

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. Dominique Singer

Vergleich einer balancierten Elektrolytlösung mit NaCl 0,9% zur Volumensubstitution in der neonatalen Erstversorgung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Lucie Susanna Heinecke
aus Hamburg

Hamburg 2015

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.12.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. D. Singer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. A. Schwoerer

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese.....	5
2	Einleitung.....	6
2.1	Alternative Lösungen zur Volumensubstitution.....	6
2.1.1	NaCl 0,9%: Historische Entwicklung und biochemische Problematik....	6
2.1.2	Balancierte Elektrolytlösungen.....	10
2.1.2.1	Ringer-Laktat.....	10
2.1.2.2	Sterofundin ISO®.....	11
2.1.3	Klinischer Stellenwert der „adäquaten“ Infusionslösung.....	12
2.2	Volumensubstitution in der neonatalen Erstversorgung.....	12
2.3	Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	14
3	Material und Methoden.....	15
3.1	Material.....	15
3.1.1	Infusionslösungen.....	15
3.1.1.1	NaCl 0,9%.....	15
3.1.1.2	Sterofundin ISO®.....	15
3.1.2	Blutgas- und Säure-Basen-Analysator.....	16
3.1.2.1	Allgemeine Funktionsweise.....	16
3.1.2.2	Spezielle Messprinzipien.....	17
3.1.2.3	Verarbeitete Parameter.....	19
3.2	Methoden.....	20
3.2.1	Erhebung der Daten.....	20
3.2.2	Auswertung der Daten.....	22
3.2.2.1	Abhängige Variablen.....	22
3.2.2.2	Unabhängige Variablen.....	24
3.2.2.3	Statistische Methode.....	25

4 Ergebnisse.....	28
4.1 Patientendaten.....	28
4.2 Säure-Basen-Daten.....	30
4.2.1 Ausgangsparameter des Säure-Basen-Haushaltes.....	30
4.2.2 Volumensubstitution und Kontrollmessungen.....	31
4.2.3 Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes.....	32
4.2.3.1 H ⁺ -Ionenkonzentration.....	32
4.2.3.2 pCO ₂	33
4.2.3.3 Laktat.....	34
4.2.4 Veränderungen des Elektrolythaushaltes (Chlorid).....	35
4.2.5 Einfluss des Nabelarterien-pH.....	36
5 Diskussion.....	38
5.1 Methodenkritik.....	38
5.2 Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.....	41
5.3 Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren.....	45
5.4 Schlussfolgerung und Perspektiven für weitere Untersuchungen.....	51
6 Zusammenfassung.....	53
7 Literaturverzeichnis.....	55
8 Danksagung.....	61
9 Eidesstattliche Erklärung.....	62
10 Anhang: Univariate Varianzanalyse.....	63

1 Arbeitshypothese

Das Thema der adäquaten Volumensubstitution wird in der neonatologisch-pädiatrischen ebenso wie in der Erwachsenen-Intensivmedizin seit Langem lebhaft diskutiert. Neben der bekannten Frage, inwieweit sich kristalloide oder kolloidale Infusionslösungen im klinischen Outcome voneinander unterscheiden, wird in jüngerer Zeit der Auswahl zwischen „unbalancierten“ und „balancierten“ Infusionslösungen zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt. Kürzlich veröffentlichte Arbeiten stellen einen Zusammenhang zwischen der Infusion größerer Volumina von „unbalancierter“ 0,9%-iger NaCl-Lösung und der Entwicklung einer hyperchlorämischen Dilutionsazidose fest, die sich durch „balancierte“, dem Plasma angenäherte und Azetat-gepufferte Vollelektrolytlösungen vermeiden lassen soll.

Im Rahmen der neonatalen Erstversorgung im Kreißsaal wird bei kreislaufinstabilen Kindern eine Flüssigkeitstherapie begonnen, für die internationale Leitlinien entweder Blut oder eine isotone kristalloide Infusionslösung empfehlen (Kattwinkel et al. 2010). Die Reanimationsleitlinien treffen allerdings keine Aussage über die genaue Elektrolytzusammensetzung der einzusetzenden Infusionslösung. Die vorliegende Arbeit überprüft die Hypothese, ob die Infusion von 0,9%-iger NaCl-Lösung im Rahmen der neonatalen Erstversorgung tatsächlich eine hyperchlorämische Dilutionsazidose auslöst. Außerdem geht sie der Frage nach, ob sich die Verwendung einer „balancierten“ Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO[®]) günstig auf die Entwicklung des Säure-Basen- und Elektrolythaushalts bei Früh- und Neugeborenen auswirkt.

2 Einleitung

2.1 Alternative Lösungen zur Volumensubstitution

2.1.1 NaCl 0,9%: Historische Entwicklung und biochemische Problematik

NaCl 0,9% ist die weltweit am häufigsten eingesetzte kristalloide Infusionslösung. Sie besteht zu gleichen Teilen aus 154 mmol/l Natrium und Chlorid. Bereits im Jahr 1970 erschien jedoch eine Arbeit unter dem Titel „Normal 0,9% Salt Solution Is Neither „Normal“ Nor Physiological“ (Wakim 1970), die erstmals darauf aufmerksam machte, dass die vielbenutzte Kochsalzlösung keineswegs die physiologischen Verhältnisse des Blutplasmas widerspiegelt.

Tatsächlich ist die 0,9%-ige NaCl-Lösung ein künstliches Produkt aus H₂O und Elektrolyten und weist bei einer Raumtemperatur von 21°C einen pH-Wert von 7,0 auf. Durch die Infusion dieser Lösung in den menschlichen Organismus erwärmt sich die Flüssigkeit auf eine Körpertemperatur von 37°C. Die Veränderung der Temperatur hat eine Rechtsverschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes von H₂O zur Folge: Es entstehen mehr H⁺- und OH⁻- Ionen (Siggaard-Andersen 1976), sodass die Lösung zwar in sich weiterhin „chemisch neutral“ bleibt ($[H^+] = [OH^-]$), aber wegen der höheren H⁺-Ionen-Konzentration dennoch einen niedrigeren pH-Wert (6,8) annimmt und damit – gemessen am physiologischen pH-Wert des Blutes (7,4) – noch „azidotischer“ wird (Gaudry et al. 1972).

In Analogie zu Blut lässt sich auch für jede Infusionslösung ein Base Excess [BE] definieren (Zander 2009). Er beschreibt diejenige Menge an starker Säure oder Lauge (oder, im Falle eines offenen Puffersystems, näherungsweise auch Bikarbonat), die notwendig ist, um den pH-Wert unter Standardbedingungen (T = 37 °C, pCO₂ = 40

mmHg, $\text{SO}_2 = 100\%$) auf 7,4 zu titrieren. Danach beträgt der BE von 0,9%-iger NaCl-Lösung -24 mmol/l, was bedeutet, dass man 24 mmol/l NaOH benötigen würde, um den pH-Wert einer auf 37 °C erwärmten 0,9%-igen NaCl-Lösung, die zugleich auf einen pCO_2 -Wert von 40 mmHg eingestellt ist, von 6,8 auf 7,4 anzuheben. Dann würden sich in dieser Lösung auch 24 mmol/l HCO_3^- befinden.

Der sogenannte potentielle BE [BE_{pot}], der sich auf die metabolischen Effekte einer Infusionslösung in vivo bezieht, errechnet sich über die Addition von BE (mit negativem Vorzeichen) und der Summe aller metabolisierbaren Anionen unter Berücksichtigung ihrer Wertigkeit. Er beschreibt diejenige Menge an HCO_3^- , die nach Infusion plus Verstoffwechselung der metabolisierbaren Anionen im Patienten ($\text{pCO}_2 = 40$ mmHg) potentiell verbraucht oder freigesetzt werden kann. Da die 0,9%-ige NaCl-Lösung keine metabolisierbaren Anionen enthält, beträgt auch der BE_{pot} -24 mmol/l.

Neben dem BE bzw. BE_{pot} ist die 1983 von Stewart entwickelte Strong Ion Difference (SID) eine zur Beschreibung der Eigenschaften einer Infusionslösung wichtige biochemische Größe (Stewart 1983). Die SID einer Lösung ist definiert als die Differenz von in ihr vollständig gelöst vorliegenden starken Kationen und Anionen, also

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - ([\text{Cl}^-] + [\text{Laktat}^-]).$$

Sie beträgt für NaCl 0,9% durch das ausgewogene Verhältnis von Natrium und Chlorid 0 mEq/L. Im Vergleich zur SID des alkalischen Blutplasmas von 40 mEq/L fällt sie also deutlich niedriger aus.

Während über die Tatsache einer NaCl-bedingten Azidose weitgehende Einigkeit besteht (McFarlane und Lee 1994, Scheingraber et al. 1999, Young et al. 2014), werden

die genauen Entstehungsmechanismen kontrovers diskutiert. Einige Autoren sehen die durch NaCl-Infusion entstehende Hyperchlorämie als Ursache für die metabolische Azidose an. Sie nehmen an, dass die Dilution des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens durch große Mengen NaCl 0,9% einen Abfall der Strong Ion Difference nach Stewart (s.o.) bewirke und auf diese Weise zur metabolischen Azidose führe (Waters et al. 1999, Skellett et al. 2000, Morgan et al. 2002, Morgan 2005). Durch Infusion von je 154 mmol/l Natrium und Chlorid der an sich elektroneutralen 0,9%-igen NaCl-Lösung erhöhe sich der physiologische Chloridgehalt von 100 mmol/l deutlich stärker als der Natriumgehalt von normalerweise 140 mmol/l. Diese Verschiebung habe eine deutliche Hyperchlorämie zur Folge, die bei Lösung in Wasser zu einem relativen Übergewicht der „Salzsäure HCl“ gegenüber der „Natronlauge NaOH“ führe. So komme es zu einer Abnahme der alkalischen Eigenschaften des Blutes durch die relative Zunahme an Säureäquivalenten (Kellum 2002a).

Neben der SID gibt es noch zwei weitere unabhängige Variablen, die den pH-Wert des Blutes beeinflussen. Dazu zählt zum einen die Gruppe der schwachen Säuren wie Albumin und Phosphat, von Stewart zusammengefasst als A_{tot} . Sie werden „schwach“ genannt, weil sie im Blutplasma nicht vollständig dissoziiert sind und demnach sowohl in saurer als auch in alkalischer Form vorliegen können. Fallen ihre Konzentrationen ab, wie es infolge einer NaCl-Infusion durch Verdünnung geschieht, kommt es zu einem leichten Anstieg des pH-Wertes. Wenngleich dies lediglich ein schwacher Effekt ist, der die Entstehung einer Azidose nicht vollends zu verhindern vermag, wirken sie auf diese Weise doch einer Ansäuerung des Blutplasmas *entgegen*. Die zweite Gruppe umfasst Kohlendioxid und Bikarbonat. Sie repräsentieren die respiratorische Komponente des Säure-Basen-Haushaltes und vermögen genau wie die Gruppe der schwachen Säuren

Veränderungen der SID in beide Richtungen zu kompensieren. Laut der Stewartschen Theorie stellt jedoch nur der arterielle $p\text{CO}_2$ -Wert, ähnlich wie die SID, eine unabhängige Variable dar, die den pH-Wert direkt beeinflusst, wogegen sich das Bikarbonat als abhängige Variable nur konsekutiv verändert. Diese Annahme unterscheidet sich von der Aussage der Henderson-Hasselbalch-Gleichung, die Veränderungen im Bikarbonat für pH-bestimmend hält. Gemäß der Henderson-Hasselbalch-Gleichung ist die Hyperchlorämie als vernachlässigbarer Nebeneffekt einer NaCl-Infusion anzusehen und die Bikarbonat-Verdünnung des extrazellulären Raumes der entscheidende, die Azidose auslösende Mechanismus; daher auch die Bezeichnung „Dilutionsazidose“. Als Ursache wird angesehen, dass die 0,9%-ige NaCl-Lösung weder Bikarbonat noch andere metabolisierbare Anionen enthalte und es dadurch bei Infusion größerer Volumina einer Lösung mit derart negativem BE_{pot} unweigerlich zu einem Verbrauch von Bikarbonat komme (Mathes et al. 1997, Russo 1997, Waters et al. 1999, Prough und White 2000, Lang und Zander 2005).

Die Befürworter der Henderson-Hasselbalch-Gleichung sind zugleich die Gegner des Stewart-Modells und werfen diesem vor, ungeachtet der eigentlichen physiologischen Mechanismen der Säure-Basen-Regulation eine rein mathematische Konstruktion vorzunehmen (Kurtz et al. 2008, Doberer et al. 2009). Dagegen wird von den Gegnern der Henderson-Hasselbalch-Gleichung und Befürwortern des Stewart-Modells kritisch angemerkt, warum NaCl 0,9% nur auf die basischen Komponenten (Bikarbonat), nicht aber auf die Säureäquivalente „verdünnend“ wirken soll (Kellum 2002a).

