

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Benjamin Franklin

aus der Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neonatologie

Direktor: kommissarische Leitung, Dr. med. Andrea Loui

Vergleich zweier Therapieregime bei nonoligurischer
Hyperkaliämie
sehr kleiner Frühgeborener <1500 Gramm
Geburtsgewicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von
Andrea Weiß aus Berlin

Referentin: Frau Priv.-Doz. Dr. med. E. Mildenberger

Korreferent: Herr Priv.-Doz. Dr. sc. nat. G. Schmalisch

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 27. März. 2009

Meinem Bruder

Björn Weiß, geboren in der 28. SSW

am 15. Oktober 1982

Geburtsgewicht: 1160 g, Länge: 36 cm

„ The induction wick is to be available for the discovery and demonstration of sciences and arts must analyze nature by proper rejections and exclusions, and then after a sufficient number of negatives, come to a conclusion on the affirmative instances. “

(Sir Frances Bacon. Aus: The new organon and related writings, 1599)

| | | |
|-------------|--|-----------|
| A. | Einleitung | 7 |
| I. | Wesen der Erkrankung | 7 |
| | 1. Übermäßige Kaliumzufuhr | 8 |
| | 2. Verminderte Kaliumausscheidung | 8 |
| | 3. Kaliumverschiebung vom Intra- in den Extrazellulärraum, bzw. Kaliumfreisetzung bei Hämolyse oder Zelluntergang | 9 |
| II. | Die Therapie der nonoligurischen Hyperkaliämie | 10 |
| | 1. Kalzium | 10 |
| | 2. Natriumbikarbonat | 10 |
| | 3. Glucose-Insulin-Infusion | 10 |
| III. | Modifizierung des Therapieregimes am Universitätsklinikum Benjamin Franklin | 11 |
| | 1. Veränderung des Therapieregimes am Universitätsklinikum Benjamin Franklin | 12 |
| B. | Fragestellung | 12 |
| I. | Ausgangsparameter vor Therapiebeginn | 12 |
| II. | Umsetzung der beiden Therapieregime | 13 |
| III. | Nebenwirkungen der Therapieregime | 13 |
| IV. | Effektivität der Therapieregime | 14 |

| | |
|---|-----------|
| C. Methoden | 14 |
| D. Patienten | 15 |
| E. Ergebnisse | 16 |
| I. Ausgangsparameter vor Therapiebeginn | 16 |
| 1. Ausgangswerte der Serum-[K ⁺] bei Therapiebeginn | 16 |
| 2. Basale Glucosezufuhr vor Therapiebeginn | 17 |
| 3. Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn | 17 |
| 4. Basale Flüssigkeitszufuhr im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn | 18 |
| 5. Durchschnittswert der Diurese im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn | 18 |
| II. Umsetzung der Therapieregime | 18 |
| 1. Zeitpunkt der ersten postnatalen Serum-[K ⁺] Kontrolle | 18 |
| 2. Zeitpunkt der Erst-Diagnose Hyperkaliämie | 18 |
| 3. Zeitintervall Diagnose bis Therapiebeginn | 19 |
| 4. Glucose-Insulin-Dosis während der Therapie | 19 |
| 5. Gesamtglucosezufuhr während der Therapie | 19 |
| 6. Basale Flüssigkeitszufuhr ab Therapiebeginn | 20 |
| 7. Gesamtflüssigkeit ab Therapiebeginn | 20 |
| 8. Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während der Therapie | 20 |
| 9. Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende | 22 |
| III. Nebenwirkungen der Therapieregime | 23 |
| 1. Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie | 23 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| | 2. Blutglucose-Konzentration nach Therapieende | 24 |
| | 3. Auswirkungen auf die Diurese im Zeitraum 12 Stunden ab Therapiebeginn | 25 |
| IV. | Effektivität der Therapieregime | 25 |
| | 1. Zeitspanne bis zur vorläufigen Senkung der Serum-[K ⁺] | 25 |
| | 2. Zeitspanne bis zur dauerhaften Senkung der Serum-[K ⁺] | 25 |
| | 3. Rebound-Häufigkeit der Serum-[K ⁺] nach initialem Therapiezyklus | 25 |
| F. | Diskussion | 26 |
| I. | Vergleichbarkeit der Ausgangsparameter vor Therapiebeginn | 27 |
| II. | Umsetzung der Therapieregime | 28 |
| III. | Nebenwirkungen der Therapieregime | 29 |
| IV. | Effektivität der Therapieregime | 31 |
| G. | Schlussfolgerung | 31 |
| H. | Zusammenfassung | 32 |
| I. | Tabellen I-VIII | 38 |
| J. | Literatur | 46 |
| K. | Danksagung | 50 |

A. Einleitung

Dank des medizinischen Fortschritts in der Neonatologie überleben immer mehr Frühgeborene trotz eines sehr geringen Gestationsalters und Geburtsgewichtes. Im Zeitraum zwischen 1990-1999 belegen die Daten des Statistischen Bundesamtes eine Zunahme der Lebendgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g. Die Anzahl der Geburten lag 1990 bei 727.199. Der prozentuale Anteil der Neugeborenen ≤ 1500 g Geburtsgewicht lag 1990 mit 5558 Lebendgeborenen bei 0,76%. Im Jahre 1999 wurden insgesamt 770.744 Kinder geboren, der Anteil der Lebendgeborenen mit einem Geburtsgewicht ≤ 1500 g lag mit 8059 Kindern bei 1,0%. Für die Gesamtheit der Frühgeborenen < 1500 g lagen die Überlebensraten in Deutschland in den Jahren 1997 bis 1999 bei 83%. Für Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000-1499 Gramm ergaben sich Überlebensraten von 94,6% ab einem Geburtsgewicht ≤ 1000 g lag diese bei 64,8%.

[Quellen: Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Statistisches Landesamt Berlin; Berliner Neonatallerhebung, Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V.].

Daher werden relevante Krankheiten des Frühgeborenen in zunehmenden Maße wichtiger. Ein Beispiel ist die nonoligurische Hyperkaliämie, eine spezifische Krankheit des Frühgeborenen, bei der es in den ersten 48 Stunden nach Geburt zu einem deutlichen Anstieg der Serumkaliumkonzentration (Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l) kommt (Normbereich der Serum-[K⁺] bei Frühgeborenen: 3,6-6,0 mmol/l). Zur Inzidenz der Erkrankung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben mit 5-11% der Kinder < 1500 g Geburtsgewicht [4,19] bzw. 31-52% der Kinder < 1000 g Geburtsgewicht [12, 25, 27]. Diese Erkrankung geht mit beträchtlicher Morbidität und Letalität einher. Es besteht die Gefahr lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen (Asystolie, Reentry-Tachykardien bis Kammerflimmern), die in 25% [6] bis 60% [26] der Fälle auftreten, schlecht zu beherrschen sind und in bis zu 80% der Fälle letal enden [15].

I. Wesen der Erkrankung

Bei Frühgeborenen kommt es um die 24. Lebensstunde zu einer deutlichen Zunahme der Serum-[K⁺], wobei es bei einigen Kindern zu einem Anstieg der Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l kommt. Wird die nonoligurische Hyperkaliämie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt, kann sie schnell zu einer akuten Lebensbedrohung des Kindes führen. Ist eine erhöhte Serum-[K⁺] nach 48 Lebensstunden

spontan oder durch eine Therapie endgültig überwunden, zeigt sich kein erneutes Auftreten der nonoligurischen Hyperkaliämie jenseits der unmittelbaren postnatalen Periode.

Pathogenetisch kommen drei Mechanismen in Frage:

1. Übermäßige Kaliumzufuhr,
2. Verminderte Kaliumausscheidung,
3. Kaliumverschiebung vom Intra- in den Extrazellulärraum, bzw. Kaliumfreisetzung bei Hämolyse oder Zelluntergang.

Zu 1.

Eine übermäßige Kaliumzufuhr kann alimentär oder iatrogen (überalterte hämolysierte Blutkonserven, Medikamente) erfolgen [5]. Frühgeborene erhalten in den ersten Lebenstagen kaliumfreie Infusionslösungen [33] und die enterale Kaliumzufuhr ist auf ein Minimum beschränkt. Daher kann eine alimentäre Ursache der Hyperkaliämie ausgeschlossen werden. Eine mögliche Beziehung zwischen der Hyperkaliämie Frühgeborener und Erythrozytentransfusionen wurde von verschiedenen Autoren [8, 12, 15, 25] ausgeschlossen. Die am häufigsten bei Frühgeborenen angewendeten Medikamente sind Penicilline, (z.B. Ampicillin-Natrium), Cephalosporine (z.B. Cefotaxim) und Aminoglykoside (z.B. Gentamicin). Diese Antibiotika enthalten zwar einen hohen Anteil an Natrium, Kalium ist jedoch nicht enthalten. Die nonoligurische Hyperkaliämie entsteht daher nicht durch eine vermehrte Zufuhr von Kalium durch verabreichte Antibiotika.

Zu 2.

Die Ausscheidung von Kalium erfolgt fast ausschließlich durch die Nieren, bei hohen Serum-[K⁺] wird es auch enteral ausgeschieden [14].

Die Entstehung der nonoligurischen Hyperkaliämie aufgrund einer verminderten glomerulären Filtrationsrate bei Oligurie ist ausgeschlossen, denn sie wird in der Regel bei Frühgeborenen mit normaler Diurese angetroffen [4, 8, 19, 23, 24]. Daher wurde für diese Erkrankung des Frühgeborenen die Bezeichnung der nonoligurischen Hyperkaliämie geprägt [8].

Die renale Kaliumausscheidung ist außer von der glomerulären Filtrationsrate, von der Kaliumsekretion im distalen Tubulussystem der Nieren abhängig. Letztere kann durch Aldosteron erhöht werden [14, 19]. Ein funktioneller Hypoaldosteronismus [1, 3] trägt möglicherweise zur Entstehung der nonoligurischen Hyperkaliämie Frühgeborener bei [19].

Zu 3.

Vom gesamten Kaliumdepot des Körpers befinden sich 98% intrazellulär, in einer Konzentration von 150 mmol/l. Im Extrazellulärraum ist die Kaliumkonzentration mit 5 mmol/l wesentlich geringer [14]. Die Hypothese, dass ein Kaliumaustritt aus dem Intrazellulärraum bei Zelluntergang, z.B. durch Weichteilquetschung oder Blutung, als Ursache für die nonoligurische Hyperkaliämie der Frühgeborenen herangezogen werden könnte, wurde durch mehrere Autoren [6, 8, 12, 15, 19, 25] widerlegt.

Nach der derzeit favorisierten Hypothese ist die nonoligurische Hyperkaliämie des Frühgeborenen das Ergebnis einer Kaliumverschiebung von intrazellulär nach extrazellulär aufgrund einer Unreife der membrangebundenen Na^+/K^+ -ATPase [24, 22]. Diese stöchiometrisch arbeitende Na^+/K^+ -ATPase ($3 \text{ Na}^+ / 2 \text{ K}^+$) erhält den Konzentrationsgradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum durch einen Adenosintriphosphat verbrauchenden Prozess aufrecht. Ein Kaliumverlust in den extrazellulären Raum ist gleichbedeutend mit einem abnehmenden Kalium-Transport vom extrazellulären in den intrazellulären Raum. Bei Frühgeborenen wird von einer temporären Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase ausgegangen [27]. Der resultierende Kaliumshift besteht nur während der ersten drei Tage nach der Geburt bei unreifen Kindern <30 Wochen [12, 16, 17, 19, 22, 23, 24].

