

Aus der
Klinik für Anaesthesiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Ursachen und Wirkungen der Hyperchlorämie bei Intensivpatienten -
Ergebnisse einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Marius Faßbinder

aus
München
2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Jacob

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Chappell
PD Dr. med. Christoph Bidlingmaier

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2019

*La fixité du milieu intérieur est la condition d'une
vie libre et indépendante*

Claude-Bernard, 1878

I Inhaltsverzeichnis

II	Abkürzungsverzeichnis.....	7
III	Abbildungsverzeichnis	8
IV	Tabellenverzeichnis	8
1	Problemstellung.....	9
1.1	Flüssigkeits- und Volumentherapie in der Intensivmedizin	9
1.1.1	Übersicht	9
1.1.2	Kolloide vs. Kristalloide	11
1.1.3	Balancierte Lösungen.....	11
1.1.4	Das Stewart-Modell	14
1.1.5	Die Bedeutung von Chlorid	18
1.2	Historische Entwicklung intravenöser Flüssigkeitstherapie.....	19
1.3	Offene Fragen	24
1.4	RaFTinG	24
1.5	Das vorliegende Register	25
2	Material und Methoden.....	26
2.1	Studienprotokoll, RaFTinG-Register	26
2.1.1	Studiendesign	26
2.1.2	Finanzierung.....	27
2.2	Patienten	27
2.2.1	Allgemein.....	27
2.2.2	Einschlusskriterien	28
2.2.3	Ausschlusskriterien	28
2.2.4	Dokumentationszeitpunkte.....	28
2.2.5	Datenschutz, Patientenaufklärung und Einwilligung	28
2.2.5.1	Erhebung im Klinikum	28
2.2.5.2	Follow-Up.....	29
2.3	Datenerfassung und Statistik	30
2.3.1	Datenerfassung, Aufbau der Internet-basierten Eingabemaske	31
2.3.1.1	Einloggen, Ausloggen und Speicherung der Eingabe	31
2.3.1.2	Anlegen einer neuen Patientendokumentation	31
2.3.1.3	Erhebungsbogen und Parameter	32
2.3.1.4	Verlaufsbogen und Parameter.....	37

2.3.1.5	Entlassungsbogen	41
2.3.1.6	Follow-Up Bogen	41
2.3.1.7	Auswertungsmodul	43
2.3.1.8	Anpassung der Eingabemaske durch den Klinikadministrator	43
2.3.2	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	44
2.3.2.1	Allgemeine Maßnahmen	44
2.3.2.2	Individuelle Maßnahmen	45
2.3.3	Datenübertragung, Hard- und Software	46
2.3.4	Statistik	47
2.3.4.1	Datenauswertung	47
2.3.4.2	Statistische Analyse	49
2.3.4.3	Software für die statistische Auswertung	50
3	Ergebnisse	51
3.1	Zeitraum der Studie	51
3.1.1	Demografische Daten	51
3.2	Epidemiologie	51
3.2.1	Die Verwendung balancierter Lösungen	51
3.3	Balanciert vs. nicht-balanciert	52
3.3.1	Primäres Outcome (90 Tage-Überleben)	52
3.3.1.1	Der Einfluss balancierter Lösungen auf das Überleben von Intensivpatienten	52
3.3.2	Sekundäres Outcome (Nierenversagen)	53
3.3.2.1	Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Nierenfunktion	53
3.3.2.2	Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Inzidenz von Nierenersatzverfahren	54
3.3.3	Sekundäres Outcome (Hyperchlorämie)	54
3.3.3.1	Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Inzidenz von Hyperchlorämie	54
3.3.3.2	Verlauf des Serumchloridspiegels	55
4	Diskussion	57
4.1	Die Verwendung balancierter Infusionslösungen in den teilnehmenden Zentren	57
4.2	Der Einfluss balancierter Lösungen auf das Überleben von Intensivpatienten	58
4.3	Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Nierenfunktion von Intensivpatienten gemessen an den RIFLE-Kriterien	60
4.4	Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Inzidenz von Nierenersatzverfahren	62
4.5	Der Einfluss von Kristalloiden auf den Chloridhaushalt von Intensivpatienten	62
4.6	Verlauf des Chlorid-Serumspiegels	64
4.7	Limitationen der Studie	65
4.8	Ausblick	66
5	Zusammenfassung	67

6	Literaturverzeichnis	68
7	Danksagung	83

II Abkürzungsverzeichnis

ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BE	Base excess
°C	Grad Celsius
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoff-Konzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HES	Hydroxyethylstärke
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
NaCl 0,9%	Natriumchlorid 0,9%
OR	Odds ratio
PaO ₂	Partialdruck des gelösten Sauerstoffs im arteriellen Plasma
PCO ₂	Partialdruck von Kohlenstoffdioxid
pH	Pondus hydrogenii
RaFTinG	Rational Fluid Therapie in Germany
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease
RQ	Respiratorischer Quotient
RRT	Renal Replacement Therapy
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoff-Sättigung
SID	Strong Ion Difference (Differenz der starken Ionen)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Nicht-respiratorische Störungen des Säure-Basen Haushaltes nach Peter Stewart.....	16
Abbildung 2.1: Startseite RaFTinG-Register.....	31
Abbildung 2.2: Persönlicher Account des Benutzers	32
Abbildung 2.3: Stammdaten	32
Abbildung 2.4: Aufnahmebogen.....	34
Abbildung 2.5: Organsysteme innerhalb des Aufnahmebogens.....	34
Abbildung 2.6: Core-10-Tiss Eingabemaske.....	36
Abbildung 2.7: Eingabemaske SOFA Score.....	37
Abbildung 2.8: Eingabemaske Glasgow Coma Scale	37
Abbildung 2.10: Auswahl der Infusionslösungen.....	39
Abbildung 2.11: Einstellung zu gewählter Infusionslösung	39
Abbildung 2.12: Eingabemaske für das Follow-Up	42
Abbildung 2.13: Auswertungsmodul	43
Abbildung 2.14: Optionale Parameter	44
Abbildung 2.15: Datenerfassung RaFTinG	46
Abbildung 3.1: Anteil balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen an der Infusionstherapie.....	52
Abbildung 3.2: Einfluss von Kolloiden UND Kristalloiden auf das Überleben von Intensivpatienten	53
Abbildung 3.3: Einfluss balancierter Infusionslösungen auf die Nierenfunktion.....	53
Abbildung 3.4: Notwendigkeit von RRT in Abhängigkeit von der Gabe balancierter Infusionslösungen	54
Abbildung 3.5: Einfluss balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen hinsichtlich des Auftretens einer Hyperchlorämie	55
Abbildung 3.6: Verlauf des Chlorid-Serumwertes unter balancierter vs. nicht-balancierter Infusionstherapie in Abhängigkeit der Verweildauer auf der Intensivstation.....	56

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Plasmakomposition kommerziell erhältlicher balancierter und nicht-balancierter Infusionslösungen	10
Tabelle 1.2: Unterschiede zwischen Azetat und Laktat	13
Tabelle 1.3: Die Geschichte intravenöser Infusionstherapie.....	21
Tabelle 2.1: Schematische Darstellung des Studienablaufs des Registers-RaFTinG	27
Tabelle 2.2: Technische Daten des Gerätes zur Datenerfassung.....	47
Tabelle 2.3: Kriterien für die Einteilung in die verschiedenen RIFLE Stadien	49
Tabelle 2.4: Variablen die als Kovarianz eingang in das logistische Regressionsmodell fanden.....	50

1 Problemstellung

1.1 Flüssigkeits- und Volumentherapie in der Intensivmedizin

1.1.1 Übersicht

Flüssigkeits- und Volumenpräparate wie z.B. NaCl 0,9%, Ringer-Laktat, Ringer-Azetat und Hydroxyethylstärke gehören zu den am häufigsten eingesetzten Arzneimitteln im perioperativen Bereich und in der Intensivmedizin überhaupt (1-3). NaCl 0,9% stellt mit einem jährlichen Absatz von knapp 200 Millionen Litern in den USA (Daten von Baxter Healthcare) auch in Deutschland einen nicht zu vernachlässigenden Anteil aller Infusionslösungen. Die Behandlung von Patienten mit verschiedenen Arten von intravenös zu applizierenden Flüssigkeiten ist zu einer Selbstverständlichkeit geworden. Sie ist ein Grundpfeiler des medizinischen Alltags auf der Intensivstation.

Infusionslösungen dienen dabei entweder dem Ausgleich von Flüssigkeits- und Volumenverlusten oder als Trägerlösung für die Gabe weiterer Medikamente (z.B. Antibiotika, Schmerzmittel, Vasopressoren). Die erhältlichen Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung teilweise massiv (siehe Tab. 1.1). Die Gabe der eingesetzten Präparate variiert deutlich je nach Land, Klinik oder behandelndem Arzt (3,4).

Grundsätzlich wird in der differenzierten Flüssigkeitstherapie zwischen Kristalloiden und Kolloiden unterschieden. Der Begriff Kristalloid beschreibt eine sterile Infusionslösung, die neben Wasser Ionen enthält, welche die Fähigkeit besitzen, Kristalle zu bilden. Kristalloide können relativ einfach die vaskuläre Barriere überqueren, die das Plasma von der interstitiellen Flüssigkeit trennt. Sie verteilen sich mit leichter zeitlicher Verzögerung im gesamten extrazellulären Flüssigkeitsraum (5). Bei Kolloiden handelt es sich ebenfalls um sterile Lösungen, denen jedoch neben Ionen zusätzlich Makromoleküle wie z.B. Hydroxyethylstärke, Albumin oder Gelatine zugesetzt sind. Diese Makromoleküle überqueren nur schwer die intakte Gefäßbarriere (4,6,7). Für die Zeit, die die Makromoleküle im Plasma verweilen, bewirken sie durch den kolloidosmotischen Druck auch einen vermehrten Verbleib von Wasser. Der Volumeneffekt von Kolloiden ist im Vergleich zu Kristalloiden deutlich höher (6).

	Plasmabestandteile (Mensch)	0,9%ige Kochsalzlösung (z.B. Serumwerk)	Ringer-Lösung (z.B. Berlin-Chemie)	Tutofusin (z.B. Baxter)	Sterofundin (z.B. B. Braun)	Ringer-Laktat-Lösung (z.B. B. Braun)	Ringer-Azetat-Lösung (z.B. Baxter)	Jonosteril (z.B. Fresenius Kabi)	Plasmalyte (z.B. Baxter)	Voluven (z.B. Fresenius Kabi, 6% HES 130/0,4 traditionell)	Tetraspan (z.B. B. Braun, 6% HES 130/0,42 balanciert)	Volulyte (z.B. Fresenius Kabi, 6% HES 130/0,4 balanciert)		
Na ⁺	142	154	147	140	140	130	130	137	140	154	140	137	mmol/l	Kationen
K ⁺	4,5		4,0	5,0	5,0	5,4	5,4	4,0	5		4,0	4,0	mmol/l	
Ca ²⁺	2,5		2,3	2,5	2,5	1,8	0,9	1,7			2,5		mmol/l	
Mg ²⁺	1,25			1,5	1,5		1,0	1,3	1,5		1,0	1,5	mmol/l	
Cl ⁻	103	154	156	153	153	112	112	110	98	154	118	110	mmol/l	Anionen
HCO ₃ ⁻	24												mmol/l	
Proteinat ⁻	20												meq/l	
Laktat ⁻	1,5					27							mmol/l	
Acetat ⁻							27	37	27		24	34	mmol/l	
Malat ²⁻											5		mmol/l	
Gluconat ⁻									23				mmol/l	
HES										60	60	60	g/l	Kolloide/ Proteine
Albumin	4												g/l	
Klassifikation			Kristalloide unbalanciert			Kristalloide balanciert			Kolloide					

Tabelle 1.1: Plasmakomposition kommerziell erhältlicher balancierter und nicht-balancierter Infusionslösungen. Modifiziert nach (4)

Der menschliche Körper verliert Flüssigkeit in erster Linie kutan (Schweiß bzw. perspiratio insensibilis), enteral (Darm) oder renal (Urin (8,9)). Physiologischerweise wird dieser Verlust durch orale Aufnahme von Wasser ausgeglichen. Ist das nicht möglich, wird auf die intravenöse Gabe von Kristalloiden zurückgegriffen (4).

Volumenverluste betreffen das intravasale Kompartiment (zelluläre und flüssige Bestandteile des Blutes) und treten z.B. im Rahmen von Operation, Trauma und Sepsis auf (10,11). Es scheint zweckmäßig, diese Verluste durch die Gabe von Kolloiden wie Humanalbumin oder HES auszugleichen (12,13).

1.1.2 Kolloide vs. Kristalloide

Eine der Hauptfragen vergangener Jahre im Bereich der Anästhesie und Intensivmedizin konzentrierte sich auf die therapeutische Gegenüberstellung von Kolloiden und Kristalloiden. Die Fragestellung Kolloide vs. Kristalloide beansprucht nach wie vor sehr viel Kapazität in der wissenschaftlichen Diskussion (10,14-24).

Betrachtet man die aktuelle Studienlage (Stand März 2017) zur Flüssigkeits- und Volumentherapie, findet man neben der Gegenüberstellung von Kolloiden und Kristalloiden (22) und der Auseinandersetzung über die Flüssigkeitsbilanzierung von Intensivpatienten (25-27) nun auch eine zunehmende Anzahl Outcome-bezogener Daten im Vergleich balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen (28). Insbesondere der Einfluss der ionischen Zusammensetzung von Kristalloiden und Kolloiden auf das Outcome von Intensivpatienten rückt immer mehr in das Interesse der Forschung (2,25,28-33).

1.1.3 Balancierte Lösungen

Der Begriff „balancierte Lösung“ ist relativ jung und nicht einheitlich definiert (4,9,34). Übereinstimmung besteht lediglich in der Forderung, die Ionenmischung und insbesondere den Chloridgehalt einer Lösung den physiologischen Werten des menschlichen Plasmas anzunähern (9,35). Es gibt jedoch eine Reihe weiterer Anforderungen, die an balancierte Lösungen gestellt werden. Balancierte Infusionslösungen sollten neben einem physiologischen Chloridgehalt möglichst die Elektrolytverhältnisse im gesunden menschlichen Plasma abbilden. Eine Lösung zu kreieren, die alle ionischen Bestandteile in physiologischer Konzentration enthält und zugleich proteinfrei, pH-neutral und plasmaisoton ist, ist aber unmöglich (4). Probleme bei der Herstellung solcher Präparate liegen v.a. auf der Seite der Anionen. Während die Kationen mittlerweile in weitgehend physiologischer Zusammensetzung bereitgestellt werden können (siehe z.B. Jonosteril[®], Tab. 1.1), unterscheidet sich das Spektrum der Anionen deutlich. Aus galenischen (= pharmazeutisch technischen) Gründen lässt sich Bikarbonat (und viele Proteinanteile der Anionen) nicht stabil in Kunststoffflaschen lagern. Die erforderliche Osmolarität muss entsprechend mit anorganischen Anteilen erzielt werden. Ebenfalls aus galenischen Gründen lässt sich eine weitere Komponente in Infusionslösungen nicht übernehmen. Die Kationen Calcium und Magnesium bilden mit den Anionen Hydrogencarbonat und Hydrogenphosphat schwerlösliche Komplexe und es kommt bei Lagerung zur Ausfällung der gebildeten Salze. Eine Kombination dieser Kationen und Anionen ist daher für die Herstellung von Infusionslösungen ungeeignet (36). Damit bleibt nur noch Chlorid als natürliches Anion übrig. Um kein Ladungsdefizit auf Seite der Anionen zu erzeugen und

eine annähernd isoionische, isotonische und isohydrische Lösung herzustellen, bedarf es dem Zusatz weiterer Anionen. Auf Bikarbonat kann aus o.g. Gründen nicht zurückgegriffen werden, es ist zu instabil und zerfällt schnell in Kohlendioxid und Wasser (37). Daher wurde eine Reihe von Lösungen entwickelt, die durch den Zusatz metabolisierbarer Basen (Anionen organischer Säuren) zu einer annähernd physiologischen Osmolalität (isoton) und einem ausgeglichenen Säure-Basen-Status (isohydrisch) beitragen. Es wurden Anionen gewählt, die bei Erhalt der physiologischen Osmolarität eine Azidose vermeiden, im besten Fall sogar korrigieren. Gegenüber NaCl 0,9% wird der erhöhte Anteil von Chlorid durch Bikarbonat-Vorläufer ersetzt. Unter Bikarbonat-Vorläufern sind Metaboliten zusammengefasst, die im menschlichen Körper unter Verbrauch von Wasserstoffionen verstoffwechselt werden. Die Pufferkapazität beruht auf der Umwandlung metabolischer Anionen zu Kohlenstoffdioxid und Wasser mit nachfolgender Bildung von Hydrogenkarbonat (Bikarbonat (36)). Die verschiedenen balancierten Lösungen unterscheiden sich hauptsächlich, aber nicht nur, in der Wahl und in der Menge des metabolischen Anions:

- Azetat (Essigsäure)
- Malat (Äpfelsäure)
- Laktat (Milchsäure)

Die genannten Anionen unterscheiden sich in der Bikarbonatfreisetzung, dem Weg und der Dauer ihrer Verstoffwechslung, dem respiratorischen Koeffizienten und dem Spektrum an Nebenwirkungen. Die Kenntnisse über Malat sind nicht so umfangreich wie über Laktat und Azetat. Malat liegt bei einem Patienten-pH von 7,40 als zweifach negativ geladenes Anion vor (Malat^{2-}). Dies hat zur Folge, dass im Metabolismus der Äpfelsäure pro mol Malat zwei mol HCO_3^- freigesetzt werden (38). Azetat und Laktat setzen, einen intakten Metabolismus vorausgesetzt, die äquimolare Menge HCO_3^- frei. Die weiteren Unterschiede zwischen Laktat und Azetat fasst Tabelle 1.2 zusammen.

Effekt		Azetat	Laktat
Metabolismus	HCO ₃ ⁻ -Bildung	äquimolar	äquimolar
		~ 15 min	verzögert
	O ₂ -Verbrauch	→	↑
	Respiratorischer Quotient	0,5	0,67
Metabolisierende Organe	normal	alle	Leber
	Schock	alle	nein
Glukoneogenese (Leber)		→	↑
Hyperglykämie (Diabetes)		→	↑
Blutdruckabfall		ja	nein
Bindung von ionisiertem Kalzium		nein	ja
Laktat als Hypoxie-Marker		ja	nein

Tabelle 1.2: Unterschiede zwischen Azetat und Laktat. Modifiziert nach (9)

Bei näherer Betrachtung erkennt man potenzielle Vorteile von Azetat gegenüber dem Laktat. Dies ist auch der Grund, warum einige Autoren das Ringer-Laktat nicht mehr zu den balancierten Lösungen zählen (9,12). Relevant erscheint ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch durch die Metabolisierung von Laktat verglichen mit Azetat (39-42). Begründet wird der hohe Sauerstoffverbrauch durch den erhöhten respiratorischen Quotienten (RQ) von Laktat. Der RQ beschreibt im Zusammenhang mit der Sauerstoffatmung das Verhältnis der Menge des ausgeatmeten Kohlenstoffdioxids in einer bestimmten Zeit im Vergleich zu der Menge des aufgenommenen Sauerstoffes in der gleichen Zeit. Unter Laktat wird mehr CO₂ pro Mol aufgenommenem O₂ produziert.