Unabhängig von dieser sehr speziellen Diskussion wird der Einsatz von 0,9%-iger NaCl-Lösung im klinischen Alltag zunehmend hinterfragt und eine alternative Infusionslösung gefordert. Diese soll, anders als NaCl 0,9%, balanciert sein, das heißt,

die physiologischen Elektrolytverhältnisse des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens abbilden. Auf diese Weise könne der Entstehung einer Hyperchlorämie vorgebeugt werden. Außerdem sollte ihr ein Bikarbonat ersetzendes, metabolisierbares Anion zugefügt sein, das die SID von 0 mEq/l auf ≥ 24 mEq/l anhebt und sich so der SID des Blutplasmas annähert (Morgan 2005). Zudem sollte sie einen potentiellen Base Excess von 0 ± 10 mmol/l aufweisen (Zander 2006). Damit hofft man, eine iatrogen verursachte Azidose verhindern zu können.

2.1.2 Balancierte Elektrolytlösungen

2.1.2.1 Ringer-Laktat

Die als Alternative zu NaCl 0,9% häufig eingesetzte Ringer-Laktat-Lösung reagiert auf das in einer 0,9%-igen NaCl-Lösung vorliegende Pufferbasendefizit mit dem Zusatz von 27 mmol/l Laktat. Laktat, das Salz der Milchsäure, fängt Protonen ab und verhindert auf diese Weise eine metabolische Azidose.

Gerade im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin ist diese Lösung allerdings nicht gebräuchlich, denn die Patienten weisen häufig postnatal eine Laktatazidose auf und sollten nicht noch zusätzlich mit Laktat belastet werden. Die physiologisch vorliegende vorübergehende Leberinsuffizienz der Neonaten lässt die Verstoffwechselung von Laktat ohnehin nur eingeschränkt zu. Bei Vorliegen eines Kreislaufschocks verschlechtert sich die Metabolisierung durch die verminderte Organperfusion noch zusätzlich. Es liegt die Vermutung nahe, dass der Einsatz von Ringer-Laktat zur Flüssigkeitstherapie bei kreislaufinstabilen Neonaten eine Laktatazidose noch verschlimmern würde. Zumindest würde die Diagnostik verfälscht,

da der Laktat-Wert nach Einsatz von Ringer-Laktat kein zuverlässiger Hypoxie-Marker mehr ist. Aus diesen Gründen wird gerade in der Neonatologie eine Infusionslösung bevorzugt, die anstelle des Laktats ein anderes Anion zur Pufferung verwendet.

2.1.2.2 Sterofundin ISO[®]

Die Infusionslösung Sterofundin ISO[®] (B. Braun Melsungen) erfüllt mit einer SID von 29 mEq/l und einem BE_{pot} von 0 nicht nur die Anforderungen an eine „balancierte Vollelektrolytlösung“, sondern ist außerdem mit Azetat statt Laktat gepuffert. Azetat ist das Salz der Essigsäure und wird, im Gegensatz zu Laktat, nicht ausschließlich in der Leber, sondern vor allem in Muskel, Leber, Myokard und Nierenrinde metabolisiert. Die Verteilung auf mehrere Organsysteme gewährleistet die Verstoffwechselung selbst im Falle einer Organminderperfusion, wie sie im Schock vorliegt. Auch wird Azetat schneller als Laktat verstoffwechselt und geht dabei noch mit einem im Vergleich zu Laktat geringeren Anstieg des Sauerstoffverbrauchs einher. Für die alkalisierende Wirkung von Azetat ist ein Oxidationsvorgang verantwortlich. Pro Mol Azetat entsteht durch Oxidation ein Mol Bikarbonat (Zander 2009). Als balancierte Lösung spiegelt Sterofundin ISO[®] außerdem die Elektrolytzusammensetzung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes nahezu exakt wider. Auf diese Weise soll sie dazu beitragen, iatrogene Verschiebungen im Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt des Patienten weitgehend zu vermeiden.

2.1.3 Klinischer Stellenwert der „adäquaten“ Infusionslösung

Tatsächlich wird in verschiedenen klinischen Studien beschrieben, dass sich durch Verwendung einer balancierten Elektrolytlösung eine hyperchlorämische metabolische Azidose verhindern lassen soll (McFarlane und Lee 1994, Scheingraber et al. 1999, Williams et al. 1999, Young et al. 2014). Ebenso kam eine prospektive Kohortenstudie, die den Einsatz einer isotonen balancierten Elektrolytlösung mit 1% Glukose zur intraoperativen Flüssigkeitstherapie bei 66 Neonaten untersuchte, zu dem Ergebnis, dass sich durch die Verwendung dieser neuen Lösung Verschiebungen im Säure-Basen-Status der Patienten vermeiden ließen (Sümpelmann et al. 2011).

Hingegen ergab sich aus einer prospektiven Studie, in der der Säure-Basen- und Elektrolytstatus von 97 Kindern nach kardiochirurgischer Bypass-Operation untersucht wurde, die Schlussfolgerung, dass von NaCl 0,9% keine negativen Auswirkungen zu erwarten seien. Die sich entwickelnde hyperchlorämische Azidose nach intraoperativer Flüssigkeitstherapie sei gutartig und bedürfe keiner weiteren Intervention. Trotz manifester Hyperchlorämie erhöhe sich nicht die Mortalität des untersuchten pädiatrischen Patientenkollektivs. Im Gegenteil Sorge der erhöhte Chloridgehalt im Blut sogar für einen verminderten Bedarf an Adrenalin (Hatherill et al. 2005).

2.2 Volumensubstitution in der neonatalen Erstversorgung

Als „adaptationsgestört“ gelten – in Anlehnung an den geläufigen APGAR-Score - Neugeborene, die ungenügend oder angestrengt atmen, einen schwer zu tastenden Puls bzw. eine verlängerte Rekapillarierungszeit haben, einen reduzierten Grundtonus

und/oder ein blasses oder bläulich-livides Hautkolorit aufweisen und beispielsweise auf Absaugen nicht oder nur träge reagieren. Durch ergänzende Substitution von Volumen kann in solchen Fällen – neben den übrigen Erstversorgungsmaßnahmen – nicht selten die Lungenperfusion und damit die Oxygenierung des Gesamtorganismus begünstigt werden. Darüber hinaus können auch anamnestische Hinweise auf einen Volumenmangel (wie zum Beispiel eine vaginale Blutung bei Placenta praevia oder vorzeitiger Lösung) zur frühzeitigen Verabreichung eines Volumenbolus Anlass geben (Schmid und Hummler 2010/2011). Die substituierte Flüssigkeitsmenge richtet sich dabei nach dem Körpergewicht des Kindes; unter Reanimationsbedingungen und im Rahmen der neonatalen Erstversorgung beträgt die Flüssigkeitstherapie 10(-20) ml pro kg Körpergewicht (KG) und ist damit vergleichsweise „hochvolumig“.

Wie in anderen Bereichen der Notfallmedizin ist auch in der neonatalen Erstversorgung der kolloidale (Human-Albumin) weitgehend durch einen kristalloiden Volumenersatz abgelöst worden. Im Falle eines Blutverlustes wird die frühzeitige Gabe von Erythrozytenkonzentraten empfohlen; in allen übrigen Fällen empfehlen die internationalen Reanimationsleitlinien den Einsatz kristalloider Infusionslösungen, ohne zu spezifizieren, welcher Lösung genau der Vorzug gegeben werden sollte (Kattwinkel et al. 2010). Entsprechend der oben wiedergegebenen internationalen Diskussion um die adäquaten Volumenersatzlösungen haben auch in die meisten Kreißsäle in den vergangenen Jahren balancierte Vollelektrolytlösungen Einzug gehalten, ohne dass es bezüglich der für die neonatale Erstversorgung geeignetsten Lösung bislang eine fundierte wissenschaftliche Evidenz gäbe.

2.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, in einem retrospektiven Design zu prüfen, ob und – wenn ja – welche Auswirkungen sich aus der stattgehabten Umstellung von NaCl 0,9 % auf Sterofundin ISO[®] als Volumensubstitutionslösung der Wahl in der neonatalen Ertsversorgung tatsächlich ergeben haben. Verglichen werden zwei Kollektive von Neugeborenen – vor und nach der erfolgten Umstellung – im Hinblick auf die Veränderungen des Säure-Basen- (pH, pCO₂, Laktat) und Elektrolythaushaltes (Chlorid). Über diesen Vergleich soll der Frage nachgegangen werden, ob NaCl 0,9% eine hyperchlorämische Dilutionsazidose auslöst, und inwieweit diese durch den Einsatz von Sterofundin ISO[®] verhindert werden kann. Zudem soll untersucht werden, ob die Rückbildung einer milden metabolischen Azidose, wie sie oft im Rahmen von perinatalen Anpassungsstörungen auftritt, bei Einsatz einer „zeitgemäßen“ balancierten Vollelektrolytlösung rascher erfolgt als unter Verwendung der „althergebrachten“, unbalancierten 0,9%-igen NaCl-Lösung.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Infusionslösungen

3.1.1.1 NaCl 0,9%

1000 ml der 0,9%-igen NaCl-Lösung der Firma Braun enthalten 9,0 g Natriumchlorid. Die theoretische Osmolarität beträgt 308 mOsm/l, das bedeutet, dass sich pro Liter 308 osmotisch wirksame Bestandteile in der Lösung befinden. Die „Osmole“ der Lösung teilen sich in 154,0 mmol/l Natrium und 154,0 mmol/l Chlorid auf. Da die Elektrolyte Natrium und Chlorid nur zu einem Anteil von 92,6 % osmotisch aktiv sind, ergibt sich daraus mit einem osmotischen Koeffizienten von 0,926 die aussagekräftigere reale in vivo-Osmolalität von 286 mOsm/kg H₂O (Geigy 1984, Zander et al. 2005). Als isoton gilt eine Lösung dann, wenn die berechnete in vivo-Osmolalität zwischen 280 und 300 mOsm/kg H₂O liegt.

3.1.1.2 Sterofundin ISO[®]

1000 ml der Sterofundin ISO[®]-Lösung der Firma Braun enthalten 6,8 g Natriumchlorid, 0,3 g Kaliumchlorid, 0,2 g Magnesiumchlorid-Hexahydrat, 0,37 g Calciumchlorid-Dihydrat, 3,27 g Natriumacetat-Trihydrat und 0,67 g Apfelsäure. Die Elektrolytkonzentrationen teilen sich in 145,0 mmol/l Natrium, 4,0 mmol/l Kalium, 1,0 mmol/l Magnesium, 2,5 mmol/l Calcium, 127,0 mmol/l Chlorid, 24,0 mmol/l Acetat und 5,0 mmol/l Malat auf. Die theoretische Osmolarität beträgt 309 mOsm/l, die berechnete in

vivo-Osmolalität 287 mOsm/kg H₂O. **Tab. 1** zeigt die Zusammensetzung von Sterofundin im Vergleich zu NaCl 0,9% und humanem Plasma.

	Plasma	NaCl 0,9%	Sterofundin ISO
Na ⁺ (mmol/l)	142	154	145
K ⁺ (mmol/l)	4,5		4
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,5		2,5
Mg ²⁺ (mmol/l)	1,25		1
Cl ⁻ (mmol/l)	103	154	127
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24		
Laktat ⁻ (mmol/l)	1,5		
Azetat ⁻ (mmol/l)			24
Malat ²⁻ (mmol/l)			5
Osmolarität (mOsm/l)	291	308	304
Osmolalität (mOsm/kg H ₂ O)	287	286	282
BE (mmol/l)	0	-24	-34
BE pot (mmol/l)	0	-24	0

Tab. 1 Zusammensetzung von Blutplasma, NaCl 0,9% und Sterofundin ISO[®]

3.1.2 Blutgas- und Säure-Basen-Analysator

3.1.2.1 Allgemeine Funktionsweise

Im Kreißsaal und auf der Intensivstation für Früh- und Neugeborene des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf befinden sich Blutgas- und Säure-Basen-Analysatoren der Firma Radiometer mit der Kennung ABL90 FLEX[®]. Diese Geräte sind in der Lage, binnen kürzester Zeit und mittels geringster Mengen von kapillär, arteriell oder venös gewonnenem Blut, gewisse Substanzen im Blutplasma des Patienten zu bestimmen. Jeder Substanz ist in der Kassette auf der Platine des

Blutgasanalysegeräts genau ein Sensor zugeordnet. Auf der oberen Platine befinden sich neben dem Sensor für die Referenzlösung auch die Sensoren für die Elektrolyte Kalium, Natrium, Chlorid und Calcium sowie die Sensoren für die Parameter des Blutgas- und Säure-Basen-Haushaltes pH, $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$. Auf der unteren Platine liegen die Sensoren für Laktat und Glukose. Diese Sensoren geben, nachdem sie in der Blutprobe die entsprechende Substanz gemessen haben, elektrische Signale an die Analysatoreinheit des Geräts weiter. Der Analysator wandelt die elektrischen Signale der Elektrodenkette in Konzentrationen um. Hierzu wird eine Skala benutzt, deren Basis die Kalibrierlinie ist. Diese Linie wird sensorspezifisch über eine Kalibrierformel ermittelt. Die Formel ergibt sich für jede Substanz aus der Messung elektrischer Signale in zwei Kalibrierlösungen, deren Substanzkonzentration bekannt ist. Die Kalibrierung ist wesentlich für die Messgenauigkeit des Analysators und ermöglicht die Umwandlung der Elektrodensignale für eine unbekannte Probe in genaue Werte. Bei jeder Kalibrierung wird die Steigung der Kalibrierlinie und somit die Empfindlichkeit des Sensors neu ermittelt.