II. Die Therapie der nonoligurischen Hyperkaliämie

Bei der Diagnosestellung einer Hyperkaliämie, sollte ohne Zeitverzögerung die Behandlung zur Senkung der Serum-[K⁺] einsetzen.

1. Kalzium

Als erste Maßnahme wird zur Antagonisierung der elektrophysiologischen Kaliumwirkungen Kalzium verabreicht. Das Kalzium hat keinen Einfluss auf die Serum-[K⁺]. Ziel ist die Vorbeugung und Beendigung neu aufgetretener Herzrhythmusstörungen [8, 9, 12, 15, 17, 19, 26].

2. Natriumbikarbonat

Die Gabe von Natriumbikarbonat führt zu einer Alkalisierung des Blutes. Daraus resultiert ein Kalium-Shift vom extra- in den intrazellulären Raum im Austausch gegen H⁺-Ionen [5]. Die Effektivität des Natriumbikarbonates bei der Behandlung der Hyperkaliämie wurde allerdings von verschiedenen Autoren in Frage gestellt [2, 13].

3. Glucose-Insulin-Infusion

Insulin induziert eine Kalium- und Glucoseaufnahme in die Zellen. Die Therapie der nonoligurischen Hyperkaliämie mit Glucose-Insulin-Infusion ist das einzige Therapieregime, dessen Wirksamkeit in kontrollierten, randomisierten Studien geprüft wurde [18, 10].

Ein Problem der Glucose-Insulin-Infusionen ist die bei Frühgeborenen empfindliche Glucose-Homöostase. Frühgeborene sind in besonderem Maße durch Hypo- bzw. Hyperglykämien gefährdet. Die Inzidenz der Hypoglykämien bei Frühgeborenen wird mit 7%-57% angegeben [32]. Nach der Geburt erhöht sich der Energiebedarf des Kindes deutlich. Der Organismus des Neugeborenen muss sich postnatal von einer intrauterin anabolen Stoffwechsellage, auf diesen

höheren Energieverbrauch einstellen. Gleichzeitig verfügen Frühgeborene über sehr eingeschränkte Glykogenvorräte. Die Bildung erster Glykogenspeicher setzt ab Gestationswoche 28 ein [21, 32].

Die Glucose-Homöostase der Frühgeborenen wird in den ersten Stunden nach Geburt durch Glucose-Infusionen aufrechterhalten. Diese parenterale Ernährung erfolgt nach den allgemeinen Richtlinien für die Behandlung von Frühgeborenen. Andererseits aber führt diese parenterale Ernährung häufig zu Hyperglykämien, aufgrund einer Insulinresistenz des Frühgeborenen [7]. Als Ursachen der Insulinresistenz kommen eine Downregulation oder eine zu geringe Menge einsatzfähiger Insulinrezeptoren in Betracht.

III. Modifizierung des Therapieregimes am Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Am Universitätsklinikum Benjamin Franklin waren die Frühgeborenen bei dem bis Mai 1996 angewendeten Therapieregime mit einer Dosis-Vorgabe von $(0,2)-0,4$ g Glucose/kg + $0,1$ IE Altinsulin/kg über 15-30 Minuten intravenös behandelt worden [Tabelle I]. Bei der Therapie der nonoligurischen Hyperkaliämie wurden häufig Hyperglykämien, Hypoglykämien sowie Rebound-Hyperkaliämien nach dem Absetzen der Glucose Insulin-Therapie beobachtet. Diese Nebenwirkungen der Glucose-Insulin-Therapie wurden u.a. auch von Lui et al. publiziert [7]. Lui et al. werteten die Nebenwirkung der Hyperglykämie als das Hauptproblem der Glucose-Insulin-Therapie. Die Autoren berichten in ihrer retrospektiven Studie von 12 Frühgeborenen mit nonoligurischer Hyperkaliämie. Initial erhielten die Frühgeborenen eine mittlere Glucose-Dosis von $0,6\text{g/kg} \times \text{h}$ und eine mittlere Insulin-Dosis von $0,2\text{IE/kg} \times \text{h}$. Darunter hatten zehn Frühgeborene eine Hyperglykämie von mehr als 180mg/dl , so dass die Therapie modifiziert wurde. Dies führte zur Normoglykämie bei zehn der 12 behandelten Frühgeborenen. Die mittlere Glucose-Dosis der normoglykämischen Frühgeborenen betrug $0,46\text{g/kg} \times \text{h}$, die mittlere Insulin-Dosis $0,2\text{IE/kg} \times \text{h}$.

1. Veränderung des Therapieregimes am Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Aufgrund der Studienergebnisse von Lui et al. wurde das Therapieregime des Universitätsklinikums Benjamin Franklin wie folgt verändert: Die Glucose-Insulin-Dosis variierte im ursprünglichen Therapieregime (Gruppe A/Therapie bis Mai/1996) je nach Infusionsgeschwindigkeit in einem Bereich von 0,4-1,6 g Glucose/kg x h + 0,2-0,4 IE Altinsulin/kg x h. (Tabelle I). Das veränderte Therapieregime (Gruppe B Therapie ab Mai/1996) sah die folgende Modifizierung der Glucose-Insulin-Dosis vor: 0,5 g Glucose/kg x h + 0,2 IE Altinsulin/kg x h sowie die Einführung von Kontrollen der Serum-[K⁺] und der Blutglucose-Konzentration 45 Minuten nach Therapiebeginn (Tabelle I). Eine zusätzliche Änderung des Therapieregimes bestand im Ausschleichen der Glucose-Insulin-Infusion, hierdurch sollten z.B. Rebound-Hypoglykämien, die bis dahin nach abrupten Unterbrechen der Glucose-Insulin-Infusion in Gruppe A aufgetreten waren, vermieden werden. Diese Modifizierung des Therapieregimes hatte das Ziel einer geringeren Störung der Glucose-Homöostase, bei gleichbleibend effektiver Senkung der Serum-[K⁺] des Frühgeborenen.

B. Fragestellung

Lässt sich aufzeigen, dass es unter dem modifizierten Therapieregime tatsächlich zu einer geringeren Störung der Glucose-Homöostase der Frühgeborenen, als unter dem bisherigen Therapieregime, bei gleichzeitig ebenso effizienter Senkung der Serum-[K⁺] kommt?

Im Einzelnen wurden die folgenden Parameter retrospektiv analysiert:

I. Ausgangsparameter vor Therapiebeginn

Die folgenden Parameter wurden auf einen statistisch signifikanten Unterschied geprüft, um die Vergleichbarkeit der Frühgeborenen der Gruppen A und B während der Glucose-Insulin-Therapie gewährleisten zu können.

1. Ausgangswerte der Serum-[K⁺]
2. Basale Glucosezufuhr vor Therapiebeginn
3. Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn
4. Basale Flüssigkeitszufuhr 12 Stunden vor Therapiebeginn
5. Gesamtflüssigkeit vor Therapiebeginn
6. Durchschnittswert der Diurese im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn

II. Umsetzung der beiden Therapieregime

Retrospektiver Datenvergleich in Bezug auf die Einhaltung der Therapievorgaben der Therapieregime der Gruppen A und B.

1. Erste Serum-[K⁺] Kontrolle nach Geburt
2. Zeitpunkt der Erst-Diagnose Hyperkaliämie
3. Zeitintervall Diagnose bis Therapiebeginn
4. Zusätzliche zugeführte Glucose durch Glucose-Insulin-Infusion bei initialer Therapie
5. Gesamtglucosezufuhr während Therapie
6. Basale Flüssigkeitszufuhr ab Therapiebeginn
7. Zusätzliche Flüssigkeit durch Glucose-Insulin-Infusion bei initialer Therapie
8. Kontrolle der Blutglucose-Konzentration während Therapie
9. Zeitpunkte der Kontrolle der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende

III. Nebenwirkungen der Therapieregime

In welchem der beiden Therapieregime traten die geringeren Störungen der Glucose-Homöostase (Hypo- und Hyperglykämien) durch die verabreichten Glucose-Insulin-Infusionen auf ? Diesen Aspekt untersuchten wir anhand der Analyse folgender Parameter:

1. Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie
2. Blutglucose-Konzentration nach Therapieende (entsprechen den Mittelwerten der erst-gemessenen Blutglucose-Konzentrationen)
3. Auswirkungen auf die Diurese im Zeitraum 12 Stunden ab Therapiebeginn

IV. Effektivität der Therapieregime

Welches der betrachteten Therapieregime senkt die Serum-[K⁺] zügiger und ohne ein erneutes Ansteigen (Rebound) der Serum-[K⁺] nach vollendetem initialen Therapieregime mittels Glucose-Insulin-Infusion?

Diesen Sachverhalt untersuchten wir durch die Analyse folgender Parameter:

1. Zeitspanne bis zur vorläufigen Senkung der Serum-[K⁺]
2. Zeitspanne bis zur dauerhaften Senkung der Serum-[K⁺]
3. Rebound-Häufigkeit der Serum-[K⁺] nach initialem Therapiezyklus

C. Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von 28 Frühgeborenen <1500 g Geburtsgewicht, die im Universitätsklinikum Benjamin Franklin direkt nach der Geburt betreut wurden und eine nonoligurische Hyperkaliämie aufwiesen. Betrachtet wurden die ersten 72 Lebensstunden nach Geburt.

Die Patienten wurden aufgrund des jeweils angewendeten Therapieregimes (Therapieregime A und B) (Tabelle I) in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A wurde im Zeitraum Juni/1991 bis März/1993, Gruppe B wurde zwischen Mai/1996 bis Juni/1998 behandelt. Es war vorgesehen bei allen Frühgeborenen <1500 g Geburtsgewicht Serum-[K⁺] Kontrollen 12 und 24 Stunden nach der Geburt durchzuführen. Als Hyperkaliämie war eine Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l in zwei aufeinander folgenden arteriellen oder venösen, nicht hämolytischen Blutproben definiert. Kapilläre Blutproben wurden nicht berücksichtigt. Bei einer Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l war das Laborpersonal angewiesen dies sofort telefonisch mitzuteilen. Die Serum-[K⁺] sollte dann unverzüglich in einer erneuten Blutprobe überprüft werden. Bei einer Bestätigung der Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l, wurde die Therapie begonnen. Als Diagnosezeitpunkt einer Hyperkaliämie wurde die erste gemessene Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l angenommen.

Die Therapie der nonoligurischen Hyperkaliämie wurde bei einer Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l eingeleitet. Ein Therapiebeginn war auch für den Fall des Auftretens von Herzrhythmusstörungen bzw. Veränderungen im Elektrokardiogramm wie bei Hyperkaliämie (hohe spitze T-

Welle, ST-Stecken-Depression, Verbreiterung des QRS-Komplexes, verlängertes P-R-Intervall), auch wenn eine Serum-[K⁺] <7 mmol/l gemessen wurde vorgesehen [30].

Die Blutglucose-Konzentration wurde in venösem, arteriellem oder kapillärem Vollblut mit Hilfe einer Teststreifenmethode bestimmt. Als Hypoglykämie definierten wir eine Blutglucose-Konzentration <45 mg/dl. Als Hyperglykämie definierten wir eine Blutglucose-Konzentration ≥ 130 mg/dl.

Bei der statistischen Datenanalyse wurden sowohl der Chi-Quadrat-Test als auch der Mann-Whitney- U-Test durchgeführt. Es handelt sich um nichtparametrische Testverfahren, welche aufgrund der geringen Stichprobengröße angewendet wurden, da diese Testverfahren ohne die Bedingung der Normalverteilung auskommen. Eine Signifikanz von Unterschieden wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen.

