

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

DISSERTATION

Verlauf des Standard-Base-Excess während zweier
Infusionsregimes unter Einsatz einer zielgerichteten
hämodynamischen Therapie mittels Ösophagusdoppler

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Olga Müller

aus Krasnojarsk, Russland

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	7
1.1 Physiologie des Elektrolyt – und Flüssigkeitshaushalts des Menschen	7
1.2 Moderne Infusionstherapie	8
1.2.1 Kristalloide und kolloidale Infusionslösungen	8
1.2.2 Unbalancierte und balancierte Infusionslösungen	9
1.2.3 Derzeitige Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeits- und Volumenstatus	10
1.2.4 Zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie – goal-directed-therapy (GDT) 11	
1.3 Standard-Base-Excess: Definition/ Bedeutung/ Bestimmungsmethode	11
1.4 Zielsetzung	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	13
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	13
2.3 Studiengruppen/ Randomisierung/ Verblindung	15
2.4 Studiendurchführung	19
2.4.1 Präoperativer Ablauf der Studie	19
2.4.2 Intraoperativer Studienablauf	20
2.4.2 Postoperativer Studienablauf	23
2.5 Datenerhebung / statistische Auswertungen	24
3. Ergebnisse	26
3.1 Allgemeine Charakteristika der Patientengruppen	26
3.2 Dauer der Operation und Menge der Studienmedikation	29
3.3 Vergleich des intraoperativen Verlaufs der Parameter des Säure-Base-Haushaltes	29
3.3.1 Perioperativer Verlauf des Standard-Base-Excess	30
3.3.2 Perioperativer Verlauf des pH-Wertes	32
3.3.3 Perioperativer Verlauf des Plasmachlorids	34
3.3.4 Perioperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO ₂) im Blut	36
3.3.5 Perioperativer Verlauf des Plasmalaktats	38
3.4 Der Vergleich der intraoperativen Verläufe der hämodynamischen Parameter	40
3.4.1 Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens	40
3.4.2 Intraoperativer Verlauf des Herzzeitvolumens	41
3.4.3 Intraoperativer Verlauf der korrigierten Flusszeit- Flow Time corrected (FTc) ..	42
3.4.4 Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks	43

3.5	Der Vergleich des Schmerzniveaus und der Inzidenz von PONV, Delir und POCD	45
3.6	Perioperative schwerwiegende Ereignisse	47
4.	Diskussion	48
4.1	Veränderungen von Parametern des Säure-Base-Haushaltes.....	48
4.2	Intraoperative Verläufe der Hämodynamikparameter.....	49
4.3	Analysen des Schmerzniveaus und der Inzidenz von PONV, Delir und POCD.....	51
4.4	Überlegungen zur Zukunft intraoperativer Flüssigkeits- und Volumentherapie	51
5.	Zusammenfassung.....	52
6.	Literatur	54
7.	Danksagung.....	58
8.	Eidesstattliche Versicherung.....	59
9.	Lebenslauf.....	60

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konversions-Enzym
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMG	Arzneimittelgesetz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASA	American Society of Anesthesiology
AT1	Angiotensin- II-Typ-1-Rezeptor
AWR	Aufwachraum
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispektraler Index
β -HCG	β -humane Choriongonadotropin
BMI	Body-mass-index
BP	Blutdruck
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CCM	Charité - Campus Mitte
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlendioxid
CVK	Charité - Campus Virchow-Klinikum
CRF	Case Report Form
d	Tag
etCO ₂	Endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck
EZR	Extrazelluläre Raum
ECF	Extrazellulärflüssigkeit
FiO ₂	Inhalierte Sauerstofffraktion
FTc	Korrigierte Flusszeit
GDT	Goal-Directed-Therapy
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
HAES	Hydroxy-Aethyl-Stärke
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat-Ion
HF	Herzfrequenz

HIV	Humanes Immunsuffizienz-Virus
HZV	Herzminutenvolumen
Hüft-TEP	Hüft- Total- EndoProthese
IATL	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
IZR	Intrazelluläre Raum
kD	KiloDalton
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KI	Kontraindikation
KOD	Kolloid-osmotischer Druck
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
MELD	Model of End Stage Liver Disease-Score
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mmol	Millimol
MMSE	Mini Mental State Examination
µg	Mikrogramm
ms	Millisekunden
NRS	Numeric Rating Scala
Nu-DESC	Nursing Delirium Detection Score
NW	Nebenwirkung
NYHA	New York Heart Association
ÖD	Ösophagus-Doppler
OP	Operation
P	Warscheinlichkeit des Fehlers
paCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PCA	Patient Controlled Analgesia
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PiCCO	Pulse Contour Continous Cardiac Output
POCD	Postoperative cognitive Dysfunktion
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting

PPV	Pulse Pressure Variation
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAE	Severe Adverse Event
SD	Stroke Distance
SID	Stewart's Strong Ion Difference
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
TEP	Totale Endoprothese
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VAS	Visuelle Analog-Skala
VWD	Volumenwirkdauer
z.B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Physiologie des Elektrolyt – und Flüssigkeitshaushalts des Menschen

Die intravenöse Flüssigkeits- und Volumentherapie ist eine der anspruchsvollsten Aufgaben des Anästhesisten und Intensivmediziners. Sie hat die Aufrechterhaltung des inneren Milieus in Bezug auf den Flüssigkeitshaushalts des Patienten zum Ziel. Dies wird grundsätzlich durch den intravasale Volumenersatz und die extrazelluläre Flüssigkeitszufuhr erreicht. [1,2]

Das gesamte Körperwasser des menschlichen Körpers beträgt 60 % des Körpergewichts und verteilt sich auf den *intrazellulären* (40%) (IZR) und *extrazellulären* (20%) (EZR) Flüssigkeitsraum. Der Extrazellulärraum besteht wiederum aus dem intravasalen (5%) und interstitiellen (15%) Kompartiment.

Im EZR ist die Kapillarmembran die Barriere zwischen dem intravasalen und interstitiellen Raum. Die Kapillarmembran ist hochpermeabel für Wasser und alle Elektrolyten, aber nicht für Proteine im gesunden Zustand. Das ist eine Funktion des „endothelial surface layers“ und der Glykokalix. Der Gradient, der Flüssigkeit in den Gefäßen zurückhält, bildet sich offensichtlich zwischen der mit Protein beladenen Glykokalix und dem schmalen, noch intravasal gelegenen Spalt direkt unterhalb der Glykokalix aus.[3,4] Der kolloidosmotische Druck des Interstitiums ist also entgegen der gängigen Ansicht nebensächlich und scheint sich nach experimentellen Befunden auch tatsächlich nicht nennenswert von dem des Plasmas zu unterscheiden. Aus diesem Grund wird durch die Protein-Konzentration an der Kapillarmembran der *kolloid-osmotische Druck* (KOD) erzeugt. Die Albumin-Moleküle mit einem Molekulargewicht von 66 kDa, die für ca. 80% des kolloid-osmotischen Drucks verantwortlich sind, können den intravasalen Raum bei intakter Kapillarmembran nicht verlassen und binden dort Wasser.[3,4] Unter pathologischen Bedingungen wird die Kapillarmembran auch für Proteine durchlässig. Mit dem Proteinverlust in den interstitiellen Raum und die damit verbundene Wasserverschiebung entsteht ein interstitielles Ödem. Eine relative intravasale Hypoproteinämie, die durch übermäßige Infusion kristalloider Lösungen verursacht werden kann, kann eine Ursache für die Bildung des interstitiellen Ödems sein.[5]

1.2 Moderne Infusionstherapie

1.2.1 Kristalloide und kolloidale Infusionslösungen

Momentan werden kristalloide und kolloidale Lösungen zur perioperativen Flüssigkeits- und Volumensubstitution verwendet. Dabei besteht die Indikation für kristalloider Lösungen im Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten über die Nieren, von Verdunstung über die Haut und die Lungen sowie über Wundflächen. Allerdings werden ca. 80 % der infundierten Menge einer isotonen Kristalloidlösung innerhalb von etwa 30 Minuten vom Intravasalraum ins Interstitium verschoben. Ihr intravasaler Volumeneffekt ist damit gering. Bei großen Volumenverlusten während einer Operation kann es daher zur Ausbildung von zum Teil erheblichen interstitiellen Ödemen kommen, wenn die Volumenverluste ausschließlich oder überwiegend durch Kristalloide ersetzt werden.[6]

Gerade die Operationen und Interventionen mit hohen Flüssigkeitsumsätzen, insbesondere auch akute Blutung, ließen daher den Einsatz von kolloidalen Lösungen, die im Intravasalraum verbleiben, sinnvoll erscheinen (Gelatinpräparate, Dextrane, *Hydroxyethylstärke* (HAES)). Aufgrund fast 100%igen Verbleibens im Intravasalraum – solange die Barriere-Funktion des Endothelial surface layers noch intakt ist – tragen diese Substanzen bei Hypovolämien zum Erhalt des intravasalen Blutvolumens bei und fördern die Perfusion des peripheren Gewebes.[6]

Nachteilig ist eine hohe Rate von Allergien auf diese Substanzen, die zum einen auf tierischer Basis (Gelatine) oder künstlich (HAES) gewonnen werden. Insbesondere HAES wird intensiv untersucht, weil noch immer die Verweildauer und Ablagerung dieser Substanz in Zellen des menschlichen Körpers zu kontroversen Diskussionen führt. Spaltprodukt sowie vollständige HAES- Moleküle konnten noch Monaten bis Jahre nach der Applikation von HAES in den Zellen der Nierentubuli und des retikuloendothelialen Systems nachgewiesen werden. Kontrovers wird des Weiteren die Wirkung von HAES auf die Nierenfunktion und das Gerinnungssystem des Menschen diskutiert.

1.2.2 Unbalancierte und balancierte Infusionslösungen

Infusionslösungen können aufgrund ihrer Zusammensetzung bezüglich der Elektrolyte und Puffer in balancierte und unbalancierte Lösungen unterteilt werden. Als balancierte Lösung gilt eine Infusionslösung, die in ihrer Zusammensetzung dem Blutplasma des Menschen möglichst ähnlich ist. Da die Bikarbonat-Ionen in Infusionslösungen nicht stabil sind bzw. als CO₂ aus der Plastikbehältnissen entweichen, werden sie in balancierten Lösungen durch zu Bikarbonat metabolisierbare Anionen z.B. Laktat, Acetat oder Malat ersetzt. Die balancierte Infusionslösung enthält ein dem Plasma ähnliches Elektrolitmuster, ist optimalerweise isoton und sollte somit nur eine geringe Auswirkung auf den Stoffwechsel sowie einen sehr geringen Einfluss auf den Säure-Basen-Status des Patienten ausüben.[7]

Eine unbalancierte Infusionslösung kann durch den meist unphysiologisch hohen Chlorid-Ionen-Gehalt eine hyperchlorämische metabolische Azidose hervorrufen.[8-10] Als Ursache kommt nach Stewart eine zum Erhalt der Elektroneutralität erforderliche Verminderung an Anionen, insbesondere Bikarbonat-Anionen in Frage.[11]

Des Weiteren kommt es während einer Infusionstherapie zu einer mehr oder minder ausgeprägten Hypalbuminämie und einer Verdünnung von Bikarbonat- Ionen, letzteres kann als Ursache für das Entstehen einer hyperchlorämischen, metabolischen Azidose unter Verwendung unphysiologischer, chloridreicher Infusionslösungen gelten.[12]

In tierexperimentellen [12-14] sowie klinischen [15] Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die hohe Chlorid-Ionen-Konzentration in unbalancierten Lösungen eine renale Vasokonstriktion mit der Abnahme der glomeruläre Filtrationsrate und des renalen Blutflusses bewirkt. Außerdem wird dadurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gehemmt. Zusätzlich kann es zu einem Abfall des Blutdrucks kommen, weil die Plasma-Renin-Aktivität akut und chronisch abnimmt.[13,16] Bezüglich der balancierten Infusionslösungen konnten nur sehr geringe Abweichungen im Säure-Basen-Status von Patienten festgestellt werden. Daher erzeugen balancierte Lösungen ein höheres Maß an Sicherheit, weil jegliche Azidose und daraus folgende Gerinnungsstörungen verhindert werden (Azidose-bedingte Verminderung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren).[7]

Eine große Rolle für die Entwicklung der Störungen im Säure-Basen-Haushalt scheinen dabei sowohl die Menge der verabreichten Infusionslösung als auch die Geschwindigkeit der Applikation zu spielen.

1.2.3 Derzeitige Parameter zur Beurteilung des Flüssigkeits- und Volumenstatus

Die bisherigen Konzepte zur perioperativen Flüssigkeitstherapie basierten auf Berechnungen zum perioperativen Erhaltungsbedarf, angesichts präoperativer Defizite durch Flüssigkeitsverluste, die sich aus dem Verlust über die Nieren und die insensiblen Verluste (Schwitzen, Atmung) ergeben, intraoperativ gesellen sich noch die Verluste in den sogenannten „dritten Raum“ [17] (bei dem es sich wohl am ehesten um das Interstitium handelt) hinzu. Insgesamt ist der „Dritte Raum“ in der Literatur nur vage definiert und damit schwer fassbar. Offensichtlich verschwindet der Großteil der Flüssigkeit, die perioperativ in den Dritten Raum verloren wird, ganz einfach im Interstitium.[18]

Eine sehr verbreitete Methode für die Berechnung des Flüssigkeitsbasisbedarfs war die „4-2-1“ Formel.[19,20] Nach dieser Formel wird für die ersten 10 kg KG 4ml, für die zweiten 10 kg KG 2 ml und für jedes weitere kg KG 1 ml Infusionsmenge pro Stunde berechnet. Die präoperativen Defizite werden als Erhaltungsbedarf pro Stunde nach der Formel „4-2-1“ und Nahrungskarenz in Stunden ausgerechnet.

Des Weiteren sollen zusätzlich zum Basisbedarf sonstige Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung, Gewebetrauma und Verluste in den „dritten Raum“, sowie Blutverluste ausgeglichen werden. Hierfür sollen je nach Größe der Operation – bei kleineren 6-8, mittlere 8-10, größeren 10-12 ml/kg KG/h an Infusionslösung infundiert werden. Aufgrund dieses Vorgehens erhalten die Patienten große Mengen an kristalloiden Infusionslösungen während der Operation, um die erwartete Flüssigkeitsevaporation bei kleinen, mittleren und großen Eingriffen auszugleichen.