Ein weiterer negativer laktatassoziiertes Effekt liegt im Weg der Verstoffwechslung. Während Azetat in allen Geweben metabolisiert werden kann (vor allem Muskel, Leber, Myokard und Nierenrinde), setzt der Abbau von Laktat eine intakte Leberfunktion voraus (43). Im Rahmen von Sepsis und kardiogenem Schock kommt es daher unter Therapie mit Ringer-Laktat zu einem Anstieg des Laktats und nachfolgend zu einer gesteigerten Glukoneogenese mit Hyperglykämie (44). Während über die Plasma-Laktat-Konzentration bei verschiedenen Formen des Schocks (kardial, hämorrhagisch, septisch) relativ präzise Aussagen über das Outcome getroffen werden können, ist die Laktat-Bestimmung als Hypoxie-Marker nach der Infusion von Ringer-Laktat eingeschränkt (9,45-50).

Aktuell gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit dem dreifachen Vergleich zwischen NaCl 0,9% vs. Ringer-Laktat vs. balancierte Lösung beschäftigten. Vorhandene Studien sind meist klein, nicht Outcome-basiert und fanden in vitro oder im Tierversuch statt (51-54). In der Analyse von Surrogatparametern wie pH-Wert, Laktat, K⁺ und der Gerinnung fanden sich aber auch hier die besseren Ergebnisse unter balancierten Lösungen (55).

Bei der Betrachtung und Evaluierung von Kristalloiden wurde für lange Zeit dem Gehalt an Natrium und der Tonizität einer Lösung deutlich mehr Bedeutung zugemessen als dem Chlorid-Serumwert (1,56,57). Dies geschah, obwohl der Anteil von Natrium in NaCl 0,9% noch nahe des physiologischen Bereichs liegt (154 mmol/l vs. 140mmol/l). Der Anteil von Chlorid liegt indessen mit 154 mmol/l um das 1,5-fache über dem physiologischen Bereich (97 – 110mmol/l). Ein einheitlicher Referenzwert für Chlorid wurde bis heute nicht definiert.

1.1.4 Das Stewart-Modell

Mit der Vorstellung des Stewart Modells rückte Chlorid in den Fokus (4,58-61).

Die Funktion menschlicher Gewebe und Organe und der darin enthaltenen Proteine ist eng an den pH-Wert gekoppelt (62). Dieser liegt bei gesunden Menschen in einem Bereich zwischen pH 7,37 – 7,43 (4). Werte darunter werden als Azidose bezeichnet, Werte darüber als Alkalose. Grundsätzlich wird zwischen respiratorischen oder metabolischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unterschieden. Eine respiratorische Störung entsteht, wenn die Abatmung von CO₂ gestört ist. Eine metabolische Säure-Basen-Störung beobachtet man bei einem stoffwechselbedingten Anstieg (Azidose) oder Abfall (Alkalose) der Protonen. Respiratorische und metabolische Säure-Basen-Störungen können auch kombiniert auftreten.

pH ist die Abkürzung für *pondus hydrogenii* und bedeutet wörtlich übersetzt „Gewicht des Wasserstoffs“. Der pH-Wert einer Lösung ergibt sich aus der Konzentration von Wasserstoffionen, die in der Lösung enthalten sind. Da sie im Vergleich zu anderen Elektrolyten des menschlichen Körpers in vergleichsweise geringen Mengen vorliegen, wird aus ihrer Konzentration in mol/l der negative dekadische Logarithmus gebildet. Eine Protonenkonzentration von 10⁻⁷ mol/l ergibt mittels der Umstellung [-lg (10⁻⁷[mol/l])=] einen pH-Wert von 7.

Traditionell wird für die Interpretation des menschlichen pH-Wertes und seiner Puffersysteme der Ansatz der Henderson-Hasselbach-Gleichung und die Betrachtung des *Base excess* (BE) herangezogen (63,64). Die Henderson-Hasselbach-Gleichung verwendet in der Säure-Basen-Analytik zur Berechnung des pH-Wertes ausschließlich das Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystem. Der BE ist ein weiterer diagnostischer Parameter. Er addiert die Einzelkonzentrationen aller wichtigen Pufferbasen (u.a. Bikarbonat, Hämoglobin, Phosphat) und vergleicht diese mit einem Standardwert. Liegt die Summe der Einzelkonzentrationen über dem Standardwert (48 mmol/l), herrscht ein positiver BE. Liegt die Summe niedriger, ist der *Base excess* negativ.

Zu Beginn der 1980er Jahre kam es in der Säure-Basen-Analytik zu einer Weiterentwicklung. Auf der Suche nach der Ursache von Säure-Basen-Störungen ermittelte Peter Stewart ein Modell für die „moderne, quantitative Analytik des Säure-Basen-Haushaltes“ (58,65). Seine Idee beruht auf wichtigen physikochemischen Grundprinzipien, die in Körperflüssigkeiten erfüllt sein müssen. Der wichtigste Eckpfeiler für die Interpretation seiner Theorie besteht in dem Prinzip der Elektroneutralität. Die Summe aller positiven Ladungen im geschlossenen System muss der Summe aller negativen Ladungen entsprechen. Ausgehend von diesem Prinzip unterscheidet man abhängige und unabhängige Variablen des Säure-Basen-Haushaltes.

Bei den abhängigen Variablen handelt es sich um die Wasserstoffionenkonzentration $[H^+]$ sowie die Bikarbonatkonzentration $[HCO_3^-]$. Die abhängigen Variablen ordnen sich im System den „höherwertigen“ unabhängigen Variablen unter (59). Der Plasma pH-Wert ist also das Resultat dreier unabhängiger Variablen:

- Dem Partialdruck von Kohlendioxid (P_{CO_2}) im Plasma
- Der Gesamtmenge aller schwachen Säuren im Plasma (v.a. Albumin und Phosphat)
- Der Differenz der starken Ionen im Plasma (SID)

Bei letzterem handelt es sich um die Differenz der Summe aller „starken“, vollständig dissoziierten Kationen (im Plasma v.a. Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) minus der Summe aller „starken“, vollständig dissoziierten Anionen (im Plasma v.a. Cl^- und Laktat $^-$). Bereits in seiner Originalveröffentlichung begriff Peter Stewart die SID als Hauptdeterminante metabolischer Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes (58,59,65). Aufgrund ihrer Konzentration und der größeren Schwankungsbreite im Plasma nehmen insbesondere Natrium und Chlorid die wichtigsten Positionen der starken Säuren ein.

Die schwachen Säuren werden deshalb als „schwach“ bezeichnet, weil sie im Gegensatz zu den starken Ionen nicht immer in dissoziierter Form vorliegen und demnach abwechselnd als korrespondierende Säure oder Base vorliegen. Stewart zählte die Gesamteiweißkonzentration des Plasmas zu den schwachen Säuren. Neuere Arbeiten beschäftigten sich mit den Komponenten der schwachen Säuren und zeigten, dass Globuline nicht zu den negativen Ladungen im Plasma beitragen, sondern vielmehr Albumin und Phosphat die Hauptmenge der schwachen negativen Ladungen darstellen (61,66-69).

Durch das Stewart-Modell ist man in der Lage, die formalen Ursachen einiger Säure-Basen-Störungen zu identifizieren und einzuordnen (z.B. hyperchlorämie Azidose (59-61,70-72) und

hypochlorämie Alkalose (73)), die durch den Ansatz der Henderson-Hasselbach-Gleichung und dem *Base excess* nur unzureichend erklärt werden können. Insbesondere für die Flüssigkeitstherapie in der Intensivmedizin erscheint das Modell relevant. Es macht deutlich, warum eine physiologische Elektrolytzusammensetzung von Infusionslösungen so wichtig ist. So konnte in mehreren, unabhängigen Arbeiten gezeigt werden, dass es durch Infusion von NaCl 0,9% über eine Hyperchlorämie zur Verkleinerung der SID und damit zur Azidose kommt (71,74-76). Die Hyperchlorämie verursacht die Azidose durch eine Abnahme der SID und nicht durch die Hyperchlorämie an sich. Diese Interpretation wurde durch Daten untermauert, die eine engere Korrelation zwischen Bikarbonat und SID im Vergleich zu Bikarbonat und Hyperchlorämie zeigen konnten (71). Ein Blick auf die Abb. 1.1 hilft die Vorgänge einzuordnen und nachzuvollziehen.

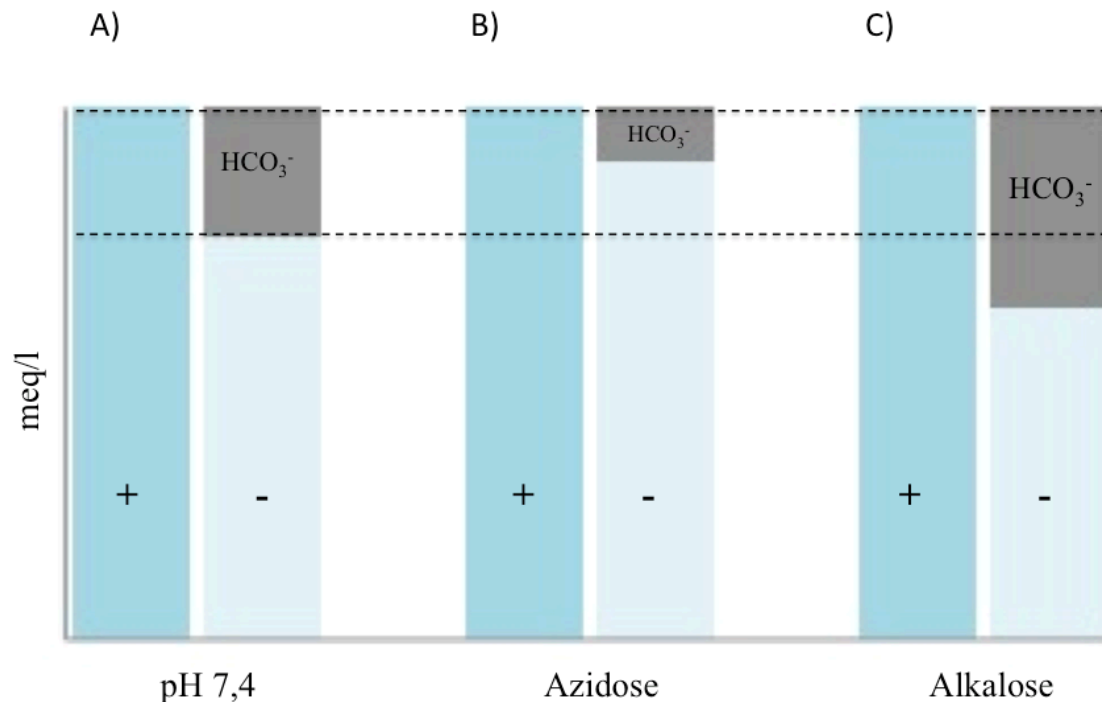


Abbildung 1.1: Nicht-respiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes nach Peter Stewart. Modifiziert nach (4); Erläuterungen s. Text

Die Grafik zeigt nicht-respiratorische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes nach Peter Stewart. Voraussetzung ist, dass die Summe aller positiven und negativen Ladungen im Körper stets null ergeben muss. Ist die Summe der positiven Ladungen vorgegeben (dunkelblauer Balken, v.a. Na^+), so bestimmt die Summe der negativen Ladungen (hellblauer Balken, v.a. Cl^-) den Platz, der vom Bikarbonat-Anion ausgefüllt werden muss (grauer Balken A). Hyperchlorämie, beispielsweise durch die Gabe von NaCl 0,9%, führt zu einem stärkeren Anstieg des Chlorid-Wertes gegenüber Natrium und in der Folge mit der Reduktion der SID zu einer

Azidose (60,71,74-77). Das Plasma-Bikarbonat wird zurückgedrängt (B). Hypochlorämie oder Hypoproteinämie wirkt gegenteilig und führt zu einer Alkalose (C) (73,78).

Betrachtet man Tabelle 1.1, die den Elektrolytgehalt verschiedener Infusionslösungen miteinander vergleicht, genauer, so erkennt man bei den unbalancierten Lösungen einen deutlich erhöhten Chlorid-Wert gegenüber dem Plasma. Es gab in der Vergangenheit eine Reihe von Studien, die die Infusion von NaCl 0,9% mit balancierten Lösungen verglichen (2,28-30,32,75,76,79-82). Zwar stammen nur wenige dieser Studien aus der Intensivmedizin (28-30,82), aber alle zeigen einen Anstieg des Plasmachlorids und den einhergehenden Abfall des Plasma-pH-Wertes unter der Therapie mit NaCl 0,9% gegenüber balancierten Lösungen.

Es gibt allerdings Autoren, die den Abfall des pH-Wertes nach der Gabe von NaCl 0,9% anders interpretieren und der sog. Verdünnungs- oder Dilutionsazidose zuschreiben (9). Infusionslösungen, die keine physiologische Pufferbase enthalten, erzeugen demnach beim Patienten eine Azidose, indem durch Infusion einer derartigen Lösung die HCO_3^- Konzentration (Pufferbase) des gesamten Extrazellulärraumes verdünnt wird, während der CO_2 -Partialdruck (Puffersäure) konstant gehalten wird (9). Die Dilutionsazidose wurde erstmals 1948 in vitro beschrieben und später in weiteren Versuchen an Hunden durch die Gabe von NaCl 0,9%, 5% Glucose- oder 5% Mannitollösung von *Asano et al.* untermauert (83,84). Letztlich besteht jedoch Uneinigkeit darüber, ob die beobachtete Azidose durch Dilution von Bikarbonat (siehe 5% Glucose und 5% Mannitollösung bei *Asano et al.*) oder durch die Hyperchlorämie verursacht ist. In einer Übersicht zum Thema verweisen *Rehm et al.* (59) auf eine Studie, in der die Bikarbonat-Konzentration bei Patienten zu jedem Messzeitpunkt aus Veränderungen der Anionenkonzentration und des SID exakt berechnet werden konnte (76). In der Arbeit wurde die Infusion von NaCl 0,9% mit Ringer-Laktat verglichen. Weiterhin ist festzuhalten, dass Azetat relativ schnell zu HCO_3^- verstoffwechselt werden kann, während es beim Laktat länger dauert (85). Es wäre daher nur durch eine Anhäufung von Zufällen zu erklären, dass der pH-Wert der Patienten direkt nach Infusion dem zu Bikarbonat verstoffwechselten Laktat zu mehreren Meßzeitpunkten exakt entspricht (76). Konkret formuliert: Infundiert man Ringer-Laktat, müsste initial ebenfalls eine Azidose nachgewiesen werden können, da es ca. 30min dauert, bis dieses zu HCO_3^- verstoffwechselt wird.

Das Stewart-Modell ist also nicht unumstritten, wie auch einige Kommentare zu einem im New England Journal of Medicine erschienenen Übersichtsartikel belegen (61,86-90). Es existieren jedoch gerade bei Intensivpatienten eine Vielzahl „versteckter“ metabolischer Säure-Basen-Störungen, die mit einem normalen *Base excess* oder einer normalen Bikarbonat-

konzentration einhergehen und damit der traditionellen Analytik entgehen (hyperchlorämie, hyperphosphatämie, Azidose oder hyponatriämie, Azidose bzw. hypochlorämie, Alkalose, hypoalbuminämie, Alkalose, hypernatriämie, Alkalose (59)). Zwar konnten bisher nicht alle der postulierten Störungen eindeutig nachgewiesen werden, trotzdem bietet das Modell eine theoretische Begründung des Einsatzes balancierter Infusionslösungen (35,61,91). Es sollte letztlich neben der Henderson-Hasselbach-Gleichung und dem *Base excess* als eine Ergänzung der klassischen Säure-Basen-Analytik aufgefasst werden.

1.1.5 Die Bedeutung von Chlorid

Chlorid ist das bedeutendste Anion des menschlichen Extrazellulärraumes. Neben Natrium ist es das führende Elektrolyt der extrazellulären Flüssigkeit und hier zu 97% - 98% für die „starken“ negativen Ladungen verantwortlich (92,93). Die physiologische Plasmakonzentration liegt, je nach Autor, zwischen 97 – 110 mmol/l. Diese Werte in artifiziellen Infusionslösungen nachzubilden, ist relativ schwierig (s.o.), sie liegen bei nahezu allen erhältlichen Infusionslösungen über dem Wert von 110 mmol/l. Obwohl schon seit längerer Zeit bekannt ist, dass Chlorid-Werte bei einer Vielzahl von Patienten der Intensivmedizin tendenziell zu hoch sind, wurde diesem Elektrolyt in der Vergangenheit vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit geschenkt (94). So zeigt eine aktuelle Recherche der Online-Datenbank PubMed (Stand März 2017) insgesamt nur 277 Ergebnisse für den Begriff „*hyperchloremia*“, während für „*hypernatremia*“ 3428 Ergebnisse und für „*hypercalcemia*“ sogar 19176 Ergebnisse vermerkt sind. Die Vernachlässigung dieses Anions hat Tradition. Bereits 1901 wurde Chlorid von Cushing als das vergessene Elektrolyt bezeichnet (93,95).

Vermehrte Beachtung wurde dem Chlorid v.a. in den letzten 20 Jahren geschenkt, nachdem neue Ionenkanäle entdeckt wurden, die die Rolle dieses Elektrolyts im menschlichen Organismus unterstreichen (96,97). Für Patienten des perioperativen Bereichs und der Intensivmedizin spielt Chlorid spätestens seit den Erkenntnissen von Stewart (s.o.) und aktuellen Studien zur Nierenfunktion unter Hyperchlorämie eine zunehmende Rolle (2,25,29,98,99). In der intravenösen Verabreichung von Infusionslösungen mit ihrem supraphysiologischen Chlorid-Anteil in NaCl 0,9% oder in NaCl 0,9% gelöste Kolloide liegt eine der Hauptursachen für Hyperchlorämie (100). Konkret konnte dies bei Intensivpatienten erst kürzlich gezeigt werden (30,32). Untersuchungen an gesunden Probanden (101,102) und Patienten des perioperativen Bereichs (76,79,80,103-105) sowie die Tatsache, dass Infusionslösungen die Hauptquelle der Chloridaufnahme (93) bei Intensivpatienten darstellen, ließen dies schon länger vermuten.