D. Patienten

Primär wurden Daten von 28 Frühgeborenen mit Hyperkaliämie, <1500 g Geburtsgewicht, ≤ 29 Schwangerschaftswochen analysiert. Vier dieser Patienten hatten eine Hyperkaliämie, die mit Natriumbikarbonat 8,4% und/oder Calcium-Gluconat 10% behandelt wurden, nicht aber eine Glucose-Insulin-Infusion erhielten. Daher standen bei diesen Patienten keine Daten für einen Therapievergleich zu Verfügung. Bei den verbleibenden 24 Kindern entwickelte sich innerhalb der ersten 42 Lebensstunden nach der Geburt eine Hyperkaliämie. Jedes dieser Kinder erhielt mindestens einen Therapiezyklus des jeweiligen Therapieregimes (Tabelle I).

Die Patientengruppe A umfasste 11 Kinder (fünf Mädchen/sechs Jungen). Es handelte sich um 11 Frühgeborene, die zwischen Juni/1991 und März/1993 geboren wurden. Zehn dieser Kinder wurden im Universitätsklinikum Benjamin Franklin geboren. Ein männlicher Patient wurde im Alter von einer Stunde aus dem St. Gertrauden-Krankenhaus, Berlin übernommen. Bei zehn Patienten der Gruppe A lag das Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile (4 Mädchen/6 Jungen), das Geburtsgewicht eines Mädchens lag zwischen der 3. und 10. Perzentile nach Kattner et al. [11]. Eine Patientin der Gruppe A hatte mit einem 5-Minuten-Apgar-Wert von vier eine perinatale Asphyxie. Alle Patienten der Gruppe A waren ab Geburt beatmet und erhielten Antibiotika. Die weitere medizinische Versorgung erfolgte nach den Richtlinien für Frühgeborene des Universitätsklinikums Benjamin Franklin [29].

Eine weibliche Patientin verstarb im Alter von 39 Stunden aufgrund von Herzrhythmusstörungen, in Folge einer nicht beherrschten progredient verlaufenden Hyperkaliämie.

Die 13 Patienten (sechs Mädchen/sieben Jungen) der Gruppe B wurden zwischen Mai/1996 und Juni /1998 geboren und direkt nach der Geburt auf der Frühgeborenen-Intensivstation des Universitätsklinikums Benjamin Franklin betreut. Die Frühgeborenen der Gruppe B erhielten die ab Mai/96 gültige überarbeitete Form des Therapieregimes [30]. Das Geburtsgewicht von 11 Frühgeborenen (fünf Mädchen/sechs Jungen) lag zwischen der 10. und 90. Perzentile, das Geburtsgewicht eines Mädchen lag zwischen der 3. und 10. Perzentile und das eines Jungen unterhalb der 3. Perzentile nach Kattner et al. [11]. In der Gruppe B hatte eine Patientin bei einem Nabelarterien-pH-Wert von 7,12 eine perinatale Asphyxie. Alle 13 Patienten erhielten Antibiotika und neun dieser Kinder wurden ab Geburt beatmet. Bei drei der weiblichen Patienten wurde die Atmung nach der Geburt durch einen Rachen-CPAP unterstützt. Eine Patientin atmete direkt nach der Geburt spontan. Die weitere medizinische Versorgung erfolgte nach den Richtlinien des Universitätsklinikums Benjamin Franklin für Frühgeborene [29, 30].

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied, hinsichtlich der perinatalen Charakteristika der beiden Patientenkollektive (Tabelle II).

E. Ergebnisse

I. Ausgangsparameter vor Therapiebeginn

1. Ausgangswerte der Serum-[K⁺] bei Therapiebeginn

Die Serum-[K⁺] bei Therapiebeginn der Glucose-Insulin-Infusion der Gruppe A betrug im Mittel $7,9 \pm 0,9$ mmol/l, wobei ein Minimalwert von 7,1 und ein Maximalwert von 9,8 mmol/l gemessen wurden. In der Gruppe B wurde im Mittel bei einer Serum-[K⁺] von $7,6 \pm 0,6$ mmol/l mit der Glucose-Insulin-Infusion begonnen. Es ergab sich ein Minimum von 7,0 und ein Maximum von 8,8 mmol/l. Bezüglich des Ausgangswertes der Serum-[K⁺] bei Therapiebeginn ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Gruppen A und B (Tabelle III).

2. Basale Glucosezufuhr vor Therapiebeginn

In der Gruppe A ergab sich ein Mittelwert von $3,6 \pm 1,4$ (1,7-7,1) mg/kg x min und für die Gruppe B $3,9 \pm 0,9$ (3,1-6,2) mg/kg x min. Die basale Glucosezufuhr der Gruppe A und B war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle IV). Die angegebenen Werte der basalen Glucosezufuhr vor Therapiebeginn entsprechen den aktuellen Richtlinien zur Behandlung von Frühgeborenen [30].

3. Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn

Von allen 11 Patienten der Gruppe A wurde jeweils eine Kontrolle der Blutglucose-Konzentration vor der Therapie bestimmt. Der Zeitpunkt der Bestimmung der Blutglucose-Konzentration variierte zwischen neun bis zu einer Stunde vor Beginn der Therapie mit Glucose-Insulin-Infusion. Die Blutglucose-Konzentration lag bei neun Frühgeborenen in dem von uns definierten Normbereich (45-129 mg/dl) zwischen 47-119 mg/dl. Ein Patient der Gruppe A hatte einen hypoglykämischen Ausgangswert von 40 mg/dl und ein weiterer Patient eine Blutglucose-Konzentration von 153 mg/dl im hyperglykämischen Bereich.

Von allen 13 Patienten der Gruppe B wurde ein Ausgangswert der Blutglucose-Konzentration bestimmt. In Gruppe B erfolgte die Bestimmung der Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn in sechs Fällen zwei Stunden, bei einem weiteren Frühgeborenen drei Stunden vor Beginn der Glucose-Insulin-Infusion. Drei weitere Kontrollwerte der Blutglucose-Konzentration wurden vier, fünf und zehn Stunden vor Therapiebeginn bestimmt. Bis auf zwei Frühgeborene mit Blutglucose-Konzentrationen von 141 und 166 mg/dl, lagen alle weiteren Blutglucose-Konzentrationen zwischen 61-128 mg/dl, also in dem von uns definierten Normbereich von 45-129 mg/dl.

Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn war in Gruppe A mit 81 ± 33 (40-153) mg/dl statistisch signifikant geringer als in Gruppe B mit 106 ± 28 (61-166) mg/dl ($p < 0,05$) (Tabelle V).

4. Basale Flüssigkeitszufuhr im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn

Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten im Mittel eine Flüssigkeitszufuhr von 64 ± 8 (45-75) ml/kg x d. Die Frühgeborenen der Gruppe B erhielten durchschnittlich 70 ± 11 (60-100) ml/kg x d. Die Mittelwerte der basalen Flüssigkeitszufuhr unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen A und B (Tabelle VI).

5. Durchschnittswerte der Diurese im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn

Bei den Frühgeborenen der Gruppe A ergab sich ein Mittelwert von $2,6 \pm 1$ (1-3,5) ml/kg x h. Bei den Frühgeborenen der Gruppe B lag der Mittelwert der Diurese bei $2,9 \pm 1$ (1,5-5,7) ml/kg x h. Die Diuresen im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen A und B (Tabelle VII).

II. Umsetzung der Therapieregime

1. Zeitpunkt der ersten postnatalen Serum-[K⁺] Kontrolle

Bei den Frühgeborenen der Gruppe A wurden die ersten Kontrollen der Serum-[K⁺] im Mittel 15 ± 10 (1-26) Stunden postnatal durchgeführt. In Gruppe B wurden die ersten Serum-[K⁺] Kontrollen im Mittel 12 ± 3 (4-18) Stunden postnatal durchgeführt. Der Zeitpunkt der ersten Kontrollen der Serum-[K⁺] nach Geburt war zwischen den Gruppen A und B nicht signifikant verschieden (Tabelle III).

2. Zeitpunkt der Erst-Diagnose Hyperkaliämie

Die Diagnose einer Hyperkaliämie wurde in der Gruppe A im Mittel bei 21 ± 7 (10-34) Lebensstunden und in der Gruppe B bei 16 ± 8 (9-39) Lebensstunden gestellt. Der Zeitpunkt der Erst-Diagnose Hyperkaliämie wurde in der Gruppe B signifikant früher gestellt, als bei den Frühgeborenen der Gruppe A ($p < 0,05$) (Tabelle III).

3. Zeitintervall Diagnose bis Therapiebeginn

Das Zeitintervall von der Diagnosestellung der Hyperkaliämie bis zum Therapiebeginn mit Glucose-Insulin-Infusion lag in der Gruppe A im Mittel bei $6,9 \pm 8$ (0-25,6) Stunden. In der Gruppe B lag der Mittelwert des Zeitintervalls Diagnosestellung bis Therapiebeginn bei $4,8 \pm 3$ (1,3-11,5) Stunden. Das Zeitintervall der Diagnose bis zum Therapiebeginn war zwischen Gruppe A und B nicht statistisch verschieden (Tabelle VIII).

4. Glucose-Insulin-Dosis während der Therapie

Die Dosis-Vorgabe für das Therapieregime der Gruppe A lag bei: (0,2)-0,4 g Glucose/kg + 0,1 IE Altinsulin/kg über 15-30 min intravenös (d.h. je nach Infusionsgeschwindigkeit entsprechend 0,4-1,6 g/Glucose/kg x h + 0,2-0,4 IE Altinsulin/kg x h) (Tabelle I). Die mittlere zusätzliche Glucosezufuhr der Gruppe A lag bei 1,3 g/kg x h bzw. 22 ± 22 (4,1-85,9) mg/kg x min. Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten im Mittel für den initialen Therapiezyklus $0,52 \pm 0,5$ (0,1-2) IE Insulin / kg x h (Tabelle IV).

Die Dosis-Vorgabe der Gruppe B lag bei 0,5 g Glucose/kg/h + 0,2 IE Altinsulin/kg x h (Tabelle I). Die mittlere zusätzliche Glucosezufuhr der Gruppe B lag bei 0,48 g/kg x h bzw. $8 \pm 2,2$ (0,9-9,3) mg/kg x min. Die Frühgeborenen der Gruppe B erhielten durch den initialen Therapiezyklus im Mittel $0,2 \pm 0,01$ (0,17-0,2) IE Insulin/kg x h (Tabelle IV).

Aufgrund der unterschiedlichen Dosisvorgaben erhielten die Frühgeborenen der Gruppe A signifikant mehr Glucose ($p < 0,001$) und signifikant mehr Insulin ($p < 0,05$) bei initialer Therapie als die Frühgeborenen der Gruppe B (Tabelle IV).

5. Gesamtglucosezufuhr während der Therapie

Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten eine mittlere Gesamtglucosezufuhr von $25 \pm 22,4$ (3,9-88) mg/kg x min. Die Frühgeborenen der Gruppe B erhielten eine mittlere Gesamtglucosezufuhr von $11,6 \pm 2,7$ (4,7-15,5) mg/kg x min. Gruppe A erhielt im Vergleich zu Gruppe B die höhere Glucosemenge ($p < 0,01$) (Tabelle IV).

6. Basale Flüssigkeitszufuhr ab Therapiebeginn

Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten im Mittel 73 ± 15 (51-108) ml/kg x d. Die Frühgeborenen der Gruppe B erhielten durchschnittlich 74 ± 14 (60-100) ml/kg x d. Die basale Flüssigkeitszufuhr der Gruppen A und B war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle VI).