Diese Berechnungen berücksichtigen allesamt nicht den wahren Volumen- und Flüssigkeitsstatus des Patienten.[18]

Um den Flüssigkeitsstatus des Patienten überwachen zu können, stehen im klinischen Alltag nur indirekte Parameter wie die Änderung von Blutdruck- und Herzfrequenz, die Urinproduktion, die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, der Verlauf des zentralvenösen Druckes, der Basenabweichung und des Laktat-Wertes zur Verfügung.[8,21-23] Alle diese Parameter können jedoch nicht sicher eine Hypo- oder Hypervolämie detektieren.[24]

Für lange Zeit wurden zwei perioperative Flüssigkeitsregime kontrovers diskutiert: liberale und restriktive Flüssigkeitszufuhr. In vielen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass sich die perioperative Flüssigkeitsüberladung negativ auf das Outcome des Patienten auswirkt und mit einer erhöhten Rate kardio-pulmonaler Komplikationen, einer Verlängerung des

Krankenhausaufenthaltes und einer erhöhten Mortalität (z.B. höhere Rate von Nahtinsuffizienzen) verbunden ist.[21,25-28]

Auf der anderen Seite zeigen mehrere Arbeiten, dass auch eine perioperative Hypovolämie die perioperative Morbidität und Mortalität steigert.[29-31]

Im Hinblick auf die Tatsache, dass die Hypo- und Hypervolämie negative Konsequenzen bezüglich des Outcomes des Patienten haben, werden daher zunehmend Konzepte einer zielorientierten Flüssigkeits- und Volumentherapie propagiert.

1.2.4 Zielgerichtete Flüssigkeits- und Volumentherapie – goal-directed-therapy (GDT)

Die zielgerichtete Infusionstherapie basiert auf dem Ausgleich des aktuellen individuellen Volumenbedarfs des Patienten. Anhand der dynamischen Schlagvolumenvariation (*stroke volumen variation* (SVV)) und Pulsdruckvariation (*pulse pressure variation* (PPV)) und/oder statischen Vorlastparametern wie *intrathorakales Blutvolumen* (ITBV), *globales enddiastolisches Volumen* (GEDV) und *rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen* (RVEDV), werden die Volumenreagibilität des Herzzeitvolumens und der Vorlast eingeschätzt und die Infusionstherapie gesteuert.[32]

1.3 Standard-Base-Excess: Definition/ Bedeutung/ Bestimmungsmethode

Base-Excess (BE) oder Basenabweichung ist eine Größe, mit deren Hilfe die nicht-respiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes diagnostiziert werden können. Die Basenabweichung gibt die Menge an Säuren oder Basen in mmol/l wieder, die nötig ist, um den pH-Wert des Blutes wieder auf den normalen Wert (pH 7,4) bei einem pCO₂ von 40 mmHg und einer Temperatur von 37°C zu bringen. Die Basenabweichung kann entweder dem Säure-Basen-Nomogramm von Siggaard-Andersen entnommen werden oder vom Blutgasmessgerät berechnet werden. Hierzu sind nötig: der pH-Wert, der pCO₂ (mmHg), die Hämoglobinkonzentration (Hb (g/dl)) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (sO₂(%)).[33]

Plasmabikarbonationenkonzentration - cHCO₃⁻ (mmol/l) = 0,0304 · pCO₂ · 10^(pH- 6,1)

BE oxygeniert (mmol/l) = (1 - 0,0143 · cHb) · ((cHCO₃⁻ - 24) + ((1,63 · cHb + 9,5) · (pH - 7,4)))

BE aktuell (mmol/l) = BE oxygeniert + 0,2 · cHb · (1 - sO₂)

Die aktuelle Basenabweichung spiegelt nur die Verhältnisse in der abgenommenen Blutprobe ohne Berücksichtigung des interstitiellen Raums wider. Um die Pufferkapazität des Hämoglobins für den gesamten extrazelluläre Raum zu berücksichtigen, berechnet man der Standard-Base-Excess bezogen auf einen fiktiven Hb-Wert von 5 g/dl, also auf ein Drittel des normalen Hämoglobinswertes (Hb 15 g/dl).[34]

$$\text{Standard-Base-Excess (SBE)} = 0,9287 \cdot (\text{HCO}_3^- - 24 + (14,83 \cdot (\text{pH} - 7,4)))$$

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderungen des Säure-Base-Haushaltes von zwei Standardinfusionsregimen innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikprotokolls in Bezug auf den intraoperativen und postoperativen Verlauf des Standard-Base-Excess zu vergleichen. Bei den beiden untersuchten Infusionsregimen handelt es sich zum einen um unbalancierte kristalloide Infusionslösungen und zum anderen um balancierte kolloidale und balancierte kristalloide Infusionslösungen bei der intraoperativen Infusionstherapie. Der Standard-Base-Excess stellt eine zentrale Größe in der Beurteilung der metabolischen Säure-Base-Störungen insbesondere im deutschsprachigen Raum dar. Die Anwendung eines Ösophagusdopplers innerhalb unseres Hämodynamikprotokolls ermöglichte es, spezifische Messgrößen (Schlagvolumen des Herzens (SV), Herzindex (HI) und korrigierte Flusszeit (Flow Time corrected (FTc)) intraoperativ und postoperativ innerhalb eines zielgerichteten Algorithmus zu steuern. Sekundäre Ziele waren pH, pCO₂, Standardbikarbonat, Plasma Laktat und Chlorid analysiert werden. Weitere Parameter waren die Inzidenz und den Grad postoperativer Schmerzen, die Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (*postoperative nausea and vomiting* (PONV)) sowie das Vorkommen von Delirien und postoperativen kognitiven Defiziten.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Studie wurde als eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte und monozentrische Untersuchung durchgeführt.

Alle studienspezifischen Maßnahmen erfolgten nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (Version 2008). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum (Antragsnummer Nr. ZS EK 15 100/10), von Herrn Bernd Pilgermann, behördlicher Datenschutzbeauftragter der Charité von 22.01.2010 und von Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4036063) genehmigt. Die Studie wurde international auf clinicalTrials.gov mit einer Kennung (NCT01117519) und EudraCT (2009-016043-19) registriert. Der Einschluss der Patienten in die Studie fand erst nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung durch die/den Patientin/en statt.

Die Studie wurde im Zeitraum von Mai 2010 bis November 2011 am Campus Charité Mitte in Berlin durch die Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin und die Klinik für Orthopädie am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie durchgeführt. An der Untersuchung haben 40 Patienten teilgenommen und die Studienmedikation erhalten.

In dem oben genannten Zeitraum wurden alle Patienten „gescreent“, die zu einer geplanten Implantation einer Totalen Endoprothese des Hüftgelenks (Hüft-TEP) stationär in das Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Klinik für Orthopädie am Campus Charité, Mitte, Berlin aufgenommen wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

152 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Tabelle 1).

Aus allen für die Studie in Frage kommenden Patienten wurden 111 Patienten von der Studienteilnahme aufgrund des Vorhandenseins eines der Ausschlusskriterien (Tabelle 1) ausgeschlossen. Ein weiterer Patient wurde aufgrund einer kurzfristigen Erweiterung der Operation um eine Kniearthroskopie ausgeschlossen.

Tabelle1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien:
• Elektive Implantation einer totalen Endoprothese des Hüftgelenks
• Primäre Coxarthrose als Indikation für die Operation
• Alter des Patienten ≥ 60 Jahre
• Unterschriebene Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterien:
• Der Wunsch des Patienten zur Durchführung der Operation in Spinalanästhesie
• Keine Teilnahme an einer Studie nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) bis 30 Tage vor Beginn und während der vorliegenden Studie
• fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von der pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
• Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (nach AMG §40(1) 4)
• Unklare Anamnese einer Alkohol- oder Drogenerkrankung oder positive Drogen- /Alkohol-anamnese
• 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 Lunge) und Aszites bei Leberzirrhose
• AIDS (nach der CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C)
• Rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF-alpha Therapie und/oder hoch dosierten Kortikoid-Therapie: Prednisolon/d $>7,5$ mg
• Einnahme von Immunsuppressiva / Immunmodulatoren (insbesondere Tacrolimus, Cyclosporin)
• Nachgewiesene Koagulopathien (insbesondere von-Willebrand-Jürgens-Syndrom), Thrombozytopenien
• 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
• Einnahme von Digitalis
• Relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen
• Neurologische / psychiatrische Erkrankung (z.B. Demenz, MMSE ≤ 23) mit Einschränkung der Geschäftsfähigkeit
• Cerebrovaskulärer Insult in Anamnese (TIA, PRIND, Stroke)
• Intrakranielle Blutung oder neurochirurgische Operation innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
• Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka
• Myasthenia gravis
• 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 Anamnese innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
• Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege oder Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten
• 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 Studiengruppen/ Randomisierung/ Verblindung

Nach Einwilligung in die Studienteilnahme wurde jedem Patienten ein Pseudonym in der Form HI(1/2)xxx zugeordnet. Damit wurden alle Fallberichtsbögen- (*Case Report Form* (CRF)) und die Laborproben der Patienten eindeutig gekennzeichnet. Das einmal zugeordnete Pseudonym wurde während der gesamten Studie nicht geändert.

Nach Einschluss in die Studie erfolgte die Randomisierung der Patienten in die Studiengruppen für jedes Stratum entsprechend der ASA-Klassifikation (s.u.). Für jedes Stratum wurde eine Randomisierungsliste vor Beginn der Studie erstellt. Nach dieser Liste wurden alle Patienten in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe umfasste Patienten, die als Studienmedikament 100 % unbalancierte, pufferfreie kristalloide Infusionslösung (Ringer[®] -Lösung, Baxter) erhielten. In der zweiten Gruppe erhielten die Patienten eine Mischung, die zu 50 % aus einer balancierten kristalloiden Infusionslösung (Plasmalyt[®], Baxter) und zu 50 % aus einer balancierten kolloidalen Infusionslösung (Plasma Volume Redibag[®], Baxter) bestand. Die Zusammensetzung der Studienmedikamente ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Die Zusammensetzung der Studienmedikation

	Ringer[®]	Plasmalyt[®]	Plasma Volume Redibag[®]
Elektrolyte und Puffer Ionen			
Natrium (mmol/l)	147	140	130
Kalium (mmol/l)	4,0	5	5,36
Calcium (mmol/l)	2,25	-	0,912
Magnesium (mmol/l)	-	1,5	0,984
Chlorid (mmol/l)	155,5	98	112
Acetat (mmol/l)	-	27	27,2
Glukonat (mmol/l)	-	23	-
Sonstige Bestandteile			
pH	5,0-7,0	7,4(6,5-8,0)	5,0-7,0
Osmolarität (mOsmol/l)	309	295	277
Mittleres Molekulargewicht (kD)	-	-	130

Die Stratifizierung wurde anhand der Einteilung der Patienten nach der *American Society of Anesthesiology* (ASA)-Klassifikation definiert. Die ASA-Klassifikation ist ein verbreitetes Schema für präoperative Risikoeinschätzung bezüglich des Vorhandenseins der systemischen Erkrankungen. Dabei unterscheidet man zwischen den folgenden Stufen:

- ASA I: Normaler, gesunder Patient
- ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
- ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
- ASA IV: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist.
- ASA V: Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
- ASA VI: Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden.

Das Stratum 1 setzte sich aus Patienten mit ASA I und II, das Stratum 2 aus Patienten mit ASA III zusammen. Die Patienten mit ASA > III wurden nicht in der Untersuchung eingeschlossen, da höhere ASA-Stufe als III ein Ausschlusskriterium war (Tabelle 1). Von den 41 Studienpatienten wurden 35 Patienten in Stratum 1 und 6 Patienten in Stratum 2 eingeordnet.

Anhand der Randomisierungsliste wurden zwei Briefe (Umschlag A und Umschlag B) für jeden Patienten von der Apotheke der Charité erstellt. Die Briefe enthielten die Information über das jeweilige Infusionsregime: entweder balancierte oder unbalancierte Gruppe (Abbildung 1).

Umschlag A (Notfallumschlag) wurde verschlossen beim Prüfarzt aufbewahrt. Falls es zu einer schwerwiegenden Nebenwirkung (*severe adverse reaction* (SAR)) oder einem schwerwiegenden Ereignis (*severe adverse event* (SAE)) oder einem sonstigen schwerwiegenden Zwischenfall im Verlaufs der Studie kommen sollte, würde der Prüfarzt Umschlag A öffnen, um zu wissen, zu welcher Gruppe der Patient gehört und um mit dieser Kenntnis eine optimale Behandlung durchführen zu können. Die Entblindung war auch als Abbruch für die Studienteilnahme zu sehen. Bei den 41 Studienpatienten war keine Entblindung notwendig.

Der verschlossene Umschlag B wurde vom Studienarzt einer unabhängigen medizinisch-qualifizierten Person, die zumindest die Qualifikation einer Krankenschwester erfüllte, kurz vor Operationsbeginn zur Vorbereitung des Prüfpräparates übergeben. Die unabhängige

Person war weder an der statistischen Auswertung noch anderweitig an der Studie beteiligt. Nach Vorbereitung des Prüfpräparates (s. u.) wurde der durch die unabhängige Person unterzeichnete Umschlag B wieder in geschlossener und versiegelter Form an den Prüfarzt zurückgegeben und im Prüfzentrum bis zur Ende der Studie aufbewahrt.

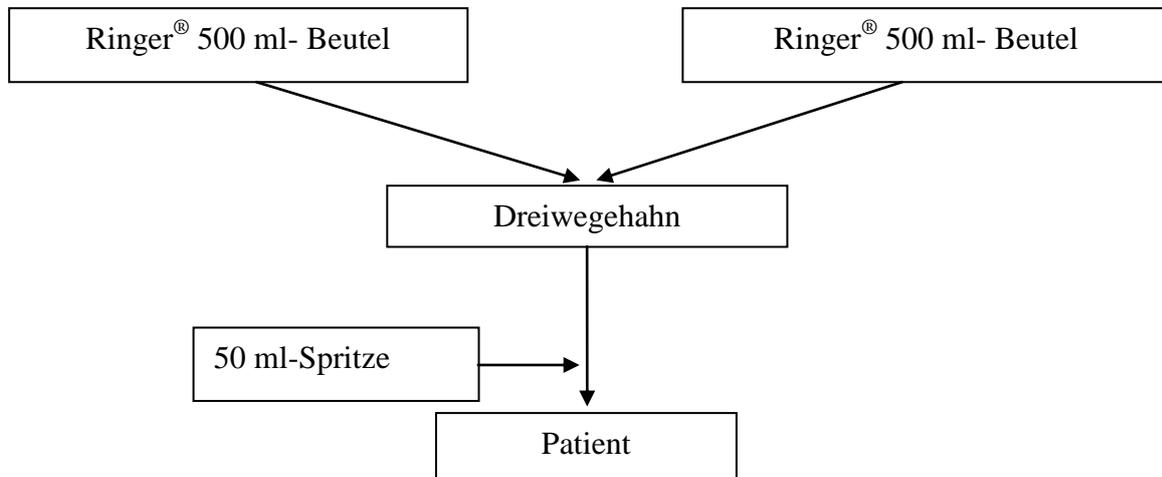
Die Vorbereitung des Prüfpräparates erfolgte unmittelbar vor Operationsbeginn und außerhalb des Operationssaals. Zur Vorbereitung diente das in Abbildung 1 dargestellte „Aufbauschema“.