Neben der hyperchlorämischen Azidose (s.o.) wird von einer Reihe weiterer unerwünschter Begleiterscheinungen hyperchlorämischer Zustände berichtet. Hyperchlorämie wird u.a. für renale (25,98,99,106,107) und intestinale (108-110) Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Darüber hinaus wurde sie wiederholt in Verbindung mit Störungen der Gerinnung gebracht (52-54,80,111,112), wobei diese wiederum zu Teilen der einhergehenden Azidose angelastet wurden (113). An dieser Stelle bleibt festzuhalten, dass die Entstehung einer Hyperchlorämie und der Einfluss auf Morbidität und Mortalität kritisch Kranker nach wie vor schlecht untersucht ist. Insbesondere Outcome-bezogene Daten von Intensivpatienten sind selten oder fehlen komplett (114). Die aufgezählten Nebenwirkungen wurden, abgesehen von der Entwicklungen einer Azidose und wenigen aktuellen Publikationen zu renalen Begleiterscheinungen (25,114), allesamt entweder nur am Tier oder *in vitro* beobachtet. Zusätzlich sind bislang nur sehr wenige Studien bekannt, die eine Korrelation von Hyperchlorämie und Mortalität auf der Intensivstation untersucht haben (115-117). In aktuellen Arbeiten zeigte sich zwar eine leicht positive Korrelation zwischen Hyperchlorämie und gesteigerter Mortalität (114,115), die Studienpopulation war jedoch meist klein und die Autoren berichten selbst von einem eventuellen Bias und widersprüchlichen Ergebnissen in der Vergangenheit (81). Während einige Studien positive Korrelationen zwischen hohen Serumchlorid-Werten und gesteigerter Mortalität aufzeigten (28,114,117), fand man in der anderen Arbeit eine geringere Mortalität unter Hyperchlorämie (116). Zu diesem Zeitpunkt gibt es eine Reihe von Hinweisen, aber keine eindeutigen Beweise dafür, dass Hyperchlorämie allein betrachtet für ein schlechteres Outcome verantwortlich ist. Die Nachteile unbalancierter Lösungen, wie sie eindeutig beschrieben wurden (28,30,32), haben demnach mehrere Ursachen.

Neben den häufigen hyperchlorämischen Störungen sind bei Patienten der Intensivmedizin gelegentlich auch hypochloräme Störungen zu beobachten. Sie sind allerdings eher durch Arzneimittel, wie beispielsweise Schleifdiuretika (73), oder den Verlust von Magensäure zu begründen. Namhafte Autoren gaben an, dass Hypochlorämie die einzig vernünftige Indikation für den weiteren Gebrauch von NaCl 0,9% darstellt (1).

1.2 Historische Entwicklung intravenöser Flüssigkeitstherapie

In der Diskussion um die Einführung balancierter Infusionslösungen in den medizinischen Alltag wird immer wieder die Forderung nach evidenzbasierten Daten laut, die den Vorteil balancierter Lösungen gegenüber älteren Produkten wie NaCl 0,9% begründen sollen (88,118). Aber wie verhält es sich auf Seiten des traditionell genutzten NaCl 0,9%? Ist es evidenzbasiert? Wie begründet man den Einsatz des weltweit nach wie vor am häufigsten ver-

wendeten Präparates, abgesehen von den geringeren Kosten? Der folgende Abschnitt wird die Geschichte der Infusionstherapie und die Ursprünge von NaCl 0,9% und Ringer-Laktat in knapper Form skizzieren.

„Wahrlich Sir, dies ist eine wunderbare Art der Behandlung, ich bin überzeugt, dass sie zu wertvollen Veränderungen und Verbesserungen in der medizinischen Praxis führen wird.“ Robert Lewins bewies Weitsicht, als er damit am 18. Mai 1832 im *Lancet* die neuen Entwicklungen in der Therapie von Cholera-Kranken kommentierte (119). Die Nutzung von Blutprodukten und die intravenöse Flüssigkeitstherapie ist, wenn auch mit Verzögerung, eine Selbstverständlichkeit geworden. Moderne intravenöse Therapien, nicht nur die Gabe von Flüssigkeiten, sondern auch vieler weiterer intravenös applizierter Wirkstoffe, finden ihren Ursprung Anfang und Mitte des 19. Jahrhunderts. Obwohl es schon zuvor sporadische Versuche von Bluttransfusionen gab (1615 durch Andreas Libavius) und erste Versuche intravenöser Flüssigkeitsgaben (1656 Sir Christopher Wren und 1662 Johann Major) beschrieben wurden, dauerte es bis zum Ausbruch der Cholera-Epidemie 1831, bis die ersten Patienten erfolgreich therapiert werden konnten (120). Die folgende Tabelle (Tab. 1.3) fasst die wichtigsten historischen Schritte in der Entwicklung moderner Infusionslösungen zusammen.

1615	Erste Beschreibung einer Bluttransfusion	Durchgeführt durch den Chemiker Andreas Libavius, Direktor der Universität Coburg: „Das Blut des Gesunden wird in den Kranken überspringen und Ihm neue Lebenskraft schenken“.
1616	Entdeckung des Blutkreislaufs	William Harvey (1578 – 1657) beschreibt als erster die Funktionen des Blutkreislaufs in seinem Werk „Exercitatio anatomica de moto cordis“.
1662	Erste intravenöse Flüssigkeitsgabe beim Menschen	Johann Major, deutscher Absolvent der Universität Padua, Italien, injiziert ein ungereinigtes Gemisch verschiedenster Stoffe (u.a. Bier und Wein (121)) in die Vene eines Menschen. Das schlechte Outcome sorgt für die Einstellung der Technik über viele Jahre.
1827	Ausbruch der Cholera	Die Cholera bricht zunächst in Indien aus und verbreitet sich anschließend über Russland (1829) und England (1831) bis in die Vereinigten Staaten von Amerika (1832). Tausende Patienten fallen ihr zum Opfer, etwa ein Drittel der Erkrankten stirbt aufgrund massiver Flüssigkeitsverluste.
1830	Erste intravenöse Infusion von Wasser	Hermann und Jähnichen, zwei russische Ärzte, injizieren ca. 180ml Wasser in einen Cholera-Patient. Der Mann verstirbt zwei Stunden später (122).
1831	Dehydratation wird als Todesursache der Cholera identifiziert	Mitte 1831 erkennt der erst 22-jährige Arzt William Brook O’Shaughnessy, Absolvent der schottischen Universität Edinburgh, Dehydratation und das „Versacken des Blutes“ als Ursachen der Cholera-Symptome (123). Er untersucht das Blut von Cholera-Patienten und hält fest: <i>“the blood has lost a large proportion of its water ... it has lost also a great proportion of its neutral saline ingredients“</i> (124).
1832	Erste salzhaltige Infusion	Thomas Latta mischt als erster verschiedene Salze in das infundierte Wasser. Er injiziert seinen Patienten v.a. Lösungen von Natriumbikarbonat und Natriumchlorid (125). Seine erste Patientin verstirbt kurz nach der Infusion.
1833	Erste erfolgreiche Infusion von salzhaltigem Wasser	Nachdem Latta’s erste Patientin die Behandlung nicht überlebt, erhält seine zweite Patientin eine kontinuierliche Flüssigkeitsgabe über 24 Std. und überlebt (119). Latta behandelt insgesamt 25 Patienten, <i>„ein Drittel meiner Patienten habe ich zurück ins Leben geführt.“</i>

1834	Erste intravenöse Gabe von Albumin	John Mackintosh, ebenfalls schottischer Arzt und Schüler Latta's, bemerkt, dass „es ratsam sei, die injizierte Flüssigkeit möglichst dem Serum anzupassen, v.a. indem man Albumin hinzufügt, welches aus Eiern gewonnen wurde. Nach der Infusion „wurde der Puls wieder spürbar, die Krämpfe ließen nach und der Urinfluss kehrte zurück.“
1883	Ringer-Lösung wird eingeführt	Sydney Ringer, Absolvent der Universität London und einer der ersten klinischen Pharmakologen, beobachtet die verschiedenen Effekte unterschiedlicher Elektrolyte auf das Froschherz. Er entwirft die Ringer-Lösung, die in einem Liter destilliertem Wasser ca. 8g NaCl, 0,3g KCl und 0,33g CaCl enthält (126).
1934	Ringer-Hartmann	51 Jahre später fügt der Amerikaner Alexis Hartman Laktat zur Ringer-Lösung. Er entwirft das heute bekannte und viel genutzte Ringer-Laktat (127).
1951	Erfindung einer Venenverweilkanüle aus Plastik	Eine der wichtigsten Erfindungen der modernen Flüssigkeitstherapie gelingt David Massa, einem Assistenzarzt der Anästhesie in Rochester, USA (Mayo Clinic). Nach weiteren Veränderungen in den Folgejahren löst die sog. Rochester oder Massa Nadel die bis dahin genutzten Nadeln aus Stahl ab (128).

Tabelle 1.3: Die Geschichte intravenöser Infusionstherapie. Modifiziert nach (120)

Wie so oft in der Geschichte der Medizin war es eine humanitäre Katastrophe, an deren Ende bahnbrechende Neuerungen der Medizin standen. Als im Oktober 1831 die Cholera-Epidemie in England ausbrach, führte dies zu nachhaltigen Entwicklungen im Bereich intravenöser Flüssigkeitstherapie (1). Insbesondere den Ärzten William O'Shaughnessy und Thomas Latta gelangen die ersten Erfolge. Die Beobachtungen wurden u.a. durch Robert Lewins im Lancet publiziert und kommentiert (119). Somit konnten die Inhaltsstoffe der ersten Präparate dokumentiert und bis heute nachvollzogen werden. Schon damals gab es das Bestreben, die infundierten Flüssigkeiten dem Serum maximal anzupassen. Dennoch zeigte die Beschreibung von Lewins, dass die ersten Lösungen im Vergleich zum Serum hypoton waren (1). Es ist aber festzuhalten, dass weitere Lösungen, die Latta sukzessiv entwickelte, sich schon im Jahre 1832 von ihrer Zusammensetzung mehr der Physiologie des Menschen anpassten als das später entwickelte NaCl 0,9%. So enthielt die sog. Latta 4-Lösung 134mmol/l Na⁺, 118mmol/l Cl⁻ und 16mmol/ HCO₃⁻ (129). Trotzdem wurden das Gemisch und der Therapieansatz nicht oder nur sehr zögerlich von Latta's Zeitgenossen übernommen und es dauerte weitere 50 Jahre, bis mit der Einführung der Ringer-Lösung ein ähnlich physiologisches Präparat präsentiert werden konnte (1,126,130).

Die Vorstöße von O'Shaughnessy und Latta brachten nicht nur positive Resonanz der Kollegen. Im Nachhinein wurden mehrere Dinge dafür verantwortlich gemacht, dass die neue Therapie erst 50 – 60 Jahre später in der Breite angewendet wurde. Cosnett sieht die Gründe v.a. im schlechten Gesundheitszustand der Behandelten, die trotz Therapie in der Mehrzahl der Fälle verstarben (131). Außerdem sei die Therapie nicht kontinuierlich genug verlaufen, um den Flüssigkeitshaushalt zu stabilisieren. Letztlich seien die verwendeten Lösungen auch un-

steril und in der chemischen Zusammensetzung unsauber und hypoton gewesen, was in vielen Fällen zu Infekten, Sepsis und Hämolyse führte.

Setzt man die Behandlungen von O'Shaughnessy und Latta in den zeitlichen Kontext um 1830, so waren ihre Ansätze im Angesicht fehlender Erkenntnisse in Physiologie, Chemie und Mikrobiologie geradezu revolutionär. Das konnte aber nicht verhindern, dass es noch bis 1880 dauerte, bis die intravenöse Flüssigkeitstherapie wieder an Einfluss gewann. Getrieben wurde die neue Entwicklung durch Erkenntnisse in der Physiologie um die Bedeutung des menschlichen Kreislaufs und stabiler Flüssigkeitsverhältnisse (132,133). Dass möglicherweise bestimmte Flüssigkeiten besser zur Therapie geeignet waren als andere, wurde erstmals in einem Vergleich zweier Infusionsregimes im Jahre 1880 durch Moutard-Martin und Richet untersucht (121).

Ende des 19. Jahrhunderts versetzte Sydney Ringer den Forschungen um die korrekte Zusammensetzung von Infusionslösungen einen neuen Schub. Er studierte die Einflüsse verschiedener Elektrolyte auf isolierte Froschherzen und erkannte, dass diese länger schlugen, wenn er sie mit Leitungswasser perfundierte anstatt mit destilliertem Wasser (126). Seine Arbeiten gipfelten in der Herstellung der plasmaadaptierten Ringer-Lösung, die knappe 50 Jahre später mit dem Zusatz von Laktat durch Alexis Hartmann modifiziert wurde und bis heute als Ringer-Laktat im Handel ist (1,134).

In die Zeit von Ringer's Entwicklungen fallen auch die ersten Erwähnungen von NaCl 0,9%, wie es uns heute bekannt ist (135). Lazarus-Barlow nannte die Effekte der verwendeten 0,92% NaCl Lösung bereits zu diesem Zeitpunkt normal und physiologisch. Der Begriff der physiologischen bzw. normalen Kochsalzlösung kam indes schon Jahre früher auf und wurde für Mischungen verwendet, die dem NaCl 0,9% von heute nicht ähnelten. Es muss an dieser Stelle betont werden, dass die Bezeichnung der „normalen“ und „physiologischen“ Kochsalzlösungen neben der leichten Herstellungsweise vermutlich einen großen Anteil an der weltweiten Verbreitung der Lösung beitrug (1,2).

In einem Übersichtsartikel vom Dezember 2007 behandeln die Autoren um Awad eingehend die Frage nach dem Ursprung von NaCl 0,9%. Ohne sich festzulegen, beschäftigten sie sich intensiv mit den Arbeiten des niederländischen Physiologen Hartog Jakob Hamburger. Dieser verglich in Experimenten den Gefrierpunkt menschlichen Serums mit dem von Tieren, um Rückschlüsse auf die Tonizität zu ziehen. Er folgerte: *„das Blut einer Vielzahl von Warmblütern, einschließlich des Menschen, ist isoton gegenüber einer NaCl 0,9%-Lösung, und nicht*

wie gemeinhin angenommen gegenüber einer 0,6% NaCl-Lösung ... die bis zu diesem Zeitpunkt als physiologische Kochsalzlösung bezeichnet wird.“ Die Autoren schlussfolgern, dass auch nach intensiver Recherche keine weiteren Belege über die Entstehung oder vielmehr experimentelle Überprüfung von NaCl 0,9% gefunden werden konnten. So stellen die Untersuchungen Hamburgers die einzige wissenschaftliche Evidenz dar, auf der die Nutzung des bis heute weit verbreiteten NaCl 0,9% begründet liegt. Es bleibt ein großes Rätsel, wie es sich derart verbreiten konnte. Nichts, abgesehen von den geringen Kosten und der Tatsache, dass es vergleichsweise einfach ist, Salz in Wasser zu lösen, rechtfertigt die breite Anwendung *in vivo* gegenüber dem Ringer-Laktat (1).

Neuere, komplett balancierte Infusionslösungen wie z.B. Ringer-Azetat oder Jonosteril[®] kamen früher auf den Markt, als man vermuten möchte. Jonosteril[®] wird schon seit 1967 angeboten und damit deutlich vor den Erkenntnissen von Stewart. Es wurde entwickelt, um das bekannte Ringer-Azetat noch einmal zu verbessern (36).

Müsste sich NaCl 0,9% einem neuen Zulassungsverfahren stellen, wäre nur schwer vorstellbar, dass es das Potenzial hätte, sich gegenüber modernen Infusionslösungen durchzusetzen. Es existiert vergleichsweise lange und war damit schon vor der letzten großen Reform des deutschen Arzneimittelrechts von 1976 auf dem Markt. Da es bereits vor 1978 im Handel war, gilt es als „fiktiv zugelassen“ und musste sich demnach nie einem Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterwerfen (Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Allerdings gilt Ähnliches für die im Verhältnis kostspieligeren Ringer-Laktat und Ringer-Azetat-Lösungen.

Von den Pionieren um Latta und O’Shaughnessy kann man viel lernen. Sie handelten stets mit bestem Wissen und trafen wohlüberlegt revolutionäre Entscheidungen. Sie waren ihrer Zeit in vielen Dingen weit voraus. Auch der Einsatz von NaCl 0,9% hat bis zum heutigen Tag viele Menschenleben gerettet, allerdings wären gleiche Effekte vermutlich auch mittels balancierter Flüssigkeitstherapie mit weniger Nebenwirkungen erzielt worden (1). Es bleibt daher ein Geheimnis, wie NaCl 0,9% bis heute im klinischen Alltag weltweit bestehen kann, obwohl seit 1911 immer wieder vor den Nebenwirkungen gewarnt wurde und spätestens seit 1934 bessere Alternativen existieren (100,102,127,136). Die Suche nach dem perfekten Flüssigkeits- und Volumenersatzmittel dauert seit nunmehr 185 Jahren an und ist mit im Jahr 2017 mit Sicherheit noch nicht abgeschlossen.

1.3 Offene Fragen

Es wurde bereits erwähnt, dass sich die verschiedenen Infusionslösungen in Deutschland teilweise erheblich in Anzahl und Menge der enthaltenen Elektrolyte unterscheiden. 0,9% Natriumchlorid stellt nach wie vor einen großen Teil der weltweit verkauften Infusionslösungen (1,2).

Wie aber sieht es in der bundesdeutschen Praxis aus? Bekommen Patienten der Intensivmedizin tatsächlich überwiegend balancierte oder unbalancierte Kristalloide und Kolloide in der Flüssigkeits- und Volumentherapie? Inwiefern hat sich die Lage aufgrund neuer Erkenntnisse in der Säure-Basen-Analytik geändert? Während sich große Studien der Anaesthesiologie in der Vergangenheit v.a. mit dem Thema Kolloid vs. Kristalloid beschäftigten gerät nun die Elektrolytzusammensetzung der jeweiligen Präparate vermehrt in den Fokus der Forschung (2,28,29,35,139). Bestand vormals ein vergleichsweise geringes Interesse an der genauen Elektrolytzusammensetzung von Kristalloiden und Kolloiden, beginnt sich dies nach den Erkenntnissen, die aus dem sog. Stewart-Modell hervorgehen, langsam zu ändern.

1.4 RaFTinG

Dass NaCl 0,9% nach wie vor als Standardtherapeutikum in der Flüssigkeitstherapie von Patienten gilt, lässt sich aus der Betrachtung der o.g. Studien zum Thema Kolloide vs. Kristalloide ablesen. Diese setzten mit wenigen Ausnahmen stets unbalancierte Kolloide wie Albumin, Gelatine oder HES (versch. Generationen) in Vergleich mit balancierten Kristalloiden (17,19). Ein 2010 veröffentlichter Übersichtsartikel von Guidet und Mitarbeitern setzte sich außerdem kritisch mit dem Einsatz balancierter Lösungen auseinander (88). Der Artikel beruft sich in erster Linie auf fehlende, Outcome-basierte Evidenz aus dem perioperativen und intensivmedizinischen Bereich. Diese fehlende Evidenz rechtfertigt aufgrund der niedrigeren Kosten nach wie vor den Einsatz von NaCl 0,9%. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, diese Evidenz für die Sinnhaftigkeit balancierter Infusionslösungen zu stärken oder zumindest Richtungen vorzugeben für zukünftige Ansätze in der Forschung. Sie versucht, statistische Zusammenhänge durch eine Betrachtung der Physiologie sachlogisch zu begründen und die wachsende Literatur zu dem Thema einzubinden.