7. Gesamtflüssigkeit ab Therapiebeginn

Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten im Mittel 279 ± 101 (140-435) ml/kg x d. Die Frühgeborenen der Gruppe B erhielten durchschnittlich 163 ± 38 (96-237) ml/kg x d, damit erhielten die Frühgeborenen der Gruppe B, eine signifikant geringere Flüssigkeitsmenge als die Frühgeborenen der Gruppe A ($p < 0,01$) (Tabelle VI).

8. Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während der Therapie

Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während Therapie; Gruppe A

| Pat. Gr. A | Innerhalb 1 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 2 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 3 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 4 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 5 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 8 h nach Therapiebeginn |
|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. | 73 | | | | | |
| 2. | 209 | 243 | | | | |
| 3. | 146 | | | | | |
| 4. | 50 | | 109 | | | |
| 5. | 170 | | | | | |
| 6. | 276 | 206 | | | | |
| 7. | 192 | | | | | |
| 8. | Keine Kontrolle | | | | | |
| 9. | | 125 | | | | |
| 10. | | | 196 | | | |
| 11 | Keine Kontrolle | | | | | |

Angegeben sind die gemessenen Blutglucose-Konzentrationen [mg/dl] von den neun der 11

11 Frühgeborenen der Gruppe A während der Therapie

Von 11 Frühgeborenen der Gruppe A wurden bei neun Frühgeborenen während der Therapie Kontrollen der Blutglucose-Konzentrationen durchgeführt. Für das Therapieregime der Gruppe A wurden keine Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration vorgegeben. Die Therapiedauer lag im Bereich von 20 Minuten bis maximal vier Stunden. Die Therapiezeit verlängerte sich, wenn die Serum-[K⁺] nach 15-30 minütiger Glucose-Insulin-Infusion noch nicht ausreichend (<7 mmol/l) gesenkt werden konnte (Tabelle V).

Die Kontrollen der Blutglucose-Konzentration wurden bei neun Frühgeborenen innerhalb eines Zeitraumes zwischen 30-180 Minuten nach Beginn der Therapie unter laufender Glucose-Insulin-Infusion durchgeführt.

Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während Therapie, Gruppe B

| Pat. Gr. B | Innerhalb 45 min. nach Therapiebeginn | Innerhalb 2 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 3 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 4 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 5 h nach Therapiebeginn | Innerhalb 8 h nach Therapiebeginn |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. | 107 | | | 81 | 62 | |
| 2. | | 193 | | | | |
| 3. | Keine Kontrolle | | | | | |
| 4. | 203 | | 245 | 234 | | |
| 5. | | | | | 190 | |
| 6. | 207 | 297 | 283 | | | |
| 7. | | 144 | 123 | 73 | | |
| 8. | Keine Kontrolle | | | | | |
| 9. | | 275 | | 251 | | 47 |
| 10. | | | 137 | 67 | | |
| 11. | | | 147 | | | |
| 12. | | | | 154 | 119 | |
| 13. | | 181 | | 205 | | |

Angegeben sind die Blutglucose-Konzentrationen [mg/dl] von 11 der 13 Frühgeborenen der Gruppe B während der Therapie

Von den 13 Frühgeborenen der Gruppe B wurde bei 11 der Frühgeborenen eine Kontrolle der Blutglucose-Konzentration während der Therapie durchgeführt. Bei drei Frühgeborenen wurden Kontrollen in den ersten 45 Minuten nach Therapiebeginn vorgenommen. Das sogenannte Ausschleichen der Glucose-Insulin-Infusion führte zur verlängerten Therapiedauer in Gruppe B.

In vier Fällen resultierten daraus Therapiezeiträume grösser fünf Stunden. Für die Berechnung der Mittelwerte wurden die ersten gemessenen Werte der Blutglucose-Konzentration herangezogen.

9. Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende

Drei Frühgeborene der Gruppe A erhielten innerhalb der ersten Stunde nach Therapieende Kontrollen der Blutglucose-Konzentration. Bei fünf Frühgeborenen wurden Kontroll-Messungen nach zwei Stunden durchgeführt. Eine Kontrolle der Blutglucose-Konzentration wurde nach drei sowie bei zwei der Frühgeborenen nach viereinhalb Stunden durchgeführt.

Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende, Gruppe A

| Nach 1h | Nach 2h | Nach 3h | Nach 4,5h |
|------------|------------|-----------|-----------|
| 44 | 60 | 44 | 116 |
| 114 | 62 | | 42 |
| 192 | 104 | | |
| | 98 | | |
| | 304 | | |

Angegeben ist die erste gemessene Blutglucose-Konzentration [mg/dl] der 11 Frühgeborenen der Gruppe A nach Therapieende

In der Gruppe B wurde in zwei Fällen direkt nach dem Therapieende mit Glucose-Insulin-Infusion eine Kontrolle der Blutglucose-Konzentration durchgeführt und bei sieben Frühgeborenen wurde die Blutglucose-Konzentration ein bis zwei Stunden nach Therapieende durchgeführt. Bei vier weiteren Frühgeborenen wurden die Blutglucose-Konzentrationen nach drei, vier, sechs und maximal acht Stunden kontrolliert.

Zeitpunkte der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende; Gruppe B

| Direkt nach Therapieende | Nach 1h | Nach 2h | Nach 3h | Nach 4h | Nach 6h | Nach 8 h |
|--------------------------|------------|---------|------------|-----------|---------|----------|
| 82 | 37 | 59 | 164 | 40 | 65 | 100 |
| 134 | 54 | 70 | | | | |
| | 92 | | | | | |
| | 195 | | | | | |
| | 216 | | | | | |

Angegeben ist die jeweils erste gemessene Blutglucose-Konzentration [mg/dl] der 13 Frühgeborenen der Gruppe B nach Therapieende

III. Nebenwirkungen der Therapieregime

1. Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie

Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie in Gruppe A lag bei 160 ± 70 mg/dl (50-276). Von den insgesamt 11 Frühgeborenen der Gruppe A wurden bei neun Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie vorgenommen. In Gruppe A lagen von insgesamt neun durchgeführten Erstkontrollen der Blutglucose-Konzentration drei im normoglykämischen Bereich (50, 73, 125 mg/dl) sowie sechs im hyperglykämischen Bereich (146, 170, 192, 196, 209, 276 mg/dl). Sieben dieser Erstkontrollen der Blutglucose-Konzentration wurden innerhalb der ersten Therapiestunde (73, 146, 170, 192, 196, 209, 276 mg/dl) durchgeführt. Einmalig wurde diese Erstkontrolle der Blutglucose-Konzentration innerhalb der zweiten Therapiestunde (125 mg/dl) und bei einem weiteren Frühgeborenen innerhalb der dritten Stunde während der Therapie durchgeführt (196 mg/dl) (Tabelle V).

Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie in Gruppe B lag bei 166 ± 33 mg/dl (107-207). Von den insgesamt 13 Frühgeborenen der Gruppe B wurden bei 11 Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie vorgenommen. In Gruppe B lag von insgesamt 11 durchgeführten Kontrollen der Blutglucose-Konzentration eine im normoglykämischen Bereich (107 mg/dl), zehn lagen im

hyperglykämischen Bereich. Drei dieser Erst-Kontrollen der Blutglucose-Konzentration wurden innerhalb der ersten (107, 203, 207 mg/dl) vier innerhalb der zweiten (144, 181, 193, 275 mg/dl) zwei innerhalb der dritten (137, 147 mg/dl) eine innerhalb der vierten (154 mg/dl) sowie eine weitere Kontrolle der Blutglucose-Konzentration innerhalb der fünften (190 mg/dl) Therapiestunde vorgenommen (Tabelle V). Die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentrationen während der initialen Therapie unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Frühgeborenen der Gruppen A und B.

2. Blutglucose-Konzentration nach Therapieende

Die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende lagen in der Gruppe A bei 112 ± 81 (Bereich 42-304). In Gruppe A wurden bei allen Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende durchgeführt. Bei sechs von 11 Frühgeborenen, lag die Blutglucose-Konzentration im von uns definierten Normbereich zwischen 45-129 mg/dl (60, 62, 98, 104, 114, 116 mg/dl). Die Ergebnisse nach Therapieende ergaben für Gruppe A drei hypoglykämische (42, 44, 44 mg/dl) und zwei hyperglykämische (192, 304 mg/dl) Blutglucose-Konzentrationen. Die Kontrollzeiträume lagen zwischen der ersten Stunde nach Therapieende bis zur Kontrollmessung nach zwei, drei und viereinhalb Stunden (Tabelle V).

Die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende lagen in der Gruppe B bei 101 ± 59 mg/dl (Bereich 37-216). In Gruppe B wurden nach Therapieende bei allen Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration durchgeführt. Die Ergebnisse nach Therapieende ergaben für Gruppe B zwei hypoglykämische (37, 40 mg/dl) und vier hyperglykämische (134, 164, 195, 216 mg/dl) Blutglucose-Konzentrationen. Bei sieben von insgesamt 13 Frühgeborenen lag die Blutglucose-Konzentration im Normbereich (54, 59, 65, 70, 82, 92, 100 mg/dl). Die Kontrollen der Blutglucose-Konzentration wurden in zwei Fällen direkt und in sieben Fällen nach ein bis zwei Stunden nach Therapieende durchgeführt. Bei vier Frühgeborenen fand eine Ausdehnung der Kontrollzeiten der Blutglucose-Konzentration auf drei, vier, sechs sowie bis auf maximal acht Stunden statt. Die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentrationen nach Therapieende unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Frühgeborenen der Gruppen A und B (Tabelle V).

3. Auswirkungen auf die Diurese im Zeitraum 12 Stunden ab Therapiebeginn

Der Vergleich der Mittelwerte der Diuresen 12 Stunden vor Therapiebeginn mit Glucose-Insulin-Infusion, ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Unter Therapie stieg der Mittelwert der Diurese in Gruppe A von $2,6 \pm 0,9$ (2,9-8,3) ml/kg x h auf $5,1 \pm 1,5$ ml/kg x h an. In Gruppe B stieg der Mittelwert der Diurese während der Therapie von $2,9 \pm 1,2$ (1,5-8,3) ml/kg x h auf $4,6 \pm 1,9$ ml/kg x h an. Unter der Therapie war die Diurese in Gruppe A annähernd gleich der in Gruppe B (Tabelle VII).

IV. Effektivität der Therapieregime

1. Zeitspanne bis zur vorläufigen Senkung der Serum-[K⁺]

Bei den Frühgeborenen der Gruppe A dauerte es im Mittel $2,8 \pm 3,7$ (0,3-11) Stunden, in der Gruppe B im Mittel $1,5 \pm 1,3$ (0,3-4,3) Stunden bis zur vorläufigen Senkung des Serum-[K⁺] <7 mmol/l. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle VIII).

2. Zeitspanne bis zur dauerhaften Senkung der Serum-[K⁺]

Bei den Frühgeborenen der Gruppe A dauerte es im Mittel $8,3 \pm 10$ (0,3-26) Stunden, bei den Frühgeborenen der Gruppe B $4,4 \pm 5,1$ (0,3-14,8) Stunden bis die Serum-[K⁺] dauerhaft <7 mmol/l gesenkt werden konnte (Tabelle VIII). Die Mittelwerte der Zeitspanne bis zur dauerhaften Senkung der Serum-[K⁺] unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Frühgeborenen der Gruppen A und B.