3.1.2.2 Spezielle Messprinzipien

Die Sensoren des ABL90 FLEX[®]-Analysators weisen verschiedene Messprinzipien auf:

Zum einen das **potentiometrische Messprinzip**. Hierbei wird die Aktivität einer in der Blutprobe zu messenden Substanz über das Spannungspotenzial der Sensor-Messkette mittels eines Voltmeters erfasst. Der Analysator wandelt diese Aktivität dann automatisch in die Konzentration der entsprechenden Substanz um. Zu den auf diese

Weise gemessenen Parametern gehören pH, pCO₂, pO₂, Kalium, Natrium, Calcium und Chlorid.

Zum anderen das **amperometrische Messprinzip**, das sich den durch die Sensor-Messkette fließenden elektrischen Strom zunutze macht. Hierbei ist die Stärke des elektrischen Stroms proportional zu der Konzentration der Substanz, die an einer Elektrode der Messkette oxidiert oder reduziert wird. Die Sensoren für Laktat und Glukose wenden dieses Messprinzip an.

Die **pH- und Elektrolyt-Sensoren** (potentiometrisches Messprinzip, s.o.) verfügen über einen Festkörper-Aufbau mit Ionen-selektiver PVC-Membran, die in direktem Kontakt mit der Probe oder der Kalibrierlösung steht und empfindlich gegenüber einem spezifischen Ion ist. Über den Elektrodenkontakt im Sensor wird der elektrische Kontakt zwischen dem Sensor und dem Analysator hergestellt. Der jeweilige Sensor ist ein Element des elektrischen Schaltkreises, der neben der zu messenden unbekannten Probe noch aus einer Referenzelektrode, einer Flüssigkeitsbrücke und einem Voltmeter besteht. Die Flüssigkeitsbrücke ist die Kontaktstelle zwischen Referenzelektrode und Probe. Die Referenzelektrode ist die elektrische Verbindung zum Voltmeter. Das Voltmeter misst das Spannungspotenzial im Schaltkreis.

Die **Metabolit-Sensoren für Laktat und Glukose** (amperometrisches Messprinzip, s.o.) sind Sensoren mit drei Elektroden, nämlich einer internen Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode, einer Platin-Hilfselektrode und einer Platin-Anode. Die Sensoren sind mit einer vierschichtigen Membran auf der Sensorbasis bedeckt, die aus einer biokompatiblen Schicht, einer äußeren für Laktat und Glukose permeablen Membran, einer Enzymschicht mit den Enzymen Laktat- bzw. Glukose-Oxidase und einer inneren

für Wasserstoffperoxid permeablen Membran besteht. Der Sensor misst die Stärke des elektrischen Stroms, der fließt, sobald Laktat oder Glukose in der Lösung vorhanden sind. Er leitet dieses Signal an die Analysatoreinheit des Blutgasanalysegeräts weiter.

3.1.2.3 Verarbeitete Parameter

Im Rahmen eines Messvorganges werden von den Blutgas- und Säure-Basen-Analysatoren neben den direkt gemessenen verschiedene andere Kategorien von Parametern verarbeitet:

Eingabeparameter sind Werte, die vom medizinischen Personal manuell in das Gerät eingegeben werden. Hierzu gehören zum Beispiel der Name bzw. die EDV-Nummer des Patienten und die aktuelle Patiententemperatur. Werden vom Bediener keine Eingaben vorgenommen, greift der Analysator auf gewisse Vorgabewerte zurück.

Abgeleitete Parameter sind die Parameter, die aufgrund gemessener und eingegebener Daten vom Gerät kalkuliert oder bei fehlender Eingabe ästimiert werden können. Kalkulierte und ästimierte Werte können sich zwischen verschiedenen Herstellern der Blutgasanalysegeräte unterscheiden. Zu ihrer Berechnung, beziehungsweise Schätzung, werden herstellerabhängig verschiedene Formeln oder Vorgabewerte eingesetzt. Die vorliegende Arbeit bezieht sich ausschließlich auf die von der Firma Radiometer in ihren Blutgas- und Säure-Basen-Analysatoren benutzten Formeln, Vorgabe- und Referenzwerte und die hierüber ermittelten Kenngrößen.

Kalkulierte Parameter sind Werte, die auf der Grundlage von im Blutgasanalysator einprogrammierten Formeln aus gemessenen Werten ermittelt werden. Die Aktuelle-

und die Standard-Hydrogenkarbonat-Konzentration sowie der Base Excess sind kalkulierte Werte (ABL 90 FLEX Referenzhandbuch, Formel 4-9).

Ästimierte Parameter sind Werte, die aus Vorgabewerten berechnet werden. Diese Vorgabewerte sind, ähnlich wie die Formeln, bereits im Gerät gespeichert und kommen nur dann zum Tragen, wenn zur Kalkulation eines Parameters eine Eingabe vom Bediener erforderlich gewesen wäre, die nicht getätigt worden ist. Zu den Vorgabewerten gehört zum Beispiel die Umgebungstemperatur von 21 °C oder die Patiententemperatur, die bei fehlender Eingabe auf 37 °C gesetzt wird.

3.2 Methoden

3.2.1 Erhebung der Daten

In die Studie eingeschlossen sind sämtliche Früh- und Neugeborenen, die im Zeitraum von Anfang Mai 2012 bis Ende April 2013 im Rahmen der neonatalen Erstversorgung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) eine Volumensubstitution erhalten haben. Ausschlusskriterien kamen nicht zur Anwendung.

Im November 2012 wurde auf der Intensivstation für Früh- und Neugeborene des UKE die Infusionstherapie den nationalen und internationalen Gepflogenheiten angepasst. Anstelle der 0,9%-igen NaCl-Lösung kam fortan die balancierte Sterofundin ISO[®]-Lösung zum Einsatz. Diese Umstellung soll retrospektiv beleuchtet werden. Ziel ist es, rückblickend zu analysieren, inwieweit sich die zwei Gruppen der mit NaCl 0,9% bzw. der mit Sterofundin ISO[®] behandelten Patienten nach Infusion im Hinblick auf ihren Säure- Basen-Status unterscheiden. Die erste Gruppe umfasst Patienten, die in dem halben Jahr zwischen Mai und Oktober 2012 geboren sind. Ihr Geburtszeitpunkt liegt

vor der im November 2012 am UKE erfolgten Umstellung auf die neue, balancierte Infusionslösung. Dementsprechend haben sie noch die isotone Kochsalzlösung als Volumenersatz erhalten. Die zweite Gruppe schließt sämtliche Patienten ein, die in dem halben Jahr zwischen November 2012 und April 2013 geboren sind. Ihnen wurde, soweit erforderlich, die balancierte Lösung infundiert. Somit erfolgt die Zuordnung der Patienten zu den beiden Gruppen ausschließlich über ihr Geburtsdatum.

Für jeden Patienten wurden die Parameter zweier (venöser oder kapillärer) Säure-Basen-Analysen gesammelt, sodass pro Parameter zwei Werte vorliegen. Die erste Analyse wurde noch auf der Erstversorgungseinheit im Kreißsaal, meistens unmittelbar nach Anlage eines venösen Zugangs und somit noch vor der Volumensubstitution, vorgenommen. Bei der zweiten Analyse handelte es sich um eine routinemäßige Kontroll-BGA auf der neonatologischen Intensivstation. Die zeitliche Differenz zwischen den beiden Blutentnahmen sollte fünf Stunden nicht überschreiten, was durch die Routine der Patientenaufnahme gewährleistet ist. Durch die Erfassung des Zeitintervalls zwischen den beiden Analysen soll die Dynamik der postnatalen Säure-Basen-Veränderungen nach Volumensubstitution normiert werden.

Bei den erfassten Parametern des Säure-Basen-Status handelt es sich in der vorliegenden Arbeit ausschließlich um direkt gemessene Werte. Dies sind pH, Laktat und $p\text{CO}_2$. Bewusst werden alle kalkulierten oder ästimierten Parameter ausgeschlossen. So soll vermieden werden, dass die Ergebnisse etwaigen Berechnungsfehlern unterliegen, denn insbesondere der Base Excess (BE) ist als Marker des Säure-Basen-Haushaltes im klinischen Alltag zwar sehr gebräuchlich, birgt aber aufgrund verschiedener zugrunde liegender Berechnungsformeln die Gefahr der Ungenauigkeit und ungenügenden Vergleichbarkeit. Während beispielsweise einige

Blutgasanalysegeräte noch auf die Berechnung des „Standard-BE“ geeicht sind, verwenden andere den „Aktuellen BE“. Diese Tatsache stiftet Verwirrung und schmälert die Aussagekraft des Base Excess. Durch die ausschließliche Verwendung direkt gemessener Parameter wird dieses Problem vermieden. Neben den Markern des Säure-Basen-Status wird in der zweiten Blutgasanalyse zusätzlich einmalig für jeden Patienten ein Wert für Chlorid erhoben. Dabei interessiert, ob das untersuchte Kollektiv nach Behandlung mit einer der beiden Infusionslösungen eine Hyperchlorämie entwickelt.

Neben den Parametern des Säure-Basen-Status wurden von jedem Patienten Gestationsalter (in begonnenen Schwangerschaftswochen) und Geburtsgewicht, Nabelarterien-pH sowie die im Rahmen der Volumensubstitution infundierte Flüssigkeitsmenge erfasst.

Da die Datenerhebung anonym, also ohne Erfassung namentlicher Angaben, und retrospektiv, also ohne Beeinflussung der individuellen Behandlung, erfolgte, ergaben sich keine ethischen Implikationen.

3.2.2 Auswertung der Daten

3.2.2.1 Abhängige Variablen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden vorrangig zwei Zielgrößen (abhängige Variablen) untersucht:

Die **primäre Zielgröße** ist die Entwicklung des pH-Wertes über die Zeit. Da aus pH-Werten wegen deren logarithmischer Ausdrucksweise jedoch keine Differenzen oder

Verhältnisse gebildet werden können, ist hierfür eine Umrechnung erforderlich. An Stelle der Entwicklung des pH wird die Änderung der H^+ -Ionenkonzentration über die Zeit angegeben. Für diese Umrechnung werden zunächst die direkt gemessenen pH-Werte pH1 und pH2 in die entsprechenden H^+ -Ionenkonzentrationen umgerechnet. Hierzu wird die Formel $[H^+]_1 = (10^{-pH1})$ bzw. $[H^+]_2 = (10^{-pH2})$ verwendet. Aus den Werten wird die Differenz $\Delta [H^+] = [H^+]_1 - [H^+]_2$ gebildet. Der berechnete Konzentrationsunterschied spiegelt die Veränderung des Säuregrades (Rückbildung der Azidose) wider. Im nächsten Schritt werden die Minuten errechnet, die zwischen pH1 und pH2 liegen. Die Differenz der H^+ -Ionenkonzentrationen muss nun ins Verhältnis zur ermittelten Zeitdifferenz gesetzt werden. Es resultiert die Entwicklung der H^+ -Ionenkonzentration über die Zeit $\Delta[H^+]/t$ (in nmol/l/min).

Die **sekundäre Zielgröße** ist die Entwicklung der Laktatkonzentration über die Zeit (in mmol/l/min). Milchsäure ist das entscheidende (anaerobe) Stoffwechselprodukt in der Perinatalperiode, sodass Laktat hier stellvertretend für die metabolische Komponente des Säure-Basen-Haushaltes steht. Auch dabei wird, in gleicher Vorgehensweise wie für die H^+ -Ionenkonzentration beschrieben, zuerst die Differenz der Laktatkonzentrationen zwischen den Säure-Basen-Analysen errechnet und diese dann ins Verhältnis zur Zeit gesetzt.

Außerdem wird die Entwicklung des pCO_2 über die Zeit (in mmHg/min) sowie die absolute Chloridkonzentration zum zweiten Messzeitpunkt berücksichtigt.

3.2.2.2 Unabhängige Variablen

Kategorial skalierte unabhängige Variablen werden als **Einflussfaktoren** bezeichnet. In dieser Studie werden zwei Einflussfaktoren berücksichtigt.

Ausgehend vom Studiendesign nimmt die *Zusammensetzung der verabreichten Elektrolytlösung* maßgeblichen Einfluss auf die untersuchten abhängigen Variablen. Dieser Einfluss wird als Haupteffekt bezeichnet. So ist von Interesse, inwieweit der Einsatz der balancierten Infusionslösung in der einen Behandlungsgruppe einen Unterschied in der Entwicklung der H⁺-Ionen- und Laktat-Konzentration über die Zeit bewirkt im Vergleich zu der in der anderen Behandlungsgruppe infundierten 0,9%-igen NaCl-Lösung. Es gilt, einen möglichen, einzig auf die differente Behandlungsart zurückzuführenden Gruppenunterschied festzustellen.

Zudem wird angenommen, dass das *Geburtsgewicht*, kategorisiert in < 1500g und ≥ 1500g, linearen Einfluss auf die abhängige Variable hat. Dieser Annahme geht die theoretische Überlegung voraus, dass sich der infundierten Lösung in Abhängigkeit vom Gewicht und damit vom Reifegrad der Früh- und Neugeborenen möglicherweise unterschiedliche Verteilungsräume anbieten, die sich in unterschiedlich ausgeprägten Effekten auf den Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt äußern könnten. Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, also jener Raum, in dem sich kristalloide isotone Infusionslösungen verteilen, entspricht beim durchschnittlichen Erwachsenen 20% des Körpergewichts (Zander 2009), liegt aber im Fetalleben und in der Neugeborenenperiode mit ca. 60-40% noch deutlich darüber.