Zu Beginn steht der Vergleich zwischen balancierten vs. unbalancierten Kristalloiden und Kolloiden und deren klinischer Anwendung. In welchem Maße werden balancierte Infusionslösungen in deutschen Zentren tatsächlich eingesetzt? Weiterhin beschäftigt sich die Arbeit mit dem Einfluss unbalancierter Infusionslösungen auf die Mortalität von Intensivpatienten.

Außerdem behandelt sie mögliche Auswirkungen der verschiedenen Therapieregimes auf die Nierenfunktion. Korreliert die Gabe unbalancierter Flüssigkeiten mit dem vermehrten Auftreten von Nierenversagen und dem Einsatz von Nierenersatzverfahren? Zuletzt werden die Auswirkungen balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen auf den Chloridspiegel von Intensivpatienten und dessen Verlauf untersucht.

1.5 Das vorliegende Register

Bei einem klinischen Register handelt es sich um eine Observationsstudie, auch Beobachtungsstudie genannt. Multizentrische Observationsstudien bieten eine Reihe von Vorteilen. Sie bilden den klinischen Alltag ab, ohne ihn durch künstliche Vorgaben zu verfälschen. Randomisierte klinische Studien haben demgegenüber oft den Nachteil, dass sie die medizinische Behandlung häufig anders konstruieren, als im klinischen Alltag gelebt (137).

Hinzu kommt, dass die evidenzbasierte Validierung intensivmedizinischer Flüssigkeitstherapie durch gewisse methodische Probleme erschwert wird. Als Goldstandard medizinischer Forschung wird der prospektive, randomisierte Vergleich zweier unterschiedlicher Behandlungsmethoden gesehen. Will man die Überlegenheit einer neuen Therapie belegen, so wird in der Regel der aktuell gültige, exakt definierte Standard mit einer neuen Therapiemethode verglichen. Gibt es keinen solchen Standard, so kann es mangels Vergleichsmöglichkeit für eine Neuerung auch keine generell gültige Outcome-basierte Evidenz geben (4). Als klassisches Beispiel für einen nicht vorhandenen, allgemeingültigen Standard gilt die Infusionstherapie. Umso wichtiger ist es, die aktuellen Therapieabläufe des klinischen Alltags zu erfassen, verschiedene Behandlungsmethoden voneinander abzugrenzen und diese miteinander zu vergleichen.

Multizentrische Register haben das Potenzial eine große Anzahl von Patienten einzuschließen und unterschiedliche Behandlungsstrategien gleichzeitig zu erfassen und miteinander zu vergleichen. Damit können die Ergebnisse solcher Register eher auf die Allgemeinheit übertragen werden als die randomisierter Studien (138). Die oft große Anzahl der eingeschlossenen Patienten kann es leichter machen, in gewissen Fachbereichen klinische Entscheidungen zu treffen, für die bislang keine prospektiven, randomisierten Studienergebnisse vorliegen. Observationsstudien sollten stets in den Kontext aktuellen Wissens eingebettet werden und die Möglichkeit bieten, prospektive, randomisierte Studien anzuschließen, um aufgezeigte Korrelationen weiter abzusichern (2). Ein Register dient somit der Hypothesengenerierung.

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll, RaFTinG-Register

2.1.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen eines klinischen Registers. Ein klinisches Register beschreibt eine Beobachtungsstudie ohne Intervention (deskriptive Studie, s. Einleitung). Die vorhandenen Informationen werden hierbei in pseudonymisierter Form erfasst, ohne einen Einfluss auf die Therapie zu nehmen. Bei dieser Form einer Studie gibt die wissenschaftliche Leitung des Registers keinerlei Vorgaben zur Therapie. Im Rahmen von RaFTinG (**R**ational **F**luid **T**herapy **i**n **G**ermany) wurden Diagnostik, Therapie und der klinische Verlauf von Patienten durch Ärzte der jeweiligen Zentren erfasst, genauso wie sie in der klinischen Routine des beteiligten Hauses anfielen.

Auf Basis von Registerdaten sollte die aktuelle Versorgungssituation auf Optimierungsbedarf hin analysiert und Verbesserungsmöglichkeiten ohne Gefahr für den Patienten erschlossen werden. Dies galt bei RaFTinG nicht nur für die Akutphase im Krankenhaus. Aufgrund des Follow-Up's 90 Tage nach Entlassung von der Intensivstation wurde auch eine Beurteilung des außerklinischen Verlaufs möglich. Dadurch erhielten die teilnehmenden Zentren Anhaltspunkte zur Effizienz und Sicherheit ihrer Therapie (140). Die einzigen Vorgaben, die es gab, bezogen sich auf die Erhebung und Eingabe der Daten in die Internet-basierte Datenbank. Es erfolgte keine zusätzliche Diagnostik zur Generierung weiterer Daten.

Bei dem Register RaFTinG handelte es sich um eine prospektive, multizentrische Erhebung in insgesamt 70 deutschen Kliniken mit Intensivstation. Jeder Klinik wurde die anschließende Nutzung der eigenen Daten zur internen Qualitätssicherung angeboten. Eine Beteiligung an diesem Register stand allen deutschen Kliniken mit Intensivstation offen.

Zielsetzung von RaFTinG war die prospektive Dokumentation der demographischen, diagnostischen und therapeutischen Merkmale unselektierter Intensivpatienten und deren Flüssigkeits- und Volumentherapie in Deutschland. Es wurde eine Datenerhebung von mindestens 3000 Patienten angestrebt, um eine ausreichende Größe für die statistische Auswertung zu erreichen. Diese Zahl wurde übertroffen. Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Tab. 2.1 wiedergegeben.

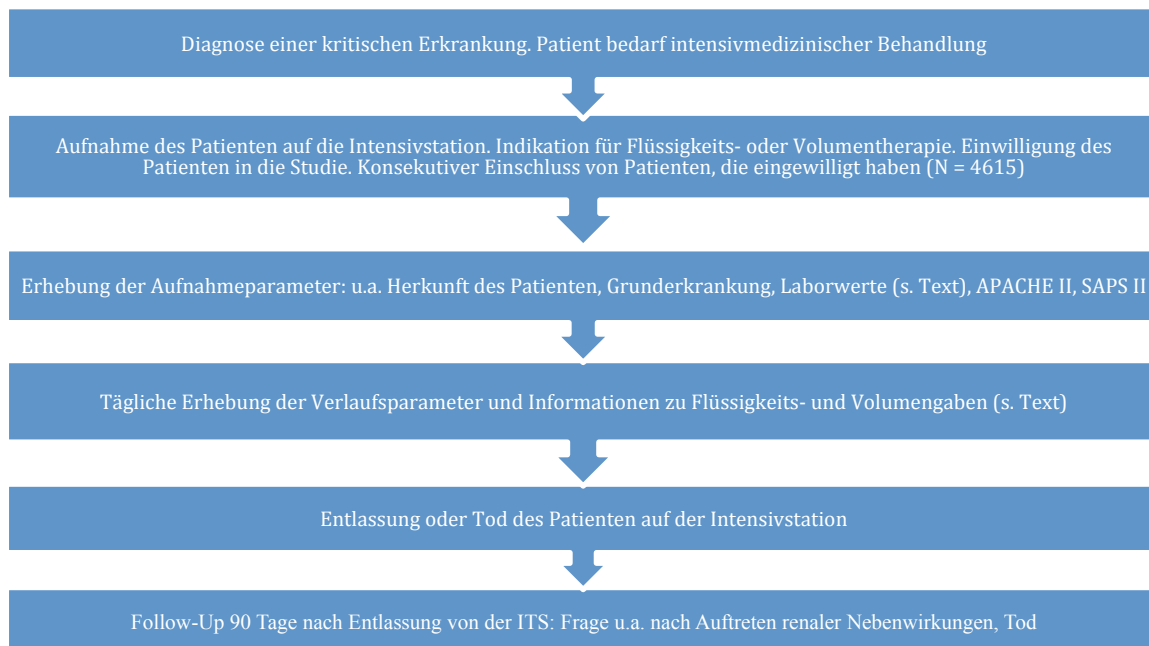


Tabelle 2.1: Schematische Darstellung des Studienablaufs des Registers RaFTinG; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; ITS: Intensivstation. Weitere Erläuterungen s. Datenerfassung (2.3.1)

2.1.2 Finanzierung

Die Finanzierung des Projektes erfolgte zu großen Teilen durch die Firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Es erfolgte keine Entschädigung für Patienten und keine Vergütung der Prüfarzte. Ebenso erhielten die partizipierenden Zentren keine finanzielle Vergütung.

Durchführung und Auswertung des Registers erfolgten unabhängig von wirtschaftlichen Interessen. Der Sponsor nahm keinen Einfluss auf die Erstellung des Studiendesigns, der Datenaufnahme oder der Auswertung der Daten.

2.2 Patienten

2.2.1 Allgemein

Im Zeitraum vom 01.06.2010 bis zum 31.05.2011 wurden insgesamt 4545 Patienten in die Datenbank des Registers aufgenommen. Dem Aufenthalt auf der Intensivstation schloss sich ein Follow-Up von 90 Tagen an, sodass sich der Erhebungszeitraum auf insgesamt 15 Monate erstreckte.

Bei den Patienten, die in das Register aufgenommen wurden, handelte es sich um Patienten unterschiedlichster Fachrichtungen. Es bestand keinerlei Einschränkung hinsichtlich der prä-

oder innerklinischen Herkunft des Patienten (Aufnahme postoperativ, von Normalstation, von Intensivstation, vom Notarzt).

2.2.2 Einschlusskriterien

Konsekutiv in das Register aufgenommen wurden alle Patienten, bei denen eine Indikation zur Flüssigkeits- und Volumentherapie bestand und die länger als 24 Stunden auf der Intensivstation verblieben sind. Der Datenaufnahme musste eigens – oder durch einen gesetzlichen Vertreter – schriftlich zugestimmt werden. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Teilnahme an anderen Forschungsvorhaben definiert. Im Rahmen der Stammdaten wurde festgehalten, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme an einer anderen klinischen Studie zur Volumentherapie teilnahmen.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einer Verweildauer von weniger als 24 Stunden auf der Intensivstation. Weitere Ausschlusskriterien waren minderjährige Patienten (< 18 Jahren), Patienten mit psychischen Krankheiten, die Zweifel an der Geschäfts- oder Einsichtsfähigkeit begründeten, sowie Personen, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt wurden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Datenaufnahme festgelegt und am 15.11.2009 den zuständigen Ethikkommissionen von München und Münster vorgelegt und von diesen bestätigt (140).

2.2.4 Dokumentationszeitpunkte

Um sicherzustellen, dass die Patienten konsekutiv und unselektiert erfasst werden, wurde Zentren, die nicht durchgehend alle Patienten einschließen konnten, ein Schema vorgelegt. Dieses Schema beinhaltete beispielsweise, dass alle Patienten in der ersten Woche eines jeden Monats eingeschlossen wurden. Die Einhaltung des Schemas wurde der Studienleitung vom jeweiligen Zentrum bestätigt.

2.2.5 Datenschutz, Patientenaufklärung und Einwilligung

2.2.5.1 Erhebung im Klinikum

Zur detaillierten Erfassung der klinischen und laborchemischen Daten wurden relevante Patienteninformationen sowie Befunde pseudonymisiert und durch die teilnehmenden Kliniken in

Internet-basierte Erhebungsbögen übertragen. Es wurden keine Informationen abgefragt, die eine Identifikation des Patienten zulassen.

Jeder teilnehmenden Klinik wurde entsprechend der Reihenfolge ihrer Anmeldung eine fortlaufende Nummer zugewiesen, ebenso wurden die eingegebenen Fälle fortlaufend nummeriert. Der Zugang zur Internet-basierten Datenbank entsprach dem derzeitigen Datenschutz-Standard (140).

Sobald ein Bogen vollständig eingegeben war, wurde er in die Datenbank übernommen. Die Speicherung erfolgte auf einem Server, auf dessen komplett pseudonymisierten Inhalt nur die wissenschaftliche und organisatorische Leitung sowie die Biometrie Zugriff hatte.

Die Patientenaufklärung fand durch den vor Ort verantwortlichen Arzt statt. Bei nicht ansprechbaren Patienten wurde mit der Patientenaufklärung gewartet, bis sich der Zustand des Patienten verbesserte und eine Einwilligungsfähigkeit gegeben war. Bei gesetzlich betreuten Patienten wurden die jeweils verantwortlichen Betreuer umgehend aufgeklärt. Lehnten diese eine Teilnahme am Register ab, wurden keine Daten aufgenommen.

Die Dateneingabe begann stets bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation. Lehnten die Patienten eine Teilnahme am Register ab, wurden die bis dahin eingegebenen Daten umgehend gelöscht. Erfolgte nach einer zuerst gegebenen Einwilligung des Patienten ein Widerruf, wurden die bis dahin eingegebenen Daten ebenfalls gelöscht.

2.2.5.2 Follow-Up

90 Tage nach Entlassung der Patienten von der Intensivstation wurden durch die behandelnde Klinik Daten über den Gesundheitszustand (Pflegerstufe) und eventuelle Nachbehandlungen (Nierenersatztherapie, dermatologische Behandlung) erfragt.

Die organisatorische Leitung stellte den Zentren Follow-Up-Bögen, einen Musterbrief als Begleitschreiben sowie vorfrankierte Rückumschläge zur Verfügung und überwachte deren zeitnahe Versendung. Die Anschreiben mit den Fragebögen wurden in den Kliniken den Patientenadressen zugeordnet und versandt. Der ausgefüllte Fragebogen wurde nach Rücksendung durch die Patienten von der Klinik pseudonymisiert und an die organisatorische Leitung weitergeleitet, welche den Bogen in die Datenbank übertrug.

Über die Follow-Up-Bögen wurden keine Informationen abgefragt, die eine Identifikation des Patienten zuließen. Die Zuordnung der Daten zu den in der Klinik erhobenen Daten erfolgte allein über die individuelle Patientennummer, die von der Klinik vergeben wurde.

Nach Beendigung der Erhebung (Kernerhebung und Follow-Up) und der Durchführung der Endauswertung erhielten die Kliniken die Aufforderung, durch Löschung des Identifikationsschlüssels die Daten zu anonymisieren. Für die Durchführung der Anonymisierung waren die jeweiligen Kliniken verantwortlich. Ab diesem Zeitpunkt war somit eine vollständige und irreversible Anonymisierung gewährleistet.

Die Pseudonymisierung im Verlauf des Registers war notwendig, um Rückfragen bei unvollständigen und unplausiblen Daten sowie die Zuordnung der Follow-Up-Bögen zu Aufnahme- und Verlaufsdaten zu ermöglichen. Der Schlüssel, mit dem Patienten identifiziert werden konnten, verblieb stets in der jeweiligen Klinik; weder die organisatorische noch die wissenschaftliche Leitung hatten Zugriff auf diesen Schlüssel.

Der Sponsor des klinischen Registers, die Firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH, erhielt lediglich in die vollständig pseudonymisierte Auswertung der erhobenen Daten Einsicht, ohne auf die Auswertung Einfluss nehmen zu können.

2.3 Datenerfassung und Statistik

Die Datenaufnahme erfolgte bevorzugt über eine Internet-basierte Eingabemaske. Als Alternative standen die Erhebungsbögen auch zum Download als Ausdruck zur Verfügung. Die entsprechenden Berechnungen erfolgten dann erst bei der Übernahme der Werte durch die organisatorische Leitung in die Datenbank.

Im Vorfeld der Datenaufnahme wurden alle Parameter definiert, die für die Einschätzung des Flüssigkeits- und Volumenhaushaltes beim Menschen als relevant eingestuft wurden. Um eine möglichst vollständige Dokumentation in allen Zentren zu gewährleisten, wurde hieraus ein Basisdatensatz gewählt, der Parameter und Maßnahmen der klinischen Routine definiert. Diese Parameter wurden anschließend in die internetbasierte Eingabemaske übernommen (s.u.). Für die Verantwortlichen im Zentrum bestand die Möglichkeit, optionale Parameter, die im Routinebetrieb nicht erfasst wurden, im Erhebungsbogen zu deaktivieren.

2.3.1 Datenerfassung, Aufbau der Internet-basierten Eingabemaske

2.3.1.1 Einloggen, Ausloggen und Speicherung der Eingabe

Jeder Teilnehmer des Registers erhielt vor Beginn der Datenaufnahme einen Benutzernamen und ein persönliches Kennwort durch den jeweiligen Klinikadministrator. Mit diesen Informationen konnte man sich vor Ort in der Klinik auf der Seite www.rafting-register.de einloggen (s. Abb. 2.1).



Abbildung 2.1: Startseite RaFTinG-Register

Die Zugänge für eine Klinik wurden durch den für das Register bestimmten Klinikadministrator verwaltet. Dieser half bei Problemen mit dem Zugang. Um eventuellen Missbrauch durch Dritte zu verhindern, war es stets notwendig, sich nach Beendigung der Eingabe auszuloggen. Die Eingabe eines Bogens konnte jederzeit unterbrochen und zu einem späteren Zeitpunkt fortgeführt werden.

2.3.1.2 Anlegen einer neuen Patientendokumentation

Alle Erhebungsbögen wurden anhand einer für das Zentrum spezifischen, eindeutigen Patienten-Identifikationsnummer gespeichert. Nach dem Einloggen erfolgte eine direkte Weiterleitung auf die persönliche Benutzerseite des Registers. Bereits angelegte Patienten und deren zugehörige Erhebungsbögen konnten aus der Liste links im Programmfeld ausgewählt werden. Auf der gleichen Seite konnte darüber hinaus ein neuer Patient in das Register aufgenommen werden (s. Abb. 2.2).



Abbildung 2.2: Persönlicher Account des Benutzers

2.3.1.3 Erhebungsbogen und Parameter

Stammdaten:

Die Stammdaten wurden einmalig bei Aufnahme eines neuen Patienten eingegeben und im Verlauf gespeichert. Nach Zuteilung einer Patienten-Identifikationsnummer erfolgte die Eingabe des Geburtsdatums. Jeder Patient sollte, auch bei mehreren Aufenthalten auf der Intensivstation, nur ein einziges Mal in das Register aufgenommen werden. Bei Eingabe des Geburtsdatums prüfte das Programm, ob bereits ein Patient mit diesem Geburtsdatum vorhanden war, und gab so die Möglichkeit, doppelte Einschüsse zu vermeiden.

Weiterhin wurde die Herkunft des Patienten erfasst (OP, Notarzt, Normalstation, Intensivstation einer anderen Klinik), um später eventuelle Rückschlüsse auf deren Auswirkungen zu ziehen. Schaltflächen in der Stammdaten-Leiste ermöglichten die Navigation zwischen einzelnen Patienten sowie das Hinzufügen oder Entfernen von aufgenommenen Patienten (s. Abb. 2.3).