3. Rebound-Häufigkeit nach initialem Therapiezyklus

Von den 11 Frühgeborenen der Gruppe A waren vier Frühgeborene von einem erneuten Anstieg (Rebound) der Serum-[K⁺] nach initialem Therapiezyklus betroffen. Sechs Frühgeborene der Gruppe A zeigten keinen erneuten Anstieg der Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l. Bei einem Frühgeborenen wurde

die Serum-[K⁺] nicht rechtzeitig kontrolliert, daher kann in diesem Fall keine Bewertung bezüglich eines Rebounds stattfinden. Die Hyperkaliämie dieses Frühgeborenen zeigte nach dem verspäteten Behandlungsbeginn einen letalen Ausgang.

Von den 13 Frühgeborenen der Gruppe B zeigten drei Frühgeborene nach einem abgeschlossenen initialen Therapiezyklus einen erneuten Anstieg der Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l. Zehn Frühgeborene der Gruppe B hatten kein Reboundereignis nach initialem, abgeschlossenem Therapiezyklus mittels Glucose-Insulin-Infusion. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Rebound-Häufigkeit nach initialem Therapiezyklus zwischen den Gruppen A und B.

F. Diskussion

Die nonoligurische Hyperkaliämie, ist ein eigenständiges Krankheitsbild des sehr kleinen Frühgeborenen [8, 19, 26]. Typischerweise kommt es innerhalb von 12-48 Stunden post natum zu einem deutlichen Anstieg der Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l [6, 12, 24, 25, 26]. Bei den von uns untersuchten Frühgeborenen wurde innerhalb der ersten 9-39 Stunden nach Geburt die Erst-Diagnose einer Hyperkaliämie gestellt. Dies entspricht den Literaturangaben [2, 12, 15, 17, 24, 25, 26].

Eine renale Ursache der nonoligurischen Hyperkaliämie wurde in vielen Studien widerlegt. Die Erkrankung trägt daher den Namen nonoligurische Hyperkaliämie. Auch die von uns untersuchten Frühgeborenen mit Hyperkaliämie hatten bei Diagnose vor Therapie eine altersentsprechende Diurese. Die Frühgeborenen der Gruppe A hatten eine mittlere Diurese von $2,6 \pm 1$ (1-3,5) ml/kg x h. Die der Gruppe B eine mittlere Diurese von $2,9 \pm 1$ (1,5-5,7) ml/kg x h. Eine Oligurie lag nicht vor. Dies entspricht den Literaturangaben [4, 24, 27].

Eine intravenöse Therapie mit Glucose-Insulin-Infusion ist das zur Zeit gültige Therapieregime zur effizienten Senkung der Serum-[K⁺] bei der nonoligurischen Hyperkaliämie der Frühgeborenen [10, 17, 19, 20]. Eines der Hauptprobleme der Therapie ist die geringe Glucosetoleranz der Frühgeborenen und die daraus resultierenden Hyperglykämien während Glucose-Insulin-Infusion sowie die Hypoglykämien nach Therapieende [7, 16, 17]. In vielen Studien variierte die zugeführte Dosis der Glucose-Insulin-Infusion, die benötigt wurde, um die Serum-[K⁺] auf den jeweils definierten Normwert zurückzuführen [7, 8, 17, 25]. Lui et al. untersuchten die

nonoligurische Hyperkaliämie in den ersten 48 Lebensstunden an einem Kollektiv von 99 Frühgeborenen (24-26 Woche, <1000 g Geburtsgewicht). In dieser Studie wurden 12 Frühgeborene mit Hyperkaliämie mittels Glucose-Insulin-Infusion behandelt. Lui et al. erzielten mit einer Glucose-Insulin-Dosis von 0,6g/kg x h und einer mittleren Insulin-Dosis von 0,2IE/kg x h bei den meisten der einbezogenen Frühgeborenen normoglykämische Werte. In unserer Vergleichsstudie mittels retrospektiver Datenanalyse wurden in Anlehnung an die Studie von Lui et al. zwei Therapieregime des Vorgehens bei Hyperkaliämie verglichen.

Das Therapieregime der Gruppe A sah die folgende Dosis zur Behandlung einer Hyperkaliämie vor: (0,2) bis 0,4 g Glucose/kg + 0,1 IE Altinsulin/kg über 15-30 Minuten intravenös. In Gruppe A wurde die Glucose-Insulin-Therapie abrupt beendet, sobald die Serum-[K⁺] <7 mmol/l lag. Die Kontrollen der Serum-[K⁺] während und nach einem durchgeführten Therapiezyklus waren nicht zeitlich festgelegt.

Das modifizierte Therapieregime der Gruppe B sah das Ausschleichen der Glucose-Insulin Infusion als einen zusätzlichen Bestandteil der Therapie vor. Daraus ergaben sich verlängerte Therapiezeiten mit der folgenden Dosis: 0,5 g Glucose/kg x h + 0,2 IE Altinsulin/kg x h. Die Kontrollen der Blutglucose-Konzentration und der Serum-[K⁺] wurden für den Zeitpunkt 45 Minuten nach Therapiebeginn festgelegt.

I. Vergleichbarkeit der Ausgangsparameter vor Therapiebeginn

Verglichen wurden die folgenden Parameter vor Therapiebeginn: Patientencharakteristika (Geschlecht, Geburtsgewicht, Apgar-Werte nach fünf und zehn Minuten, Nabelarterien-pH-Wert) Serum-[K⁺], basale Flüssigkeitszufuhr, Diurese, basale Glucosezufuhr. Diese Ausgangsparameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf, daher war eine Vergleichbarkeit der Therapieregime der Gruppen A und B gegeben. Allerdings war die mittlere Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn bei den Frühgeborenen der Gruppe B höher als bei den Frühgeborenen der Gruppe A ($p < 0,05$).

Der Zeitpunkt der ersten postnatalen Serum-[K⁺] Kontrolle lag bei den Frühgeborenen der Gruppe A im Mittel bei 15 ± 10 (1-26) Stunden. Bei den Frühgeborenen der Gruppe B wurde im Mittel bei 12 ± 3 (4-18) Stunden nach Geburt die erste Kontrolle der Serum-[K⁺] vorgenommen.

Der Zeitpunkt der Erst-Diagnose einer nonoligurischen Hyperkaliämie wurde in Gruppe A im Mittel nach 21 (10-34) Stunden gestellt. In Gruppe B lag der Zeitpunkt der Erst-Diagnosestellung im Mittel bei 16 (9-39) Stunden. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die früher gestellte Diagnose einer nonoligurischen Hyperkaliämie der Gruppe B ($p < 0,05$). Bei den Frühgeborenen der Gruppe B verging tendentiell etwas weniger Zeit ($4,8 \pm 3$ Stunden) zwischen der Diagnose einer Hyperkaliämie bis zum Therapiebeginn als in Gruppe A ($6,9 \pm 8$ Stunden). Dieses Ergebnis könnte durch intensivierete Unterweisung des medizinischen Personals zum Vorgehen bei Hyperkaliämie und der damit verbundenen genaueren Einhaltung der Serum-[K⁺] Kontrollen resultieren. Insgesamt wies die zeitliche Umsetzung in beiden Therapiegruppen unnötige Zeitverzögerungen auf.

II. Umsetzung der Therapieregime

In unserer retrospektiven Analyse wurden die Mengen der zusätzlichen Glucosezufuhr der beiden Therapieregime Gruppe A und B bei Therapiebeginn in Bezug zur Glucose-Homöostase betrachtet. Für die Frühgeborenen der Gruppe A war eine Dosis von: (0,2-) 0,4 g Glucose/kg + 0,1 IE Altinsulin/kg über 15-30 Minuten intravenös vorgegeben (d.h. je nach Infusionsgeschwindigkeit entsprechend 0,4-1,6 Glucose/kg x h + 0,2-0,4 IE Altinsulin/kg x h). Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten mit dem initialen Therapiezyklus $0,52 \pm 0,5$ (0,1-2) IE Insulin/kg x h. Die Vorgaben bezüglich der Insulin-Dosis, wurden bis auf einen Fall, in dem eine zu hohe Insulin-Dosis verabreicht worden war, für das Therapieregime der Gruppe A gut eingehalten. Für die Frühgeborenen der Gruppe B war eine Dosis von 0,5 g Glucose/kg x h + 0,2 IE Altinsulin/kg x h vorgegeben. In Gruppe B lag der Mittelwert für den initialen Therapiezyklus bei $0,2 \pm 0,01$ (0,17-0,2) IE Insulin/kg x h. Die Vorgaben der Insulin-Dosis wurde für das Therapieregime der Gruppe B eingehalten.

In Gruppe A lag der Mittelwert der zusätzlichen Glucosezufuhr bei initialem Therapiezyklus bei 22 mg/kg x min, wobei ein maximaler Wert von 85,9 mg/kg x min einmalig gemessen wurde. Damit erhielten die Frühgeborenen der Gruppe A 22 ± 22 (4,1-85,9) mehr Glucose als die Frühgeborenen der Gruppe B $8 \pm 2,2$ (0,9-9,3) ($p < 0,001$). Bei einer Neuberechnung des Mittelwertes der zusätzlichen Glucosezufuhr durch Glucose-Insulin-Infusion, ohne diesen stark abweichenden Maximalwert (85,8 mg/kg x min) würde sich für Gruppe A ein Mittelwert von 15,6

mg/kg x min ergeben, dieser Wert wäre immer noch statistisch signifikant ($p < 0,01$) höher, als der in Gruppe B. Insgesamt wurden die Dosisvorgaben für die Gruppen A und B eingehalten.

III. Nebenwirkungen der Therapieregime

In Gruppe A lagen die Blutglucose-Konzentrationen während der initialen Therapie in einem Bereich von 50 bis 276 mg/dl. Während der Glucose-Insulin-Therapie traten bei acht überwachten Frühgeborenen fünf hyperglykämische Blutglucose-Konzentrationen auf. Allerdings wurden die Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nicht zu standardisierten Zeitpunkten durchgeführt.

In Gruppe B lag die Blutglucose-Konzentration während initialer Therapie mit Glucose-Insulin-Infusion in einem Bereich von 107 bis 207 mg/dl. Während der Therapie fielen bei zehn überwachten Frühgeborenen neun Blutglucose-Konzentrationen im hyperglykämischen Bereich auf. Für die Abnahmezeiten der Kontrollen der Blutglucose-Konzentration zeigten sich deutliche Schwachpunkte in der Umsetzung der Therapieregime der Gruppe B. Obwohl in Gruppe B Kontrollen der Blutglucose-Konzentration für 45 Minuten nach Therapiebeginn festgelegt waren, wurden diese nicht eingehalten. Unter Vorbehalt der nicht standardisierten Abnahmezeitpunkte waren die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentrationen unter der Therapie bei den Frühgeborenen der Gruppe A und B nicht statistisch signifikant verschieden.

Nach Therapieende wurden in Gruppe A bei allen Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration durchgeführt. In Gruppe A waren keine Zeitpunkte der Kontrolle der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende festgelegt. Daraus ergaben sich Kontrollzeiträume von einer bis viereinhalb Stunden nach Therapieende. In Bezug auf die durchgeführte Therapie sind die nach drei bzw. viereinhalb Stunden gemessenen Blutglucose-Konzentrationen jedoch nicht mehr aussagekräftig.

In der Gruppe B war eine Kontrolle der Blutglucose-Konzentration für 45 Minuten nach Therapiebeginn festgelegt. Bei zwei Frühgeborenen wurde direkt nach dem Therapieende ein Kontrollwert der Blutglucose-Konzentration erhoben. Bei fünf Frühgeborenen wurden diese Kontrollen nach einer Stunde, bei zwei weiteren nach zwei Stunden und bei vier Frühgeborenen nach drei, vier und sechs Stunden nach Therapieende durchgeführt. Von den

insgesamt 13 erhobenen Kontrollwerten (13 Frühgeborene) lagen vier Blutglucose-Konzentrationen im hyperglykämischen Bereich, und zwei im hypoglykämischen sowie sieben im normoglykämischen Bereich. Die Hypothese, dass durch ein Ausschleichen der Glucose-Insulin-Infusion eine Rebound-Hypoglykämie verhindert werden kann, konnte durch die retrospektiv erhobenen Daten nicht belegt werden. Eine prospektive Studie könnte diesen Sachverhalt gegebenenfalls klären.

