous blood. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2006;81(1):18-25.
87. Bruegger D, Bauer A, Rehm M, Niklas M, Jacob M, Irlbeck M, Becker BF, Christ F. Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm*. *Critical Care Medicine*. 2005;33(3):556-63.

88. Zhang J, Huang S, Han Y, Wang C, Shao W, Fu Z. Investigation on the Interaction of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven) and Serum Albumin for Pharmacokinetic and Toxicological Implications. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2016. May; 30 (5): 258-64
89. Kanda H, Hirasaki Y, Iida T, Kanao M, Toyama Y, Kunisawa T, Iwasaki H. Effect of fluid loading with normal saline and 6% hydroxyethyl starch on stroke volume variability and left ventricular volume. *International journal of general medicine*. 2015;8:319-24.
90. Hahn RG, Drobin D, Stahle L. Volume kinetics of Ringer's solution in female volunteers. *British journal of anaesthesia*. 1997;78(2):144-8.
91. Takil A, Eti Z, Irmak P, Yilmaz Gogus F. Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated ringer's solution during major spine surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2002;95(2):294-8, table of contents.
92. Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock*. 2008;29(6):662-6.
93. Skellett S, Mayer A, Durward A, Tibby SM, Murdoch IA. Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. *Archives of disease in childhood*. 2000;83(6):514-6.
94. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, 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. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93(4):811-6.
95. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;308(15):1566-72.
96. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Critical care*. 2007;11(3):R68.
97. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, Investigators BK. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Critical care*. 2010;14(2):R46.
98. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*. 2004;8(4):R204-12.
99. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, Sawai RS, Muller PJ, Diggs B, Tieu BH, Englehart MS, Underwood S, Wiesberg TT, Schreiber MA. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *The Journal of trauma*. 2006;61(1):57-64; discussion -5.
100. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el-Moalem H, Robertson K, Kucmeroski D, Gan TJ. A prospective, randomized comparison of

thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2002;16(4):441-6.

101. Roche AM, James MF, Bennett-Guerrero E, Mythen MG. A head-to-head comparison of the in vitro coagulation effects of saline-based and balanced electrolyte crystalloid and colloid intravenous fluids. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(4):1274-9.

102. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery*. 2012;256(1):18-24.

103. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *The Journal of clinical investigation*. 1983;71(3):726-35.

104. Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *British journal of pharmacology*. 1993;108(1):106-10.

105. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S. Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Annals of internal medicine*. 1983;98(5 Pt 2):817-22.

106. Stephens R, Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy. *Current opinion in anaesthesiology*. 2003;16(4):385-92.

107. Derksen R, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. Does it improve our understanding of what is really wrong? *European journal of internal medicine*. 2006;17(5):330-3.

108. Rehm M, Orth V, Scheingraber S, Kreimeier U, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: a randomized prospective study. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1174-83.

109. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Strong ions, weak acids and base excess: a simplified FencI-Stewart approach to clinical acid-base disorders. *British journal of anaesthesia*. 2004;92(1):54-60.

110. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *American journal of physiology Renal physiology*. 2008;294(5):F1009-31.

111. Lang W. [Meeting point Stewart. Buffer bases, base excess and strong ions]. *Anaesthesist*. 2007;56(4):388-97.

112. Funk GC, Doberer D, Fuhrmann V, Holzinger U, Kitzberger R, Kneidinger N, Lindner G, Schneeweiss B. The acidifying effect of lactate is neutralized by the alkalizing effect of hypoalbuminemia in non-paracetamol-induced acute liver failure. *Journal of hepatology*. 2006;45(3):387-92.

113. Zander R, Lang W. Base excess and strong ion difference: clinical limitations related to inaccuracy. *Anesthesiology*. 2004;100(2):459-60.

114. Morimatsu H, Rocktaschel J, Bellomo R, Uchino S, Goldsmith D, Gutteridge G. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of electrolyte

concentrations on calculations of the anion gap and the strong ion difference. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1077-84.

115. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, Spies C. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(2):231-40.

116. Constable PD. Hyperchloremic Acidosis: The Classic Example of Strong Ion Acidosis. *Anesthesia & Analgesia*. 2003:919-22.

117. Kaplan LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Current opinion in critical care*. 2010;16(4):323-31.

118. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med*. 2002;30(1):157-60.