Für jeden Patienten wurden zunächst 3 bzw. 4 Liter des Prüfpräparates vorbereitet. Orientiert an der empfohlenen Maximaldosis der Hydroxyethylstärke (6% HAES 130/0,4) von 50 ml/kg KG/d konnte im Bedarfsfall weitere Studienmedikation durch die studienunabhängige Person nachgerüstet werden.

Nach der Verbindung der Infusionsbeutel mit einem Infusionssystem, dem Anhängen dieser auf einem separaten Infusionsständer und der Ausstattung dieses Aufbaus mit einem Sichtschutz und entsprechender Kennzeichnung (Studienmedikament, Pseudonym, Kontaktpersonen) wurden die Prüfpräparate an den zuständigen Prüfarzt übergeben. Auf diese Weise konnten weder Patient noch Prüfarzt das Prüfpräparat identifizieren.

Die intraoperative Applikation der Studienmedikation erfolgte mit Hilfe einer 50 ml-Spritze. Dies ermöglichte zum einen eine exakte Dosierung der Studienmedikation als auch die luftfreie Applikation des Medikamentes.

Unbalancierte Gruppe: 100% unbalancierte kristalloide Lösung



Balancierte Gruppe: 50% balancierte kristalloide + 50% balancierte kolloidale Lösung

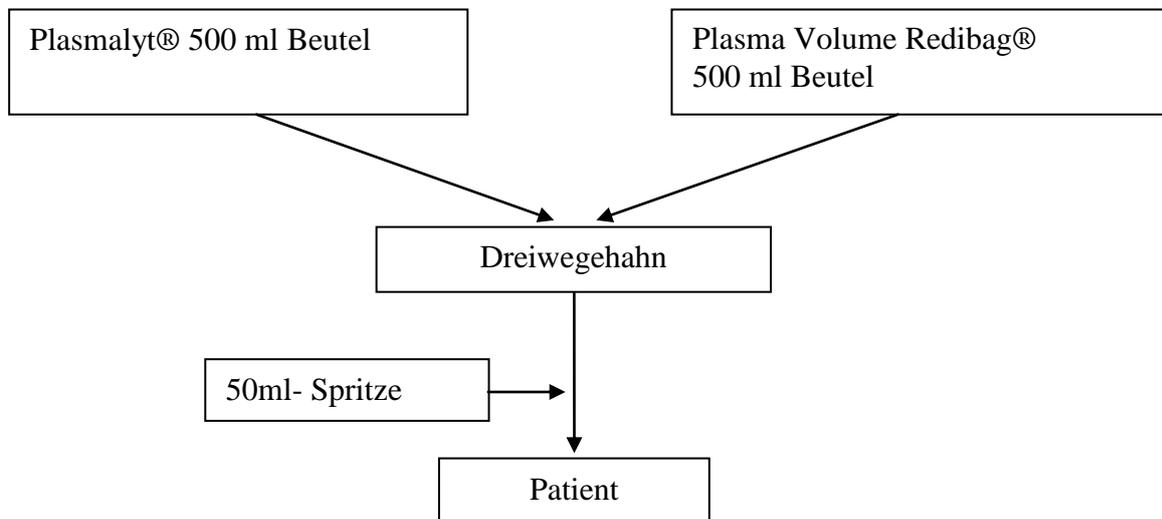


Abbildung 1: Aufbauschema zur Vorbereitung der Studienmedikation durch die unabhängige Person.

2.4 Studiendurchführung

2.4.1 Präoperativer Ablauf der Studie

Alle für die Studie in Frage kommenden Patienten wurden ausführlich über Ziele, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt. Dieses Gespräch fand mindestens 24 Stunden vor der geplanten Operation statt. Nach mündlicher und schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme wurde eine Erhebung der Anamnese, der aktuellen Vitalparameter (Gewicht, Größe, Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur), sowie verschiedener Scores (Tabelle 3) zur Beurteilung der täglichen Aktivität, sowie des Lebensstiles und eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Tabelle 3: Die erfassten Scores der Studie

Screening auf Alkoholabusus:
• CAGE Schema
• AUDIT-Fragebogen
Screening auf Nikotinabusus:
• Fagerstrom-Test
Erfassung der täglichen Aktivität:
• Mini-Mental-State-Exam (MMSE)
• CANTAB®-Testbatterie: „motor screening test“, „visual memory test“, „spatial recognition memors test“, „attention test“
• Stroop Colour Word Test (SCW)
• Verbal Learning Test (VLT))
• Barthel-Index (ADL-IATL)
• IATL- Beurteilung der instrumentaler Aktivität der täglichen Leben
• Original Charlson Komorbiditäts-Index
• Porthsmouth POSSUM Score
• WHO-Performance Score
• Karnofsky Index
• EQ-5D- subjektive Bewertung des Gesundheitszustandes
• SF-12
• EORTC-QLQ C30
• Geriatriische Depressionsskala (HADS/GDS)
Beurteilung der Schmerzintensität:
• Numerische Rating Scala (NRS)
Beurteilung des Ernährungszustandes:
• Malnutrition Screening Tool (MST)
• Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)

2.4.2 Intraoperativer Studienablauf

Am Operationstag erhielten die Patienten eine orale Prämedikation mit Midazolam in einer Dosis von 3,75-7,5 mg.

Alle Operationen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Als Richtlinie für die Durchführung der Anästhesie dienten die geltenden *Standard Operating Procedures* (SOPs) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin. Intraoperativ erfolgte ein Standardmonitoring zur Überwachung der Patienten (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, Kapnometrie und -graphie, in und expiratorische Konzentration der Inhalationsanästhetika, Atemminutenvolumen, Beatmungsdrucke, Körpertemperatur, Diurese, Narkosetiefenmonitoring mit dem *Bispektralen-Index* (BIS) und Relaxometrie). Die Operationen wurden in Rückenlage durchgeführt.

Nach Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff wurde ein Opioidanalgetikum (Fentanyl 1-3µg/kgKG oder Remifentanyl 0,1-0,2µg/kg/min) intravenös titriert. Nach dem Wirkungseintritt des Analgetikums wurde mit einem intravenös appliziertem Hypnotikum (Propofol in der Dosierung 2-3 mg/kg KG oder alternativ mit Thiopental 3-5 mg/kg KG oder bei einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung Etomidate 0,1- 0,2 mg/kg KG) die Narkose eingeleitet. Nach Narkoseinduktion erfolgte bei problemloser Maskenbeatmung die vollständige Relaxierung der Patienten mittels Rocuronium 0,6 mg/kg KG oder Cis-Atracurium 0,1 mg/kg KG. Nach Intubation wurde der Patient maschinell druck- oder volumenkontrolliert beatmet. Zur Kontrolle einer angestrebten Normoventilation dienten die intraoperative Kapnometrie und die *Blutgasanalyse* (BGA).

Zur Aufrechterhaltung der Narkose kamen eine BIS-gesteuerte *totale intravenöse Anästhesie* (TIVA) bestehend aus einer Kombination mit Propofol (6-8 mg/kg/h) und Remifentanil (0,1-0,3µg/kg/min) oder eine balancierte Anästhesie mit Desfluran oder Sevofluran und Fentanyl/Remifentanil zum Einsatz.

Nach intravenöser Einleitung der Narkose erfolgte die Platzierung der ösophagealen Dopplersonde (Cardio Q™- System, (Deltex Medical, Chichester, West Sussex, UK)) durch den Prüfarzt, eine Kanülierung der Arteria radialis unter sterilen Bedingungen mit der Seldinger-Methode zur invasiven Blutdruckmessung und zur Abnahme von arteriellen Blutproben. War die Anlage eines arteriellen Katheters nach 2 Versuchen nicht möglich, erfolgte unter Berücksichtigung strenger Nutzen-Risiko-Abwägungen eine nicht-invasive Blutdruckmessung und eine venöse Blutentnahme.

Mittels transösophagealer Dopplertechnik erfolgte die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta descendens. Dabei ermittelt der ösophageale Doppler das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des Flusses der Erythrozyten in der Aorta descendens. Das Integral entspricht der Stroke Distance (SD), d.h. der Distanz, die das Blut in der Aorta descendens bei jedem Herzschlag zurücklegt. Multipliziert mit einer Konstanten (C) wird anhand dessen das Schlagvolumen des jeweiligen Patienten als $SV = SD \times C$ berechnet. Die Konstante wurde empirisch aus einem Nomogramm basierend auf Körpergröße, Gewicht und Geschlecht der Patienten ermittelt.[35] Die Optimierung des Schlagvolumens des Herzens und die Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdruckes über 70mmHg und eines Herzindexes über 2,5 l/min/m² waren die hämodynamischen Ziele der zielgerichteten Steuerung der Gabe der Infusionslösungen, von Noradrenalin und/oder Inotropika.[1]

Nach Erhebung der Ausgangsparameter wurde ein 200 ml Bolus des jeweiligen Studienmedikaments, also entweder Ringerlösung oder der Mischung von 100 ml Plasma Volume Redibag[®] mit 100 ml Plasmalyt[®] entsprechend des oben beschriebenen hämodynamischen Algorithmus für die intraoperative Volumentherapie (Abbildung 2) appliziert.

Wenn ein Anstieg des Schlagvolumens (SV) um mehr als 10% des Ausgangswertes zu registrieren war, wurde ein weiterer Zyklus der Volumenoptimierung mit gleicher Menge an Prüfmedikament durchgeführt.

Wenn kein oder ein Anstieg des Schlagvolumens <10% nachgewiesen wurde, galt der Volumenstatus des Patienten als optimiert. Die weitere Evaluation des Dopplersignals wurde fünfzehnminütig oder früher- bei akuter Änderung der hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck- durchgeführt. Bei einem Abfall des kontinuierlich gemessenen Schlagvolumens um mehr als 10% wurde eine erneute Volumenoptimierung vorgenommen. Eine andere Indikation für die Applikation des Studienmedikaments war der Abfall der korrigierten systolischen Flusszeit („flow time corrected“ - FTc) unter 300 Millisekunden (ms).

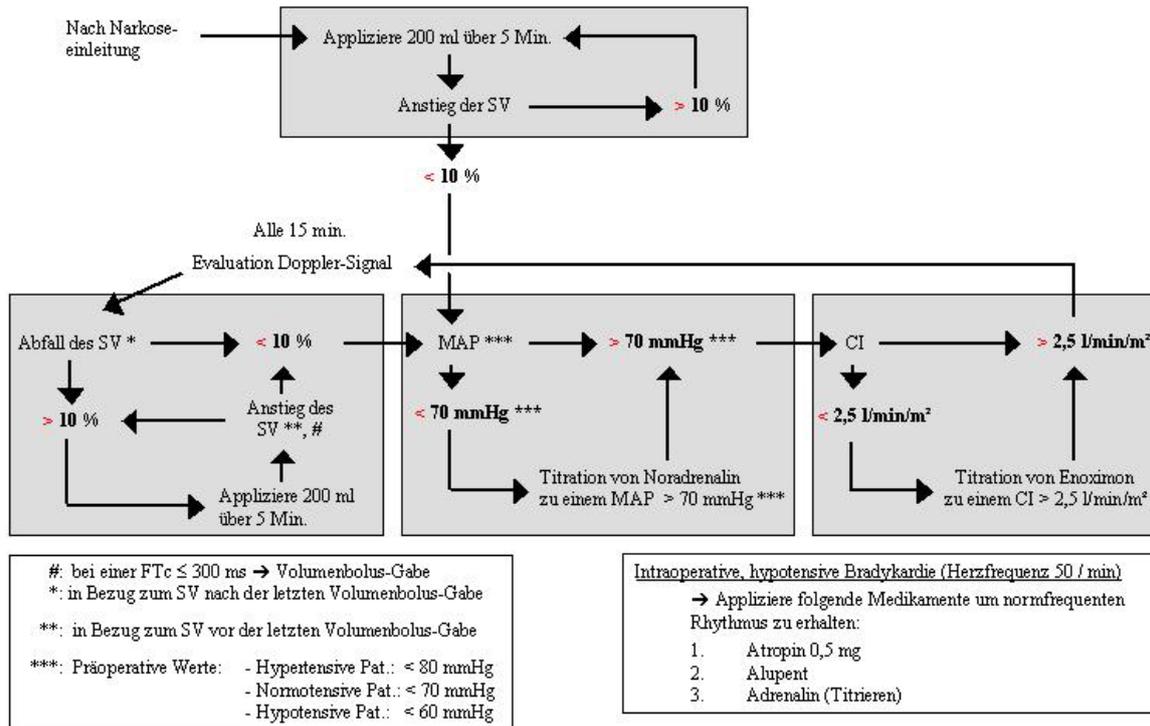


Abbildung 2: Algorithmus für die intraoperative Studienmedikamentenapplikation sowie Katecholamintherapie [1]

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde bei Hypotonie mit Hilfe von Noradrenalin-Titration eingestellt. Die angestrebten MAD-Werte waren auch von dem präoperativ gemessenen MADs abhängig. Bei normotensiven Patienten wurde ein MAD von > 70 mmHg, bei hypertensiven Patienten > 75 mmHg eingestellt. Wurde der kardiale Index niedriger als 2,5 l/min/m² KO gemessen, kam Enoximon oder bei Kontraindikation Dobutamin zum Einsatz.[1]

Am Ende der Operation wurde der Patient extubiert und in den Aufwachraum zur postoperativen Überwachung verlegt. Zwei Studienpatienten kamen analgosediert und beatmet aufgrund einer Restcurarisierung sowie einer Hypothermie in den Aufwachraum und wurden erst dort nach Abklingen der Wirkung der Muskelrelaxation und bzw. Erreichen der Normothermie extubiert.

Die ösophageale Doppler-Sonde wurde vor der Narkoseausleitung entfernt. Der Rest der Prüfmedikation wurde durch eine unabhängige Person entsorgt.