Fazit: Die Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach dem Ende der Therapie wurden in der Gruppe A, aufgrund fehlender Anordnung, und in Gruppe B bei bestehender festgelegter Anordnung (45 Minuten nach Therapiebeginn) nicht zu einem festgelegten Zeitpunkt durchgeführt. Diese Abweichungen der Kontrollzeiten für die Blutglucose-Konzentration kann die Frage, ob Therapie B seltener zu Störungen der Glucose-Homöostase führte anhand der uns zur Verfügung stehenden Daten nicht beantwortet werden. Eine prospektive Studie mit randomisierten Patientenkollektiven sowie standardisierten Kontrollzeitpunkten würde vermutlich eindeutigere Ergebnisse und Aussagen zu diesem Sachverhalt liefern.

Die Frühgeborenen der Gruppen A erhielten im Mittel (73 ± 15 ml/kg x d) die Frühgeborenen der Gruppe B (74 ± 14 ml/kg x d), d.h. gleiche Mengen der basalen Flüssigkeitszufuhr ab Therapiebeginn. Die Gesamtflüssigkeit ergab sich aus der basalen Flüssigkeitszufuhr 12 Stunden ab Therapiebeginn sowie der zusätzlichen Flüssigkeitszufuhr, die durch die Glucose-Insulin-Therapie bei Diagnosestellung einer nonoligurischen Hyperkaliämie zugeführt wurde. Die Frühgeborenen der Gruppe A erhielten im Mittel 279 ± 101 ml/kg x d und damit signifikant mehr Flüssigkeit als die Frühgeborenen der Gruppe B mit 163 ± 38 ml/kg x d ($p < 0,01$).

In der Gruppe A lag der Mittelwert der Diurese vor Therapiebeginn bei $2,6 \pm 1$ (1-3,5) ml/kg/min, der Mittelwert ab Therapiebeginn bei $5,2 \pm 1,5$ (2,9-8,3) ml/kg/min. In der Gruppe B lag der Mittelwert der Diurese vor Therapiebeginn bei $2,9 \pm 1$ (1,5-5,7) ml/kg/min, der Mittelwert ab Therapiebeginn bei $4,6 \pm 1,9$ (1,5-8,3) ml/kg/min.

Obwohl in Gruppe A sowohl die Flüssigkeitszufuhr als auch die zusätzliche Glucosezufuhr der Frühgeborenen ab Therapiebeginn deutlicher höher war, ($p < 0,01$) ergaben sich ähnliche Diureseraten für Gruppe A $5,2 \pm 1,5$ ml/kg/h und Gruppe B $4,6 \pm 1,9$ ml/kg/h. Dieses Ergebnis der Gruppe B könnte beispielsweise in Folge kurzer hochprozentiger Glucosegaben und einer daraus resultierenden osmotischen Diurese erklärt werden. Diese Hypothese könnte aus den erhobenen

Daten nur als logischer Rückschluss angenommen werden. Diese Hypothese kann durch die erhobenen Daten nicht verifiziert werden und müsste dazu in einer prospektiven Studie anhand der Harnglucoseausscheidung geprüft werden.

IV. Effektivität der Therapieregime

Bei den Frühgeborenen der Gruppe A dauerte es im Mittel $2,8 \pm 3,7$ (0,3-11) Stunden, bei den Frühgeborenen der Gruppe B $1,5 \pm 1,3$ (0,3-4,3) Stunden bis die Serum-[K⁺], erstmalig <7 mmol/l gesenkt war. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B ($p > 0,05$).

Bei den Frühgeborenen der Gruppe B verging im Vergleich zu denen der Gruppe A tendenziell weniger Zeit bis zur dauerhaften Senkung der Serum-[K⁺], <7 mmol/l, (Gruppe A $8,3 \pm 10$ (0,3-26) Stunden, Gruppe B $4,4 \pm 5$ (0,3-14,8) Stunden ($p > 0,05$). Obwohl weniger zusätzliche Glucose mit dem veränderten Therapieregime der Gruppe B zugeführt wurde, war der Therapieerfolg zumindest genauso effektiv wie das Therapieregime der Gruppe A.

Beim Vergleich der Effektivität der Therapieregime der Gruppen A und B, wiesen in der Gruppe A vier von insgesamt 11 Frühgeborenen und in der Gruppe B drei von insgesamt 13 Frühgeborenen Reboundereignisse der Serum-[K⁺] >7 mmol/l nach initialem Therapiezyklus auf. Das heisst, es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B beim Vergleich der Häufigkeiten für Reboundereignisse nach initialem Therapiezyklus.

G. Schlussfolgerung:

Das Therapieregime der Gruppe B führte hinsichtlich der Senkung der Serum-[K⁺], zumindest zu gleichwertigen Ergebnissen, mit deutlich reduzierter zusätzlich zugeführter Glucosemenge während der initialen Therapie. Die Glucose-Homöostase weist sowohl im Therapieregime der Gruppe A als auch im Therapieregime Gruppe B Störungen auf. Ein positiver Einfluss auf die Glucose-Homöostase lässt sich nicht anhand der Datenanalyse nicht ausreichend klären.

H. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Die nonoligurische Hyperkaliämie ist eine typische Erkrankung sehr unreifer Frühgeborener, die sich in den ersten 72 Lebensstunden manifestieren kann. Ursächlich ist vermutlich ein Kalium-Shift von intra- nach extrazellulär, ausgelöst durch die Unreife der membrangebundenen Na^+/K^+ -ATPase. Die Therapie besteht ganz wesentlich aus einer Infusion von Glucose-Insulin, die eine Kalium- und Glucoseaufnahme intrazellulär induziert. Problematisch ist eine durch die Therapie bedingte Störung der Glucose-Homöostase des Frühgeborenen. Wir verglichen retrospektiv zwei Patientenkollektive mit der Benennung Gruppe A und Gruppe B, die zu unterschiedlichen Zeiträumen (Gruppe A von Juni 1991 bis März 1993, Gruppe B von Mai 1996 bis Juni 1998) und mit jeweils unterschiedlichen Therapieregimen behandelt wurden.

In Gruppe A (altes Therapieregime) wurde eine Glucosezufuhr von (0,2-) 0,4 g Glucose/kg und 0,1 IE/kg Altinsulin/kg über 15-30 Minuten intravenös verabreicht (d.h. je Infusionsgeschwindigkeit entsprechend 0,4-1,6g Glucose/kg x h + 0,2-0,4IE Altinsulin/kg x h).

Das modifizierte Therapieregime der Gruppe B sah eine Zufuhr von 0,5 g Glucose/kg pro Stunde + 0,2 IE/kg Altinsulin pro Stunde vor. Eine zusätzliche Änderung im Therapieregime der Gruppe B sah vor, die Glucose-Insulin-Infusion nach erfolgreichem Senken der Serum- $[\text{K}^+]$ <7 mmol/l nicht abrupt zu stoppen, sondern sie schrittweise zu reduzieren bzw. auszuschleichen, um sogenannten Rebound-Hypoglykämien vorzubeugen.

Wir fragten, ob es möglich sei, durch eine Modifizierung des Therapieregimes eine verminderte Störung der Glucose-Homöostase bei ebenso effizienter Senkung der Serum- $[\text{K}^+]$ zu erzielen.

Material und Methodik

Retrospektive Datenanalyse von 28 Frühgeborenen mit Hyperkaliämie, <1500 g Geburtsgewicht, ≤ 29 Schwangerschaftswochen.

Ergebnisse

Die Mittelwerte der Ausgangskonzentrationen der Serum-[K⁺], der basalen Flüssigkeitszufuhr, der Diurese im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn, sowie der basalen Glucosezufuhr vor Therapiebeginn waren zwischen den Gruppen A und B nicht statistisch signifikant verschieden. Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn ergab für Gruppe A mit 81 ± 33 (40-153) mg/dl einen statistisch signifikant geringeren Wert als für Gruppe B mit 106 ± 28 (61-166) mg/dl ($p < 0,05$).

Umsetzung der Therapieregime

Die erste postnatale Serum-[K⁺] Kontrolle wurde in Gruppe A im Mittel nach 15 ± 10 (1-26) Stunden und in Gruppe B nach 12 ± 3 (4-18) Stunden durchgeführt. Die Diagnose einer nonoligurischen Hyperkaliämie konnte in Gruppe A im Mittel nach 21 ± 7 (10-34) Stunden und in Gruppe B bereits nach 16 ± 8 (9-39) gestellt werden ($p < 0,05$). Die Zeit von der Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn, betrug in Gruppe A im Mittel 6,9 ± 8,4 (1-25,6) Stunden und in Gruppe B 4,8 ± 2,6 (1,25-11,5) Stunden. Die Mittelwerte der zusätzlich zugeführten Glucose durch Glucose-Insulin-Infusion ergaben in Gruppe A 22 ± 22 (4,1-85,9) ml/kg x d und in Gruppe B 8 ± 2,2 (0,9-9,3) ml/kg x d. Dieser Unterschied war durch die Therapievorgaben der zusätzlich höher zugeführten Glucosemenge der Gruppe A zu erwarten ($p < 0,01$). Die basale Flüssigkeitszufuhr wurde für einen Zeitraum von 12 Stunden ab Therapiebeginn erhoben. Die Mittelwerte der basalen Flüssigkeitszufuhr lagen in Gruppe A bei 73 ± 15 (51-108) ml/kg x d und in Gruppe B bei 74 ± 14 (60-100) ml/kg x d, ($p > 0,05$). Die Mittelwerte der zusätzlich zugeführten Flüssigkeit ab Therapiebeginn ergaben für Gruppe A 206 ± 101 (58-334) ml/kg x d und für Gruppe B 89 ± 32 (23-137) ml/kg x d. Dieser Unterschied, der ebenfalls durch die Therapievorgaben zu erklären war, war hochsignifikant ($p < 0,01$).

In Gruppe A erfolgten sieben Erst-Kontrollen der Blutglucose-Konzentration innerhalb der ersten Stunde, einmalig wurde diese jeweils innerhalb der zweiten und dritten Stunde nach Therapiebeginn durchgeführt. In Gruppe B wurden bei 11 von 13 Frühgeborenen Erst-Kontrollen der Blutglucose-Konzentration während der Therapie durchgeführt. Drei dieser Erst-Kontrollen der Blutglucose-Konzentration wurden innerhalb der ersten, vier innerhalb der zweiten,

zwei innerhalb der dritten, eine innerhalb der vierten sowie eine weitere Kontrolle innerhalb der fünften (190 mg/dl) Stunde nach Therapiebeginn vorgenommen.

In Gruppe A wurden bei allen Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende durchgeführt. Zwischen dem Therapieende und den Kontrollen der Blutglucose-Konzentration vergingen zwei, drei sowie maximal viereinhalb Stunden. In Gruppe B wurden nach Therapieende bei allen Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration durchgeführt. Die Kontrollen der Blutglucose-Konzentration, wurden in zwei Fällen direkt und in sieben Fällen nach ein bis zwei Stunden nach Therapieende durchgeführt. Bei vier Frühgeborenen fand eine Ausdehnung der Kontrollzeiten der Blutglucose-Konzentration auf drei, vier, sechs und bis auf maximal acht Stunden statt.