Metrisch skalierte unabhängige Variablen werden als **Kovariaten** bezeichnet. Hierbei handelt es sich um exakt gemessene Parameter.

Da im vorliegenden Fall die Zusammensetzung der verabreichten Elektrolytlösung für einen möglichen Gruppenunterschied verantwortlich gemacht werden soll, ist das *Volumen der infundierten Lösung* (in Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht) die entscheidende Kovariate. Ein linearer Zusammenhang zwischen abhängiger Variablen und infundiertem Volumen wird angenommen.

Außerdem liegt die Vermutung nahe, dass die Entwicklung der Wasserstoffionen- und Laktatkonzentration über die Zeit auch vom Ausgangswert abhängig ist. Insofern stellt der *Nabelarterien-pH* als Messgröße für den unmittelbar postnatalen Säure-Basen-Status eine weitere wichtige Kovariate dar. Wenn ein beobachteter Gruppenunterschied signifikant sein soll, muss der Einfluss des Nabelarterien-pH als Nebeneffekt weitestgehend heraus gerechnet werden.

3.2.2.3 Statistische Methode

Bei der statistischen Auswertung werden die beiden Behandlungsgruppen im Hinblick auf die Entwicklung der Wasserstoffionen- und Laktatkonzentration über die Zeit miteinander verglichen. Hierbei finden auch sämtliche Einflussgrößen auf die Zielvariable und Wechselwirkungen zwischen der Zielvariablen und der unabhängigen Variablen Berücksichtigung.

Die Entwicklung des pCO_2 über die Zeit liegt nicht im Fokus dieser Arbeit, darf aber der Vollständigkeit halber als respiratorische Komponente des Säure-Basen-Status nicht fehlen. Per t-Test wird ermittelt, ob in diesem Parameter ein signifikanter Gruppenunterschied vorliegt, der dann Auskunft über unterschiedliche respiratorische Grundvoraussetzungen beider Behandlungsgruppen geben kann.

Der geeignete statistische Test, der eine Zielvariable in Abhängigkeit mehrerer unabhängiger Variablen zu analysieren vermag, ist die plurifaktorielle univariate Varianzanalyse, kurz ANCOVA (engl. analysis of covariance). Sie umfasst sowohl eine Varianzanalyse als auch eine lineare Regressionsanalyse. Um valide Ergebnisse mithilfe dieses Testverfahrens erzielen zu können, müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Vorab muss überprüft werden, inwieweit die Werte der abhängigen und unabhängigen Variablen im Patientenkollektiv normalverteilt sind. Zudem lässt sich das Verfahren ausschließlich auf eine metrisch skalierte Zielvariable anwenden. Diese muss in linearem Zusammenhang zu den berücksichtigten unabhängigen Variablen stehen. Da alle diese Bedingungen für den vorliegenden Datensatz erfüllt sind, eignet sich die ANCOVA zur Auswertung dieser Studie. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit postuliert einen linearen Zusammenhang zwischen den beiden definierten Zielvariablen Entwicklung der H^+ -Ionenkonzentration über die Zeit, beziehungsweise Entwicklung der Laktatkonzentration über die Zeit und der Art der Infusionslösung. Diesen Haupteffekt gilt es zu beschreiben und zwar frei von möglichen, für das Studiendesign nicht relevanten Einflussfaktoren. Bekannte unabhängige Variablen, die einen Gruppenunterschied hervorrufen, der nicht auf die Behandlungsart zurückzuführen ist, werden aus dem Haupteffekt heraus gerechnet. So darf beispielsweise der unterschiedliche Nabelarterien-pH nicht ursächlich für einen eventuell beobachtbaren Gruppenunterschied sein. Über einen Regressionskoeffizienten wird der Gruppenunterschied für diesen Einfluss adjustiert. Ebenso verhält es sich mit dem Geburtsgewicht und dem infundierten Flüssigkeitsvolumen.

Die ANCOVA wird zweimal durchgeführt, jeweils mit den abhängigen Variablen Entwicklung der Wasserstoffionenkonzentration über die Zeit und Entwicklung der

Laktatkonzentration über die Zeit. Als Haupteffekt soll der Einfluss der unabhängigen, kategorial skalierten Variablen Behandlungsgruppe, mit den Ausprägungen NaCl 0,9% und Sterofundin ISO[®], auf die jeweilige Zielvariable analysiert werden. Zusätzliche Einflussgrößen sind die unabhängigen, metrisch skalierten Variablen Volumen in ml/kg KG und Nabelarterien-pH sowie die kategorial skalierte unabhängige Variable gruppiertes Geburtsgewicht mit den Ausprägungen <1500g und ≥1500g. Jede unabhängige Variable wird sowohl einzeln als auch in zweifacher Wechselwirkung mit den jeweils anderen verbleibenden unabhängigen Variablen beleuchtet. So kann der Zusammenhang zwischen einer unabhängigen Variablen oder aber einer Wechselwirkung und der Zielvariablen aufgedeckt werden. Bei dieser Vorgehensweise wird in Bezug auf die abhängige Variable ein Gruppenunterschied ermittelt sowie die dazugehörige Signifikanz. Außerdem ergeben sich Regressionskoeffizienten für jede einzelne unabhängige Variable und Wechselwirkung. Die Wechselwirkung mit der geringsten Signifikanz, das heißt dem höchsten p-Wert, wird aus der ANCOVA Analyse herausgenommen und diese wird ohne die entsprechende Wechselwirkung erneut durchgeführt. Durch mehrmaliges Wiederholen dieser Prozedur wird nach und nach jede nicht signifikante Wechselwirkung gelöscht und die wirklich relevanten Einflussgrößen bleiben zurück. Indem auf diese Weise das Rauschen aus den Testergebnissen entfernt wird, kristallisiert sich eine Kernaussage mit maximal möglicher statistischer Power heraus. Im Anhang der vorliegenden Arbeit (siehe dort) ist dieses Vorgehen für die Zielgröße „Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration über die Zeit“ als Beispiel demonstriert. Dasselbe Verfahren wird auch bei der Analyse der Laktatkonzentration über die Zeit angewandt.

Sämtliche tabellarisch veranschaulichten Werte im Ergebnisteil werden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung aufgeführt.

Für die statistischen Berechnungen wurde das Programm SPSS Version 22 verwandt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Das Patientenkollektiv umfasst 114 Fälle, von denen 41 reif- und 73 frühgeboren waren. Alle Reifgeborenen hatten ein Geburtsgewicht $>1500\text{g}$. Von den Frühgeborenen wiesen 43 Patienten ein Geburtsgewicht $\geq 1500\text{g}$ auf, 30 wogen zum Zeitpunkt der Geburt $<1500\text{g}$ (**Tab. 2**).

		Geburtsgewicht		Gesamt
		$<1500\text{g}$	$\geq 1500\text{g}$	
Reife	frühgeboren	30	43	73
	reifgeboren	0	41	41
Gesamt		30	84	114

Tab. 2 Patientenkollektiv, aufgeteilt nach Reife und Geburtsgewicht

Von dem gesamten Patientenkollektiv erhielten 65 Patienten eine Volumensubstitution mit 0,9%-iger NaCl-Lösung und 49 Patienten mit Sterofundin ISO[®]. Bezüglich der Reife bestand zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,89$), auch wenn der Anteil von Frühgeborenen in der NaCl-Gruppe mit 67,7 % etwas höher war als in der Sterofundin-Gruppe mit 59, 2%. Jeweils 21 bzw. 20 Patienten in beiden Behandlungsgruppen waren reifgeboren (**Tab. 3**).

			Reife		Gesamt
			frühgeboren	reifgeboren	
Gruppe	NaCl	Anzahl	44	21	65
		% von NaCl	67,7	32,3	100
	Stero	Anzahl	29	20	49
		% von Stero	59,2	40,8	100
Gesamt		Anzahl	73	41	114
		% von Gesamt	64	36	100

Tab. 3 Behandlungsgruppen, aufgeteilt nach Reife

Auch im Hinblick auf das Geburtsgewicht unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant ($p=0,55$): Während 26,2% der Neugeborenen in der NaCl-Gruppe ein Geburtsgewicht $<1500\text{g}$ aufwiesen, waren es 26,5% in der Sterofundin-Gruppe (**Tab. 4**).

			Geburtsgewicht		Gesamt
			<1500g	≥1500g	
Gruppe	NaCl	Anzahl	17	48	65
		% von NaCl	26,2	73,8	100
	Stero	Anzahl	13	36	49
		% von Stero	26,5	73,5	100
Gesamt		Anzahl	30	84	114
		% von Gesamt	26,3	73,7	100

Tab. 4 Behandlungsgruppen, aufgeteilt nach Geburtsgewicht

Zusammenfassend bestand also weder im mittleren Geburtsgewicht noch im mittleren Schwangerschaftsalter ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (**Tab. 5**).

	NaCl 0,9%	Sterofundin ISO [®]	Signifikanz
	(n= 65)	(n= 49)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	2239 ± 960	2353 ± 1056	n.s. (p=0,55)
Schwangerschaftswoche	35 ± 5	35 ± 5	n.s. (p=0,89)

Tab. 5 Mittleres Geburtsgewicht und Gestationsalter in beiden Behandlungsgruppen

4.2 Säure-Basen-Daten

4.2.1 Ausgangsparameter des Säure-Basen-Haushaltes

Der mittlere Nabelarterien-pH der untersuchten Neugeborenen (zurückgerechnet nach der unter Material und Methoden erläuterten Formel) lag bei 7,2 und war in der Sterofundin-Gruppe mit $7,2 \pm 0,15$ statistisch signifikant niedriger ($p=0,02$) als in der NaCl-Gruppe mit $7,3 \pm 0,13$. Dieser Unterschied findet sich auch in der ersten, venös entnommenen Blutgasanalyse mit einem Ausgangs-pH (pH1) von $7,1 \pm 0,1$ in der Sterofundin-Gruppe gegenüber $7,2 \pm 0,1$ in der NaCl-Gruppe wieder ($p=0,02$). Da sich im mittleren pCO_2 keine signifikante Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte, ist dieser Unterschied nicht „respiratorisch“, sondern „metabolisch“ bedingt, wie sich auch in den geringfügig, aber signifikant unterschiedlichen Werten für Bicarbonat und Base Excess zeigt, die hier jedoch nicht weiterverfolgt werden. Allerdings war der mittlere Laktat-Spiegel der Patienten in der

Sterofundin-Gruppe mit $6,6 \pm 3,7$ mmol/l nicht signifikant höher als in der NaCl-Gruppe mit $5,4 \pm 3,3$ mmol/l (**Tab. 6**).

	NaCl 0,9% (n= 65)	Sterofundin ISO [®] (n= 49)	Signifikanz p-Wert
Ausgangs-pH (pH1)	$7,2 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,1$	sign. (p=0,02)
Nabelarterien-pH	$7,3 \pm 0,13$	$7,2 \pm 0,15$	sign. (p=0,02)
S Base Excess (mmol/l)	$-5,4 \pm 4,7$	$- 8,1 \pm 5,1$	sign. (p=0,04)
pCO ₂ (mmHg)	61 ± 16	65 ± 16	n.s. (p=0,23)
Akt. HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	23 ± 4	21 ± 3	sign. (p= 0,01)
Laktat (mmol/l)	$5,4 \pm 3,3$	$6,6 \pm 3,7$	n.s. (p=0,07)

Tab. 6 Ausgangsparameter des Säure-Basen-Haushaltes in beiden Behandlungsgruppen

4.2.2 Volumensubstitution und Kontrollmessungen

Im Mittel wurde den Neugeborenen ein Volumen von 7,5 ml/kg KG infundiert, wobei es $7,3 \pm 3,4$ ml/kg KG in der NaCl- und $7,6 \pm 3,2$ ml/kg KG in der Sterofundin-Gruppe waren. Der Gruppenunterschied ist mit p=0,62 nicht signifikant.

Während in der NaCl-Gruppe durchschnittlich 155 ± 106 Minuten zwischen erster und zweiter Blutgasanalyse vergingen, waren es in der Sterofundin-Gruppe im Mittel 26 Minuten mehr; hier lag die mittlere Zeitdifferenz bei 181 ± 107 Minuten. Dieser Gruppenunterschied ist jedoch mit einem p-Wert von 0,25 statistisch ebensowenig signifikant wie das zusätzlich verglichene Zeitintervall zwischen Geburt und erster BGA (**Tab. 7**).

	NaCl 0,9%	Sterofundin ISO [®]	Signifikanz
	(n= 65)	(n= 49)	p-Wert
Infundiertes Volumen (ml/kg KG)	7,3 ± 3,4	7,6 ± 3,2	n.s. (p=0,62)
Zeit zwischen Geburt und erster BGA (min)	13 ± 16	12 ± 12	n.s. (p=0,88)
Zeit zwischen erster und zweiter BGA (min)	155 ± 106	181 ± 107	n.s. (p=0,25)

Tab. 7 Appliziertes Volumen und Zeitintervalle zwischen den Kontrollmessungen

4.2.3 Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes

4.2.3.1 H⁺-Ionenkonzentration

In beiden Behandlungsgruppen bildete sich die milde perinatale Azidose nach Volumengabe zurück. In der NaCl-Gruppe nahm bei 53 von 65 Patienten die Wasserstoffionenkonzentration ab; dies entspricht einem prozentualen Anteil von 81,5%. In der Sterofundin-Gruppe war eine solche Rückbildung bei 41 von 49 Patienten, also in 83,7% der Fälle, zu beobachten. Bezüglich der Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration über die Zeit ergab sich ein mittlerer Abfall um 0,196 nmol/l/min in der NaCl-Gruppe bzw. um 0,204 nmol/l/min in der Sterofundin-Gruppe (**Tab. 8**).