2.4.2 Postoperativer Studienablauf

Im Aufwachraum wurden alle Patienten standardmäßig bis zum Erreichen der Entlasskriterien überwacht. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte initial mittels Titration von Dipidolor (1,5- 3,0- 4,5 mg).

Sobald der Patient wach und kooperativ war, wurde eine von dem Patienten kontrollierte Pumpe mit Dipidolor - „*Patient Controlled Analgesia*“ (PCA) - für die weitere Schmerztherapie angeschlossen. Zur Evaluierung der Schmerzintensität diente die *Numeric Rating Scale* (NRS). Sobald die Patienten, die Entlassungskriterien aus dem Aufwachraum erfüllten, erfolgten die Entfernung des arteriellen Zugangs und die Verlegung auf die Normalstation.

Für die postoperative Flüssigkeitstherapie im Aufwachraum wurde Jonosteril[®] eingesetzt (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), ggf. 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 zu applizierenden Mengen erfolgten nach klinischer Einschätzung des für den Aufwachraum verantwortlichen Arztes. Der Kostaufbau wurde zügig mit Trinken bei Vorhandensein der Schutzreflexe und ausreichender Vigilanz der Patienten bereits im AWR begonnen.

Die Mobilisation wurde am ersten postoperativen Tag begonnen und standardisiert entsprechend des vorgegebenen klinischen Pfades eskaliert.

Im Aufwachraum, sowie bis zum fünften postoperativen Tag wurde der Patient vom Studienpersonal regelmäßig visitiert. Die Visiten erfolgten am OP-Tag nach Ankunft im Aufwachraum, 1 Stunde, 2 sowie 6 Stunden postoperativ. Dabei wurden neben der körperlichen Untersuchung, Erhebung der Scores der Studie (Tabelle 3), sowie Delirscores bis zum ersten postoperativen Tag Blutentnahmen nach 1 Stunde und 6 Stunden durchgeführt. In den folgenden 5 Tagen (Follow-up) erfolgte jeweils eine Visite pro Patient pro Tag. Am ersten postoperativen Tag wurde hierbei eine weitere studienspezifische Blutentnahme durchgeführt.

Drei Monaten nach der Operation wurden die Patienten zur Nachuntersuchung eingeladen. Diese bestand aus der Erhebung des aktuellen körperlichen Status, der Feststellung der täglichen Aktivität, der Erfragung der Schmerzintensität und des weiter bestehenden Schmerzmittelbedarfs. Zusätzlich erfolgten die Tests zur Erfassung einer möglicherweise

bestehenden *Postoperativen Cognitiven Dysfunktion* (POCD). Wurde ein persönliches Gespräch vom Patienten abgelehnt, erfolgte nach Möglichkeit eine telefonische Befragung des Patienten.

2.5 Datenerhebung / statistische Auswertungen

Die Datenerhebung erfolgte in vorgefertigten Dokumentationsbögen (CRFs) und in elektronischer Form in eine vorgefertigte Microsoft Excel Datenbank. Die Daten wurden aus Datenschutzgründen unter dem jeweiligen Patientenpseudonym erfasst.

Die Ergebnisse wurden entsprechend der Skalierung der Daten und nach Prüfen der Verteilungen auf Normalität als Median [25% bzw.75% Perzentile] oder Häufigkeiten [%] angegeben. Für den Vergleich der Gruppen auf signifikante Unterschiede wurde der zweiseitige exakte nicht-parametrischer Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben herangezogen. Zum Vergleich von Häufigkeiten wurden der exakte Mantel-Haenszel Test (geordnete kategoriale Variablen) oder der exakte Chi-Quadrat Test durchgeführt. Zeitliche Veränderungen von Parametern mit Bezug auf das klinische Outcome von Patienten wurden mit Hilfe einer multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zwei faktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Gruppen, 2. Faktor (abhängig): Zeit) analysiert. Alle Zeitverläufe werden dabei simultan analysiert. In der nichtparametrischen multivariaten Analyse werden folgende Hypothesen getestet:

1. Gibt es Unterschiede zwischen den Gruppen (über die Zeit) [Gruppe]?
2. Gibt es systematische Änderungen in der Zeit (über die Gruppen) [Zeit]?
3. Sind Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und Zeit [Gruppe*Zeit] feststellbar, d.h. sind mögliche Gruppenunterschiede in speziellen Zeitabschnitten besonders ausgeprägt bzw. ändern sich mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in der Zeit?
4. Sind systematische Änderungen in der Zeit in jeder Gruppe einzeln festzustellen?

Um den Einfluss unterschiedlicher Baseline-Werte (Beginn der Operation) zu adjustieren, wurde in Einzelfällen eine nichtparametrische Kovarianzanalyse für longitudinale Daten mit der Baseline als Kovariate berechnet.

Nach der Globaltestung mit der multivariaten Analyse wurden univariate post-hoc-Vergleiche zur Detektion von Differenzen hinsichtlich der Gruppen zu spezifischen Zeitpunkten durchgeführt (Mann-Whitney Tests).

Ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle Tests dienen der explorativen Datenanalyse. Daher wurde keine Adjustierung auf multiple Testung durchgeführt. Alle Kalkulationen erfolgten mit Hilfe von IBM[®] SPSS[®] Statistics, Version 20, and SAS[®], Version 9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Die graphische Auswertung erfolgte mit „*The R Project for Statistical Computing*“ in der Version 2.14.2 (2012-02-29).

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristika der Patientengruppen

An der Untersuchung haben insgesamt 40 Patienten teilgenommen, welche die Studienmedikation erhalten haben (Abbildung 3).

Die Entblindung am Ende der Studie ergab, dass 19 *Patienten* die Mischung von 50% balanciertem Kristalloid (Plasmalyt[®], Baxter) und 50% balanciertem Kolloid (Plasma Volume Redibag[®], Baxter) Infusionslösung und 21 *Patienten* 100% unbalancierte kristalloide Infusionslösung (Ringer[®], Baxter) erhalten hatten.

Im Hinblick auf die Patientencharakteristika ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4).

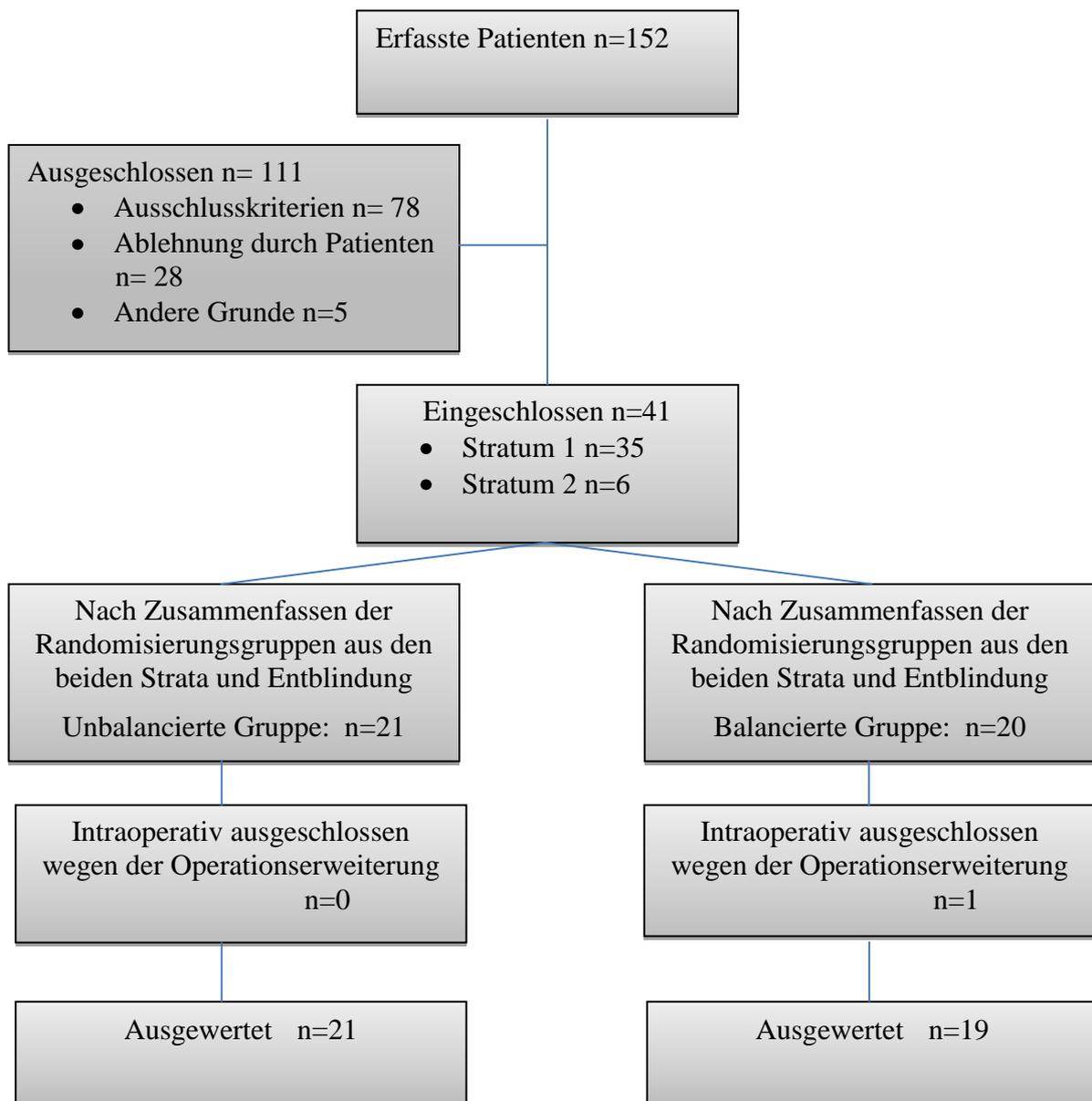


Abbildung 3: CONSORT-Diagramm Von den 152 „gescreenten“ Patienten wurden 111 Patienten aufgrund der Ausschlusskriterien nicht randomisiert. Von den 41 Studienpatienten wurden 35 Patienten in Stratum 1 und 6 Patienten in Stratum 2 eingeordnet. In jedem Stratum wurde in die beiden Gruppen „unbalanciert“ und „balanciert“ randomisiert, nach erfolgter Randomisierung wurden die jeweiligen Gruppen aus den Strata fusioniert. Zu Ende der Studie ergaben sich aus den 41 Patienten auf diese Weise 21 Patienten unbalanciert und 20 Patienten balanciert. Ein Patient wurde aufgrund der kurzfristigen Operationserweiterung auf eine Kniearthroskopie intraoperativ vor der Gabe Studienmedikament ausgeschlossen.

Tabelle 4: Allgemeine Patientencharakteristika

Allgemeine Patientencharakteristika	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
<u>Alter (Jahre)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	68 (66; 74)	71 (68; 78)	0,378
<u>Körpergröße (cm)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	170(165; 176)	172(165; 178)	0,559
<u>Körpergewicht (Kg)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	82(67,5; 94)	75(67; 85)	0,643
<u>Body Mass Index (kg/m²)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	27,5(24,5; 31,5)	26,6(25,7; 28,4)	0,825
<u>Geschlecht</u> Männlich, n(%) Weiblich, n(%)	11 (52,4) 10 (47,6)	10 (52,6) 9 (47,4)	1,000
<u>Klassifikation nach Empfehlung der American Society of Anesthesiology</u> ASA I, n (in Prozent) ASA II, n (in Prozent) ASA III, n (in Prozent)	5 (23,8) 13 (61,9) 3 (14,3)	2 (10,5) 14 (73,7) 3 (15,8)	0,585
<u>New York Heart Association (NYHA)-Klassifizierung</u> 0, n (in Prozent) 1, n (in Prozent) 2, n (in Prozent)	20(95,2) 1(4,8) 0(0)	14(73,7) 4(21,0) 1(5,3)	0,074
<u>Komorbidität</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	3(2; 6)	5(3; 6)	0,300
<u>Antihypertensive Medikation</u> Diuretika n(%) Betarezeptorenblocker n (%) Calciumantagonisten n (%) ACE-Hemmer n (%) AT ₁ – Blocker n (%) Sonstige n (%)	2(9,5) 7(33,3) 1(4,8) 7(33,3) 2(9,5) 10(47,6)	4(21,1) 10(52,6) 5(26,3) 5(26,3) 5(26,3) 10(52,6)	0,398 0,337 0,085 0,736 0,226 1,000
<u>Diabetes mellitus</u> Gesamtsumme n (%) NIDDM n (%) IDDM n (%)	3(14,3) 3(14,3) 0(0)	3(15,8) 2(10,5) 1(5,3)	1,000 1,000 0,475
<u>Risiko für PONV- APFEL-Score</u> 0, n(%) 1, n(%) 2, n(%) 3, n(%) 4, n(%)	1(4,8) 4(19,0) 7(33,3) 8(38,1) 1(4,8)	3(15,8) 2(10,5) 6(31,6) 4(21,1) 4(21,1)	1,000
<u>Instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens (IATL)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	8(8; 8)	8(7; 8)	0,660
<u>Mini-Mental-Status-Test (MMSE)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	29(28; 30)	29(28; 30)	0,985

3.2 Dauer der Operation und Menge der Studienmedikation

Die mittlere Operationsdauer in beiden Gruppen war annähernd gleich (Tabelle 5). Im Median erhielten die Patienten in beiden Gruppen bis zum Ende der Operationszeit die gleiche Menge an Studienmedikation (Tabelle 5).

Tabelle 5: Dauer der Operation und Studienmedikationsverbrauch

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
<u>Studienmedikation während der Operation (ml)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	1200 (900; 1700)	1200 (800; 1400)	0,520
<u>Dauer der Operation (hh:min)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	01:44(01:21;01:52)	01:37(01:25;01:59)	0,834
<u>Balancierte kristalloide Lösung (Jonosteril®) während erster postoperative Stunde (ml)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)	500 (300; 500)	500 (200; 500)	0,978

3.3 Vergleich des intraoperativen Verlaufs der Parameter des Säure-Base-Haushaltes

Die Anlage einer arteriellen Kanüle wurde bei 15 Patienten in jeder Gruppe durchgeführt. Bei 6 Patienten in der unbalancierten und bei 4 Patienten in der balancierten Gruppe musste aus technischen Gründen eine venöse Blutgasanalyse erfolgen. Alle arteriellen sowie venösen Blutgasanalysen wurden in die Auswertung aufgrund der gleichen Verteilung in beiden Gruppen aufgenommen. Die Bestimmung des Standard-Base-Excess erfolgte entsprechend den Ausführung unter 1.3 und der pH-Wert wurde mit der Formel $[pH_{calc}] = 6.1 + \log \left(\frac{[cHCO_3^-]_{Pst}}{(0.0301 \times 40)} \right)$ aus den venösen und arteriellen Proben berechnet.