Nebenwirkungen der Therapieregime

In Gruppe A (11 Frühgeborene) lagen von insgesamt neun durchgeführten Erst-Kontrollen der Blutglucose-Konzentration, drei im normoglykämischen (50, 73, 125 mg/dl), sowie sechs im hyperglykämischen Bereich (146, 170, 192, 196, 209, 276, mg/dl). Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration während der Therapie lag in Gruppe A bei 160 ± 70 mg/dl. In der Gruppe B (13 Frühgeborene) lagen von insgesamt 11 durchgeführten Erst-Kontrollen der Blutglucose-Konzentration, während der Therapie, eine im normoglykämischen Bereich (107mg/dl) und zehn im hyperglykämischen Bereich. Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration während der Therapie lag in Gruppe B bei 166 ± 33 mg/dl. Die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentrationen der Gruppen A und B waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

In der Gruppe A (11 Frühgeborene) lag die Blutglucose-Konzentration nach Therapieende in sechs Fällen im von uns definierten Normbereich zwischen 45-129 mg/dl (60, 62, 98, 104, 114, 116 mg/dl). Die Ergebnisse nach Therapieende ergaben für Gruppe A drei hypoglykämische (42, 44, 44 mg/dl) und zwei hyperglykämische (192, 304 mg/dl) Blutglucose-Konzentrationen. Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration nach Therapieende ergab für Gruppe A 112 ± 81 (42-304) mg/dl. In Gruppe B (13 Frühgeborene) wurden nach Therapieende bei allen Frühgeborenen Kontrollen der Blutglucose-Konzentration durchgeführt. Die Ergebnisse nach Therapieende ergaben für Gruppe B zwei hypoglykämische (37, 40 mg/dl) und vier hyperglykämische (134,

164, 195, 216 mg/dl) Blutglucose-Konzentrationen. Bei sieben von insgesamt 13 Frühgeborenen lag die Blutglucose-Konzentration im Normbereich (54, 59, 65, 70, 82, 92, 100 mg/dl). Der Mittelwert der Blutglucose-Konzentration lag bei 101 ± 59 (37-216) mg/dl. Die Mittelwerte der Blutglucose-Konzentrationen nach Therapieende der Frühgeborenen der Gruppen A und B waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Die von uns geprüfte Arbeitshypothese, eine Rebound-Hypoglykämie durch den Therapiezusatz des Ausschleichens zu vermindern, konnte durch die verwandten retrospektiv erhobenen Daten nicht eindeutig belegt werden. Eine prospektive Studie könnte diesen Sachverhalt gegebenenfalls klären.

Die Diurese im Zeitraum 12 Stunden ab Therapiebeginn ergab für Gruppe A einen Mittelwert von $5,2 \pm 1,5$ (2,9-8,3) ml/kg x h und für Gruppe B $4,6 \pm 1,9$ (1,5-8,3) ml/kg x h ($p > 0,05$).

Effektivität der Therapieregime

Die vorläufige Senkung der Serum-[K⁺] ≤ 7 mmol/l wurde in der Gruppe A im Mittel nach $2,8 \pm 3,7$ (0,3-11) Stunden und in der Gruppe B nach $1,5 \pm 1,3$ (0,3-4,3) Stunden erreicht ($p > 0,05$). Die dauerhafte Senkung Serum-[K⁺] ≤ 7 mmol/l wurde in Gruppe A im Mittel nach $8,3 \pm 10$ (0,3-26) Stunden, in Gruppe B nach $4,4 \pm 5$ (0,3-14,8) Stunden erreicht ($p > 0,05$). In Gruppe A (11 Frühgeborene) wurde in vier Fällen, in Gruppe B (13 Frühgeborene) in drei Fällen (13 Kontrollen der Serum-[K⁺]) ein erneuter Anstieg der Serum-[K⁺] ≥ 7 mmol/l nach abgeschlossenem initialen Therapiezyklus beobachtet. Die Gruppen A und B waren hinsichtlich der Rebound-Häufigkeit nach initialem Therapiezyklus nicht statistisch signifikant voneinander verschieden ($p = 0,05$).

Ein Frühgeborenes der Gruppe A verstarb im Alter von 39 Lebensstunden an einer nonoligurischen Hyperkaliämie. Diese wurde zwar rechtzeitig diagnostiziert, der initiale Therapiezyklus wurde jedoch verspätet eingeleitet, so dass die Rückführung der Serum-[K⁺] in den Normbereich (≤ 7 mmol/l) bei diesem Frühgeborenen nicht mehr erzielt werden konnte.

Diskussion und Schlussfolgerung:

Von den insgesamt 28 Frühgeborenen unserer Analyse erhielten 24 Frühgeborene eine Therapie durch Glucose-Insulin-Infusion, 23 dieser Kinder überlebten die beobachteten ersten 72 Lebensstunden, eines verstarb im Alter von 39 Lebensstunden infolge einer zu spät begonnenen Hyperkaliämie-Therapie.

Blutglucose

Die vor Beginn des initialen Therapiezyklus erhobene Blutglucose-Konzentration der Gruppe B war statistisch signifikant höher als die der Gruppe A ($p < 0,05$).

Die Daten der Blutglucose-Konzentration während und nach Therapieende waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Daher könnte angenommen werden, dass sich dieser vor Therapiebeginn gemessene höhere Ausgangswert der Blutglucose-Konzentration relativiert.

Obwohl eine Änderung der Glucose-Insulin-Dosis in Anlehnung an die Studie von Lui et al. stattgefunden hatte, traten dennoch Störungen der Blutglucose-Konzentration auf.

Unsere Frage, ob das modifizierte Therapieregime, der Gruppe B zu einer *geringeren* Störung der Glucose-Homöostase führte, kann durch unsere retrospektive Datenanalyse aufgrund der fehlenden standardisierten Bedingungen nicht ausreichend beantwortet werden.

Serum-[K⁺]

Eine Sensibilisierung des medizinischen Personals für die Erkrankung der nonoligurischen Hyperkaliämie des Frühgeborenen (vor Einführung des Therapieregimes Gruppe B), möglicherweise bedingt durch den letalen Ausgang eines Frühgeborenen (Gruppe A), könnte angenommen werden, da die Serum-[K⁺] in Gruppe B enghemmaschiger kontrolliert wurde.

Eine Diagnosestellung der nonoligurischen Hyperkaliämie wurde in Gruppe A im Mittel nach 21 Stunden in Gruppe B nach 16 Stunden gestellt ($p < 0,05$). Die Diagnose konnte somit in der Gruppe B im Mittel fünf Stunden früher gestellt werden (Tabelle III).

Zielsetzung

Dieser Therapievergleich sollte prüfen, ob die Glucose-Homöostase des Frühgeborenen durch die Modifizierung des Therapieregimes (Gruppe B) stetiger aufrechterhalten werden konnte und ob sogenannte Rebound-Hypoglykämien, die durch das Ausschleichen (Gruppe B) der Glucose-Insulin-Infusion verhindert bzw. vermindert werden sollten, tatsächlich weniger häufig auftraten. Das Therapieregime der Gruppe B zeigte eine zumindest genauso effektive Senkung der Serum-[K⁺] wie das Therapieregime der Gruppe A.

Eine Stabilisierung der Glucose-Homöostase des Frühgeborenen sowie der von uns erwartete Rückgang von Hypoglykämien nach Therapieende kann anhand der retrospektiv erhobenen Daten nicht nachgewiesen werden. Es bedarf weiterer prospektiver Studien, um die Therapie der nonoligurischen Hyperkaliämie des unreifen Frühgeborenen zu optimieren, um noch schonendere Therapieverfahren gewährleisten zu können.

Schlüsselwörter:

nonoligurische Hyperkaliämie, sehr unreife Frühgeborene, Insulin-Glucose-Infusion, geringe Glucosetoleranz

I. Tabellen I-VIII

Tabelle I

Therapie der Hyperkaliämie von Frühgeborenen der Neonatologie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin, Berlin

| Therapieregime A (Gültig bis Mai/1996) | Therapieregime B (Gültig ab Mai/1996) |
|---|--|
| <p>A. Kaliumzufuhr unterbrechen auch Bluttransfusionen stoppen</p> <p>B. Calcium-Glukonat (10%) 0,5-1 ml/kg über 2-5 min.</p> <p>C. Natriumbikarbonat (8,4%), 1,5-2 ml/kg 1:1 verdünnt über 10-15 min i. v.</p> <p>D. Glucose-Insulin-Infusion (0,2-) 0,4 g Glucose/kg + 0,1 I E Altinsulin/kg über 15-30 Minuten i. v. (d.h. je nach Infusionsgeschwindigkeit entsprechend 0,4-1,6 g Glucose/kg x h + 0,2-0,4 IE Altinsulin/kg x h)</p> | <p>A. Kaliumzufuhr unterbrechen auch Bluttransfusionen stoppen</p> <p>B. Calcium-Glukonat (10%) 0,5-1 ml/kg über 2-5 min.</p> <p>C. Natriumbikarbonat (8,4%), 1,5-2 ml/kg 1:1 verdünnt über 10-15 min i.v.</p> <p>D. Glucose-Insulin-Infusion 0,5 g Glucose/kg x h + 0,2 I E Altinsulin/kg x h nach 45 min Serum-[K⁺] Kontrolle und Blutglucose-Konzentration</p> <p>a) wenn Kalium normal: Infusion schrittweise reduzieren</p> <p>b) wenn Hyperkaliämie rückläufig und Blutglucose >200 mg/dl: Glucose halbieren</p> <p>c) wenn Kalium unverändert hoch: Insulin und Glucose verdoppeln</p> |

Tabelle II

Charakteristika der Patientengruppen A und B

Angegeben sind Median \pm Standardabweichung (Bereich)

| | Gruppe A | | Gruppe B | | |
|---|----------------|-------------|----------------|-------------|----------|
| Anzahl | n=11 | | n=13 | | <i>p</i> |
| Geschlecht | 5w / 6m | | 6w / 7m | | |
| Geburtsgewicht [g] | 1050 \pm 248 | (650-1490) | 825 \pm 184 | (480-1120) | ns |
| 5-min-Apgar-Wert | 7 \pm 1,5 | (4-10) | 8 \pm 1,2 | (6-10) | ns |
| 10-min-Apgar-Wert | 8 \pm 1 | (7-10) | 9 \pm 0,9 | (7-10) | ns |
| Nabelarterien-pH-Wert | 7,34 \pm 0,1 | (7,18-7,37) | 7,13 \pm 2,2 | (7,12-7,45) | ns |
| Maximale Serum-[K ⁺] [mmol/l]* | 8,3 \pm 1,1 | (7,1-9,9) | 7,8 \pm 0,6 | (7,0-8,8) | ns |