Abbildung 2.3: Stammdaten

Aufnahmebogen:

Der Aufnahmebogen wurde bei Aufnahme des Patienten auf die ITS ausgefüllt. Der erste Verlaufsbogen wurde am Tag nach der Aufnahme ausgefüllt. Maßgebend waren die Kalendertage. Das aktuelle Datum wurde automatisch vom Programm gesetzt. Wurden zurückliegende Daten eingegeben, konnten diese durch Eingabe der Ziffern geändert werden.

Neben einer Leitdiagnose konnten Nebendiagnosen eingegeben werden, die aus Sicht des Dokumentierenden für die im Register abgefragten Parameter und Outcomedaten verlaufs- und prognoseprägend waren. Zusätzliche Felder für die Eingabe von weiteren Nebendiagnosen konnten über die Schaltfläche „weitere hinzufügen“ erzeugt werden. Ein Großteil an relevanten Nebendiagnosen konnte über die nachstehenden Abfragen angegeben werden.

Der ICD-10-Code konnte direkt eingegeben werden; alternativ stand eine Suchfunktion zur Verfügung. Mit dem Stichwort „Sepsis“ konnten z.B. alle ICD-10-Codes aufgerufen werden, in deren Definition das Wort „Sepsis“ vorkommt. Um die Suchergebnisse einzugrenzen, konnten auch mehrere Stichwörter eingegeben werden.

SIRS wurde in diesem Bogen als eine systemische Inflammation nicht-infektiöser Genese definiert, während die systemische Inflammation hier immer eine infektiöse Genese voraussetzt (vgl. Erläuterungen auf dem Web-Formular, s. Abb. 2.4).

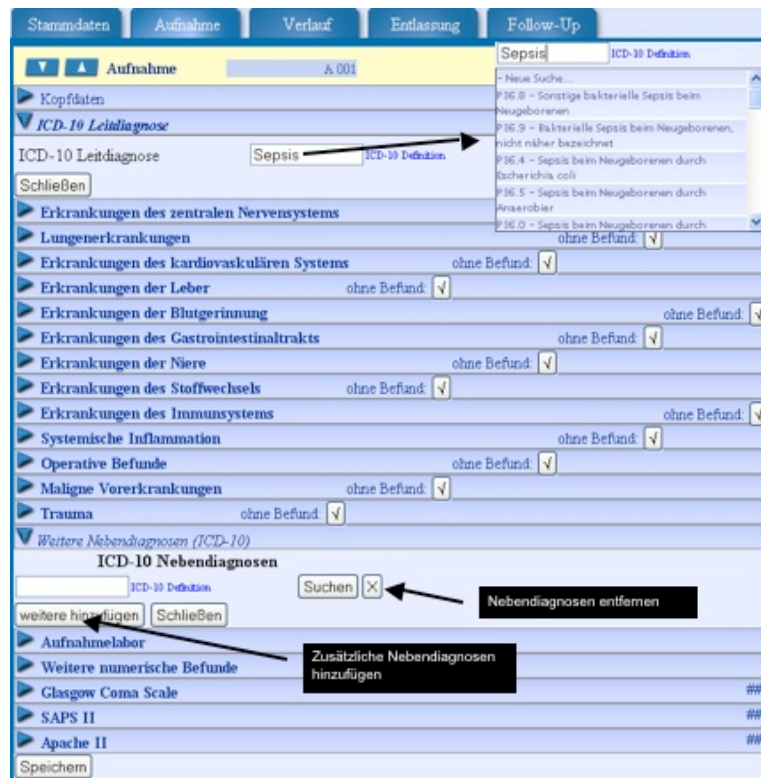


Abbildung 2.4: Aufnahmebogen

Für die Flüssigkeits- und Volumentherapie relevante vorbestehende Erkrankungen wurden ausgewählt und nach Organen gruppiert abgefragt. Lagen bei einem Organ keine entsprechenden Erkrankungen vor, wurde in das Feld „kein Befund“ eingegeben (s. Abb. 2.5).

Nach Abfrage der einzelnen Organsysteme bestand darüber hinaus die Möglichkeit, ICD-Nebendiagnosen frei einzugeben. Diese Möglichkeit konnte auch alternativ zu der Abfrage nach Organsystemen genutzt werden.



Abbildung 2.5: Organsysteme innerhalb des Aufnahmebogens

Scores:

Eine Reihe von Scoringsystemen, die auf der Intensivstation angewendet werden (141), finden sich auch im RaFTinG-Register wieder. Es handelt sich um Hilfsmittel, die Rückschlüsse auf die Organfunktionen (GCS, SOFA), Schwere der Krankheit und das Outcome erlauben (APACHE II, SAPS II, Core-10-TISS). GCS, APACHE II und SAPS II wurden am Aufnahmetag erfasst, während GCS, SOFA und Core-10-TISS täglich im Verlauf errechnet wurden.

Das Programm der RaFTinG-Eingabemaske führte automatisch alle relevanten Parameter für die Berechnung des jeweiligen Scores zusammen. Daraus errechnete es den Scorewert. Die direkte Eingabe des Scores war ebenfalls möglich.

Die folgenden Scores sind in der Lage, u.a. in Regressionsmodellen als Datengrundlage für die Berechnung von Confoundern zu dienen. Anhand der Scores können Einflussfaktoren am Tag der Aufnahme und im Verlauf berücksichtigt werden, die die Ergebnisse ansonsten verfälschen könnten.

APACHE II

APACHE steht für Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. Dieser Score wird genutzt, um die Schwere der Krankheit von Patienten auf der ITS zu erfassen. Der Score schließt Angaben zum Alter des Patienten, aktuelle Diagnosen und anamnestische Angaben mit ein. Er wurde 1981 entwickelt und anschließend mehrmals modifiziert (142). Im vorliegenden Register wurde die Version II genutzt (143). Sie stellt den weltweit am meisten eingesetzten Score zur Beurteilung der Überlebenschancen von Intensivpatienten dar (141,144).

Der Score reicht von 0 – 71 Punkten, wobei ein hoher Wert eine schlechte Prognose bedeutet. Er ergibt sich aus den jeweils schlechtesten Einzelwerten der ersten 24 Stunden auf der ITS.

SAPS II

SAPS II steht für Simplified Acute Physiology Score. Der Score wird verwendet, um das Risiko eines schlechten Outcomes zu berechnen (145). Er wurde 1984 in Frankreich entwickelt. Im vorliegenden Register wurde SAPS II verwendet, welches 1993 erstmals veröffentlicht wurde (146). Der Score ergibt sich aus verschiedenen Einzelparametern, wie dem Aufnahmebefund (z.B. GCS), Messwerten (z.B. Blutdruck) und Laborwerten (z.B. Natrium im Serum).

Im SAPS II fließen die schlechtesten Einzelwerte der ersten 24 Stunden zur Berechnung mit ein.

Core-10-TISS

TISS steht für Therapeutic Intervention Scoring System. Der TISS Katalog beinhaltet verschiedene Kategorien, die helfen sollen, Art und Aufwand pflegerischer und therapeutischer Interventionen bei einem Patienten objektiv zu quantifizieren (147). Der Core-10-TISS Score bildet die 10 aufwändigsten Parameter dieses Kataloges ab, wie z.B. apparative Beatmung, Katecholamine oder Flüssigkeitsersatz in hohen Mengen (s. Abb. 2.6).

Core-10-TISS		13
Core-10-TISS Score	13	
	Wertebereiche (s.u.) w	
Apparative Beatmung	Ja	Invasive oder nicht-invasive Beatmung mit Beatmungsgerät
Infusion multipler Katecholamine	1 Medikament	Kontinuierliche Gabe inotrop wirksamer Substanzen (z.B. Katecholamine, PDE-Hemmer, Kalzium-Sensitizer) > 30 min
Flüssigkeitsersatz in hohen Mengen (>= 6 l/Tag i.V. [nicht bei Hämodialyse] oder >= 1 l Blutprodukte)	Nein	(>= 6 l/Tag i.V. [nicht bei Hämodialyse] oder >= 1 l Blutprodukte)
peripherer, arterieller Katheter	Ja	
Linksvorhofkatheter/Pulmonalkatheter	Nein	Invasive, hämodynamische Monitoringmaßnahmen
Nierenersatzverfahren	Nein	jechl. Nierenersatzverfahren, z.B. Hämofiltration oder Dialyse
Intrakranielle Druckmessung	Nein	Invasive, hämodynamische Monitoringmaßnahmen
Behandlung einer metabolischen Azidose/Alkalose	Nein	Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose (pH <= 7,33 oder >= 7,49) oder >= 2 mmol/kg KG Bikarbonat
Spezielle Interventionen auf der ITS (keine Routineinterventionen wie Katheter, Sono, Röntgen)	Nein	Intubation, Tracheotomie, Endo/Bronchoskopie, Pleuradrainage, andere Drainage-Anlagen, Notfall-Operation, Abdominallavage; KEINE Routineinterventionen wie Katheter, Sono, Röntgen
Aktionen außerhalb der Station	Nein	Operationen, diagn. Maßnahmen (z.B. CT, MRT, Herzkatheter, usw.), Patiententransporte, usw.
Schließen		

Abbildung 2.6: Core-10-Tiss Eingabemaske

SOFA

SOFA steht für Sequential Organ Failure Assessment. Der Score wurde 1994 auf einer Konsensuskonferenz entwickelt (148). Er dient mehr einer Beurteilung der Organfunktion im Moment bzw. im Verlauf als einer Prognose auf das Überleben (149-151). Es werden sechs Organsysteme erfasst (Lunge, kardiovaskuläres System, Niere, Leber, Zentralnervensystem und Gerinnung), wobei für jedes Organ null (normale Funktion) bis vier (Organversagen) Punkte vergeben werden können (s. Abb. 2.7). Die Werte wurden jeweils am Tag der Aufnahme sowie täglich im Verlauf erfasst.

Umrechnung in andere Einheiten:	
1,2mg/dl	= 20,5µmol/l
2,0mg/dl	= 34,2µmol/l
6,0mg/dl	= 102,6µmol/l
12,0mg/dl	= 205,1µmol/l

Abbildung 2.7: Eingabemaske SOFA Score

GCS

GCS steht für Glasgow Coma Scale. Er wurde 1974 von G. Teasdale und B. Jenett vorgestellt und veröffentlicht (152). Es handelt sich um eine einfache Punktzahl zur Abschätzung einer Bewusstseinsstörung. Der Score vergibt Punkte für Augenöffnung (1-4), verbale Kommunikation (1-5) und motorische Reaktion (1-6). Die Punkte werden für jede Rubrik einzeln vergeben und im Anschluss addiert (s. Abb. 2.8).

Abbildung 2.8: Eingabemaske Glasgow Coma Scale

2.3.1.4 Verlaufsbogen und Parameter

Der Verlaufsbogen wurde vom zweiten Tag des ITS-Aufenthalts bis zu der Entlassung bzw. bis zum Todestag täglich einmal ausgefüllt. Dabei wurden die Werte der Morgenvisite für den jeweiligen Kalendertag eingetragen.

Neue Verlaufsbögen konnten über den „+“-Button hinzugefügt werden. Fälschlich erzeugte Verlaufsbögen wurden über den „x“-Button entfernt. Über die Schaltflächen mit den Pfeilen und das Pulldown-Menü konnte auf einzelne Verlaufsbögen des Patienten zugegriffen werden.



Abbildung 2.9: Verlaufsbogen

In den Verlaufsbogen wurden anschließend das aktuelle Datum (automatisch vom Programm ausgefüllt) sowie die Leitdiagnose eingetragen, insofern sie sich zwischenzeitlich geändert hatte. Nebendiagnosen des Vortages wurden automatisch übernommen. Nicht mehr bestehende Nebendiagnosen konnten entfernt und neue eingetragen werden.

Die Informationen wurden den aktuellen Arztbriefen bzw. den Verlaufsbögen der Intensivstation entnommen. Waren diese lückenhaft, so wurde entweder im klinikinternen Netz, bei den leitenden Ärzten bzw. im Sekretariat oder im Archiv recherchiert, bis die benötigte Information vorlag. Dies betraf beispielweise vorbestehende Diagnosen, die aus älteren Arztbriefen entnommen wurden, oder Laborwerte des Vortages, die nicht auffindbar waren.

Flüssigkeit und Volumen

Bei der Erfassung von Ernährung (enteral, parenteral), der zugeführten Kolloide und Kristalloide sowie der Menge an Blutprodukten wurde ebenfalls die Patientenakte konsultiert, die Werte entnommen und über 24 Stunden ausgerechnet. Die Menge der Blutprodukte konnte in Einheiten oder in ml angegeben werden. Der jeweilige Klinikadministrator definierte, welches Volumen einer Einheit entspricht.

Die persönliche Einstellung konnte jeder Nutzer unter dem Menüpunkt „Verwaltung“ selbst einstellen (s. Abb. 2.10). Es konnte aus einer Auflistung sämtlicher verfügbarer Kolloide, Kristalloide oder Blutprodukte ausgewählt werden (insgesamt ca. 750 verschiedene Produkte).

Diese wurden in das eigene Profil übernommen und in dem Menüpunkt zum Therapieverlauf aufgelistet. Die Auswahl musste nicht zwingend vor Beginn der Datenaufnahme durchgeführt werden, sondern konnte auch im Anschluss jederzeit modifiziert werden. Wenn man eine Flüssigkeit fälschlich aufgenommen und bereits Werte eingegeben hatte, so musste man alle Therapiedaten rückwirkend korrigieren und einzeln überprüfen.



Abbildung 2.10: Auswahl der Infusionslösungen

Nach der Auswahl einer registrierten Infusion bestand die Möglichkeit, den Typ (Kristalloid, Kolloid, Blutprodukt), die Bezeichnung (z.B. HAES-steril 6% (Fresenius Kabi)), die Osmolarität sowie die Einheit zu überprüfen und ggf. zu ändern (s. Abb. 2.11)

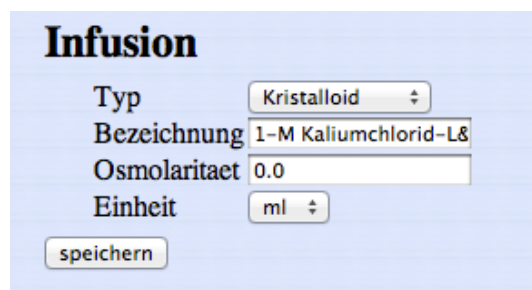


Abbildung 2.11: Einstellung zu gewählter Infusionslösung

Darüber hinaus konnten Infusionslösungen hinzugefügt werden. Man wählte in dem Programmpunkt Verwaltung → Infusionen. Am unteren Ende der Seite erschien ein Feld, in dem eine neue Infusionslösung angelegt werden konnte.

Neben den zugeführten Flüssigkeiten wurden auch die Flüssigkeits- und Blutverluste dokumentiert:

- Urinausscheidung (Tagesvolumen in ml)

- Gastroösophagealer Reflux (Tagesvolumen in ml)
- Diarrhoe (Tagesvolumen in ml)
- Tageshöchsttemperatur (°C)
- Perspiratio insensibilis und Schweißproduktion > 1 h (ja/nein)
- Blutverluste (Tagesvolumen in ml gemessen/geschätzt)

Im Online-Erhebungsbogen wurde hieraus automatisch der Flüssigkeitsverlust berechnet. In Zusammenhang mit der Flüssigkeitsgabe wurde die tägliche Flüssigkeitsbilanz erstellt.

Vasoaktive Substanzen

Vasoaktive Substanzen stellen einen wichtigen Punkt in der Evaluierung von Flüssigkeits- und Volumentherapie dar. Eingegeben wurde stets die maximale Zufuhr rate. Wenn eine Substanz nicht gegeben wurde, wurde „0“ als Wert eintragen. Es wurden neun verschiedene vasoaktive Substanzen im Register aufgeführt (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Vasopressin, Terlipressin, Milrinon, Enoximon, Levosimendan). Levosimendan wurde als Menüpunkt erst nach Studienbeginn (im November 2010) in das Register aufgenommen.

Laborchemische Analysen

Laborchemische Analysen bieten eine gute Möglichkeit, den Hydrierungszustand eines Patienten zu bestimmen (153). Klinisch haben sich die Bestimmung der Osmolalität und des Natriums im Serum (und anderer Elektrolyte) zum Nachweis beispielsweise einer Dehydratation bewährt (154). Werte wie Kreatinin i.S. und Hämatokrit spielen ebenfalls eine Rolle in der Einschätzung des Hydratationszustands (155). Im Folgenden sind alle Laborwerte aufgeführt, die täglich erfasst wurden.

Es wurden stets Routineparameter in das Register aufgenommen. Fehlten Werte, die potenziell in das Register hätten eingegeben werden können, wurden keine weiteren Blutabnahmen oder Analysen durchgeführt. Das jeweilige Feld wurde in solchen Fällen frei gelassen.

- Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-
- Base excess, Serum-pH
- Osmolalität, Osmolarität
- Laktat, Kreatinin, Kreatinin-Clearance
- Bilirubin, Thrombozyten
- Hämoglobin und Hämatokrit

PaO₂ und FiO₂, ScvO₂

Ergänzt wurden die o.g. Daten durch Werte der Blutgasanalyse und Maßnahmen zur Sauerstofftherapie (FiO₂). Da aus letzteren Werten zur Berechnung des SOFA-Scores ein Verhältnis gebildet wurde, mussten immer zeitgleich erhobene Werte verwendet werden (aus der Morgenvisite des Tages, s.o.).

Scores

Das Programm führte automatisch alle für die Scores (SOFA, Core-10-TISS) relevanten Verlaufparameter, die bereits eingegeben wurden, zusammen. Daraus errechnete es den Scorewert. Noch nicht erhobene Parameter konnten durch Auswahl der Wertebereiche eingetragen werden. Die direkte Eingabe des Scores war ebenfalls möglich.

Weitere Parameter

- Blutdruck (minimaler MAP in mmHg)
- Temperatur (in °C, gemessen)
- Körpermasse (in kg, gemessen)
- Beatmung (ja/nein)
- Nierenersatzverfahren (ja/nein, Art des Verfahrens)

2.3.1.5 Entlassungsbogen

Der Entlassungsbogen wurde am Tag der Verlegung/Entlassung von der ITS bzw. am Todestag des Patienten zusätzlich zum Verlaufsbericht ausgefüllt. Dies beinhaltete das Datum des Entlassungstages, den Verbleib des Patienten (andere Intensivstation, Intermediate Care Station, Normalstation, Rehabilitation, Tod), bei Verlegung das Klinikum und bei Tod die Todesursache. Anschließend wurde die Dateneingabe abgeschlossen und der Patient aus der Liste aktueller Patienten entfernt. Es konnte dennoch rückwirkend auf die Eingabemaske des Patienten mit Aufnahme, Verlauf und Entlassung zurückgegriffen und diese modifiziert werden.

2.3.1.6 Follow-Up Bogen

Der Follow-Up-Bogen wurde dem Patienten durch die Klinik zugesandt, vom Patienten ausgefüllt und anschließend zurückgesandt. In der Klinik wurden die Informationen aus dem Bogen direkt in die Internet-Eingabemaske eingegeben (s. Abb. 2.12).