	Mittelwert	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
NaCl	-,196	,04	-,27	-,12
Stero	-,204	,04	-,29	-,12

Tab. 8 Vergleich der Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration über die Zeit (in nmol/l/min) in beiden Behandlungsgruppen

Die mittlere Differenz des H⁺-Ionen-Konzentrationsabfalls zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 0,008 nmol/l/min ist mit p=0,89 statistisch nicht signifikant (**Tab. 9**).

	Mittlere Differenz	Standard- fehler	p- Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
NaCl - Stero	,008	,06	,89	-,11	,12

Tab. 9 Mittlere Differenz der Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration über die Zeit (in nmol/l/min)

4.2.3.2 pCO₂

Zur Untersuchung der respiratorischen Komponente des Säure-Basen-Haushaltes nach Volumensubstitution in der neonatalen Erstversorgung wird die Entwicklung der pCO₂-Werte in den beiden Behandlungsgruppen (mittels t-Test) verglichen. Wie in **Tab. 10** ersichtlich, fiel der pCO₂-Wert in der NaCl-Gruppe im Mittel um 0,13 mmHg/min, während er in der Sterofundin-Gruppe um 0,15 mmHg/min sank.

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
NaCl	-,13	,24	,30
Stero	-,15	,25	,36

Tab. 10 Vergleich der Entwicklung der pCO₂-Werte über die Zeit (in mmHg/min) in beiden Behandlungsgruppen

Der mittlere Gruppenunterschied von 0,02 mmHg/min ist mit p=0,62 statistisch nicht signifikant (**Tab. 11**).

	Mittlere Differenz	Standard-fehler	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
NaCl - Stero	,02	,05	,62	-,07	,12

Tab. 11 Mittlere Differenz der Entwicklung der pCO₂-Werte über die Zeit (in mmHg/min)

4.2.3.3 Laktat

In beiden Behandlungsgruppen verringerte sich die Laktatkonzentration im Blut nach Volumensubstitution. Es ergab sich ein mittlerer Abfall der Laktatkonzentration über die Zeit um 0,024 mmol/l/min in der NaCl-Gruppe bzw. um 0,018 mmol/l/min in der Sterofundin-Gruppe (**Tab. 12**).

	Mittelwert	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
NaCl	-,024	,004	-,03	-,02
Stero	-,018	,004	-,03	-,01

Tab. 12 Vergleich der Entwicklung der Laktatkonzentration über die Zeit (in mmol/l/min) in beiden Behandlungsgruppen

Die mittlere Differenz des Abfalls der Laktatkonzentration zwischen den beiden Behandlungsgruppen von 0,006 mmol/l/min ist mit $p=0,32$ statistisch nicht signifikant (**Tab. 13**).

	Mittlere Differenz	Standardfehler	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
NaCl - Stero	-,006	,006	,32	-,02	,005

Tab. 13 Mittlere Differenz der Entwicklung der Laktatkonzentration über die Zeit (in mmol/l/min)

4.2.4 Veränderungen des Elektrolythaushaltes (Chlorid)

In der NaCl 0,9%-Gruppe lässt sich nach erfolgter Flüssigkeitstherapie im Mittel eine Chloridkonzentration von 108 mmol/l, in der Sterofundin-Gruppe von 107 mmol/l im Serum messen. In einem Fall kommt es in der NaCl 0,9%-Gruppe mit 129 mmol/l (vgl. Maximum) zu einer Hyperchlorämie (**Tab. 14**).

	Mittelwert	Standardfehler	Standard-Abweichung	Min.	Max.	Median
NaCl	108	,49	3,9	98	129	108
Stero	107	,44	3,1	100	113	107

Tab. 14 Vergleich der Chloridkonzentration (in mmol/l) nach Flüssigkeitstherapie in beiden Behandlungsgruppen

Die mittlere Differenz von 1 mmol/l zwischen beiden Behandlungsgruppen ist mit einem p-Wert von 0,09 statistisch nicht signifikant (**Tab.15**).

	Mittlere Differenz	Standardfehler	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
NaCl - Stero	1	,68	,09	-,19	2,5

Tab. 15 Mittlere Differenz der Chloridkonzentration (in mmol/l) nach Flüssigkeitstherapie

4.2.5 Einfluss des Nabelarterien-pH

Da sich die beiden Behandlungsgruppen signifikant in ihrem Nabelarterien-pH voneinander unterschieden, musste die Entwicklung von H^+ -Ionen- und Laktatkonzentration in der statistischen Analyse systematisch auf die Ausgangs-pH-Werte adjustiert werden.

Dabei zeigte sich auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nabelarterien-pH und der Entwicklung der H^+ -Ionen- und Laktatkonzentration über die Zeit. Je höher (d.h. „weniger sauer“) der Ausgangs-pH war, desto schneller fiel die Konzentration der H^+ -Ionen und des Laktats.

Für die Beziehung zwischen Nabelarterien-pH und Geschwindigkeit des Abfalls der H^+ -Ionenkonzentration ergab sich ein Regressionskoeffizient von 0,63 ($p=0,004$; **Tab. 16**).

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
N-pH	,63	,21	,004	,21	1,05

Tab. 16 Nabelarterien-pH als Einflussgröße auf die Entwicklung der H^+ -Ionenkonzentration über die Zeit (in nmol/l/min)

Analog ließ sich für die Beziehung zwischen Nabelarterien-pH und Geschwindigkeit des Abfalls der Laktatkonzentration ein Regressionskoeffizient von 0,05 ($p=0,01$) errechnen (**Tab. 17**).

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p- Wert	95%-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
N-pH	,05	,02	,01	,01	,09

Tab.17 Nabelarterien-pH als Einflussgrößen auf die Entwicklung der Laktatkonzentration über die Zeit (in mmol/l/min)

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Auswirkungen einer balancierten versus unbalancierten Flüssigkeitstherapie auf den Säure-Basen-Status von Neugeborenen. Das Patientenkollektiv wurde nicht randomisiert und auch die Infusion der jeweiligen Lösung erfolgte nicht nach dem Modell einer „Doppelblindstudie“. Im November 2012 entschied man sich am UKE gemäß dem nationalen und internationalen „state of the art“ für eine Umstellung der Infusionslösung: Anstelle der herkömmlichen 0,9%-igen NaCl-Lösung wird seit November 2012 im Kreißsaal und auf der Neugeborenen-Intensivstation ausschließlich die balancierte Sterofundin ISO[®]-Lösung verwendet. In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Blutgasanalysen sämtlicher Neonaten untersucht, die in den Halbjahren vor und nach dieser Umstellung (1.Mai 2012 bis zum 30.April 2013) postnatal Volumen erhalten hatten. Um das Risiko einer verfälschten Darstellung durch Einflussnahme auf das Patientenkollektiv zu verhindern, gab es keine Ausschlusskriterien. Jedes Kind, das – gleich welcher Ursache – nach der Geburt Volumen erhalten hatte, wurde in den Gruppenvergleich einbezogen.

Inwieweit das ärztliche Personal sein Infusionsverhalten durch die angekündigte Umstellung der Infusionslösung verändert hat, bleibt fraglich. Den einzigen Hinweis könnte die durchschnittliche Menge des infundierten Volumens und die Patientenzahl in den beiden Jahreshälften geben. Während in der ersten Jahreshälfte 65 Patienten behandelt wurden, waren es in der zweiten Jahreshälfte nur 49 Patienten. Ob die Umstellung der Infusionslösung die behandelnden Ärzte dazu veranlasst hatte, die

Indikation zur Flüssigkeitstherapie neu zu überdenken und generell zögerlicher Volumen zu geben, oder ob die Fallzahl in der zweiten Jahreshälfte durch äußere Faktoren rückläufig war, muss offen bleiben. An der durchschnittlich gegebenen Volumenmenge wird ersichtlich, dass, wenn Volumen verabreicht wurde, die Höhe des infundierten Volumens zwischen den beiden Behandlungsgruppen kaum variierte. So wurden im Mittel $7,3 \pm 3,4$ ml/kg KG von NaCl und $7,6 \pm 3,2$ ml/kg KG von Sterofundin verabreicht. Die durchschnittlich infundierte Flüssigkeitsmenge mag zu niedrig gewesen sein, um einerseits eine metabolische Azidose nach NaCl-Infusion beobachten zu können und andererseits einen Gruppenunterschied zwischen NaCl und Sterofundin festzustellen. In vielen vorangegangenen Studien wurden die metabolischen Auswirkungen von Volumengaben bis zu 50 ml/kg KG untersucht, die jedoch in der neonatalen Erstversorgung nicht vorkommen. Bei derart großen Infusionsmengen kann auch die durch NaCl 0,9% ausgelöste hyperchlorämische Dilutionsazidose wahrscheinlicher auftreten.

Die Analyse bezieht sich ausschließlich auf die vom Blutgasanalysegerät *direkt gemessenen* Parameter pH bzw. H^+ -Ionenkonzentration, pCO_2 , Laktatspiegel und Chloridkonzentration. Die in anderen Studien benutzten berechneten Parameter, insbesondere Bikarbonat und Base Excess, wurden in dieser Studie bewusst ausgespart. Auf diese Weise sollte vermieden werden, dass es durch Unstimmigkeiten in der Berechnung zu Fehleinschätzungen kommt. Allein für den Base Excess gibt es sowohl innerhalb als auch zwischen verschiedenen Blutgasanalysatoren unterschiedliche Algorithmen. Durch Verwendung falscher Parameter, ungenauer Formeln oder fehlerhafter Voreinstellungen am Blutgasanalysegerät kann es zu deutlichen Abweichungen und Irrtümern im Base Excess kommen (Lang und Zander 2002, 2004).

Die vorliegende Studie bedient sich zum Vergleich der Infusionslösungen ausschließlich der zeitlichen Entwicklung der Parameter H^+ -Ionen- und Laktatkonzentration, was den Nachteil hat, dass andere saure Valenzen, die jedoch in der Perinatalperiode nur eine untergeordnete Rolle spielen, nicht erfasst werden.

Das retrospektive Studiendesign bedingt ferner, dass für die Kontrollblutentnahmen auf der Intensivstation keine klar definierten Zeitpunkte (nach der Geburt bzw. Erstversorgung) eingehalten wurden, sondern die jeweils erste verfügbare Blutgasanalyse zur Auswertung herangezogen wurde und das jeweilige Zeitintervall dadurch herausgemittelt wurde, dass die Differenzen durch die verstrichene Zeit dividiert wurden.

Für den Säure-Basen-Status von Neugeborenen ist der Nabelarterien-pH die entscheidende Kenngröße. Die beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich bezüglich des Nabelarterien-pH signifikant ($p=0,02$): Die NaCl-Gruppe hatte einen mittleren Nabelarterien-pH von $7,3\pm 0,13$, die Sterofundin-Gruppe von $7,2\pm 0,15$ (was übrigens ebenfalls im Sinne einer kritischeren Indikationsstellung zur Volumensubstitution nach Umstellung der Infusionslösungen interpretiert werden könnte!). Da diese Variable die Entwicklung der untersuchten Parameter beeinflusst, wurde die Entwicklung von H^+ -Ionen- und Laktatkonzentration in der statistischen Analyse systematisch auf die Ausgangs-pH-Werte adjustiert.

5.2 Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen

In Bezug auf den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt der beiden Behandlungsgruppen interessierten zwei Zusammenhänge besonders:

Zum einen ging es um die Frage, ob durch eine 0,9%-ige NaCl-Lösung eine hyperchlorämische Dilutionsazidose ausgelöst wird. Dieser Sachverhalt wird in diversen Studien beschrieben und gilt zumindest für große Infusionsvolumina als gesichert. In der vorliegenden Untersuchung bestätigt sich diese Hypothese nicht. Bei den 65 Patienten, die infolge einer perinatalen Adaptationsstörung eine Infusion mit 0,9%-iger NaCl-Lösung erhalten hatten, fiel die H^+ -Ionenkonzentration im Mittel um $0,196 \text{ nmol/l/min}$; lediglich in 18,5 % der Fälle kam es zu einem Anstieg der H^+ -Ionenkonzentration nach Infusion. Die Laktatkonzentration nahm im Mittel um $0,024 \text{ mmol/l/min}$ ab. Somit ließ sich bei der durchschnittlich infundierten Menge von $7,3 \pm 3,4 \text{ ml/kg KG}$ nicht nachweisen, dass NaCl 0,9% eine Azidose auslöst. Bis auf einen Ausreißer mit einem Chloridgehalt von 129 mmol/l nach Infusion, war im Mittel in der NaCl-Gruppe auch keine Hyperchlorämie nachweisbar; mit $108 \pm 3,9 \text{ mmol/l}$ lag der Mittelwert für diesen Parameter im Normbereich und unterschied sich nicht signifikant von dem entsprechenden Vergleichswert ($107 \pm 3,1 \text{ mmol/l}$) der Sterofundin-Gruppe.