* Mittelwert

ns: $p > 0,05$

Tabelle III Kalium

Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung (Bereich)

| | Gruppe A | | Gruppe B | | <i>p</i> |
|---|---------------|-----------|---------------|-----------|----------------|
| Anzahl | n=11 | | n=13 | | |
| Erste Serum-[K ⁺] Kontrolle nach Geburt | 15 \pm 10 | (1-26) | 12 \pm 3 | (4-18) | ns |
| Zeitpunkt der Erst-Diagnose Hyperkaliämie | 21 \pm 7 | (10-34) | 16 \pm 8 | (9-39) | <i>p</i> <0,05 |
| Maximalwert der Serum-[K ⁺] zur Lebensstunde | 28 \pm 12 | (10-48) | 19 \pm 8 | (11-39) | ns |
| Ausgangswert Serum-[K ⁺] bei Therapiebeginn [mmol/l] | 7,9 \pm 0,9 | (7,1-9,8) | 7,6 \pm 0,6 | (7,0-8,8) | ns |

ns: *p*>0,05

Tabelle IV

Glucosezufuhr und Insulinzufuhr

Angegeben sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung (Bereich)

| | Gruppe A | | Gruppe B | | <i>p</i> |
|--|-----------------|-------------|-----------------|------------|-----------------|
| Anzahl | n=11 | | n=13 | | |
| Basale Glucosezufuhr vor Therapiebeginn [mg/kg x min] | 3,6 \pm 1,4 | (1,7-7,1) | 3,9 \pm 0,9 | (3,1-6,2) | ns |
| Zusätzliche zugeführte Glucose bei initialem Therapiezyklus [mg/kg x min] | 22,0 \pm 22,0 | (4,1-85,89) | 8,0 \pm 2,2 | (0,9-9,3) | <i>p</i> <0,001 |
| Glucosegesamtzufuhr während des Therapiezyklus [mg/kg x min] | 25,0 \pm 22,4 | (3,9-88,0) | 11,6 \pm 2,7 | (4,7-15,5) | <i>p</i> <0,01 |
| Insulinzufuhr bei initialem Therapiezyklus [IE Insulin/kg x h] | 0,52 \pm 0,5 | (0,1-2) | 0,19 \pm 0,01 | (0,17-0,2) | <i>p</i> <0,05 |

ns: *p*>0,05

Tabelle V

Blutglucose-Konzentration vor, während und nach Glucose-Insulin-Infusion,
(jeweils erster gemessener Wert).

| | Gruppe A | | Gruppe B | | <i>p</i> |
|--|----------|----------|----------|-----------|----------------|
| Anzahl | n=11 | | n=13 | | |
| Blutglucose-Konzentration vor Therapiebeginn [mg/dl] | 81 ± 33 | (40-153) | 106 ± 28 | (61-166) | <i>p</i> <0,05 |
| Blutglucose-Konzentration während der initialen Therapie [mg/dl] | 160 ± 70 | (50-276) | 166 ± 33 | (107-207) | ns |
| | n11-2 | | | n13-2 | |
| Blutglucose-Konzentration nach Therapieende [mg/dl] | 112 ± 81 | (42-304) | 101 ± 59 | (37-216) | ns |

ns: *p*>0,05

Tabelle VI

Flüssigkeitszufuhr bei Therapiezyklus I, basale, zusätzliche und Gesamtflüssigkeitszufuhr

Angegeben sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung (Bereich)

| | Gruppe A | | Gruppe B | | <i>p</i> |
|--|---------------|-----------|--------------|----------|----------------|
| Anzahl | n=11 | | n=13 | | |
| Basale Flüssigkeits- zufuhr im Zeitraum 12 Stunden vor Therapie- beginn [ml/kg x d] | 64 \pm 8 | (45-75) | 70 \pm 11 | (60-100) | ns |
| Basale Flüssigkeits- zufuhr im Zeitraum 12 Stunden ab Therapie- beginn [ml/kg x d] | 73 \pm 15 | (51-108) | 74 \pm 14 | (60-100) | ns |
| Zusätzliche Flüssigkeits- zufuhr bei initialer Therapie [ml/kg x d] | 206 \pm 101 | (58-384) | 89 \pm 32 | (23-137) | <i>p</i> <0,01 |
| Gesamtflüssigkeits- zufuhr bei initialer Therapie [ml/kg x d] | 279 \pm 101 | (140-435) | 163 \pm 38 | (96-237) | <i>p</i> <0,01 |

ns: *p*>0,05

Tabelle VII

Diurese im Zeitraum 12 Stunden vor Beginn der Glucose-Insulin-Infusion sowie im Zeitraum 12 Stunden ab Beginn der Glucose-Insulin-Infusion
 Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung (Bereich)

| | Gruppe A | | Gruppe B | | <i>p</i> |
|--|---------------|-----------|---------------|-----------|----------|
| | n=11 | | n=13 | | |
| Diurese im Zeitraum 12 Stunden vor Therapiebeginn [ml/kg x h] | 2,6 \pm 1 | (1-3,5) | 2,9 \pm 1 | (1,5-5,7) | ns |
| Diurese im Zeitraum 12 Stunden ab Therapiebeginn [ml/kg x h] | 5,2 \pm 1,5 | (2,9-8,3) | 4,6 \pm 1,9 | (1,5-8,3) | ns |

ns: $p > 0,05$

Tabelle VIII

Verlauf der Serum- [K⁺]

Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung (Bereich)

| | Gruppe A | | Gruppe B | | <i>p</i> |
|--|-----------|----------|-----------|-------------|----------|
| | n=11 | | n=13 | | |
| Zeitintervall Diagnose bis Therapiebeginn [h] | 6,9 ± 8,4 | (1-25,6) | 4,8 ± 2,6 | (1,25-11,5) | ns |
| Vorläufige Senkung der Serum- [K ⁺] <7 mmol/l [Therapiedauer in h] | 2,8 ± 3,7 | (0,3-11) | 1,5 ± 1,3 | (0,3-4,3) | ns |
| Dauerhafte Senkung der Serum- [K ⁺] <7 mmol/l [Therapiedauer in h] | 8,3 ± 10 | (0,3-26) | 4,4 ± 5 | (0,3-14,8) | ns |

ns: $p > 0,05$

J. Literatur

1. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, Stimmler L (1983) Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I Renal aspects. *Arch Dis Child* 58: 335-342
2. Allon M, Shanklin N (1996) Effect of bicarbonate administration on plasma potassium in dialysis patients: interactions with insulin and albuterol. *Am J Kidney Dis* 28: 508-514
3. Aperia A, Broberger O, Herin P, Zetterström R (1979) Sodium excretion in relation to sodium intake and aldosterone excretion in newborn pre-term and full-term Infants. *Acta Paediatr Scand Suppl* 305: 61-65
4. Brion LP, Schwartz GJ, Campbell D, Fleischman AR (1989) Early hyperkalaemia in very low birthweight infants in absence of oliguria. *Arch Dis Child* 64: 270-282
5. Franz T, Gross P (1999) Neue Aspekte der Hyperkaliämie. *Intensivmed* 36: 361-366
6. Fukuda Y, Kojima T, Ono A, Matsuzaki S, Iwase S, Kobayashi Y (1989) Factors causing Hyperkalemia in premature infants. *Am J Perinatol* 6: 76-79
7. Goldman SL, Hirata T (1980) Attenuated response to insulin in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 14:50-3
8. Gruskay J, Costarino AT, Polin RA, Baumgart S (1988) Nonoliguric hyperkalemia in the premature infant. *Am J Perinatol* 6: 76-79
9. Herscher ES, Berman W, Friedman Z, Whitman V (1979) Left bundle branch block due to hyperkalemia in premature infants. *J Pediatr*; 94: 654-656
10. Hu PS, Su BH, Peng CT, Tsai CH (1999) Glucose and insulin infusion versus kayexalate for the early treatment of non oliguric hyperkalemia very low birth weight infant. *Acta Paediatr Taiwan* 40: 314-318

11. Kattner E, Metze B, Keen DV, Pearse RG, Dudenhausen JW (1992) Perzentilenkurven für Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang unter besonderer Berücksichtigung sehr unreifer Frühgeborener. *PerinatalMedizin* 4:118-121
12. Kilbride HW, Cater G, Warady BA (1988) Early onset hyperkalemia in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 8: 211-214
13. Kim HJ, (1997) Acute therapy for hyperkalemia with the combined regimen of bicarbonate and beta (2)-adrenergic agonist (salbutamol) in chronic renal failure patients. *J Korean Med Sci* 12: 111-116
14. Kunis CL, Lowenstein J (1981) The emergency treatment of hyperkalemia. *Med Clin North Am* 65: 165-176
15. Leslie GI, Carman G, Arnold JD (1990) Early neonatal hyperkalaemia in the extremely premature newborn infant. *J Paediatr Child Health* 26: 58-61
16. Lorenz JM, Kleinman LI, Marikarian K (1997) Potassium metabolism in extremely low weight infants in the first week of life. *J Pediatr* 131: 81-86
17. Lui K, Thungappa U, Nair A, John E (1992) Treatment with hypertonic dextrose and insulin in severe hyperkalaemia of immature infants. *Acta Paediatr* 81: 213-216
18. Malone TA (1991) Glucose and insulin versus cation-exchange resin for the treatment of hyperkalemia in very low birth infants. *J Pediatr* 118: 121-123
19. Mildenberger E, Mansmann U, Versmold H (1996) Postnatale Hyperkaliämie sehr kleiner Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 144: 267-270
20. Mildenberger E, Versmold H (2002) Nichtoligurische Hyperkaliämie Frühgeborener Ergebnisse einer nationalen Umfrage zur Inzidenz und zur Therapie mit Salbutamol *Z Geburtsh Neonatol* 206: 9-14

21. Ogata ES (1986) Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatr Clin North Am* 33: 25-45
22. Omar SA, DeCristofaro JD, Bajrang I, Agarwal; and Edmund F. LaGamma (2000) Effect of Prenatal Steroids on Potassium Balance in Extremely Low Birth Weight Neonates. *Paediatrics* 106: 561-567
23. Sato K, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K (1991) Sodium and potassium in red blood cells of premature infants during the first few days: risk of hyperkalemia. *Acta Paediatr Scand* 80: 899-904
24. Sato K, Kondo T, Iwao H, Honda S, Ueda K (1995) Internal potassium shift in premature infants. Cause of nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 126: 109-113
25. Shaffer SG, Kilbride HW, Hayen LK, Meade VM, Warady BA (1992) Hyperkalemia in very low birth weight infants. *J Pediatr* 121: 275-279
26. Shortland D, Trounce JQ, Levene MI (1987) Hyperkalaemia cardiac arrhythmias, and cerebral lesions in high risk neonates. *Arch Dis Child* 62: 1139-1143
27. Stefano JL, Norman ME, Morales MC, Goplerud JM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M (1993) Decreased erythrocyte Na⁺, K⁺-ATPase activity associated with cellular potassium loss in extremely low birth weight infants with nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 122: 276-284
28. Sychlowy A, van der Gaag H, Hannen-Hofheinz I (1990) Hyperkaliämie- lebensbedrohliche Frühkomplikation asphyktischer Frühgeborener. *Monatsschr Kinderheilkd* 138: 62-65
29. Versmold H (1991) *Richtlinien Neonatologie*. 6. Auflage, Freie Universität, Klinikum Steglitz, Berlin
30. Versmold H (1998) *Richtlinien Neonatologie*. Klinikum Benjamin Franklin, 8. Auflage, Freie Universität Berlin

31. Vaucher YE, Walson PD, Morrow G III (1982) Continuous Insulin Infusion in Hyperglycemic, Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 1: 211-217

32. Williams AF (1997) Hypoglycaemia of the newborn: a review. *Bull world health organ* 75: 261-90

33. Yu VYH, MacMahon RA (1992) *Intravenous feeding of the neonate*. Arnold, London, pp 243-244

K. Danksagung

Mein Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Mildenberger, die mir ermöglicht hat diese Arbeit zu schreiben und mich während dieser Zeit stets begleitet und beraten hat. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. H. Versmold für die großzügige Überlassung der Patientendaten des Archivs der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin.

Erklärung

„Ich, Andrea Weiß, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Vergleich zweier Therapieregime bei nonoligurischer Hyperkaliämie sehr kleiner Frühgeborener <1500 Gramm Geburtsgewicht, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 26.08.07