Abbildung 2.12: Eingabemaske für das Follow-Up

Folgende Dinge wurden im Follow-Up erfragt:

- Entlassung aus der Klinik (Datum)
- Tod (Todesursache) und Sterbedatum
- Anschlussbehandlung (ambulant/stationär)
- Anzahl erneuter Hospitalisationen
- Neu aufgetretene Erkrankungen nach Klinikaufenthalt (z.B. dermatologisch)
- Nierenersatzverfahren (Art, Dauer, Anzahl)
- Berufstätigkeit (wie zuvor, eingeschränkt, keine)
- Pflegebedürftigkeit (Stufe)
- Fähigkeit zum Autofahren (kein Führerschein, ja, nein)

Diese Daten waren wichtig, um eventuelle Nebenwirkungen angewandter Flüssigkeits- und Volumentherapie zu erfassen und zu quantifizieren (19,156-161).

Nach der Eingabe des Follow-Up-Bogens wurde die Datenaufnahme abgeschlossen. Der Patient erschien dann nicht mehr in der Patienten-Liste, die Bögen konnten jedoch nach wie vor über die Suchfunktion aufgerufen werden.

2.3.1.7 Auswertungsmodul

Anhand des Auswertungsmoduls konnte eine Übersicht ausgewählter Parameter des Patienten bereits während der Eingabe erfolgen (s. Abb. 2.13).

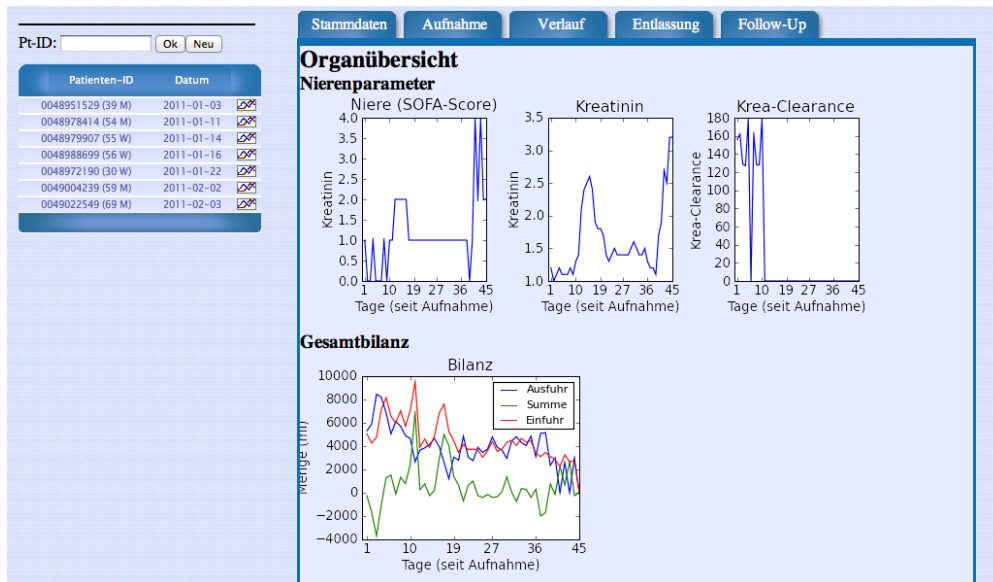


Abbildung 2.13: Auswertungsmodul

Über das Auswertungsfeld im Bereich der Patientengruppen wurde die graphische Organübersicht ausgewählt. Neben den Nierenparametern (SOFA-Score, Kreatinin, Kreatinin-Clearance) gab es eine bildliche Übersicht zur Gesamtbilanz und Ernährung (nicht auf der Abb. 2.13 zu erkennen).

2.3.1.8 Anpassung der Eingabemaske durch den Klinikadministrator

Die Benutzerliste wurde in der jeweiligen Klinik durch den Klinikadministrator verwaltet. Dieser konnte die Eingabemaske und die Liste der verwendeten Lösungen an die Situation in der Klinik anpassen (s.o.).

Benutzer

Im Menü „Verwaltung“ war es möglich, über den Eintrag „Benutzer“ ein Modul abzurufen, in dem Benutzereinträge angelegt und gelöscht werden konnten. Jeder Benutzername durfte in einer Klinik nur einmal vergeben werden. Durch das Löschen eines Benutzers wurden die zugehörigen Patientenakten nicht gelöscht.

Klinikverwaltung

Optionale Parameter: Die optional zu erfassenden Parameter in der Eingabemaske konnten durch den Klinikadministrator deaktiviert werden, wenn sie im betreffenden Haus grundsätzlich nicht erhoben wurden (s. Abb. 2.14).

Existiert	Feldname	Standard-Einheit
	Na ⁺	mg/dl
	Cl ⁻	mg/dl
	K ⁺	mg/dl
	Ca ²⁺	mg/dl
<input checked="" type="checkbox"/>	Osmolarität	
<input checked="" type="checkbox"/>	Osmolarität	
	HCO ₃ ⁻	mmol/l
	Laktat	mmol/l
	Kreatinin	μmol/l
	Bilirubin	μmol/l
	Thrombozyten	mm ⁻³
	Hb	mmol/l
	Hkt	%

Optionale Parameter

Alternative Einheiten

Alternative Einheiten

Abbildung 2.14: Optionale Parameter

Alternative Einheiten

Die alternativen Einheiten in der Eingabemaske konnten ebenfalls durch den Klinikadministrator als Grundeinstellung festgelegt werden.

Verwaltung von Infusionslösungen

Im Menü „Verwaltung“ konnte über den Eintrag „Benutzer“ ein Modul aufgerufen werden, über das Infusionslösungen, die nicht im Klinikum verwendet wurden, entfernt werden und weitere verwendete Infusionslösungen hinzugefügt werden konnten.

Als Infusionslösungen zählten Kristalloidlösungen, Kolloidlösungen und Blutprodukte.

2.3.2 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

2.3.2.1 Allgemeine Maßnahmen

Das Programm verfügte über eine automatisierte Warnfunktion. Bei Werten, die mehr als zwei Standardabweichungen außerhalb der Normwerte lagen, erfolgte eine Warnung. Grundsätzlich wurde aber jeder eingegebene Wert akzeptiert. Dieses Vorgehen wurde nach Beendigung der Datenaufnahme von der organisatorischen Leitung und den Biostatistikern

beibehalten. Lediglich bei äußerst unplausiblen Werten erfolgte eine Rückfrage mit der Bitte einer erneuten Prüfung.

Aufgrund der unterschiedlichen Natur des Patientenguts auf der Intensivstation wurde im Vorfeld der Datenaufnahme über dieses Vorgehen entschieden. Damit war gewährleistet, dass auch Extremwerte im Register erfasst werden konnten und unnötige Nachfragen des Systems ausblieben.

Fehlende Daten wurden im System nicht ergänzt, sondern nur als solche erfasst. Es kam zu keinerlei Anwendung von Programmen, um fehlende Daten zu ergänzen (wie z.B. Multiple Imputation (162)).

2.3.2.2 Individuelle Maßnahmen

Vor und während der Dateneingabe erfolgte eine Reihe von Maßnahmen, um ein Maximum an Qualität der aufgenommenen Daten zu erreichen. So stand zu Beginn der Arbeit eine konzentrierte Einarbeitung in das Programm unter Anleitung geübter Personen (Prof. Dr. D. Chappel, Cand. med. N. Hagenbach). Anschließend erfolgte die Einarbeitung in Patientenakten, Arztbriefe und Verlaufskurven der Patienten auf den Intensivstationen im Klinikum Großhadern. Dieser Vorgang wurde durch eine intensive Einarbeitung in die Literatur begleitet, insbesondere im Bereich der Flüssigkeits- und Volumentherapie von Intensivpatienten.

Mit diesem Wissen wurden, in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten, die Geräte zur Messung der Blutgase in der Weise modifiziert, sodass sie möglichst viele für das Register relevanten Parameter aufführten. Zusätzliche Blutentnahmen waren nicht erforderlich und wurden zu keinem Zeitpunkt der Datenaufnahme durchgeführt.

Im Verlauf erfolgte die kritische Evaluation eingegebener Werte. Außerdem erfolgte die korrekte Einstellung der Einheiten für die Laborwerte. Bei fehlerhaft angewandten Einheiten wurden diese mit Hilfe der ursprünglichen Angaben zu den Laborwerten rückwirkend kontrolliert und ausgebessert.

Die Werte zur Flüssigkeits- und Volumentherapie wurden nie „blind“ übernommen, sondern stets nachgerechnet und überprüft. Bei Unklarheiten und fehlenden Angaben wurde der behandelnde Arzt konsultiert und befragt.

2.3.3 Datenübertragung, Hard- und Software

Software der RaFTinG-Eingabemaske

Die Software für die RaFTinG-Eingabemaske wurde durch Herrn Dr. med. C. Hinske der Firma Mediomatics, München, bereitgestellt.

Es handelte sich um ein Internet-basiertes Datenmanagementsystem, wobei die Verantwortung der Anonymisierung bei der jeweiligen Institution lag. Ein definierter Kerndatensatz an Variablen war verlangt, fehlende Einträge wurden markiert.

Der Datenaustausch zur eigentlichen Datenbank erfolgte über eine SSL-gesicherte (Secure Socket Layer) Verbindung. Die Übertragung der Daten erfolgte verschlüsselt, während verschiedene Algorithmen des Empfängerservers überprüften, ob die Daten vollständig und unverändert übertragen wurden (s. Abb. 2.15).

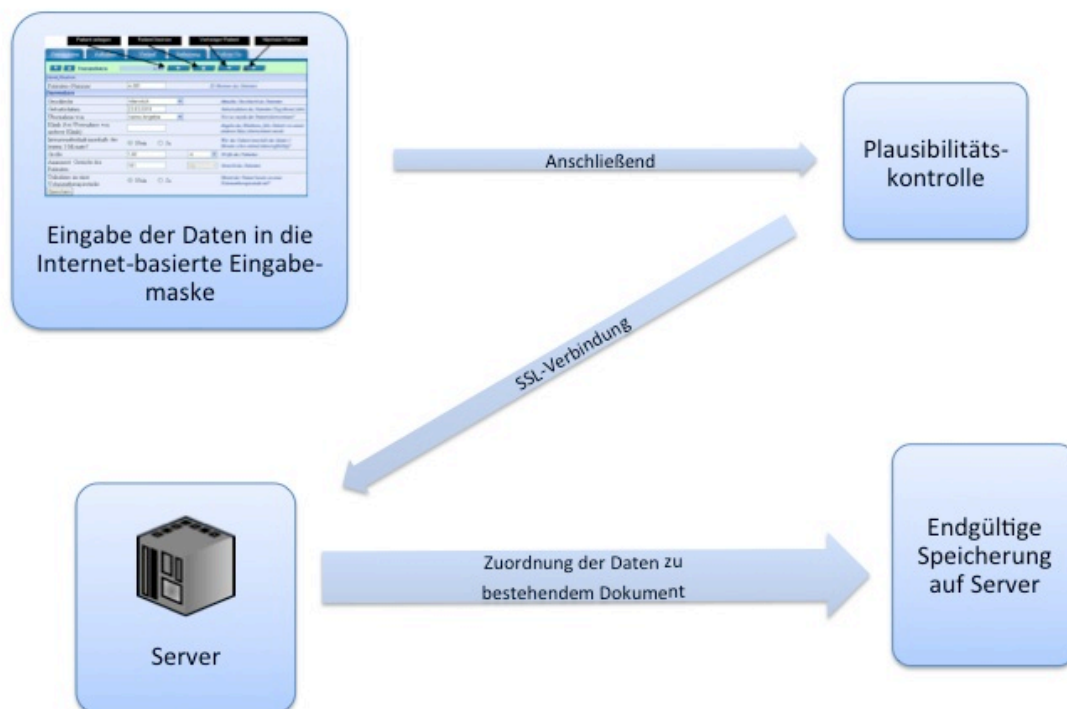


Abbildung 2.15: Datenerfassung RaFTinG

Hardware für die Aufnahme der Daten

MacBook Pro	
Prozessor	2,3 GHz Intel Core i5
Speicher	4 GB 1333 MHz DDR3
Grafiken	Intel HD Graphics 3000 384 MB
Betriebssystem	Mac OS X Snow Leopard 10.6

Tabelle 2.2: Technische Daten des Gerätes zur Datenerfassung

2.3.4 Statistik

Vor Beginn der Datenerhebung wurde eine Patientenanzahl von mindestens 3000 angestrebt, um eine ausreichende Größe für die statistische Auswertung zu erreichen. Da im Gegensatz zu kontrollierten Studien eine Abschätzung der Ereignishäufigkeit und damit eine exakte Berechnung der benötigten Patientenzahlen nicht möglich war, orientierte sich die Größe des Registers an parallel laufenden Studien zur Volumentherapie wie BaSES (163), CRYSTMAS (18) und CRISTAL (164). Für diese wurden Einschlusszahlen von 250, 200 bzw. 3100 Patienten angestrebt.

Da ein Register beschreibenden Charakter hat, erfolgte auch bei RaFTinG die Datenauswertung in erster Linie deskriptiv. Im Fokus standen weiter Outcome und Komplikationen in Verbindung mit bestimmten Vorgehensweisen in der Flüssigkeits- und Volumentherapie. Beobachtete Korrelationen konnten aufgrund der Natur der Studie nur der Hypothesengenerierung dienen.

In allen statistischen Berechnungen wurde ein p-Wert $< 0,05$ als signifikant angesehen.

2.3.4.1 Datenauswertung

Für die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurden folgende Dinge berücksichtigt: Im Vergleich von balancierten vs. unbalancierten Kristalloiden und Kolloiden galt es, Zusammenhänge zu erkennen bezüglich primäres Outcome (Tod) und sekundäres Outcome (Nierenschaden und Hyperchlorämie).

Vor Beginn der Auswertung wurden alle Infusionslösungen des Registers (insgesamt 721 verschiedene Kristalloide, Kolloide und Blutprodukte) in balanciert und nicht-balanciert unterteilt. Kriterien für die Einteilung zu einer balancierten Lösung waren annähernd physiologische Werte der wichtigsten Plasma-Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium und Chlorid). Außerdem musste die Osmolalität der Lösung der des menschlichen Plasmas entsprechen und den Status nicht stören. Die Einteilung galt für Kolloide und Kristalloide. Ringer-Laktat wurde in dieser Arbeit zu den balancierten Lösungen gezählt. Es fand neben der Einteilung in

balanciert vs. unbalanciert keine weitere Einteilung in die verschiedenen Präparate statt. Erhielt ein Patient beispielsweise im ersten Teil seines Aufenthaltes auf Intensivstation Jonosteryl® und im Anschluss Ringer-Laktat, so wurde dies als „balanciertes Regime“ gewertet. Es waren damit keine Rückschlüsse auf die Effekte einzelner balancierter oder nicht-balancierter Präparate zu ziehen.

Blutprodukte wurden je nach Art der Trägerlösung entweder zu den balancierten oder unbalancierten Flüssigkeiten gezählt. Erythrozytenkonzentrate und Thrombozytenkonzentrate wurden zu unbalancierten Lösungen gezählt, Frischplasma zu den balancierten. Da seit längerem bekannt ist, dass die Gabe von Blutprodukten einen unabhängigen Risikofaktor auf das Überleben darstellt, wurden diese in einer multiplen Regressionsanalyse (s.u.) zur Auswertung der Daten als Confounder berücksichtigt (165-167).

Folgende Fragestellungen fanden bei der Auswertung Berücksichtigung:

- Verteilung balancierter vs. unbalancierter Lösungen
- Vergleich eines balancierten vs. eines unbalancierten Regimes im Bezug auf den Outcomeparameter Tod
- Vergleich eines balancierten vs. eines unbalancierten Regimes im Bezug auf den Outcomeparameter Nierenschäden nach RIFLE
- Vergleich eines balancierten vs. eines unbalancierten Regimes im Bezug auf den Outcomeparameter RRT
- Vergleich eines balancierten vs. eines unbalancierten Regimes im Bezug auf den Outcomeparameter Hyperchlorämie (Maximalwert > 115mmol/l)
- Zeitlicher Verlauf des mittleren Serumchloridspiegels

Bis zu einer Konsensuskonferenz 2004 gab es über 30 verschiedene Einteilungen des akuten Nierenversagens (ANV) (168). Diese wurden durch eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung ersetzt, den sog. RIFLE-Kriterien. Die Kriterien wurden in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung eines ANV verwendet. Tabelle 2.3 zeigt die Merkmale zur Einteilung von Nierenschäden anhand der RIFLE-Klassifikation (168,169):

RIFLE-Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	Anstieg des Serumkreatinins um das 1,5-Fache vom Ausgangswert	< 0,5 ml/kg/h über 6 Stunden
Injury	Anstieg des Serumkreatinins um das 2-Fache vom Ausgangswert	< 0,5 ml/kg/h über 12 Stunden
Failure	Anstieg des Serumkreatinins um das 3-Fache vom Ausgangswert	< 0,3 ml/kg/h über 24 Stunden

Tabelle 2.3: Kriterien für die Einteilung in die verschiedenen RIFLE Stadien

2.3.4.2 Statistische Analyse

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden für ordinal- und intervallskalierte Variablen als Mittelwerte \pm Standardabweichung (MW \pm SD) angegeben. Die univariaten Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden anhand des exakten Tests nach Fisher (kategoriale Variablen) sowie dem Mann-Whitney U-Test (kontinuierliche Variablen) durchgeführt. Bei den paarweisen Stichproben (paired samples) wurde für kategoriale Variablen der McNemar Test angewandt, für kontinuierliche Variablen der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben. Zum univariaten Vergleich zwischen kontinuierlichen Variablen von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis rank sum test eingesetzt. Zweiseitige p-Werte < 0.05 wurden als signifikant angesehen.

Um den Einfluss verschiedener Flüssigkeitstregimes auf die Endpunkte (Tod auf der Intensivstation, akutes Nierenversagen und Hyperchlorämie) zu erfassen, wurde die Methode der logistischen Regression angewandt. Mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome (s. Tab: 2.4), die bereits bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation vorhanden waren, wurden in das Modell aufgenommen, um mögliche Unterschiede zwischen den Patienten auszugleichen. Für jeden Patienten wurde das individuelle Mortalitätsrisiko bei der Aufnahme berechnet. Dieses ergab sich aus zwei verschiedenen Scores, SAPS II und APACHE II (143,146). Je nachdem, welcher Score bzw. das zugehörige Mortalitätsrisiko (berechnet aus dem SAPS oder APACHE Score) einen höheren individuellen Wert für das Mortalitätsrisiko aufwies, wurde für den Ausgleich im Regressionsmodell angewendet.