Die intraoperativen Datenauswertung wurde bis auf 80 Minuten nach der Narkoseeinleitung wegen unterschiedlicher Dauer der Einzeloperation limitiert.

3.3.1 Perioperativer Verlauf des Standard-Base-Excess

Die Analyse des perioperativen Verlaufs des Standard-Base-Excess zeigte, dass die Basenabweichung in beiden Gruppen zu Beginn der Operation nicht signifikant unterschiedlich war (Tabelle 6). In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,022$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab ebenfalls Signifikanz ($p < 0,001$), so dass man von einem systematischen Abfall des SBE über beide Gruppen sprechen kann, der allerdings hauptsächlich ($p < 0,001$) durch die unbalancierte Gruppe verursacht wird (balancierte Gruppe $p = 0,418$). Ergänzt werden diese Aussagen durch ein signifikantes Testergebnis für Wechselwirkungen ($p < 0,001$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich ändert, in diesem Fall wird er mit der Zeit immer größer. Bereits 40 Minuten nach dem Operationsbeginn und der Studienmedikationsgabe war Standard-Base-Excess in der unbalancierten Gruppe im Vergleich zur balancierten Gruppe signifikant niedriger und dieser Unterschied blieb auch über die gesamte Operationsdauer, nach der Ankunft in den Aufwachraum und nach eine Stunde im Aufwachraum bestehen (Abbildung 4, Tabelle 6).

Besonders ausgeprägt war der Unterschied des Standard-Base-Excess-Wertes (jeweils $p < 0,001$) (Abbildung 4, Tabelle 6) zwischen beiden Gruppen bei Ankunft im Aufwachraum und nach eine Stunde im Aufwachraum zu identifizieren.

Bei der Interpretation der systematischen zeitlichen Änderungen in den einzelnen Gruppen konnte eine signifikante Abnahme ($p < 0,001$) (Abbildung 4) des Standard-Base-Excess in der unbalancierten Gruppe im intraoperativen Verlauf (0,6 mmol/l am Anfang der Operation versus -2,0 mmol/l bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 6)) festgestellt werden, nicht aber in der balancierten Gruppe ($p = 0,418$) (0,2 mmol/l am Anfang der Operation versus -0,4 mmol/l bei Ankunft in den Aufwachraum (Tabelle 6)).

Unabhängig von der Gruppe befanden sich die Mediane des Standard-Base-Excess zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung im Normbereich.

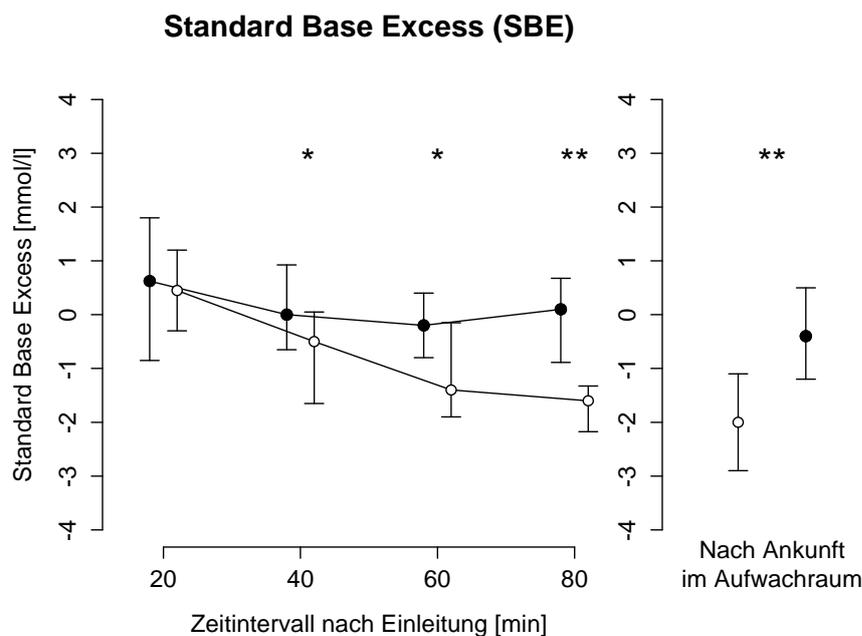
Tabelle 6: Perioperativer Verlauf des Standard-Base-Excess (alle Werte in mmol/l).

Die Daten sind als Median (25% bzw. 75% Perzentile) dargestellt.

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
Start	0,6 (-0,5;1,2)	0,2 (-1,0;2,3)	0,931
Ankunft im Aufwachraum	-2,0 (-3,1;-1,1)	-0,4 (-1,2;0,7)	<0,001
1 Stunde postoperativ	-2,3 (-2,9;-1,1)	-0,7 (-1,2;0,2)	<0,001
erster postoperativer Tag	1,5 (-0,4;2,4)	1,2 (0,0;2,6)	0,800



Nichtparametrische Analyse	Test	
	intraoperativ	postoperativ
	p-Wert (multivariat)	p-Wert (univariat)
Gruppe	0.022	<0.001
Zeit	<0.001	
Gruppe x Zeit	<0.001	
Balanciert	0.418	
Unbalanciert	<0.001	

Abbildung 4: Perioperativer Verlauf des Standard-Base-Excess (SBE);

Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

3.3.2 Perioperativer Verlauf des pH-Wertes

Die Analyse des perioperativen Verlaufs des pH-Wertes zeigte, dass der pH-Wert in den beiden Gruppen zu Beginn der Operation nicht signifikant unterschiedlich war (Tabelle 7). In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,004$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab ebenfalls Signifikanz ($p < 0,001$), so dass man von einem systematischen Abfall des pH-Wertes über beide Gruppen sprechen kann, der allerdings hauptsächlich ($p < 0,001$) durch die unbalancierten Gruppe verursacht wird (balancierte Gruppe $p = 0,190$). Ergänzt werden diese Aussagen durch ein signifikantes Testergebnis für Wechselwirkungen ($p = 0,007$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich ändert, in diesem Fall wird er mit der Zeit immer größer. Bereits 40 Minuten nach dem Operationsbeginn und der Studienmedikationsgabe war pH-Wert in der unbalancierten Gruppe im Vergleich zur balancierten Gruppe signifikant niedriger und dieser Unterschied blieb auch über die gesamte Operationsdauer, nach der Ankunft im Aufwachraum und nach einer Stunde im Aufwachraum bestehen (Abbildung 5, Tabelle 7).

Besonders ausgeprägt war der Unterschied des pH-Wertes zwischen beiden Gruppen bei der Ankunft im Aufwachraum ($p < 0,001$) und nach einer Stunde Aufwachraum ($p < 0,001$) (Abbildung 5, Tabelle 7).

Bei der Interpretation der systematischen zeitlichen Änderungen in den einzelnen Gruppen konnte eine signifikante Abnahme ($p < 0,001$) (Abbildung 5) des pH-Wertes in der unbalancierten Gruppe im intraoperativen Verlauf (7,42 am Anfang der Operation versus 7,37 bei Ankunft in den Aufwachraum (Tabelle 7)) festgestellt werden, nicht aber in der balancierten Gruppe ($p = 0,190$) (7,41 am Anfang der Operation versus 7,40 bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 7)).

Unabhängig von der Gruppe befanden sich die Mediane des pH-Wertes zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung im Normbereich.

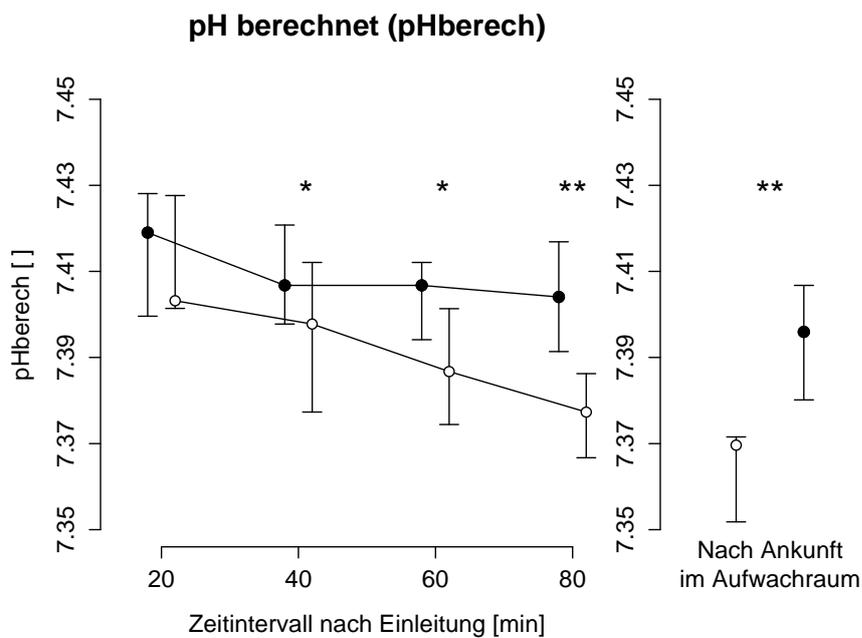
Tabelle 7: Perioperativer Verlauf des pH-Wertes.

Die Daten sind als Median (25% bzw. 75% Perzentile) dargestellt.

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
Start	7,42 (7,40;7,43)	7,41 (7,39;7,44)	0,732
Ankunft im Aufwachraum	7,37 (7,35;7,37)	7,40 (7,38;7,41)	<0,001
1 Stunde postoperativ	7,37 (7,35;7,38)	7,39 (7,38;7,40)	<0,001
erster postoperativer Tag	7,42 (7,39;7,44)	7,41 (7,39;7,44)	0,755



Nichtparametrische Analyse	intraoperativ	postoperativ
	p-Wert (multivariat)	p-Wert (univariat)
Gruppe	0.004	<0.001
Zeit	<0.001	
Gruppe x Zeit	0.007	
Balanciert	0.190	
Unbalanciert	<0.001	

Abbildung 5: Perioperativer Verlauf des pH-Wertes

Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

3.3.3 Perioperativer Verlauf des Plasmachlorids

Der Ausgangswert des Plasmachlorids in den beiden Gruppen war bereits vor Beginn der Operation sehr hoch ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,476$) (Tabelle 8). In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,004$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab ebenfalls Signifikanz ($p < 0,001$), so dass man von einer systematischen Zunahme des Plasmachlorids über beide Gruppen sprechen kann, der allerdings hauptsächlich ($p < 0,001$) durch die unbalancierte Gruppe verursacht wird (balancierte Gruppe $p = 0,048$). Ergänzt werden diese Aussagen durch ein signifikantes Testergebnis für Wechselwirkungen ($p = 0,025$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich ändert, in diesem Fall wird er mit der Zeit immer größer. Bereits 40 Minuten nach dem Operationsbeginn und der Studienmedikationsgabe war Plasmachlorid in der unbalancierten Gruppe im Vergleich zur balancierten Gruppe signifikant größer und dieser Unterschied blieb auch über die gesamte Operationsdauer, nach der Ankunft in den Aufwachraum und nach eine Stunde im Aufwachraum bestehen (Abbildung 6, Tabelle 8). Besonders ausgeprägt war der Unterschied des Plasmachlorids zwischen beiden Gruppen bei der Ankunft im Aufwachraum ($p = 0,029$) und nach einer Stunde im Aufwachraum ($p=0,007$) (Abbildung 6, Tabelle 8).

Bei der Interpretation der systematischen zeitlichen Änderungen in den einzelnen Gruppen konnte eine signifikante Zunahme ($p < 0,001$) (Abbildung 6) des Plasmachlorids in der unbalancierten Gruppe im intraoperativen Verlauf (108mmol/l am Anfang der Operation versus 110 mmol/l bei Ankunft in den Aufwachraum (Tabelle 8)) festgestellt werden, als auch in der balancierten Gruppe ($p = 0,048$) (108 mmol/l am Anfang der Operation versus 109mmol/l bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 8)).

Unabhängig von der Gruppe befanden sich die Mediane des Plasmachlorid-Wertes zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung im Normbereich.

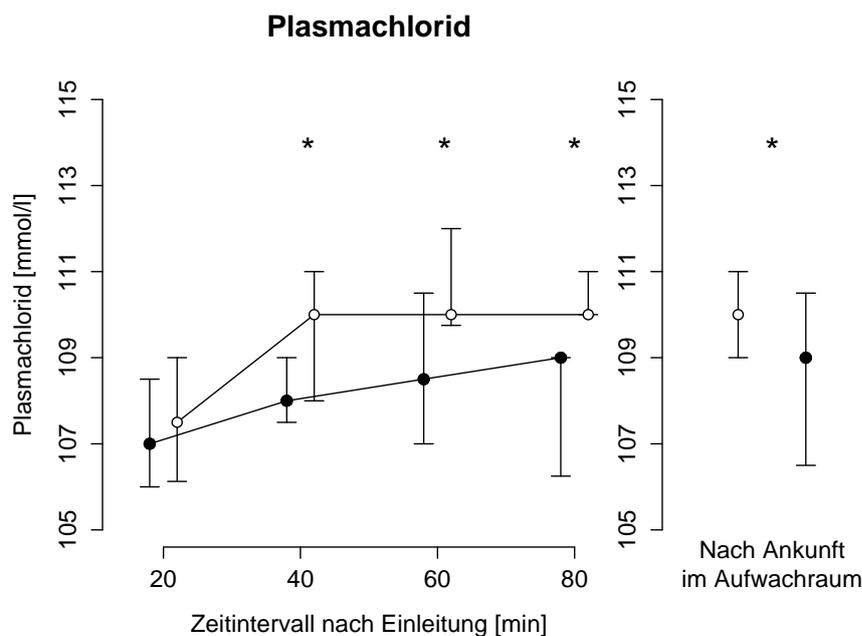
Tabelle 8: Perioperativer Verlauf des Plasmachlorids (alle Werte in mmol/l).

Die Daten sind als Median (25% bzw. 75% Perzentile) dargestellt.