Zum anderen ging es darum, ob sich Sterofundin ISO[®] als balancierte, Azetatgepufferte Vollelektrolytlösung im Vergleich zu NaCl 0,9% günstiger auf den Säure-Basen-Status der behandelten Neugeborenen auswirkt. Die balancierte Lösung soll schneller für einen Abbau saurer Valenzen sorgen, was sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht bestätigen ließ: In beiden Behandlungsgruppen fielen die H^+ -Ionen- und Laktatkonzentrationen mit der Zeit, die Abfallgeschwindigkeit war

jedoch weder für die H^+ -Ionenkonzentration (0,204 nmol/l/min für Sterofundin vs. 0,196 nmol/l/min für NaCl $p=0,89$) noch für den Laktatspiegel (0,018 mmol/l/min für Sterofundin vs. 0,024 mmol/l/min für NaCl; $p=0,32$) signifikant verschieden (**Abb. 1,2**).

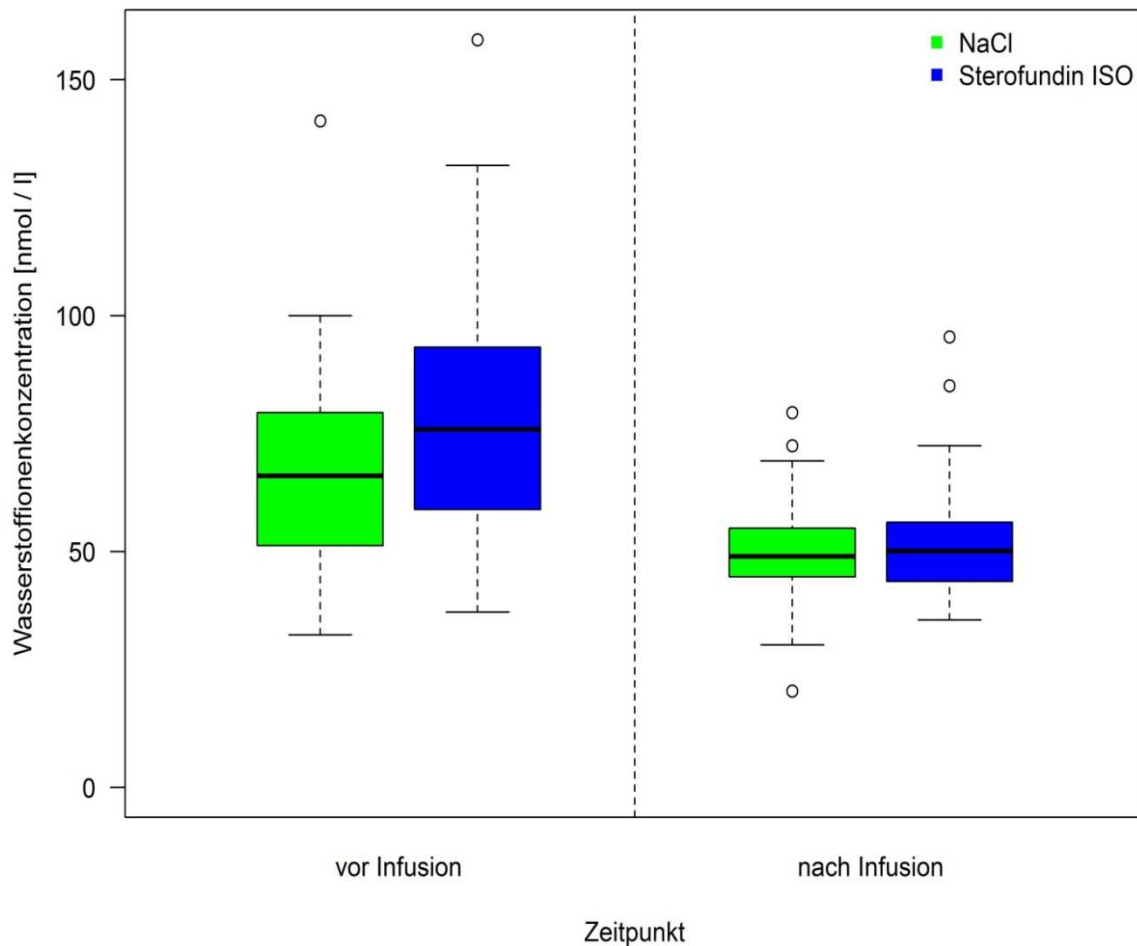


Abb. 1 Vergleich der Entwicklung der H^+ -Ionenkonzentration vor und nach Infusion zwischen den Behandlungsgruppen NaCl 0,9% und Sterofundin ISO®

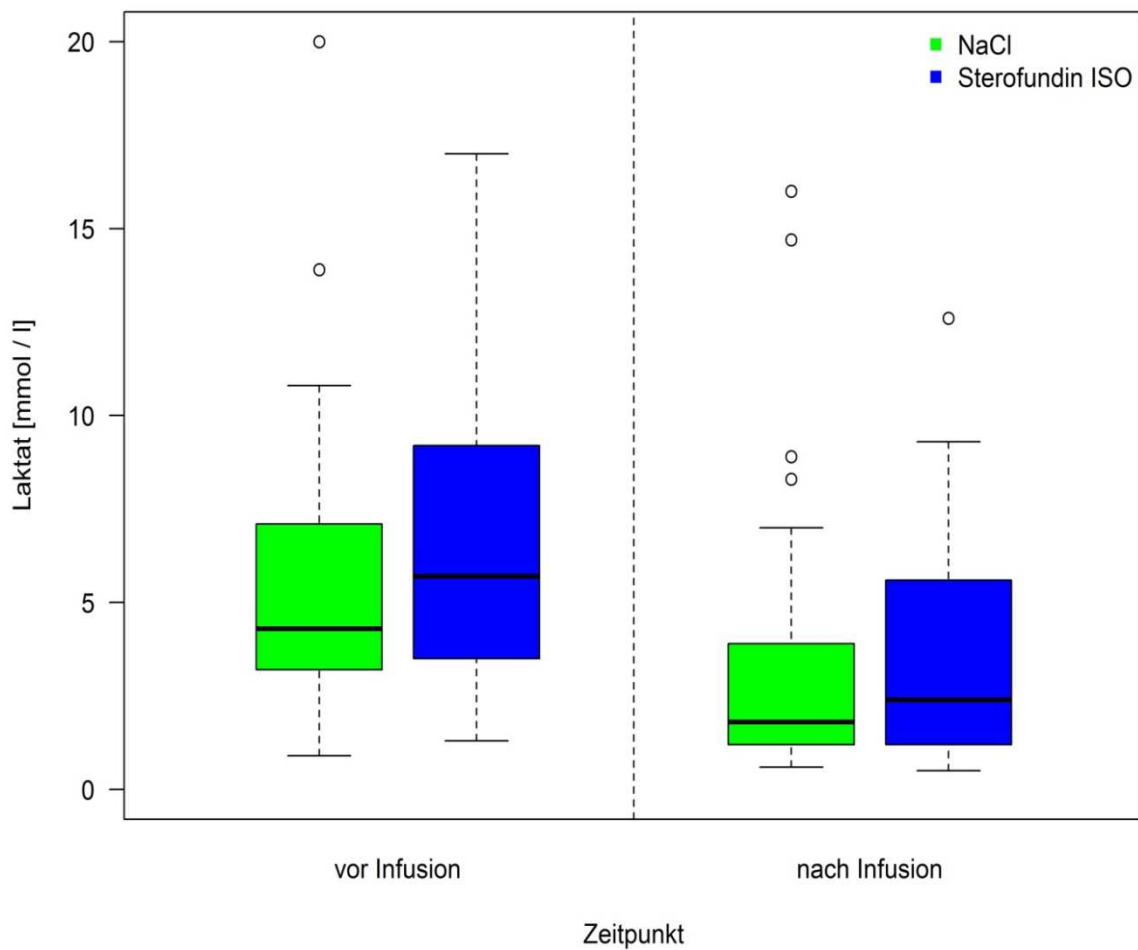


Abb. 2 Vergleich der Entwicklung der Laktatkonzentration vor und nach Infusion zwischen den Behandlungsgruppen NaCl 0,9% und Sterofundin ISO®

Somit scheint in der neonatalen Erstversorgung die Maßnahme der Volumensubstitution an sich wichtiger zu sein als die Art der verwendeten kristalloiden Infusionslösung. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer vermutlich durch die Therapie unterstützten Rückbildung einer milden perinatalen Azidose nach der Geburt, ohne dass sich – zumindest bei den hier applizierten Volumina – Unterschiede zwischen der „althergebrachten“ NaCl- und der „zeitgemäßen“ balancierten Vollelektrolytlösung hätten nachweisen ließen.

Allerdings unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen im Nabelarterien-pH, sodass dessen Einfluss auf den Therapieerfolg statistisch berücksichtigt werden musste. Dabei zeigte sich, dass sowohl die H^+ -Ionen- als auch die Laktatkonzentration umso rascher abfielen, je höher der Ausgangs-pH-Wert, d.h. je milder die perinatale Azidose war. Dieser Zusammenhang ist vermutlich dadurch erklärbar, dass sich mit zunehmender metabolischer Azidose des Blutes auch immer mehr saure Valenzen im „dritten Raum“ (intrazellulär, intracerebral) anstauen, die dann beim Abklingen der Azidose nachströmen und die Normalisierung des Blut-pH dadurch verzögern. Je milder die perinatale Azidose, desto schneller daher auch der Abfall von H^+ - und Laktatkonzentration im Blut, unabhängig von der Art der Therapie.

5.3 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie widersprechen nicht der weithin verbreiteten und wissenschaftlich belegten Auffassung, dass NaCl 0,9% – speziell bei Substitution noch wesentlich größerer Volumina – die Entstehung einer Azidose begünstigt. Sie relativieren aber die Relevanz dieses Phänomens im klinischen Alltag und stehen damit im Einklang mit früheren skeptischen Kommentaren der internationalen Literatur: „It has never been shown, that the choice of a plasma substitute has saved a life” (Boldt 2007).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2014 kommt – bei ähnlichem Studiendesign wie hier – dennoch zu anderen Ergebnissen. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde an 46 verunfallten Patienten die Entwicklung des Base Excess (BE) über 24 Stunden verglichen. Eine Behandlungsgruppe erhielt NaCl 0,9%, der anderen wurde die balancierte Lösung PlasmaLyte 148 infundiert. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass sich in der „balancierten“ Behandlungsgruppe sowohl arterieller pH-Wert als auch BE innerhalb von 6 Stunden normalisierten, während in der NaCl-Gruppe noch nach 24 Stunden keine vollständige Normalisierung erreicht war. Die Autoren folgern, dass die balancierte Vollelektrolytlösung damit für den Säure-Basen-Status klar von Vorteil sei (Young et al. 2014).

In einer 2001 durchgeführten klinischen Studie zeigten Wilkes u. Mitarb. an 47 älteren Patienten, die im Rahmen eines elektiven chirurgischen Eingriffs behandelt wurden, dass sich bei denjenigen Patienten, die ein vollständig balanciertes Infusionsregime erhielten, die Durchblutung der Magenschleimhaut im Vergleich zur Patientengruppe mit nicht-balancierter Flüssigkeitstherapie signifikant verbesserte. Durch den Einsatz von balancierten Lösungen konnte das nach NaCl-Infusion gehäufte und der

Hyperchlorämie zugeschriebene Auftreten von abdominalem Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen verhindert werden (Gan et al. 1997, Williams et al. 1999, Wilkes et al. 2001).

Wieder andere Studien relativieren dieses Ergebnis, indem sie belegen, dass eine durch NaCl 0,9% ausgelöste hyperchlorämische Azidose innerhalb von 24 Stunden vollständig reversibel ist (Mc Farlane und Lee 1994, Mathes et al. 1997, Scheingraber et al. 1999).

Dass eine kurzzeitige Hyperchlorämie zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion und der Blutgerinnung führen kann, wird von Guidet u. Mitarb. in einem Review aus dem Jahr 2010 in Frage gestellt (Guidet et al. 2010). In einigen Tierexperimenten konnte zwar nachgewiesen werden, dass eine Hyperchlorämie die Reninausschüttung steigert, den renalen Gefäßwiderstand erhöht und dadurch die glomeruläre Filtrationsrate senkt (Kotchen et al. 1983, Wilcox 1983, Wilcox und Peart 1987, Bullivant 1989, Quilley et al. 1993, Hansen 1998). Auch eine jüngst publizierte, randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie an 12 gesunden männlichen Patienten, die den Effekt von 2 Liter NaCl 0,9% vs. PlasmaLyte 148 auf die Nierendurchblutung überprüfte, bestätigte diesen Zusammenhang, indem nur mit NaCl 0,9% und nicht mit PlasmaLyte die Blutflussgeschwindigkeit in den Nierenarterien und die Perfusion des Nierenkortex statistisch signifikant abnahm (Chowdury et al. 2011). Dennoch gelangten O'Malley u. Mitarb. zu anderen Ergebnissen: In ihrer Studie an 54 Patienten, denen eine Niere transplantiert wurde und die postoperativ entweder NaCl 0,9% oder Ringer-Laktat als Infusionslösung erhielten, ließ sich kein Unterschied in der Nierenfunktion darstellen, obwohl NaCl 0,9% tatsächlich eine hyperchlorämische metabolische Azidose auslöste (O'Malley et al. 2005). Boldt u. Mitarb. unterstrichen in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie aus dem Jahr 2007 diese

Beobachtungen: Im Hinblick auf Kreatinin-Clearance und Konzentration an über den Urin ausgeschiedenen Markerproteinen wie alpha1-Mikroglobulin konnten sie an 30 Patienten keinen signifikanten Unterschied zwischen einer „balancierten“ und „unbalancierten“ Infusionsgruppe feststellen. Sie folgerten, dass die Wahl einer balancierten Infusionslösung zwar eine hyperchlorämische metabolische Azidose verhindern könne, sich aber nicht nachhaltig auf Organfunktion und Mortalität auswirke (Boldt et al. 2007).