119. EMA. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations EMA/640658/2013

120. Peng ZY, Kellum JA. Perioperative fluids: a clear road ahead? *Current opinion in critical care*. 2013;19(4):353-8.

121. Haase N, Perner A. Hydroxyethyl starch for resuscitation. *Current opinion in critical care*. 2013;19(4):321-5.

6 Verzeichnisse

Gleichung 1: $[\text{HCO}_3^-] + [\text{H}^+] \rightleftharpoons [\text{H}_2\text{CO}_3] \rightleftharpoons [\text{H}_2\text{O}] + [\text{CO}_2]$	11
Gleichung 2: $\text{sBE} = 0,9287 * (\text{HCO}_2 - 24,4 + 14,83 * (\text{pH}-7,4))$	12
Gleichung 3: Anionenlücke = $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$	12
Gleichung 4: $\text{SIDa} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [2\text{Mg}^{2+}] + [2\text{Ca}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Laktat}^-]$	15
Gleichung 5: $\text{Bedside-SIDa} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{Laktat}^-]$	15
Gleichung 6: $\text{SIDE} = f_{\text{sid}} (\text{pH}, \text{pCO}_2, [\text{Alb}], [\text{Pi}])$	16
Gleichung 7: $\text{SIDE} = [\text{A}^-] + [\text{HCO}_3^-] = [\text{Alb}^-] + [\text{PO}_4^{2-}] + [\text{HCO}_3^-]$	16
Gleichung 8: $\text{A}^- = [\text{Alb}^-] + [\text{Phosphat}^-]$	16
Gleichung 9: $[\text{Alb}^-] (\text{mEq/l}) = [\text{Alb}_{(\text{g/l})}] * (0,123 * \text{pH} - 0,631)$	16
Gleichung 10: $[\text{Phosphat}^-] (\text{mEq/l}) = [\text{Phosphat}_{(\text{mmol/l})}] * (0,309 * \text{pH} - 0,469)$	16
Gleichung 11: $\text{SIG} = \text{SIDa} - \text{SIDE}$	16
Gleichung 12: $\text{SIDa-Studienmedikamente} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [2\text{Mg}^{2+}] + [2\text{Ca}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{Laktat}^-]$	30
Gleichung 13: $\text{SV} = \text{SD} * (\text{c})$	32
Gleichung 14: $\text{pH-Wert}_{\text{berechnet}} = 6,1 + \log ([\text{HCO}_3^- \text{ P,st}]/(0,0301 * 40))$	34
Abbildung 1: Säure-Basen-Haushalts-Störungen aus Sicht des Stewart-Modells modifiziert nach (1, 14)	17
Abbildung 2: CONSORT-Diagramm modifiziert nach Krebbel et al. (83)	28
Abbildung 3: Intraoperativer Hämodynamikalgorithmus (32)	31
Abbildung 4: Menge an infundiertem Studienmedikament intraoperativ (83)	38
Abbildung 5: Intraoperativer Verlauf des pH-Wertes (83)	39
Abbildung 6: Perioperativer Verlauf des pH-Wertes (83)	39
Abbildung 7: Intraoperativer Verlauf des sBE (83)	41
Abbildung 8: Perioperativer Verlauf des sBE (83)	41
Abbildung 9: Intraoperativer Verlauf des Standard-Bikarbonates	43
Abbildung 10: Perioperativer Verlauf des Standard-Bikarbonates	43
Abbildung 11: Intraoperativer Verlauf der Chloridkonzentration (83)	45
Abbildung 12: Perioperativer Verlauf der Chloridkonzentration (83)	45
Abbildung 13: Intraoperativer Verlauf der Natriumkonzentration (83)	47
Abbildung 14: Perioperativer Verlauf der Natriumkonzentration (83)	47
Abbildung 15: Intraoperativer Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes	48
Abbildung 16: Perioperativer Verlauf des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes	49

Abbildung 17: Perioperativer Verlauf der SIDa	50
Abbildung 18: Perioperativer Verlauf der A ⁻	51
Abbildung 19: Perioperativer Verlauf der SIDe	52
Abbildung 20: Perioperativen Verlauf der Albuminkonzentration (83)	53
Abbildung 21: Perioperativer Verlauf der SIG	54
Abbildung 22: Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens (83)	55
Abbildung 23: Intraoperativer Verlauf der Herzfrequenz	56
Abbildung 24: Intraoperativer Blutverlust	57
Tabelle 1: Zusammensetzung der Studienmedikamente (83)	30

7 Danksagung

Ich bedanke mich bei

PD. Dr. med. Aarne Feldheiser ganz besonders für die Möglichkeit zur Promotion unter seiner wissenschaftlichen Leitung, die Organisation aller wissenschaftlichen Rahmenbedingungen, der inhaltlichen Beratung der Zwischenbetreuer sowie für die Möglichkeit, klinische Erfahrungen bei dieser Untersuchung erwerben zu dürfen.

Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies ganz herzlich für die tatkräftige Unterstützung sowohl bei der Planung, als auch der Durchführung der Studie sowie für die wissenschaftlich fundierte konzeptionelle Arbeit im Hintergrund.

Dr. med. Holger Krebbel ganz besonders für die über Monate und Jahre verlässliche Zusammenarbeit. Danke vor allem für die vielen organisatorischen Tätigkeiten, ohne die diese Studie nicht erfolgreich hätte abgeschlossen werden können. Weiter möchte ich mich über die zahlreichen wissenschaftlichen Hilfestellungen und Anregungen bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Willehad Boemke ganz herzlich für die zahlreichen Hinweise und Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas und die organisatorische Unterstützung bei der Realisation der Untersuchung.

Frau Dr. med. Olga Müller, Ali Coskuner und Dr. med. Oliver Hunsicker für die außerordentlich gute Zusammenarbeit.

meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und mir die notwendige Ruhe und Sicherheit während des Studiums, des Berufsstarts und für die Erstellung dieser Arbeit gaben.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Benedikt Hoffmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Auswirkungen zweier Infusionsregime auf den Säure-Basen-Haushalt mit Hilfe des Stewart-Modells im Rahmen einer intraoperativen zielgerichteten Hämodynamiktherapie“ 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) 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.

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

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

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