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
Start	108 (106;110)	108 (106;109)	0,476
Ankunft im Aufwachraum	110 (109;111)	109 (106;111)	0,029
1 Stunde postoperativ	110 (109;111)	108 (107;110)	0,007
erster postoperativer Tag	103 (102;105)	104 (103;106)	0,609



Nichtparametrische Analyse	intraoperativ	postoperativ
	p-Wert (multivariat)	p-Wert (univariat)
Gruppe	0.004	0.029
Zeit	<0.001	
Gruppe x Zeit	0.025	
Balanciert	0.048	
Unbalanciert	<0.001	

Abbildung 6: Perioperativer Verlauf des Plasmachlorids

Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

3.3.4 Perioperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO₂) im Blut

Die Analyse des perioperativen Verlaufs des Kohlendioxidpartialdruckes zeigte, dass das Kohlendioxidpartialdruck-Wert in den beiden Gruppen zur Beginn der Operation nicht unterschiedlich war ($p = 0,448$) (Tabelle 9). In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,056$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab auch keine Signifikanz ($p = 0,083$). Über beide Gruppen (balancierte Gruppe ($p = 0,150$), unbalancierte Gruppe ($p = 0,134$)) konnte keine systematische Änderung des Kohlendioxidpartialdruckes festgestellt werden (Abbildung 7). Ergänzt werden diese Aussagen durch ein nicht signifikantes Testergebnis für Wechselwirkungen ($p = 0,236$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich nicht ändert.

Bei der Interpretation der systematischen zeitlichen Änderungen in den einzelnen Gruppen konnte keine signifikante Änderung ($p = 0,134$) (Abbildung 7) des Kohlendioxidpartialdruckes in der unbalancierten Gruppe im intraoperativen Verlauf (41,2 mmHg am Anfang der Operation versus 45,1 mmHg bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 9)) festgestellt werden, als auch in der balancierten Gruppe ($p = 0,150$) (39,3 mmHg am Anfang der Operation versus 43 mmHg bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 9)).

Der Median des pCO₂ befand sich in den beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt im Normbereich.

Tabelle 9: Perioperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO₂) im Blut (alle Werte in mmHg).

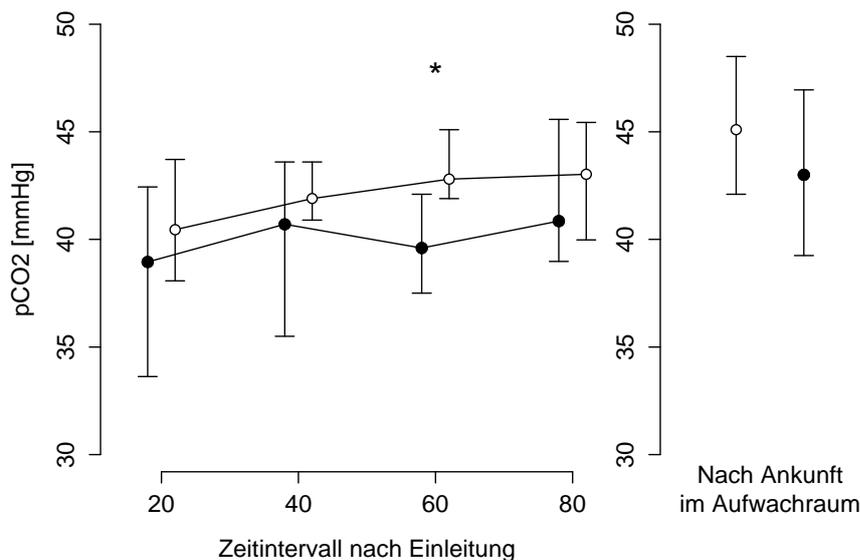
Die Daten sind als Median (25% bzw. 75% Perzentile) dargestellt.

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
Start	41,2 (38,9;44,4)	39,3 (34,8;44,3)	0,448
Ankunft im Aufwachraum	45,1 (41,8;48,6)	43,0 (39,2;47,5)	0,239
1 Stunde postoperativ	45,0 (39,8;48,3)	44,6 (39,9;51,5)	0,920
erster postoperativer Tag	41,1 (39,6;42,9)	43,8 (39,5;46,8)	0,109

Kohlendioxidpartialdruck im Blut



Nichtparametrische Analyse	Test	
	intraoperativ p-Wert (multivariat)	postoperativ p-Wert (univariat)
Gruppe	0.056	0.239
Zeit	0.083	
Gruppe x Zeit	0.236	
Balanciert	0.150	
Unbalanciert	0.134	

Abbildung 7: Perioperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO₂) im Blut

Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

3.3.5 Perioperativer Verlauf des Plasmalaktats

Die Analyse des perioperativen Verlaufs des Plasmalaktats zeigte, dass das Plasmalaktat in den beiden Gruppen zur Beginn der Operation signifikant nicht unterschiedlich war ($p = 0,597$) (Tabelle 10). In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,807$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab auch keine Signifikanz ($p = 0,333$). Über beiden Gruppen (balancierte Gruppe ($p = 0,455$), unbalancierte Gruppe ($p = 0,110$)) konnte keine systematische Änderung des Plasmalaktats festgestellt werden (Abbildung 8). Ergänzt werden diese Aussagen durch ein nicht signifikantes Testergebnis für Wechselwirkungen ($p = 0,196$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich nicht ändert.

Bei der Interpretation der systematischen zeitlichen Änderungen in den einzelnen Gruppen konnte keine signifikante Änderung ($p = 0,110$) (Abbildung 8) des Plasmalaktats in der unbalancierten Gruppe im intraoperativen Verlauf (7 mg/dl am Anfang der Operation versus 8 mg/dl bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 10)) festgestellt werden, als auch in der balancierten Gruppe ($p = 0,455$) (7 mg/dl am Anfang der Operation versus 7 mg/dl bei Ankunft im Aufwachraum (Tabelle 10)).

Der Median des Plasmalaktatwertes befand sich zu jedem Zeitpunkt im Normbereich.

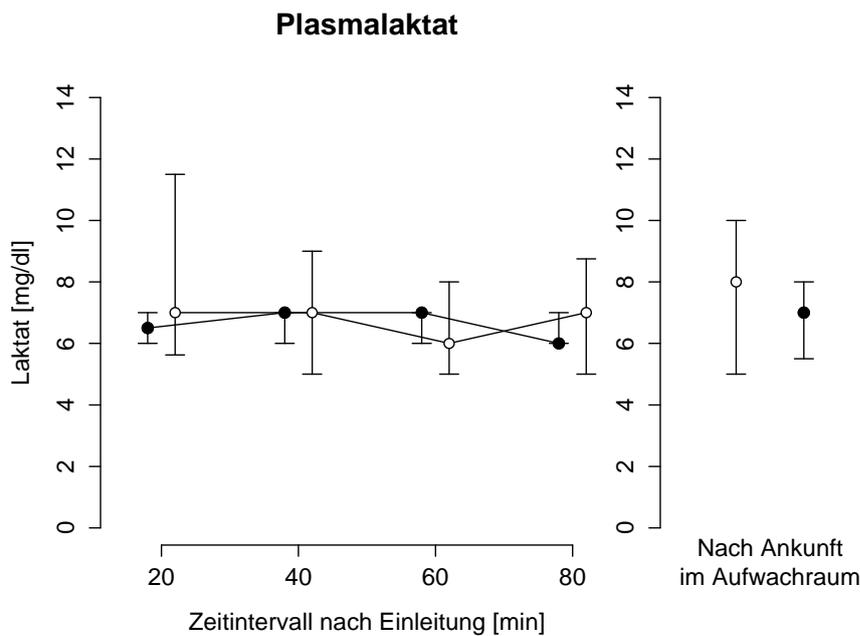
Tabelle 10: Perioperativer Verlauf des Plasmalaktats (alle Werte in mg/dl).

Die Daten sind als Median (25% bzw. 75% Perzentile) dargestellt.

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
Start	7,0 (5,5;11,0)	7,0 (6,0;7,0)	0,597
Ankunft im Aufwachraum	8,0 (5,0;10,0)	7,0 (5,0;8,0)	0,919
1 Stunde postoperativ	7,0 (6,0;9,5)	6,0 (5,0;8,0)	0,269
erster postoperativer Tag	17,0 (13,5;23,0)	17,0 (13,0;27,0)	0,867



Nichtparametrische Analyse	Test	
	intraoperativ	postoperativ
	p-Wert (multivariat)	p-Wert (univariat)
Gruppe	0.807	0.919
Zeit	0.333	
Gruppe x Zeit	0.196	
Balanciert	0.455	
Unbalanciert	0.110	

Abbildung 8: Perioperativer Verlauf von Plasmalaktat

Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

*- signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,05$

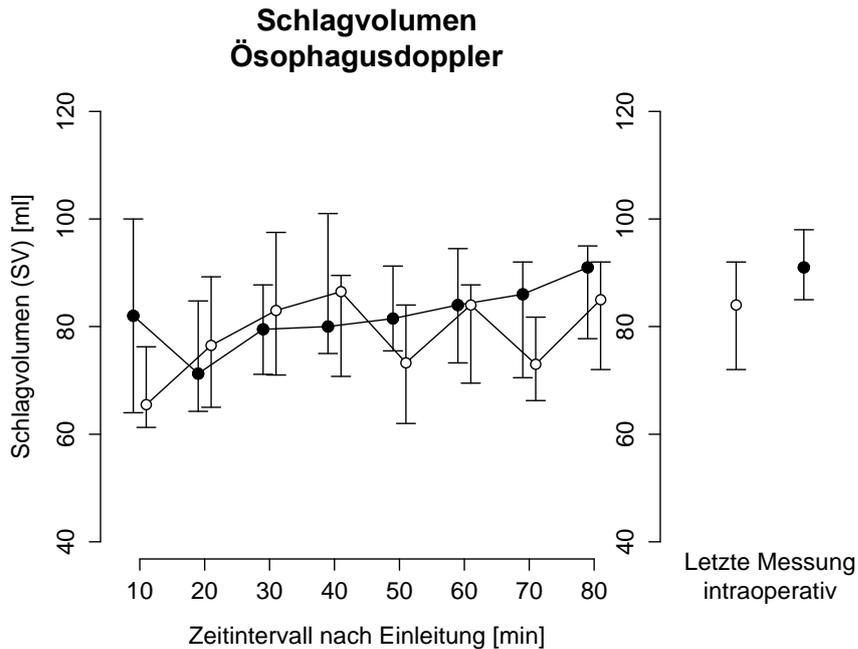
** - signifikanter Intergruppenunterschied bei $p < 0,001$

Zusammenfassend lässt sich ein signifikanter Unterschied des Standard-Base-Excess, des pH-Wertes und der Plasmachlorid-Ionen Konzentration zwischen beiden Behandlungsgruppen in den gesamten Zeitverlauf feststellen. Der multivariate Test für systematische Änderungen des Standard-Base-Excess, des pH-Wertes und der Plasmachlorid-Ionen Konzentration über die Zeit war ebenfalls signifikant. In der unbalancierte Gruppe kam es zu einer Abnahme des Standard-Base-Excess und des pH-Wertes und einer Zunahme des Plasmachlorids zum Ende der Operation. In der balancierten Gruppe konnten hingegen keine signifikanten, systematischen, zeitlichen Änderungen festgestellt werden. Keinen signifikanten Unterschied, keine systematische Änderung über Zeit, sowie keine signifikante Wechselwirkungen zwischen den beiden Gruppen gab es bezüglich des Kohlendioxidpartialdrucks und der Laktatkonzentration. Die Unterschiede lagen bei den genannten Parametern zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung innerhalb der normalen Bandbreite für den jeweiligen Messparameter.

3.4 Der Vergleich der intraoperativen Verläufe der hämodynamischen Parameter

3.4.1 Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens

In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Schlagvolumens zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,390$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab eine Signifikanz ($p = 0,006$), so dass man von einem systematischen Einstieg des Schlagvolumens über beiden Gruppen sprechen kann, der allerdings hauptsächlich ($p = 0,020$) durch die unbalancierte Gruppe verursacht wurde (balancierte Gruppe $p = 0,103$). Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und Zeit konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,205$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich nicht ändert. (Abbildung 9).



Nichtparametrische Analyse	intraoperativ		postoperativ
	p-Wert (multivariat)		p-Wert (univariat)
Gruppe	0.390		0.154
Zeit	0.006		
Gruppe x Zeit	0.205		
Balanciert	0.103		
Unbalanciert	0.020		

Abbildung 9: Intraoperativer Verlauf des Schlagvolumens

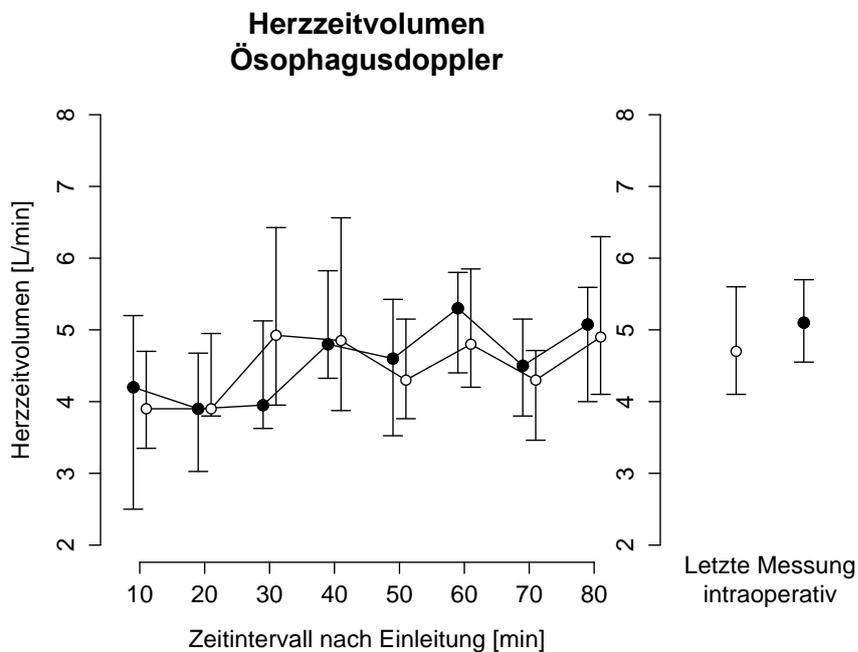
Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

3.4.2 Intraoperativer Verlauf des Herzzeitvolumens

In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Herzzeitvolumens zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,917$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab eine Signifikanz ($p < 0,001$), so dass man von einem systematischen Einstieg des Herzzeitvolumens über beide Gruppen sprechen kann, der sowie durch die unbalancierte Gruppe ($p = 0,010$) als auch durch balancierte Gruppe ($p = 0,038$) verursacht wird. Ein nicht signifikantes Testergebnis für Wechselwirkungen ($p = 0,286$) besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich nicht ändert. (Abbildung 10). Bei der Interpretation der systematischen zeitlichen Änderungen in den einzelnen Gruppen konnte eine signifikante Zunahme des Herzzeitvolumens in den beiden Behandlungsgruppen

(unbalancierten Gruppe ($p = 0,010$), balancierte Gruppe ($p = 0,038$)) festgestellt werden (Abbildung 10).