Variablen bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation
• Patientenalter
• SAPS II bei Aufnahme
• APACHE II bei Aufnahme
• Chronisches Nierenversagen bei Aufnahme
Variablen im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation
• Kumulative Menge von Erythrozytenkonzentraten
• Kumulative Menge von nicht-Erythrozytenkonzentraten
• AUC des SOFA Scores kumuliert
• Mindestens einmaliger Vasopressorgabe über 0,6mg/h

Tabelle 2.4: Variablen, die als Kovarianz Eingang in das logistische Regressionsmodell fanden

Dank der hohen Patientenzahl konnten für alle Risikofaktoren Regressionskoeffizienten berechnet werden. Einflussgrößen, die einen signifikanten ($p < 0.05$) Koeffizienten in der Regressionsgleichung aufwiesen, wurden als Faktoren mit maßgeblichem Einfluss auf die untersuchten Variablen eingestuft. Die Auswirkungen der jeweiligen Flüssigkeit in den einzelnen Analysen wurde als korrigierte Odds-ratio und das zugehörigen 95% Konfidenzintervall dargestellt, wobei alle anderen Variablen stets konstant gehalten wurden.

2.3.4.3 Software für die statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse der vorliegenden Daten wurde die R software for statistical computing verwendet (R core Team 2015. R: A language and environment for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3 Ergebnisse

3.1 Zeitraum der Studie

Zwischen dem 01.06.2010 und dem 31.05.2011 wurden insgesamt 4545 Patienten in die Datenbank des Registers aufgenommen. Bei 4277 Patienten lag ein Aufnahmebogen vor, bei 4064 Patienten wurde die Dokumentation (Aufnahmebogen, Verlauf, Entlassung) abgeschlossen.

3.1.1 Demografische Daten

Der Anteil männlicher Patienten im Register betrug 61,3%, der Anteil weiblicher Patienten 38,7%. Das durchschnittliche Alter lag bei 64 ± 15 Jahren. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug 8 ± 18 Tage. Ein Follow-Up konnte bei 2202 Patienten, also bei 54,18% der registrierten Patienten, erhoben werden.

Für den Vergleich balancierter vs. nicht-balancierter wurden ausschließlich Patientengruppen verglichen, deren prozentualer Anteil balancierter Lösungen an der Gesamttherapie entweder bei $> 85\%$ oder bei $< 15\%$ lag.

3.2 Epidemiologie

3.2.1 Die Verwendung balancierter Lösungen

Abbildung 3.1. stellt die Verteilung des kumulativen Anteils balancierter Infusionslösungen in der Gesamttherapie der untersuchten Intensivpatienten dar. Die Tabelle erfasst sowohl Kolloide als auch Kristalloide. Bei 1283 Patienten lag der verwendete Anteil balancierter Infusionslösungen während der gesamten Therapie bei $> 85\%$ („balanciertes Regime“). Verglichen dazu erhielten 1059 Patienten balancierte Infusionslösungen mit einem Anteil von $< 15\%$ („unbalanciertes Regime“).

Häufigkeit des Anteils balancierter Kristalloide und Kolloide

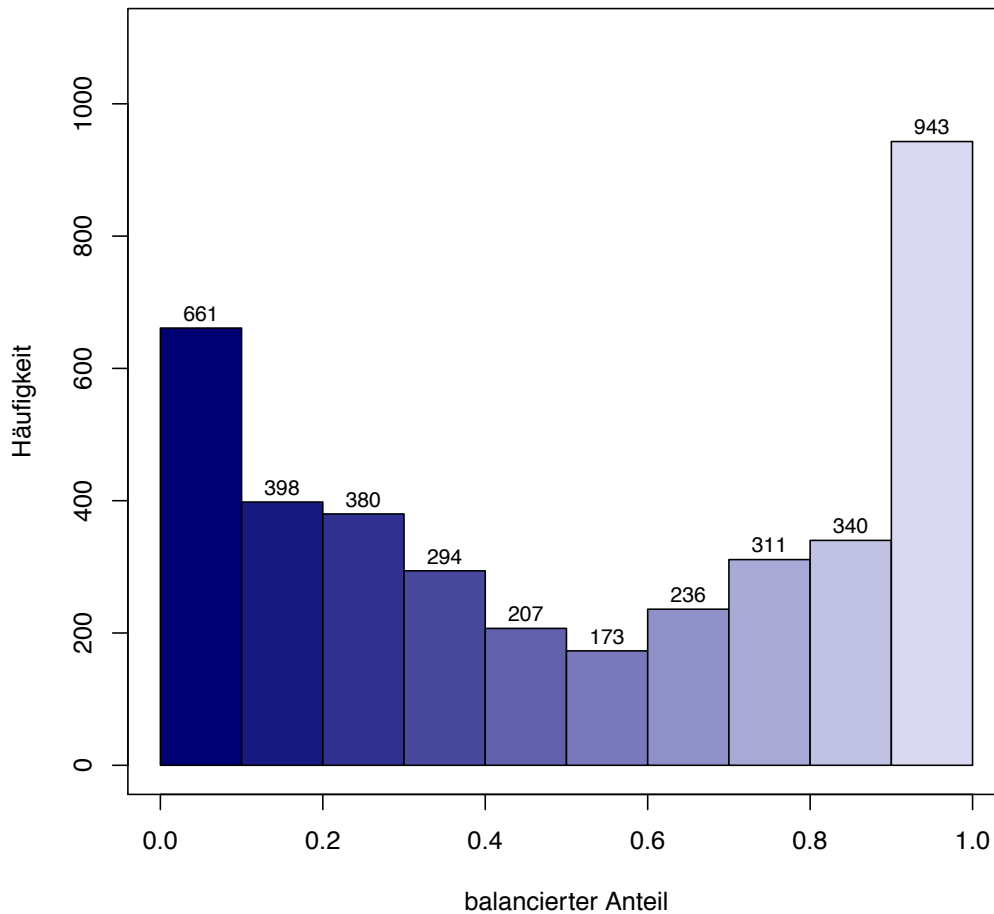


Abbildung 3.1: Anteil balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen an der Infusionstherapie

3.3 Balanciert vs. nicht-balanciert

3.3.1 Primäres Outcome (90 Tage-Überleben)

3.3.1.1 Der Einfluss balancierter Lösungen auf das Überleben von Intensivpatienten

Der folgende Forest Plot (Abb. 3.2) zeigt den Einfluss balancierter Kolloide und Kristalloide auf das 90 Tage-Überleben von Intensivpatienten in Abhängigkeit der Confounder.

Bei Betrachtung des Forest Plots erkennt man den Einfluss ebenjener Confounder. So korreliert z.B. Vasopressorengabe, eine positive Flüssigkeitsbilanz oder ein hoher Risikoscore bei Aufnahme mit einer gesteigerten Mortalität. Sobald das Konfidenzintervall (markiert als

Questrich) mit dem Mittelstrich bei 1.00 überlappt, gilt das Ergebnis als nicht-signifikant. Gleiches gilt für alle folgenden Forest Plots (s.u).

Balancierte Kolloide und Kristalloide zeigen mit einer Odds-ratio (OR) von 1.28 keinen Einfluss auf das Überleben von Intensivpatienten. Das Konfidenzintervall (KI) liegt zwischen 0.83 und 1.98, das Ergebnis ist als nicht signifikant anzusehen.

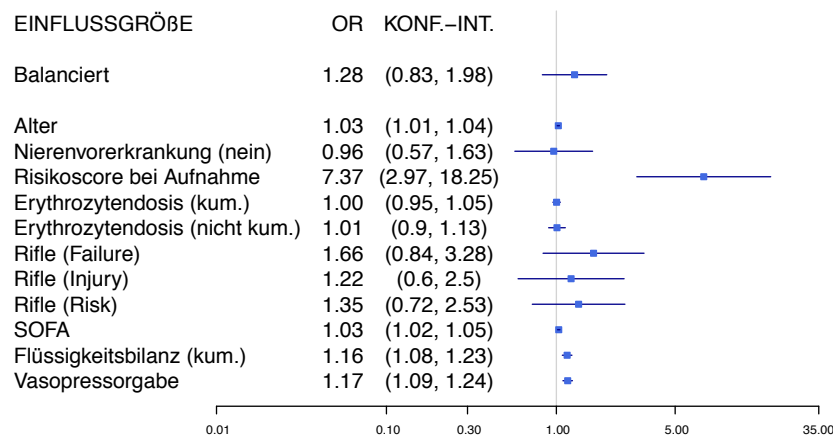


Abbildung 3.2: Einfluss von Kolloiden UND Kristalloiden auf das Überleben von Intensivpatienten

3.3.2 Sekundäres Outcome (Nierenversagen)

3.3.2.1 Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Nierenfunktion

Neben dem Outcome Tod wurde auch der Einfluss balancierter Lösungen auf die Nierenfunktion untersucht. Im Folgenden wird der Einfluss sowohl balancierter Kolloide als auch Kristalloide auf die Nierenfunktion anhand der RIFLE Kriterien dargestellt.

Es zeigt sich ein signifikant positiver Einfluss eines balancierten Regimes auf die Nierenfunktion. Die OR liegt hier bei 0.52, das KI zwischen 0.75 und 0.3.

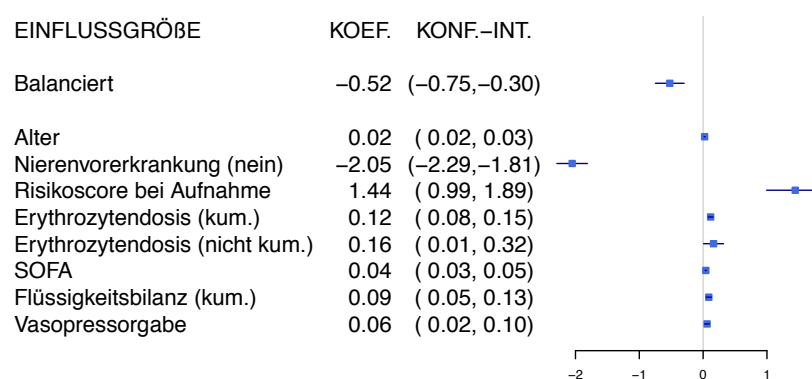


Abbildung 3.3: Einfluss balancierter Infusionslösungen auf die Nierenfunktion

3.3.2.2 Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Inzidenz von Nierenersatzverfahren

Ein weiterer Einfluss balancierter Lösungen auf die Nierenfunktion wird in Abbildung 3.4 deutlich. Es wurde geprüft, ob die Gabe balancierter Infusionslösungen mit einer gesteigerten oder erniedrigten Anwendung von Nierenersatzverfahren korreliert.

Wurden Patienten zu > 85% mit balancierten Lösungen behandelt, zeigte sich eine signifikante Abnahme an der Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren mit einer OR von 0.51 und einem KI von 0.28 – 0.95.

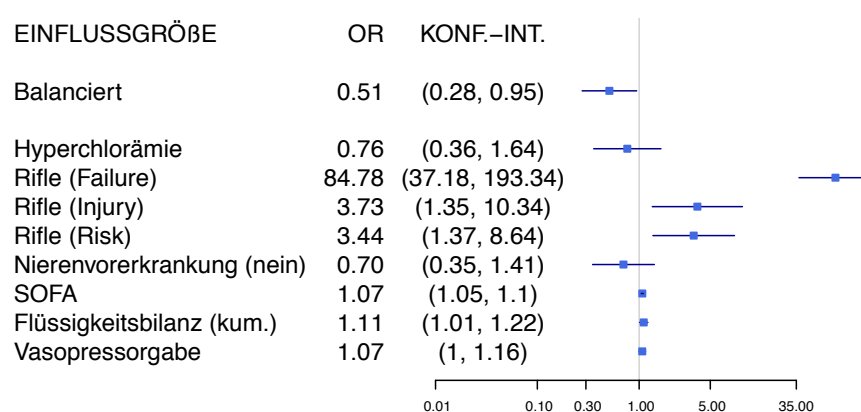


Abbildung 3.4: Notwendigkeit von RRT in Abhängigkeit von der Gabe balancierter Infusionslösungen

3.3.3 Sekundäres Outcome (Hyperchlorämie)

3.3.3.1 Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Inzidenz von Hyperchlorämie

Bei der Betrachtung von Einflüssen balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen auf den Chlorid-Serumwert von kritisch Kranken zeigte sich mit einer OR von 0.28 und einem KI von 0.20 – 0.39 ein signifikant geringeres Auftreten einer Hyperchlorämie bei Patienten, die balanciert behandelt wurden.

Hyperchlorämie wurde als mindestens einmaliges Auftreten eines Serumchloridwertes von > 115 mmol/l definiert. In einem multivariaten Analysemodell wurden die Ergebnisse für eventuelle Confounder wie beispielsweise eine eingeschränkte Nierenfunktion adjustiert. Die Ergebnisse zeigt Abb. 3.5.

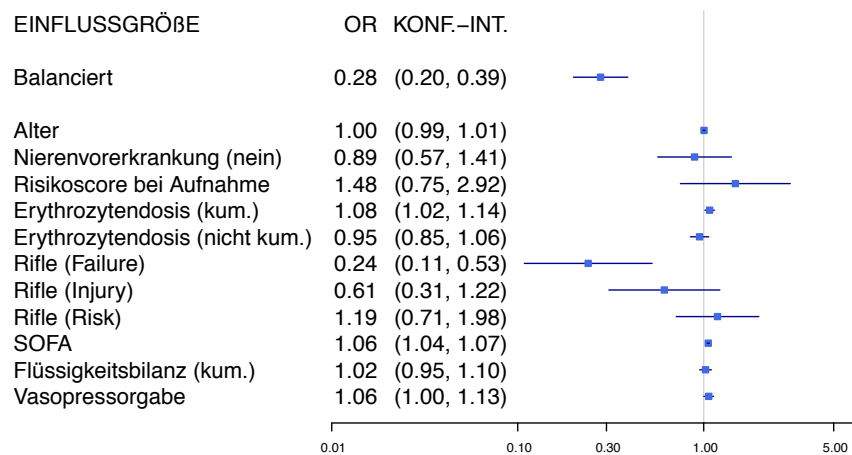


Abbildung 3.5: Einfluss balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen hinsichtlich des Auftretens einer Hyperchlorämie

3.3.3.2 Verlauf des Serumchloridspiegels

Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Werte des Serumchlorids von Patienten konnten im Vergleich von balancierter mit nicht-balancierter Infusionstherapie Unterschiede registriert werden.

Die erfassten Werte für das Serumchlorid von Patienten divergieren insbesondere in den ersten 10 – 11 Tagen der Behandlung, im Anschluss scheinen sie sich anzugleichen. Am deutlichsten ist der Unterschied unmittelbar am Tag nach der Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation.

Mit zunehmender Verweildauer auf der Intensivstation kommt es nicht nur zu einer Angleichung des Serumchloridspiegels beider Gruppen, sondern auch zu einer zunehmenden Breite der jeweiligen Konfidenzintervalle, sodass der Unterschied ab Liegetag 10 nicht mehr signifikant ist. Während an Tag 1 nach Aufnahme 698 Patienten aus der balancierten Gruppe 906 Patienten aus der unbalancierten Gruppe gegenübergestellt werden konnten, sind es an Tag 10 nur noch 92 Patienten (balanciert), die 95 Patienten (nicht-balanciert) gegenübergestellt werden können. Bis Liegetag 15 kommt es nahezu zu einer weiteren Halbierung der Patientenzahlen ($n = 58$ balanciert, $n = 57$ nicht-balanciert).

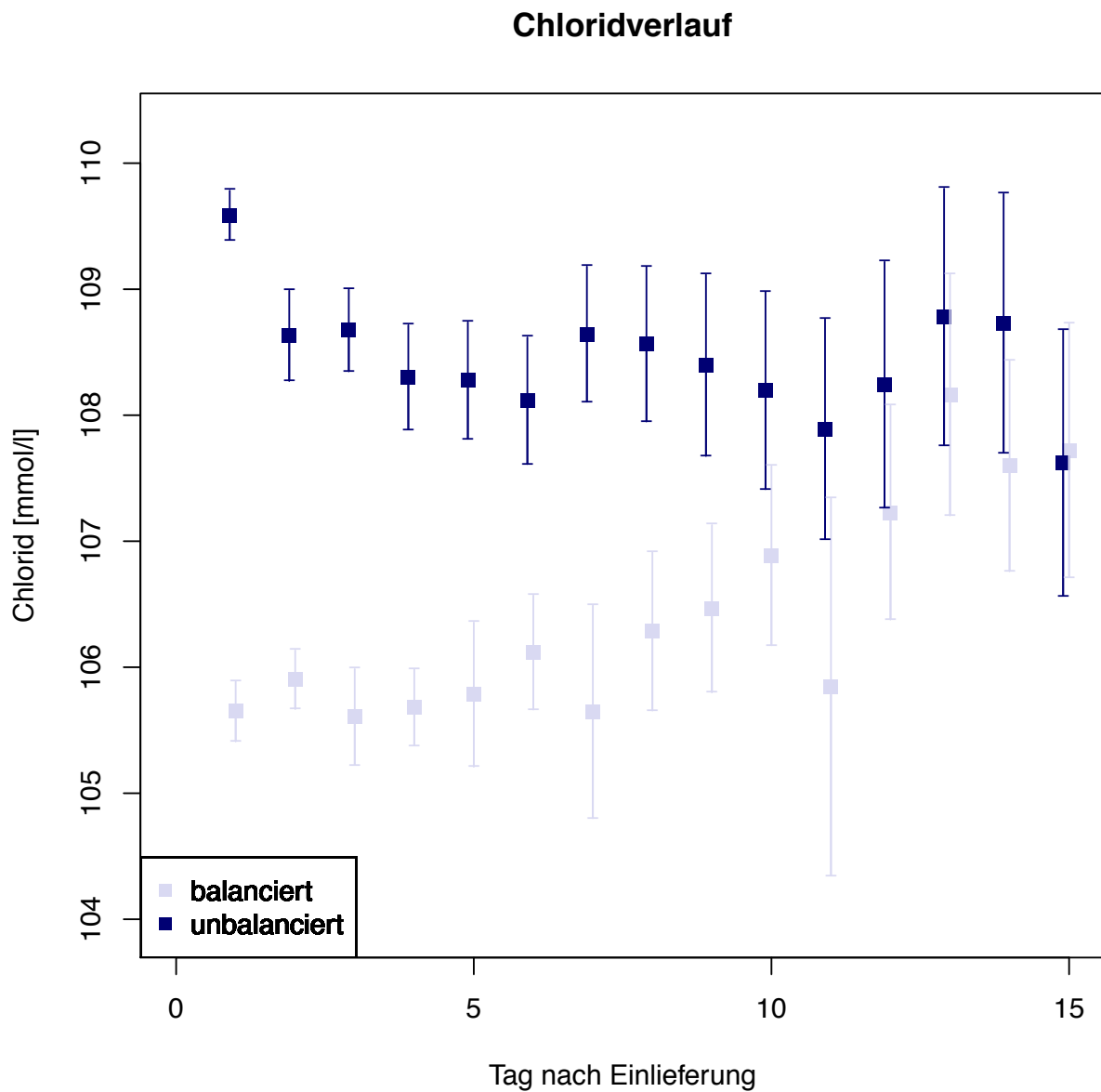


Abbildung 3.6: Verlauf des Chlorid-Serumwertes unter balancierter vs. nicht-balancierter Infusionstherapie in Abhängigkeit der Verweildauer auf der Intensivstation

4 Diskussion

In der vorliegenden multizentrischen Erhebung wurde der Einfluss balancierter vs. nicht-balancierter Infusionslösungen auf das Outcome von Patienten auf deutschen Intensivstationen untersucht. Als primärer Outcome-Parameter wurde die innerklinische Mortalität definiert. Als sekundäre Outcome Parameter wurde der Einfluss auf die Nierenfunktion anhand der RIFLE-Kriterien, die Inzidenz von Nierenersatzverfahren, die Inzidenz der Hyperchlorämie sowie der Verlauf des Serumchlorids im Rahmen des Intensivaufenthaltes evaluiert. Die Auswahl der untersuchten Medikamentenwirkungen geschah nach pathophysiologischen Überlegungen, vorbeschriebenen Tiermodellen (99,170-172) sowie klinischer Untersuchungen beim Menschen (2,25,55,76,80,102,108). Des Weiteren wurde analysiert, inwiefern isotonische Kochsalzlösung und balancierte Kristalloide/Kolloide im Jahr 2011 auf deutschen Intensivstationen eingesetzt wurden.