Die Blutgerinnung betreffend, ließ sich in einer weiteren prospektiven, randomisierten und kontrollierten Doppelblindstudie an 13 gesunden männlichen Patienten, die 20 ml/kg KG einer balancierten bzw. unbalancierten (kolloidalen) Volumenersatzlösung erhielten, kein signifikanter Effekt auf die plasmatische oder Thrombin-regulierte zelluläre Koagulation nachweisen; lediglich die ADP-gesteuerte Thrombozytenaggregation fiel in der Behandlungsgruppe, die die unbalancierte Infusionslösung erhalten hatte, signifikant geringer aus. Dieser Unterschied wird von den Autoren als für die Blutgerinnung vernachlässigbar bewertet und unterstreicht folglich nicht die Theorie einer durch NaCl 0,9% verursachten Hypokoagulopathie (Schaden et al. 2012). Dagegen spricht eine von Waters u. Mitarb. im Jahr 2001 publizierte randomisierte Doppelblindstudie, in der sie das klinische Outcome von zwei Patientengruppen mit jeweils 33 Patienten analysierten, die im Rahmen einer abdominalen Aortenaneurysma-Rekonstruktion entweder NaCl 0,9% oder Ringer-Laktat erhielten. Die Blutverlustrate war in der NaCl 0,9%- Gruppe im Vergleich zur Ringer-Laktat-Gruppe höher, wenn auch statistisch nicht signifikant. Doch konnte ein signifikanter Unterschied im Bedarf an Blutprodukten insbesondere an Thrombozytenkonzentraten nachgewiesen werden. Abgesehen von diesem Unterschied

ließ sich in dieser Studie keine klinische Relevanz der durch NaCl 0,9% ausgelösten hyperchlorämischen metabolischen Azidose nachweisen. Weder bestätigte sich die in einer Studie von Williams (Williams et al. 1999) postulierte und über einen Osmolaritätsunterschied erklärte Verzögerung der ersten postoperativen Urinausscheidung nach NaCl-Infusion, noch die daraus abgeleitete verlängerte Beatmungszeit von Patienten. Auch änderte die Wahl der Infusionslösung nichts an der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation. Signifikant verschieden war der Einsatz von Bikarbonat zwischen den Behandlungsgruppen. Durch den nachgewiesenermaßen stärker abfallenden Base Excess nach NaCl-Infusion wurden in dieser Behandlungsgruppe zum Ausgleich der iatrogen ausgelösten metabolischen Azidose vermehrt Natriumbikarbonat-Lösungen verwendet (Waters et al. 2001).

Tatsächlich ist dieser Zusammenhang bemerkenswert und wird durch eine kürzlich publizierte sehr groß angelegte Studie unterstrichen (Shaw et al. 2012). In ihr wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 4 Jahren 30.994 Patienten untersucht, die im Rahmen einer offenen Abdominalchirurgie behandelt wurden und im Zuge dessen NaCl 0,9% erhielten. Dieses Kollektiv wurde mit 926 Patienten verglichen, die in der gleichen Behandlungskonstellation stattdessen die balancierte Calcium-freie Vollelektrolytlösung PlasmaLyte 148 bekamen. Es ließ sich hierbei in der NaCl-Gruppe ein signifikant erhöhter Verbrauch an Pufferlösungen wie NaHCO_3 sowie an Blutprodukten feststellen. Auch wurde die NaCl-Gruppe deutlich häufiger diagnostischen Tests unterzogen, insbesondere vermehrten Blutgasanalysen. NaCl 0,9% schien somit durch Hervorrufen einer hyperchlorämischen Azidose das medizinische Personal zu ausgedehnteren therapeutischen Maßnahmen zu veranlassen: Denn durch eine Fehlinterpretation des Entstehungsmechanismus der Azidose – sie werde

automatisch für eine Laktatazidose gehalten – werde zum Ausgleich derselben eine intensivisierte Flüssigkeitstherapie begonnen. Erfolge diese mit einer nicht-balancierten Lösung wie NaCl, verschlechtere sich die Azidose iatrogen durch einen zusätzlich erzeugten Anstieg der Chloridkonzentration. Es kristallisiert sich heraus, dass der Entstehungsmechanismus einer Azidose, ob durch Hyperchlorämie oder erhöhte Laktatspiegel ausgelöst, ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellt, auf das therapeutisch unterschiedlich reagiert werden muss (Prough und Bidani 1999). Diese Forderung teilt eine 2009 vorgelegte Studie an 119 Kindern nach kardiochirurgischem Eingriff. Wie viele Vorläuferstudien stellt auch sie einen signifikant erniedrigten Standard Base Excess [SBE] infolge erhöhter Chloridkonzentrationen nach NaCl-Infusion fest. Daraus folgert sie jedoch nicht, dass NaCl 0,9% im klinischen Alltag durch eine balancierte Lösung ersetzt werden solle. Sie weist vielmehr darauf hin, dass der SBE allein kein Hinweis auf die Ursache der Azidose liefere und erst die ergänzende Ermittlung der Chloridkonzentration hierfür diagnostisch wegweisend sei. Durch Kenntnis der Azidose-Ursache wiederum könne eine inadäquate Volumensubstitution vermieden werden. Hierdurch und nicht durch die Wahl einer balancierten Lösung ließe sich die postoperative Flüssigkeitstherapie entscheidend optimieren (Mann et al. 2009). Während nämlich eine Laktatazidose dringend korrigiert werden müsse, da sie Ausdruck einer Gewebeminderperfusion mit konsekutivem Zelluntergang sei, scheine die hyperchlorämische Azidose selbst keinen dringenden klinischen Handlungsbedarf zu erfordern; zumindest sei sie mit einer im Vergleich zur Laktatazidose deutlich geringeren Mortalität verbunden (Gunnerson et al. 2006).

Die Vielzahl der teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse lässt somit erkennen, dass die Effekte einer Volumensubstitution wohl durch die Wahl der Elektrolytlösung

beeinflusst werden, aber nicht unabhängig von Ursache und Ausmaß des Volumenmangels bzw. der begleitenden Azidose und auch nicht unabhängig von Indikationsstellung und Dosierung des Volumenersatzes betrachtet werden dürfen.

5.4 Schlussfolgerung und Perspektiven für weitere Untersuchungen

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass in der vorliegenden retrospektiven Studie für die neonatale Erstversorgung kein Unterschied zwischen NaCl 0,9% und Sterofundin ISO[®] und somit auch kein Vorteil für die „zeitgemäßere“ balancierte, Azetat-gepufferte Vollelektrolytlösung gegenüber der „althergebrachten“ Kochsalzlösung nachgewiesen werden konnte. In beiden Behandlungsgruppen erfolgte die Rückbildung der milden perinatalen Azidose mit nahezu identischer Geschwindigkeit und in der NaCl-Gruppe war keine Tendenz zu einer hyperchlorämischen Dilutionsazidose nachweisbar.

In künftigen, vorzugsweise prospektiv ausgerichteten Studien bliebe zu prüfen, inwieweit sich unter den Bedingungen einer „echten“ neonatalen Reanimation mit noch deutlich höheren Infusionsvolumina und -geschwindigkeiten eventuell doch Unterschiede zwischen den alternativen Infusionslösungen nachweisen lassen.

Außerdem sollten zwei weitere Aspekte beachtet werden: Zum einen steht das metabolisierbare Anion Azetat der Sterofundin-Lösung im Verdacht, in hohen Konzentrationen über eine Adenosin-Freisetzung aus dem Gewebe vasodilatatorische und negativ inotrope Effekte zu haben (Liang und Lowenstein 1978, Nitenberg et al. 1984, Danielsson et al. 1987). Zwar ist zu vermuten, dass diese Nebenwirkung nur bei schneller Gabe hoher Azetat-Dosen auftritt, jedoch könnte sie gerade bei kompromittierten Kreislaufverhältnissen klinische Relevanz besitzen. Zum anderen enthält die Sterofundin-Lösung 2,5 mmol/l Calcium. Hier kann es vor allem im Zusammenhang mit Bluttransfusionen (durch die Interaktion von Calcium mit Zitrat) zu Problemen kommen, was die Kompatibilität der Lösung in Notfallsituationen in Frage

stellt. Dagegen scheint der Magnesiumgehalt von 1 mmol/l der Sterofundin-Lösung von Vorteil zu sein und zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Magnesiumhaushalts beizutragen (Young et al. 2014) – was allerdings ebenfalls noch nicht durch eine Studie gesichert ist.

Vorbehaltlich solcher künftiger Untersuchungen scheint im Hinblick auf den Säure-Basen-Status der Patienten die Zusammensetzung kristalloider Infusionslösungen zumindest bei gemäßigten Infusionsvolumina von geringer praktisch-klinischer Relevanz zu sein. Es muss sich noch zeigen, ob die aufgrund überzeugender pathophysiologischer Überlegungen vielerorts erfolgte Umstellung auf balancierte Vollelektrolytlösungen letztlich auch zu einem verbesserten klinischen Outcome führt.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Im Einsatz kristalloider Infusionslösungen hat sich in den letzten Jahren ein Wechsel von physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) zu sogenannten balancierten Vollelektrolytlösungen vollzogen. Ausschlaggebend hierfür waren Überlegungen, denen zufolge mit NaCl 0,9% besonders nach großvolumiger Zufuhr eine hyperchlorämische „Dilutionsazidose“ verursacht wird. Auch für den Volumenersatz bei der Erstversorgung von Neugeborenen wird in den internationalen Reanimationsleitlinien die Gabe einer kristalloiden (statt kolloidalen) Infusionslösung empfohlen, ohne dass ihre geeignete Zusammensetzung jedoch bislang näher spezifiziert wurde.

Fragestellung: In dieser Arbeit sollte ein halbes Jahr nach erfolgter Umstellung von der traditionellen 0,9%-igen NaCl-Lösung auf eine neuartige balancierte Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO[®]) überprüft werden, ob sich nach Infusion ein Unterschied im Säure-Basen- und Elektrolythaushalt der behandelten Neu- und Frühgeborenen erkennen lässt.

Material und Methoden: Retrospektive Beobachtungsstudie an 114 Patienten, von denen 65 (in dem halben Jahr vor Umstellung) NaCl 0,9% und 49 (in dem halben Jahr nach Umstellung) Sterofundin ISO[®] (B. Braun Melsungen) erhielten. Das mittlere Infusionsvolumen betrug $7,3 \pm 3,4$ ml/kg KG in der Kochsalz- und $7,6 \pm 3,2$ ml/kg KG in der Sterofundin-Gruppe ($p=0,62$). Aus der routinemäßig abgenommenen ersten und zweiten Blutgasanalyse (im Kreißsaal und auf der neonatologischen Intensivstation) wurde die Veränderung über die Zeit der Parameter pH bzw. H^+ -Ionenkonzentration, pCO_2 , Laktat und Chlorid ausgewertet.

Ergebnisse und Diskussion: In der Entwicklung der H^+ -Ionenkonzentration zeigte sich zwischen der NaCl-Gruppe ($-0,196 \pm 0,04$ (SE) nmol/l/min) und der Sterofundin-Gruppe ($-0,204 \pm 0,04$ (SE) nmol/l/min) kein signifikanter Unterschied ($p=0,89$). Auch in der Entwicklung von pCO_2 (NaCl: $-0,13 \pm 0,24$ mmHg/min, Sterofundin: $-0,15 \pm 0,25$ mmHg/min, $p=0,62$) und Laktat (NaCl: $-0,024 \pm 0,004$ (SE) mmol/l/min, Sterofundin: $-0,018 \pm 0,004$ (SE) mmol/l/min, $p=0,32$) als Parameter für die respiratorische bzw. metabolische Komponente des Säure-Basen-Status war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Ebenso wenig erwiesen sich die absoluten Chloridkonzentrationen in der zweiten Blutentnahme (NaCl: $108 \pm 3,9$ mmol/l, Sterofundin: $107 \pm 3,1$ mmol/l, $p=0,09$) als verschieden. Es fand sich in der Kochsalzgruppe lediglich ein Fall einer Hyperchlorämie. Insgesamt lässt sich also in der Volumensubstitution bei Neu- und Frühgeborenen, ähnlich wie bei entsprechenden Studien an Erwachsenen, weder für NaCl 0,9% ein Nachteil noch für Sterofundin ein Vorteil bezüglich der Entwicklung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes (postnatale Rückbildung einer milden perinatalen Azidose) nachweisen. Inwieweit sich diese Ergebnisse in einem prospektiven Setting an einer größeren Patientenzahl unter Einschluss kritischerer Wiederbelebungssituationen bestätigen würden, bleibt dabei offen.