Nichtparametrische Analyse Test	intraoperativ	postoperativ
	p-Wert (multivariat)	p-Wert (univariat)
Gruppe	0.917	0.634
Zeit	<0.001	
Gruppe x Zeit	0.286	
Balanciert	0.038	
Unbalanciert	0.010	

Abbildung 10: Intraoperativer Verlauf des Herzzeitvolumens

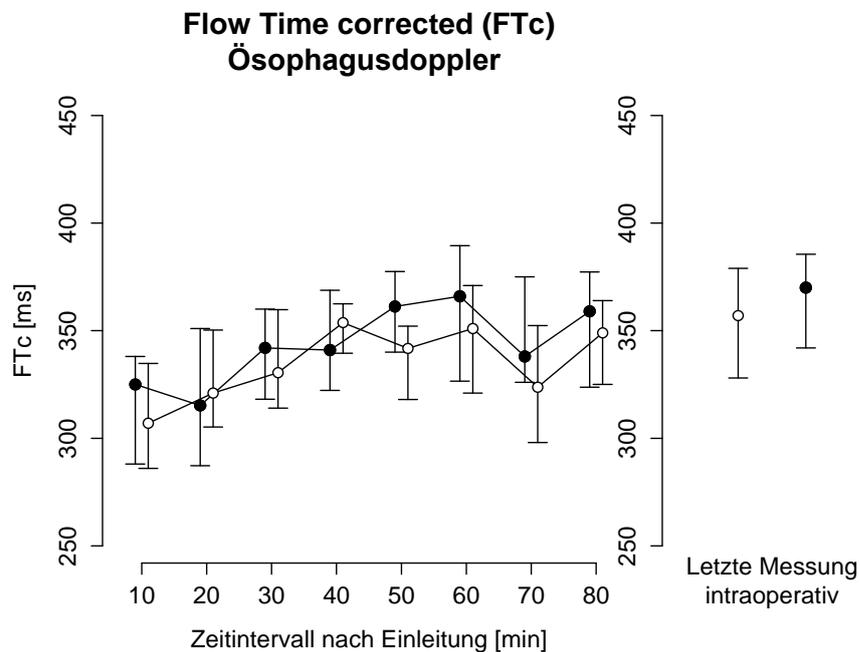
Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

3.4.3 Intraoperativer Verlauf der korrigierten Flusszeit- Flow Time corrected (FTc)

In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der korrigierten Flusszeit zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,507$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen über die Zeit ergab eine Signifikanz ($p < 0,001$), so dass man von einem systematischen Einstieg der korrigierten Flusszeit über beide Gruppen sprechen kann, der in beiden Gruppen signifikant war (balancierte Gruppe ($p < 0,001$), unbalancierte Gruppe ($p = 0,005$)). Der Test auf

Wechselwirkungen ($p = 0,299$) war jedoch nicht signifikant, d.h. die zeitliche Änderung verläuft in beiden Gruppen gleichartig (Abbildung 11).



Nichtparametrische Analyse	intraoperativ p-Wert (multivariat)	postoperativ p-Wert (univariat)
Test		
Gruppe	0.507	0.597
Zeit	<0.001	
Gruppe x Zeit	0.299	
Balanciert	<0.001	
Unbalanciert	0.005	

Abbildung 11: Intraoperativer Verlauf der korrigierten Flusszeit

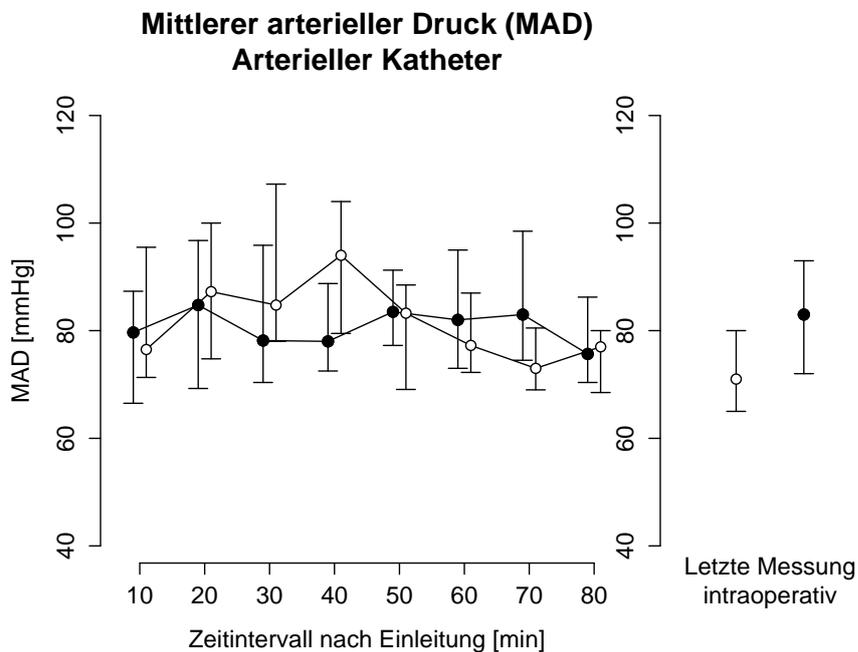
Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

3.4.4 Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Drucks

In der Überprüfung mittels der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren arteriellen Drucks zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,986$) über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen des mittleren arteriellen Drucks über die Zeit ergab eine Signifikanz ($p = 0,048$), so dass man von einem systematischen Änderung des mittleren arteriellen Drucks über beide Gruppen sprechen kann, der hauptsächlich ($p = 0,007$) durch die unbalancierte Gruppe verursacht wird (balancierte Gruppe $p = 0,788$). Ergänzt werden diese Aussagen durch ein nicht signifikantes Testergebnis

für Wechselwirkungen ($p = 0,110$), welches besagt, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen zeitlich nicht ändert. (Abbildung 12).



Nichtparametrische Analyse	intraoperativ	postoperativ
	p-Wert (multivariat)	p-Wert (univariat)
Gruppe	0.986	0.142
Zeit	0.048	
Gruppe x Zeit	0.110	
Balanciert	0.788	
Unbalanciert	0.007	

Abbildung 12: Intraoperativer Verlauf des mittleren arteriellen Druckes (MAD)

Weißer Kreis: unbalancierte Gruppe

Schwarzer Kreis: balancierte Gruppe

Zusammenfassend zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens, der korrigierten Flusszeit (FTc) und des mittleren arteriellen Blutdruckes über den gesamten Zeitverlauf. Der multivariate Test für systematische Änderungen des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens, der korrigierten Flusszeit (FTc) und des mittleren arteriellen Blutdruckes über die Zeit ergab signifikante Ergebnisse in den beiden Behandlungsgruppen. So konnte eine Zunahme des Herzzeitvolumens und der korrigierten Flusszeit (FTc) in den beiden Behandlungsgruppen, sowie des Schlagvolumens in der unbalancierten Gruppe festgestellt werden. Für den mittleren arteriellen Blutdruck wurden signifikante systematische Änderungen in der

unbalancierten Gruppe festgestellt. Die Testergebnisse für Wechselwirkungen für die allen hämodynamischen Parameter waren nicht signifikant.

3.5 Der Vergleich des Schmerzniveaus und der Inzidenz von PONV, Delir und POCD

Die Einschätzung der Schmerzintensität mittels des Numerischen Rating Scala (NRS) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen sowohl nach der Ankunft im Aufwachraum, als auch eine und sechs Stunden nach der Operation (Tabelle 11).

Übelkeit und Erbrechen wurden in der unbalancierten Gruppe bis zur ersten postoperativen Stunde häufiger registriert. Sechs Stunden nach der Operation war die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen hingegen in der balancierten Gruppe tendenziell größer (Tabelle 11). Jedoch waren alle Unterschiede nicht statistisch signifikant.

Tabelle 11: Der Vergleich des Schmerzniveaus und Inzidenz von PONV

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
<u>Numerische Rating Scala (NRS)</u> Median (25% bzw. 75% Perzentile)			
Ankunft im Aufwachraum	5(1;8)	5(3;7)	0,418
1. Stunde nach der Operation	5(3;6)	5(3;7)	0,561
6 Stunden nach der Operation	3(1;5)	3(1;4)	0,953
<u>Erbrechen, n(%)</u>			
Ankunft im Aufwachraum	0	0	0,475
1. Stunde nach der Operation	1(4,8)	0	1,000
6 Stunden nach der Operation	2(9,5)	4(21,1)	0,398
<u>Übelkeit, n(%)</u>			
Ankunft im Aufwachraum	1(5,0)	0	1,000
1. Stunde nach der Operation	5(25,0)	1(5,6)	0,363
6 Stunden nach der Operation	5(32,8)	7(36,8)	0,856

Das Delirium konnte bei einem Patient in der unbalancierte Gruppe festgestellt werden (Tabelle 13).

Das postoperative kognitive Defizit (POCD) (Tabelle 12) wurde in der unbalancierten Gruppe bis zum fünften postoperativen Tag häufiger als in der balancierten Gruppe gefunden. Dennoch war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 12: Der Vergleich der Inzidenz des postoperativen kognitiven Defizites

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)	Gruppen-Vergleich: p-Wert
<u>POCD</u>			
<u>5. postoperativer POD</u>			
Anzahl der Patienten, (n)	21	16	
Kein POCD, n(%)	12(60)	12(75)	0,315
POCD, n(%)	9(40)	4(25)	
<u>≥90. postoperativer Tag</u>			
Anzahl der Patienten, (n)	17	9	
Kein POCD, n(%)	16(92,9)	6(75)	0,104
POCD, n(%)	1(7,1)	3(25)	

3.6 Perioperative schwerwiegende Ereignisse

Die Screening bezüglich schwerwiegender Ereignisse wurde bis zum fünften postoperativen Tag durchgeführt und ergab, dass deren Häufigkeit in beiden Untersuchungsgruppen gleich war (Tabelle 13).

Tabelle 13: Perioperative schwerwiegende Ereignisse

	Unbalancierte Gruppe (n=21)	Balancierte Gruppe (n=19)
Delirium	1	0
Gastrointestinale Dysfunktion	0	2
Hypotension	0	1
Periphere Ödeme	1	0
Periprotetische Fraktur des Os Femur	0	1
Postoperative Hypothermie	1	0
Respiratorische Insuffizienz	1	0
Synkope	1	1
Gesamt	5	5

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Veränderungen des Säure-Base-Haushalts während und nach der intraoperativen Anwendung von zwei Standardinfusionsregimen innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikprotokolls.

Dazu wurde die intraoperative Applikationen einer im Verhältnis 50:50 gemischten balancierten kristalloiden/kolloiden Infusionslösung mit der Applikation einer reinen unbalancierten kristalloiden Infusionslösung während der elektiven Implantation von Hüftgelenksendoprothesen verglichen. Als primärer Endpunkt wurde dabei die Veränderung des Standard-Base-Excess nach 2 Litern Studienmedikation festgelegt.

Da diese Behandlung erstmalig innerhalb eines schlagvolumen-orientierten zielgerichteten Hämodynamikprotokolls erfolgte, wurden zusätzlich die Änderung verschiedener Hämodynamikparameter evaluiert.

4.1 Veränderungen von Parametern des Säure-Base-Haushaltes

Es zeigten sich in der Gruppe, die die unbalancierte Kristalloidlösung erhielt, im perioperativen Verlauf ein signifikanter Abfall des Standard-Base-Excess (SBE) und des pH-Wertes, sowie ein Anstieg der Plasmachlorid-Konzentration. Der Abfall des Standard-Base-Excess (-2 mmol/l unbalanciert versus -0,2 mmol/l balanciert) ist am ehesten durch die Zunahme der Plasmachloridkonzentration zu erklären, die zur Ausbildung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose führte.[1,22] Der Standard-Base-Excess scheint bei der Analyse dieser Zusammenhänge im klinischen Kontext gewisse Vorteile zu bieten. Im Gegensatz zum aktuellen Base-Excess (ABE) spiegelt der SBE den Säure-Base-Status der gesamten Extrazellulärflüssigkeit (ECF) wider. Dabei machen sich moderne Blutgasanalysegeräte die Annahme zu Nutze, dass Hämoglobin (Hb) als amphoterer Molekül die Säurepufferfunktion nicht nur für den intravasalen Raum, sondern auch für das Interstitium übernimmt. Auch wenn dies sehr theoretisch erscheint, hat die Einschätzung des Säure-Base-Status der gesamten ECF für die klinische Beurteilung von Patienten eine sehr große Bedeutung.

Die oben genannten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und die Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt waren schon 40 Minuten nach Operationsbeginn und bis zu einer Stunde nach der Ankunft im Aufwachraum zu registrieren.

Noch eindrucksvoller stellen sich allerdings diese Daten vor dem Hintergrund dar, dass die vor der Untersuchung festgelegte Studienmedikamentenmenge von 2 Litern, basierend auf bereits veröffentlichten Daten und der vor der Studie erhobenen Daten aus unserer klinischen Routine, nicht erreicht werden konnte (Tabelle 5). Ursache dafür scheint die Anwendung eines zielgerichteten Hämodynamikprotokolls zu sein, bei dem es sich um eine bedarfsorientierte Applikation des Studienmedikamentes handelte.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Veränderungen sich bereits nach 40-60 min und einer Infusionsmenge von 500-600 ml nachweisen lassen. Solche Veränderungen des Säure-Basenhaushalts wurden bisher vor allem bei der hochdosierten Gabe von unbalancierten Infusionslösungen beschrieben. So konnten Scheingraber et al., McFarlane et al. und Hadimoglu et al. in ihren Untersuchungen die Entwicklung einer hyperchlorämischen, metabolischen Azidose unter Applikation einer unbalancierten Infusionslösung mit hohen Infusionsraten (15-20-30 ml/kg KG/h) bei gynäkologischen und chirurgischen Patienten nachweisen.[36-38]

Die Basenabweichung im Blut eines Patienten hat für die Diagnostik der Störungen des Säure-Basen-Status, sowie für das Outcome der Patienten eine große klinische Relevanz. Bei polytraumatisierten Patienten, bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock, sowie bei Patienten nach risikoreichen Eingriffen wurde die Basenabweichung als unabhängiger Faktor für die Überlebensprognose definiert.[39,40]

Zusammenfassend zeigte sich eine signifikante Veränderung von Zielparametern des Säure-Base-Haushaltes durch die Anwendung einer unbalancierten kristalloiden Infusionslösung. Da die Infusionsmengen zwischen den Gruppen gleich waren und die Parameter der Hämodynamik innerhalb des Ziel-gerichteten Algorithmus sich nicht unterschieden, sind die Veränderungen im Säure-Basenhalt auf die Infusionslösungen ohne Einfluss der Hämodynamik zu werten. Diese Veränderungen befanden sich jedoch zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung noch innerhalb der jeweiligen Normbereiche.

Weitere Studien mit höheren Patientenzahlen und Studien bei Operationen mit längerer Operationsdauer sind notwendig, um diese Aussagen zu bestätigen.

4.2 Intraoperative Verläufe der Hämodynamikparameter

Die Verläufe der mittels Ösophagusdopplermessung erhobenen Parameter zeigten bezüglich des Schlagvolumens, des Herzminutenvolumens und der korrigierten Flusszeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der multivariate Test für

systematische Änderungen des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens, der korrigierten Flusszeit (FTc) und des mittleren arteriellen Blutdruckes über die Zeit ergab signifikante Ergebnisse in den beiden Behandlungsgruppen im Sinne einer signifikanten Zunahme des Herzzeitvolumens und der korrigierten Flusszeit (FTc) in den beiden Behandlungsgruppen, sowie des Schlagvolumens in der unbalancierten Gruppe. Für den mittleren arteriellen Blutdruck wurden signifikante systematische Änderungen in der unbalancierten Gruppe festgestellt. Die Testergebnisse bezüglich Wechselwirkungen waren für alle hämodynamischen Parameter nicht signifikant (Ergebnisse 3.4).

Die zusätzliche Anwendung einer Hydroxyethyl-stärkenhaltigen Infusionslösung hat somit keinen Vorteil bezüglich der hämodynamischen Stabilität der Patienten gegenüber der alleinigen Anwendung einer kristalloiden Infusionslösung bei dem hier dargestellten operativen Eingriff ergeben.

Interessanterweise bestätigen diese Daten durchgeführte Computersimulationen und Nebenfunde aus anderen Studien. Der intravasale Volumeneffekt von kristalloiden Lösungen scheint dabei unterschätzt zu werden und nicht bei 20-25%, d.h. Plasmavolumen: interstitiellen Volumen = 1:4 bzw. 1:5, zu liegen. Vielmehr konnte ein intravasaler Volumeneffekt von 50-70% bei der Applikation einer kristalloiden Infusionslösung berechnet werden, wenn 1,1 Liter über 10 min bzw. 2 Liter über 20 min. appliziert wurden.[41] Niedrige Infusionsmengen und eine kurze Applikationsdauer scheinen hinsichtlich des intravasalen Volumeneffekts von Vorteil zu sein. Dies sind Voraussetzungen, die vor allem bei der Anwendung eines wie in der vorliegenden Arbeit vorgestellten zielgerichteten Hämodynamikprotokolls (*goal-directed therapy* (GDT)) mit Bolusgaben von jeweils 200 ml eingehalten werden können.

Für die beschriebenen Befunde scheinen zwei Mechanismen in Frage zu kommen. Zum einen kommt es vermutlich zu einer Abnahme der Clearance von Infusionslösungen und ihrer Bestandteile während einer Narkose (Aktivierung retinierender Systeme). Zum anderen führt die Sympathikolyse während und nach einer Narkoseeinleitung zu einer Vasodilatation und damit zu einer Abnahme des hydrostatischen Drucks in den Gefäßen. Diese beiden Mechanismen scheinen vor allem bei der Einleitung und unter Allgemeinanästhesie von Bedeutung zu sein. Eine Abnahme der Urinmenge konnte unter Regionalanästhesie, insbesondere der Spinalanästhesie, nicht nachgewiesen werden.[42]

Weitere Studien mit höheren Patientenzahlen und Studien bei Operationen mit längerer Operationsdauer sind notwendig, um diese Aussagen zu belegen.

4.3 Analysen des Schmerzniveaus und der Inzidenz von PONV, Delir und POCD

Bei der Analyse des Schmerzniveaus, der Inzidenz von PONV, Delir und POCD ergaben sich zwischen den Gruppen bis zum ersten postoperativen Tag keine signifikanten Unterschiede. Lediglich eine Tendenz bezüglich der Inzidenz von Delir und POCD mit einem Vorteil für das balancierte Regime mit Zusatz einer kolloidalen Infusionslösung (HAES 6%) konnte registriert werden. Weitere Studien mit höheren Patientenzahlen und Studien bei Operationen mit längerer Operationsdauer sind auch hier notwendig.

4.4 Überlegungen zur Zukunft intraoperativer Flüssigkeits- und Volumentherapie

Bei kurzdauernden (1-2 Stunden) elektiven traumatologischen Eingriffen ohne hohe Volumenumsätze (Blutverlust bis 500 ml) erscheint die Anwendung einer balancierten kristalloiden Infusionslösung innerhalb eines zielgerichteten Hämodynamikprotokolls vor dem Hintergrund der vorliegenden Befunde das Mittel der Wahl zu sein. Scheinbar ist für die hämodynamische Stabilität von Patienten der Volumeneffekt von kristalloiden Infusionslösungen innerhalb der hier dargestellten Operation ausreichend.

Weiterhin muss jedoch davon ausgegangen werden, dass der Einsatz einer kristalloiden Lösung dem Ersatz von Verlusten über Perspiratio insensibilis und Diurese, also der Flüssigkeitstherapie, dient. Bei größerem Volumenverlust sollte wahrscheinlich auch in Zukunft die Applikation einer kolloidalen Infusionslösung, also die Volumentherapie beispielsweise mit HAES-Lösungen, in Erwägung gezogen werden.

Als ein wichtiger Bestandteil der Volumentherapie wird sich wahrscheinlich die zielgerichtete Infusionstherapie innerhalb eines Hämodynamikprotokolls etablieren. An welcher Zielgröße, ob Schlagvolumen, Pulsdruck-Variation (*pulse pressure variation* (PPV)), Sauerstoffangebot/-verbrauch, sich die Indikationsstellung zur Applikation der jeweiligen Infusionslösung orientieren wird, wird Gegenstand weiterer Studien sein.

5. Zusammenfassung

Mit dieser klinischen Doppelblindstudie sollte überprüft werden, ob bei einer elektiven Implantation einer Totalen Endoprothese des Hüftgelenks der Einsatz einer 50:50 Mischung eines balancierten Kristalloids und eines balancierten Kolloids weniger Auswirkungen auf den Standard-Base-Excess, sowie auf anderen Parameter des Säure-Basen-Status der Patienten hat, als die Infusion einer unbalancierten, chloridreichen Kristalloidlösung.

Es wurden 40 Patienten in die Studie aufgenommen. 21 Patienten haben intraoperativ 100% unbalancierte kristalloide Infusionslösung (Ringer[®]) und 19 Patienten haben 50% balancierte Kristalloide (Plasmalyt[®]) und 50% balancierte Kolloide (Plasma Volume Redibag[®]) erhalten. Die intraoperative Infusionstherapie wurde in beiden Gruppen über eine zielgerichtete Therapie (Schlagvolumenbestimmung mit Hilfe des Ösophagusdopplers) an die Bedürfnisse der Patienten angepasst.

Von jedem Patient wurden die Stammdaten, intraoperative sowie postoperative Daten und Komplikationen erfasst.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass der Einsatz einer balancierten Infusionslösung im Gegensatz zur unbalancierten Infusionslösung zu keinen Abweichungen im Säure-Base-Status der Patienten führt. Dies zeigte sich durch die signifikanten Unterschiede des Standard-Base-Excess, des pH-Wertes und des Plasmachlorids zwischen den beiden Behandlungsgruppen in der gesamten Zeit, sowie durch die signifikanten systematischen Änderungen über Zeit in beiden Gruppen und durch die signifikanten Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und Zeit. Die statistisch signifikante Abnahme des Standard-Base-Excess und des pH-Wertes und die statistisch relevante Zunahme des Plasmachlorids wurden in der unbalancierten Gruppe im Gegensatz zur balancierten Gruppe, in der keine signifikanten systematischen Änderungen in der Zeit festzustellen waren, identifiziert. Diese Unterschiede zwischen der unbalancierten und der balancierten Lösung konnten bereits 40 min nach Einleitung der Narkose nach der Applikation kleiner Mengen (500-600 ml) der Infusionslösungen beobachten werden.

Hinsichtlich der hämodynamischen Parametern (Schlagvolumen, das Herzminutenvolumen, die korrigierte Flusszeit), die mittels Ösophagusdoppler intraoperativ bestimmt und innerhalb eines zielgerichteten Algorithmus gesteuert wurden, gab es keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen über die Zeit. Allerdings konnte eine statistisch signifikante Zunahme des Herzzeitvolumens und der korrigierten Flusszeit (FTc) in den beiden

Behandlungsgruppen, sowie des Schlagvolumens in der unbalancierten Gruppe festgestellt werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der zusätzliche Einsatz von kolloidalen Infusionslösungen bei kurzdauernden, standardisierten Eingriffen, die mit geringem Blutverlust bis ca. 500 ml einhergehen, keinen Vorteil hinsichtlich der hämodynamischen Stabilität des Patienten gegenüber der Verwendung von ausschließlich kristalloiden Infusionslösung bietet.

Bei der Analyse des Schmerzniveaus, der Inzidenz von PONV, Delir und POCD ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Lediglich eine Tendenz bezüglich der Inzidenz von Delir und POCD mit einem Vorteil für das balancierte Regime mit Zusatz einer kolloidalen Infusionslösung (HAES 6%) konnte registriert werden, bedürfte aber einer Studie, die hinsichtlich dieser Parameter „gepowert“ wäre. Dies ist bei den hier untersuchten Fallzahlen nicht der Fall.

6. Literatur

1. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, et al. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery. *The Journal of International Medical Research* 2012;40:1227-1241
2. Zander R. [Perioperative fluid management]. *Der Anaesthesist* 2006;55:1113-1114; author reply 1114-1116
3. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, et al. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *The Journal of Physiology* 2004;557:889-907
4. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovascular Research* 2007;73:575-586
5. Dieterich HJ. [Colloids in intensive care]. *Der Anaesthesist* 2001;50:54-68
6. Dieterich HJ. [Crystalloid versus colloid. A never ending story?]. *Der Anaesthesist* 2001;50:432-435
7. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, et al. A balanced view of balanced solutions. *The Journal of Critical Care* 2010;14:325
8. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesthesia and Analgesia* 2005;100:1093-1106
9. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *The British Journal of Clinical Practice* 1997;51:82-84
10. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. 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;93:811-816
11. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1983;61:1444-1461
12. Stephens R, Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2003;16:385-392

13. 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;98:817-822
14. Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *British Journal of Pharmacology* 1993;108:106-110
15. Drummer C, Gerzer R, Heer M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *The American Journal of Physiology* 1992;262:F744-754
16. Wilcox CS, Peart WS. Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia. *The American Journal of Physiology* 1987;253:F734-741
17. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Annals of Surgery* 1961;154:803-810
18. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space'--fact or fiction? *Best Practice & Research Clinical anaesthesiology* 2009;23:145-157
19. Strauss JM, Sumpelmann R. [Perioperative fluid guideline in preterms, newborns, toddlers and infants]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2007;42:634-641
20. Toubekis E, Feldheiser A, Erb J, et al. [Monitoring of perioperative fluid management in children]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2007;42:644-654
21. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32
22. 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;93:1069-1076
23. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1368-1377

24. Dalen JE. The pulmonary artery catheter-friend, foe, or accomplice? *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 2001;286:348-350
25. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British Journal of Anaesthesia* 2002;89:622-632
26. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-1818
27. Moller AM, Pedersen T, Svendsen PE, Engquist A. Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: the impact of excess fluid balance. *European Journal of Anaesthesiology* 2002;19:57-62
28. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *The Annals of Thoracic Surgery* 1992;54:84-88
29. Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001;56:1141-1153
30. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, et al. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1999;89:514-519
31. Fasting S, Gisvold SE. [Serious intraoperative problems--a five-year review of 83,844 anesthetics]. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'Anesthesie* 2002;49:545-553
32. Wittkowski U, Spies C, Sander M, et al. [Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]. *Der Anaesthesist* 2009;58:764-778, 780-766
33. Zander R. [Correct determination of blood base excess (BE, mmol/l)]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 1995;30 Suppl 1:S36-38
34. Boemke W, Krebs MO, Rossaint R. [Blood gas analysis]. *Der Anaesthesist* 2004;53:471-492; quiz 493-474
35. Singer M, Clarke J, Bennett ED. Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Critical Care Medicine* 1989;17:447-452

36. 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;107:264-269
37. McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994;49:779-781
38. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-1270
39. Hajjar LA, Nakamura RE, de Almeida JP, et al. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:2037-2042
40. Singhal R, Coghill JE, Guy A, et al. 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;30:263-266
41. Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology* 2010;113:470-481
42. Hahn RG, Lindahl CC, Drobin D. Volume kinetics of acetated Ringer's solution during experimental spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2011;55:987-994

7. Danksagung

Ich bedanke mich bei

Frau Prof. Dr. Claudia Spies ganz besonders für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Organisation aller wissenschaftlichen Rahmenbedingungen, inklusive der Einholung der Voten der Ethikkommission und die Anmeldung dieser AMG Studie, der inhaltlichen Unterstützung der Zwischenbetreuer und der finanziellen Absicherung des Projekts, sowie für die Möglichkeit, exzellente Erfahrungen bei dieser Untersuchung erwerben zu dürfen;

Dr. Aarne Feldheiser ganz herzlich für das Glauben an mich und die Unterstützung: jederzeit mit Tat und Rat. Seine freundliche und kritische Begleitung meiner Arbeit waren immer eine Motivation für mich;

Dr. Holger Krebbel ganz besonders für eine großartige und unvergessliche Zeit unserer Zusammenarbeit. Ohne seine hervorragende Hilfe und Unterstützung, ohne seine Geduld und seine Expertenkommentare hätte ich meine Arbeit nicht vollenden können;

Ali Coskuner und Benedikt Hoffmann für die außerordentlich gute Zusammenarbeit;

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

meiner Familie, die mich immer unterstützt hat und mir die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gab.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Olga Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verlauf des Standard-Base-Excess während zweier Infusionsregimes unter Einsatz einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie mittels Ösophagusdoppler“ 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.“

28.02.2013

9. Lebenslauf

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