Schlussfolgerung: Trotz physiologisch begründbarer Zusammensetzungsunterschiede zeigen sich in der täglichen Praxis der neonatalen Erstversorgung keine signifikanten Unterschiede zwischen der traditionellen physiologischen Kochsalz- und einer neuartigen balancierten Vollelektrolytlösung hinsichtlich der frühen postnatalen Entwicklung des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes bei Neu- und Frühgeborenen.

6 Literaturverzeichnis

- Bailey A, McNaull P, Jooste E, Tuchman J. Perioperative Cristalloid and Colloid Management in Cildren. Where are we and how did we get here? *Pediatric Anesthesiology* 2010. 110 (2): 375-390.
- Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am J Physiol* 1989. 256: F152-157.
- Boluyt N, Bollen CW, Bos AP, Kok JH, Offringa M. Fluid resuscitation in neonatal and pediatric hypovolemic shock: a Dutch Pediatric Society evidence- based clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2006. 32 (7): 995-1003.
- Boldt J, Schöllhorn T, Münchbach J, Pabsdorf M. A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.42) in patients undergoing major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2007. 24: 267-275.
- Boldt J. Editorial II: The balanced concept of fluid resuscitation. *British Journal of Anesthesia* 2007. 3: 312-315.
- Chowdhury A, Cox E, Susan F, Lobo D. A randomized controlled double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0,9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery* 2012. 256 (1): 18-24.
- Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J: Cardiovascular function and alveolar gas exchange during isovolemic hemodialysis with acetate in healthy man. *Blood Purif* 1987. 5: 41-50.
- Doberer D, Funk GC, Kirchner K, Schneeweiss B. A critique of Stewart´s approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med* 2009. 35: 2173-80.
- Gaudry PL, Duffy C, Bookallil MJ. The pH and titratable acidity of intravenous infusion solutions. *Anesth Intens Care* 1972. 1: 41-44.
- Guidet B, Soni N, Rocca GD, Kozek S, Vallet B, Annane D, James M. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010. 14 (5): 325.

Gunnerson KJ, Saul M, He S. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006. 10: R22.

Hansen PB, Jensen BL, Skott O. Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization. *Hypertension* 1998. 32: 1066-1070.

Hatherill M, Salie S, Waggle Z. Hyperchloremic metabolic acidosis following open cardiac surgery. *Arch Dis Child* 2005. 90: 1288-1292.

Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski FM, Halamek LP, Kumar P, Little G, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon W. Part 15: Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010. 122: S909-919.

Kellum JA. Saline- induced hyperchloremic acidosis. *Crit Care Med* 2002a. 30: 259-261.

Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 2002b. 30: 300-330.

Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on hemodynamics and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004a. 125: 243–248.

Kellum JA, Song M, Li J. Extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Crit Care* 2004b. 8: 331–336.

Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006. 130: 962–967.

Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid- base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate- centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008. 294: F1009-31.

- Liang CS, Lowenstein JM. Metabolic control of the circulation. Effects of acetate and pyruvate. *J Clin Invest* 1978. 62: 1029-1038.
- Lang W, Zander R. The accuracy of calculated base excess in blood. *Clin Chem Lab Med* 2002. 40: 404-410.
- Lang W, Zander R. Base Excess and strong ion difference: clinical limitations related to inaccuracy. *Anesthesiology* 2004. 100: 459-460.
- Lang W, Zander R. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol* 2005. 98: 62-71.
- Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, Nadkarni V, Phillips B, Zideman D, Axxopardi D, Berg R, Boyle D, Boyle R et al. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: an excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. *Pediatrics* 2000. 106: E29.
- O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, Bennett- Guerrero E. A randomized double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005. 100: 1518-1524.
- Mann C, Held U, Herzog S, Baenziger O. Impact of normal saline infusion on postoperative metabolic acidosis. *Pediatric Anesthesia* 2009. 19: 1070-1077.
- Mathes DD, Morell RC, Rohr MS. Dilutional acidosis: Is it a real clinical entity? *Anesthesiology* 1997. 86: 501-503.
- Mc Farlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0,9% saline for intraoperative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994. 49: 779-781.
- Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med* 2002. 30: 157-160.
- Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: Part III- effects of fluid administration. *Crit Care* 2005. 9 (2): 204-211.

- Morris C, Boyd A, Reynolds N. Should we really be more balanced in our fluid prescribing? *Anaesthesia* 2009. 64: 703-705.
- Nitenberg A, Huyghebaert MF, Blanchet F. Analysis of increased myocardial contractility during sodium acetate infusion in humans. *Kidney Int* 1984. 26: 744-751.
- Prough DS, White RT. Acidosis associated with perioperative saline administration: dilution or delusion? *Anesthesiology* 2000. 93(5): 1167-1169.
- Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0,9% saline. *Anesthesiology* 1999. 90: 1247-1249.
- Russo MA. Dilutional acidosis: a nonentity? *Anesthesiology* 1997. 87: 1010-1011.
- Schaden E, Wetzel L, Kozek-Langenecker S, Thaler U, Scharbert G. Effect of the carrier solution for hydroxyethyl starch on platelet aggregation and clot formation. *Br. J. Anaesth.* 2012. 109 (4): 572-577.
- Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloraemic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999. 90(5): 1265-1270.
- Schmid M, Hummler H (2010/2011) Kreißsaalerstversorgung von Neugeborenen. In: *Pädiat. Prax.* 76: 577-589. Hans- Marseille Verlag GmbH München.
- Shaw A, Bagshaw S, Goldstein S, Scherer L, Duan M, Schermer C, Kellum JA. Major Complications, Mortality and Resource Utilization After Open Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2012. 255: 821–829.
- Sümpelmann R, Witt L, Brütt M, Osterkorn D, Koppert W, Osthaus WA. Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children. *Pediatric Anesthesia* 2010. 20: 100-104.
- Sümpelmann R, Mader T, Dennhardt N, Witt L, Eich C, Osthaus W. A novel isotonic balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in

neonates: results of a prospective multicentre observational postauthorisation safety study (PASS). *Pediatric Anesthesia* 2011. 21 (11): 1114-1118.

Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983. 61: 1444-1461.

Skellett S, Mayer A, Durward A et al. Chasing the base deficit: Hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. *Arch Dis Child* 2000. 83: 514-516.

Tavernier B, Faivre S, Bourdon C. Hyperchloremic acidosis during plasma expansion. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2010. 11(3): 3-9.

Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber M. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007. 62: 636-639.

Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med* 1999. 27: 2142-2146.

Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001. 93: 817–22.

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. *Anesth Analg*. 2001. 93: 811-816.

Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999. 88: 999–1003.

Young JB, Utter GH, Msc, MD, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, Anderson BA, Scherer LA. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients. *Annals of Surgery* 2014. 259(2): 255-262.

Zander R, Adams HA, Boldt J et al.: Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2005. 40: 701-719.

Zander R: Infusion fluids: Why should they be balanced solutions?
EJHP Practice 2006. 6: 60-62.

Zander R. Flüssigkeitstherapie, 2. Auflage 2000. Bibliomed-Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Melsungen.

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dominique Singer für seine zugewandte Unterstützung und gute Betreuung. Sein offenes Ohr und seine zielführenden Gedanken haben mir sehr dabei geholfen, diese Arbeit zu vollenden. Auch möchte ich mich recht herzlich bei allen Schwestern und Pflegern sowie dem ärztlichen Personal der Intensivstation für Früh- und Neugeborene am UKE bedanken. Sie haben mir geduldig ermöglicht, dass ich mit meinem Kind im Tragetuch über ein Jahr die Daten auf Station erheben konnte. Insbesondere gilt mein Dank Frau Dr. Schmidtke, die mir oft ihren Platz am Schreibtisch zur Verfügung gestellt hat. Großer Dank gebührt auch Herrn Kersten, der mich mehrfach statistisch beraten hat und ohne dessen fachkundige Hilfe ich manches Mal verzweifelt wäre.

Für die sorgfältige Korrektur der Arbeit möchte ich mich bei Kim und Barbara bedanken.

Meiner Mutter bin ich in Gedanken sehr nah. Es gab viele Abende am Schreibtisch, in denen mir ihre klugen Worte noch lebendig im Ohr nachklangen. Auch meinem Vater bin ich tief verbunden und danke ihm für seinen unerschütterlichen Glauben an mich.

Zuletzt möchte ich meinem Mann danken. Er hat mich sehr in meinem Promotionsvorhaben unterstützt und bestärkt. Durch seine Motivation habe ich es geschafft, diese Arbeit zu beginnen, weiterzuverfolgen und fertigzustellen. Mit ihm an meiner Seite fühlte ich mich immer auf dem richtigen Weg. Meinen beiden Kindern danke ich auch für ihre Geduld und all die Zeit, die ich nicht mit ihnen verbracht, sondern an dieser Arbeit gesessen habe.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Anhang:

2.2.5.2 Beispiel: ANCOVA mit der Zielvariablen Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration über die Zeit

Im ersten Schritt der univariaten Varianzanalyse werden sämtliche vorher definierten Einflussgrößen und Wechselwirkungen in die statistische Auswertung der Zielvariablen im Gruppenvergleich einbezogen. Im Test der Zwischensubjekteffekte liefert die Studie für jede abhängige und unabhängige Variable sowie für jede analysierte Wechselwirkung einen zugehörigen p-Wert. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass der beobachtete Gruppenunterschied durch zufällige Erwägungen so oder noch extremer bei wiederholtem Betrachten erneut auftritt und zwar unter der Annahme, dass die Nullhypothese zutrifft.

Mit einem p-Wert von 0,17 liegt die Wahrscheinlichkeit, den Gruppenunterschied auch feststellen zu können, wenn die Nullhypothese wahr sein sollte, bei 17%. Folglich lässt sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die abhängige Variable Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration über die Zeit ermitteln. Die für die anderen unabhängigen Variablen und Wechselwirkungen berechneten p-Werte sind ebenfalls nicht signifikant, denn sie alle liegen oberhalb des Signifikanzniveaus von 5% **(Tab.18)**.

	p-Wert
Behandlungsgruppe	,17
Gruppiertes Geburtsgewicht	,12
Volumen pro Kilogramm	,64
Nabelarterien-pH	,44
Behandlungsgruppe* Gruppiertes Geburtsgewicht	,35
Gruppiertes Geburtsgewicht * Nabelarterien-pH	,12
Gruppiertes Geburtsgewicht * Volumen pro Kilogramm	,87
Behandlungsgruppe * Nabelarterien-pH	,18
Behandlungsgruppe * Volumen pro Kilogramm	,62
Volumen pro Kilogramm* Nabelarterien-pH	,62

Tab.18 p-Werte der unabhängigen Variablen und ihrer gegenseitigen Wechselwirkungen in Bezug auf die abhängige Variable Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration

Die Wechselwirkung zwischen gruppiertem Geburtsgewicht und Volumen pro Kilogramm hat mit 87% den höchsten p-Wert und wird wegen fehlender Signifikanz aus der Analyse herausgenommen. Daraufhin erfahren sämtliche andere p-Werte eine Veränderung. Es bleibt jedoch dabei, dass keine einzige Wechselwirkung einen p-Wert kleiner 0,05 aufweist. Für die weitere Analyse des Gruppenunterschieds haben sie keine Bedeutung und werden schrittweise entsprechend der Größe ihrer p-Werte aus der Analyse gelöscht (**Tab.19**).

	p-Wert
Behandlungsgruppe	,80
Gruppiertes Geburtsgewicht	,21
Volumen pro Kilogramm	,07
Nabelarterien-pH	,03

Tab.19 p-Werte der unabhängigen Variablen in Bezug auf die abhängige Variable Entwicklung der H⁺-Ionenkonzentration

Zurück bleiben vier unabhängige Variablen, darunter die Behandlungsgruppe, das gruppierte Geburtsgewicht, Volumen pro Kilogramm und der Nabelarterien-pH. Diejenige unabhängige Variable mit dem höchsten p-Wert ist nun das gruppierte Geburtsgewicht. Entgegen der theoretischen Überlegung, dass sich aufgrund verschiedener Verteilungsräume das Geburtsgewicht des Neonaten auf die Entwicklung der H^+ -Ionenkonzentration über die Zeit auswirkt, lässt sich hier kein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Es ist wohl so, dass die geringfügigen Grammunterschiede im Geburtsgewicht für die Größe des extrazellulären Flüssigkeitsraums, in dem sich die infundierten Volumina verteilen, nicht bedeutsam sind. So wird das gruppierte Geburtsgewicht als Einflussgröße bei der Analyse nicht weiter berücksichtigt. Auch die Variable Volumen pro Kilogramm erreicht keinen signifikanten p- Wert. Dennoch soll sie aus theoretischen Überlegungen für das Modell als unabhängige Variable erhalten bleiben. Es ist wichtig, dass die zu untersuchenden Variablen auf die Volumengabe adjustiert werden, um die Ergebnisse auf die Behandlungsart und nicht auf den Umfang der infundierten Flüssigkeitsmenge zurückführen zu können.