4.1 Die Verwendung balancierter Infusionslösungen in den teilnehmenden Zentren

Ein großer Vorteil von Observationsstudien wie dieser liegt darin, dass sie Alltag und Therapien im Krankenhaus so widerspiegeln, wie sie tatsächlich stattfinden (173). Bezüglich der Verwendung balancierter oder nicht-balancierter Infusionslösungen gibt es aus Deutschland bisher nur wenige Daten, die den tatsächlichen Einsatz aufzeigen. Bei der Betrachtung internationaler Daten fällt auf, dass NaCl 0,9% mit großem Abstand noch immer das führende Kristalloid in der Behandlung von hospitalisierten und intensivmedizinisch betreuten Patienten darstellt (14,174).

Eigene Nachforschungen bei großen deutschen Arzneimittelunternehmen (u.a. Fresenius Kabi, B. Braun) haben ergeben, dass der Absatz balancierter Infusionslösungen über die letzten Jahre gestiegen ist. Gleichzeitig ging der Anteil großer Infusionsflaschen (500ml, 1l) von NaCl 0,9% den Angaben zufolge leicht zurück. Genaue, nachprüfbare Daten konnten allerdings nicht gewonnen werden, sie werden von den Pharmafirmen unter Verschluss gehalten.

Abb. 3.1 zeigt den Einsatz von balancierten und nicht-balancierten Infusionslösungen in den teilnehmenden Zentren des Registers RaFTinG. Die Verteilung ist relativ ausgeglichen, mit einem leichten Plus auf Seiten der balancierten Lösungen. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass sich insbesondere an einer differenzierten Infusionstherapie interessierte Intensivstationen für eine Teilnahme an RaFTinG entschieden haben und sich diese bereits vorher aus pathophysiologischen Überlegungen für balancierte Therapien entschlossen haben. Weiterhin

fällt auf, dass sich ein Großteil der Zentren entweder für oder gegen balancierte Infusionslösungen entscheidet. Der Anteil an Patienten, die in etwa gleichen Mengen balanciert und nicht-balanciert behandelt werden, ist vergleichsweise gering. Dies scheint also eine Grundsatzentscheidung zu sein.

Zur weiteren Analyse der primären und sekundären Outcome-Parameter wurden Patienten verglichen, deren Anteil von balancierten Kristalloiden/Kolloiden an der Gesamttherapie bei entweder $> 85\%$ oder $< 15\%$ lag. Dieser Schwellenwert wurde festgelegt, weil davon auszugehen ist, dass im klinischen Alltag bei Patienten, deren Flüssigkeitsbedarf beispielsweise in erster Linie mit balancierten Kristalloiden gedeckt wurde, in kleinen Mengen auch nicht-balancierte Infusionslösungen zum Einsatz kamen. Häufig wird für Medikamente NaCl 0,9% als Trägerlösung verwendet, auch auf Intensivstationen, die ansonsten auf eine balancierte Flüssigkeitstherapie setzen. Weiterhin wird ein Großteil des Flüssigkeitsbedarfs von Patienten über Kristalloide gedeckt, nichtsdestotrotz besteht die Möglichkeit, dass ein vorwiegend balanciert behandelte Patient in geringen Mengen unbalancierte Kolloide bekommen hat und umgekehrt.

Der o.g. Schwellenwert orientiert sich dabei an anderen Studien zu dem Thema (30,32). Zwar wurde dieses Vorgehen in einigen Publikationen kritisiert (82,118), andererseits würde ein Vergleich von ausschließlich balanciert oder nicht-balanciert Behandelten die aktuelle Praxis auf deutschen Intensivstationen nicht korrekt wiedergeben. Überdies wären die verbleibenden Fallzahlen vermutlich zu klein, um Unterschiede im Outcome zu erfassen.

4.2 Der Einfluss balancierter Lösungen auf das Überleben von Intensivpatienten

Ein signifikanter Einfluss balancierter vs. nicht-balancierter Infusionsregimes auf das Überleben von Intensivpatienten konnte in dieser Erhebung nicht beobachtet werden. Die gewonnenen Patientendaten wurden vor der vergleichenden Auswertung auf bestimmte Risikofaktoren, von denen man annehmen kann, dass sie einen Einfluss auf das Outcome nehmen könnten, adjustiert (vgl. Methoden). Auch nach dieser Stratifizierung konnte kein Überlebensvorteil balancierter Infusionslösungen gezeigt werden.

Dieses Resultat steht im Kontrast zu einer Reihe von Observationsstudien, die in der jüngeren Vergangenheit zum Thema veröffentlicht wurden (2,28,30,32,82). Hierbei konnte in retrospektiven Analysen gezeigt werden, dass Patienten mit SIRS (32), Sepsis (30), großem Flüssigkeitsbedarf (28) oder nach abdominalen Eingriffen (2) allesamt von einem balancierten

Infusionsregime profitieren. In einer aktuellen, erstmals randomisiert kontrollierten Studie zum Thema konnte allerdings kein positiver Einfluss balancierter Infusionslösungen auf die Mortalität gezeigt werden (139). Auch in einer Studie aus dem perioperativen Bereich von Shaw et al. waren die Ergebnisse nach Risikostratifizierung zur Bereinigung möglicher Confounder nicht mehr signifikant (2).

Mit Ausnahme der Studie von Young et al. stammen alle genannten Arbeiten aus den USA und hatten Zugriff auf weitaus größere Mengen elektronischer Patientendaten (139). Folglich war die Anzahl der untersuchten Patienten deutlich höher als in der vorgelegten Erhebung. Die Autoren hatten anhand der großen Patientenzahlen die Möglichkeit, sich auf bestimmte Patientensubgruppen (z.B. Sepsis, Trauma etc.) zu konzentrieren, womit die jeweilige Kohorte besser untereinander vergleichbar war. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde versucht, mittels Risikostratifizierung mögliche Confounder zu bereinigen, hier aber liegen die Limitationen einer Observationsstudie wie dieser. Nicht gemessene oder nicht beobachtete Unterschiede können nur durch prospektive randomisierte, kontrollierte Studien mit Patientenselektion reduziert werden.

Da in dieser Erhebung viele verschiedene Intensivstationen mit entsprechend unterschiedlichem Patientenspektrum eingeschlossen wurden, muss von einer vergleichsweise inhomogenen Patientenpopulation ausgegangen werden. Alle bisherigen Studien, die Mortalitätsunterschiede feststellen konnten, fanden an ganz bestimmten Subgruppen statt, beispielsweise Patienten mit SIRS (32) oder Sepsis (82). Um Subgruppenanalysen in dieser Arbeit durchzuführen, war die Anzahl der Patienten, die vorwiegend balanciert oder nicht-balanciert behandelt wurden, zu gering.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse zur Mortalität im Vergleich zu vorhergehenden Publikationen liegt in einem möglichen Assignment Bias begründet. Es ist nicht auszuschließen, dass beispielsweise im Verlauf kränkere Patienten vorwiegend mit balancierten Infusionslösungen behandelt wurden, weil man versucht hat, diesen durch den Einsatz physiologischerer Medikamente zu helfen.

Betrachtet man andere große Studien, die sich mit dem Thema Volumen- und Flüssigkeitstherapie befassen (19,21,29,139,164), ist ferner zu erkennen, dass es selten gelingt, signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität aufzudecken. Es ist davon auszugehen, dass die Auswirkungen balancierter vs. nicht-balancierter Infusionsregimes auf die Mortalität von Intensivpatienten im Promillebereich liegen und es daher noch größer angelegter multizentrischer

randomisierter oder auch Observationsstudien bedarf, um über einen längeren Zeitraum vermutete Unterschiede aufzudecken. Auch die in Studien wie dieser beschriebene Einschränkung der Nierenfunktion unter nicht-balanciert behandelten Patienten kann möglicherweise nur langfristig zu einer gesteigerten Mortalität führen (2,29). Es bräuchte lange Follow-Up Zeiträume, um dies zu erfassen. Eine kürzlich veröffentlichte, retrospektive Observationsstudie konnte zeigen, dass Infusionsregimes, die mit einer hohen Chloridgabe einhergehen, mit einer gesteigerten Patienten-Mortalität bis zu einem Jahr nach Klinikaufenthalt korrelieren (28).

Lange Follow-Up Zeiträume könnten sich also lohnen. Wenn man berücksichtigt, dass nahezu jeder Intensivpatient weltweit während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation balancierte oder nicht-balancierte Infusionslösungen erhält, könnten folglich auch kleinste Unterschiede große Auswirkungen auf das weltweite Gesundheitswesen haben.

4.3 Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Nierenfunktion von Intensivpatienten gemessen an den RIFLE-Kriterien

In der vorgelegten Arbeit konnte ein nephroprotektiver Effekt balancierter Lösungen beobachtet werden (s. Abb. 3.3.).

Stellt man dieses Resultat in den Kontext anderer Studien zum Thema, zeigen sich sowohl ähnliche Ergebnisse (2,29) als auch Studien, die keine Unterschiede in der Nierenfunktion finden konnten (32,82). Zuletzt wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie veröffentlicht, die ebenfalls keine Unterschiede in der Nierenfunktion feststellen konnte (139). Keine einzige bisher veröffentlichte Studie konnte jedoch positive Effekte nicht-balancierter Infusionslösungen wie NaCl 0,9% auf die Nierenfunktion zeigen.

Bei der Betrachtung der Studie von Young et al. fällt auf, dass insgesamt nur relativ wenige Patienten im Verlauf ein akutes Nierenversagen (AKI) erlitten (139). Außerdem wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation Nierenkranke ausgeschlossen und mit durchschnittlich zwei Litern Kristalloide/Beobachtungszeitraum vergleichsweise geringe Flüssigkeitsmengen verabreicht. Weder die Chloridkonzentration noch der pH in der Kochsalzgruppe konnte hierbei über bzw. unter die jeweiligen Normwerte steigen bzw. fallen (13).

Ein Erklärungsansatz für die schädigenden Effekte nicht-balancierter Flüssigkeiten besteht darin, dass ihr hoher Chloridgehalt zu einer Hyperchlorämie führt (76) und diese wiederum die Nierendurchblutung negativ beeinflusst (25,99,170,175,176). Am Tiermodell konnte ge-

zeigt werden, dass ein hoher Serumchloridwert zu einer Reduktion der GFR führt. Als Erklärung wurde beschrieben, dass Chlorid vermehrt im Glomerulus der Niere filtriert wird, dies zu einer geringeren Reabsorption im proximalen Tubulus und entsprechend gesteigerten Chloridkonzentrationen im distalen Tubulus führt. Dies wiederum führt zu einer Depolarisierung der Zellen in der Macula densa und über die Freisetzung von Adenosin zu einer Vasokonstriktion im Vas afferens. Der renale Blutfluss nimmt ab, im Glomerulus wird weniger filtriert und die renale Natrium- und Urinausscheidung gehen zurück (99,177,178). Außerdem gibt es Hinweise, dass hohe Serum-Chloridwerte innerhalb der Niere zu einer vermehrten Freisetzung von Thromboxan führen, einem potentiellen Vasokonstriktor im Vas afferens (106).

Die Tatsache, dass Patienten, die initial einen schlechteren RIFLE-Score hatten, eher nicht-balanciert behandelt wurden, zeigt die Möglichkeit eines Bias, auch wenn für die initialen Unterschiede in den Patientenpopulationen adjustiert wurde. In der klinischen Praxis ist es nach wie vor üblich, dass sich Ärzte in der Flüssigkeitstherapie von nierenkranken Patienten für eine nicht-balancierte Infusionslösung entscheiden. Meist geschieht dies vor dem Hintergrund, eine mögliche Hyperkaliämie vermeiden zu wollen. Dass es durch Präparate wie NaCl 0,9% zu einer hyperchlorämen Azidose kommt und diese zu gesteigerten Kaliumwerten im Blut führt, wird hierbei oft verkannt (4). Außerdem beträgt die maximale Kaliumkonzentration balancierter Kristalloid/Kolloide lediglich 5mmol/l. Hierdurch kann es selbst bei großen Infusionsmengen nicht zu einem gesteigertem K^+ -Wert im Serum kommen, da balancierte Lösungen eben nicht hyperkaliäm sind. Lediglich wenn der Patient eine erhebliche, reine Wasserdiurese hat, könnten theoretisch balancierte Lösungen eine Hyperkaliämie begünstigen (Konzentrationseffekt durch Wasserverlust über die Niere) (13). Vier kleinere Studien konnten diesen Effekt belegen (178-182). Eine RCT bei nierentransplantierten Patienten wurde frühzeitig abgebrochen, weil es unter der Therapie mit NaCl 0,9%, nicht aber unter Ringer-Laktat zu einer gesteigerten Anzahl von behandlungsbedürftigen Hyperkaliämien kam (55).

Es ist nicht sicher auszuschließen, dass im Verlauf Patienten mit zunehmend schlechterem RIFLE-Score vermehrt mit nicht-balancierten Infusionslösungen behandelt wurden. Hierin liegt aber nicht die einzige Erklärung für das beobachtet schlechtere Outcome. Studien, die keine deletären Effekte balancierter Flüssigkeiten auf die Nierenfunktion zeigen konnten (30,32,139), fanden allesamt an nierengesunden Patienten statt, dabei zeigt sich der schädigende Einfluss von Chlorid insbesondere an vorerkrankten Nieren (183). Eine Metaanalyse zu dem Thema konnte eine Korrelation zwischen hohen Chloridwerten und schlechter Nierenfunktion eindeutig nachweisen (184).

4.4 Der Einfluss balancierter Lösungen auf die Inzidenz von Nierenersatzverfahren

Bei der Betrachtung der Inzidenz von RRT zeigte sich, dass vorwiegend balanciert behandelte Intensivpatienten ein signifikant geringeres Risiko hatten, im Verlauf auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen zu sein. Dieses Ergebnis ist kongruent mit den Ergebnissen zum Einfluss balancierter Flüssigkeitstherapie auf die Nierenfunktion, beurteilt anhand der RIFLE-Kriterien.

Zahlreiche Studien kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis (2,29), wobei insbesondere vorgeschädigte Nieren von einer balancierten Flüssigkeitstherapie profitieren, während vormals gesunde Nieren kaum beeinflusst werden (32,82,139). Bedenkt man Morbidität und Mortalität von Nierenerkrankungen und die hohen Kosten, die durch den Einsatz von Nierenersatzverfahren auf Intensivstationen erzeugt werden, erkennt man die Relevanz der dargestellten Ergebnisse (185).

Die physiologischen Mechanismen, die ursächlich für eine verschlechterte Nierenfunktion mit dem Bedarf einer RRT sind, kann diese Studie naturgemäß nicht erklären. Wie bei den Ergebnissen zum schädlichen Einfluss nicht-balancierter Kristalloide/Kolloide auf die Niere, stehen aber auch hier hohe Chloridwerte im Verdacht, die Nierendurchblutung soweit einzuschränken, dass im weiteren Verlauf eine RRT vonnöten sein könnte (25,29,99,184).

4.5 Der Einfluss von Kristalloiden auf den Chloridhaushalt von Intensivpatienten

Der Vergleich balancierter und nicht-balancierter Infusionsstrategien hinsichtlich des Auftretens einer Hyperchlorämie (definiert als mindestens einmalige Überschreitung des Serumchloridwertes $> 115\text{mmol/l}$) ergab ein signifikant gehäuftes Auftreten von Hyperchlorämien bei Patienten, die vornehmlich mit NaCl 0,9% oder anderen nicht-balancierten Präparaten behandelt wurden. Damit bestätigen sich Beobachtungen früherer Studien, die ebenfalls das gehäufte Auftreten von Hyperchlorämien bei intensivmedizinisch (30,82), perioperativ (2,76,186) oder traumatologisch (187) betreuten Patienten, die mit NaCl 0,9% behandelt wurden, beobachten konnten. Auch bei Gesunden wurde über dieses Phänomen berichtet (25,102,188).

Aktuell sind die Grenzwerte für den Serumchloridwert nicht länderübergreifend definiert. Auch wenn der Chloridspiegel ein klinisch oft gemessener Parameter ist, kann derzeit keine

allgemeingültige Ober- oder Untergrenze definiert werden, ab der therapeutisch interveniert werden sollte. In den meisten Publikationen zum Thema werden Werte zwischen 97 – 110mmol/l als „normal“ erachtet (114). Die klinische Relevanz von Hyperchlorämien bei Patienten rückte insbesondere nach der Veröffentlichung einer Reihe großer Observationsstudien in das Blickfeld wissenschaftlichen Interesses (29,80,114,184). Diese beobachteten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Chloridwerten im Serum und dem Auftreten von Nierenschäden, bis hin zu gesteigerter Mortalität bei Intensivpatienten. Neyra et al. konnten in ihrer Studie kritisch Kranker mit Sepsis bei knapp 32% der Patienten am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation einen erhöhten (> 110 mmol/l) Serumchloridwert feststellen (114). In einer späteren Analyse der Daten, die risikoadjustiert (u.a. SOFA, Base excess, kum. Flüssigkeitsbilanz, AKI) durchgeführt wurde, stellte sich ein Zusammenhang zwischen Hyperchlorämie und einer gesteigerten innerklinischen Mortalität dar. Dieser bestand insbesondere, wenn die Hyperchlorämie bis zum 3. Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation persistiert, oder sich verschlimmerte.

Bei der Betrachtung balancierter Infusionslösungen fällt auf, dass selbst diese Chlorid in leicht supraphysiologischen Mengen enthalten (vgl. Einleitung, s. Tab. 1.1). Trotzdem liegt der Wert knapp 40mmol/l unter dem nicht-balancierter Kristalloide/Kolloide (z.B. 112 vs. 154 mmol/l). Es gibt eine Reihe von Publikationen, die versuchten, die pathophysiologischen Auswirkungen eines zu hohen Chloridgehalts im Serum zu erfassen und zu erklären. Nahezu alle Studien, die im perioperativen (2,29,76) oder intensivmedizinischen Bereich (30,32,82) durchgeführt wurden, konnten die Entstehung einer hyperchlorämischen Azidose in der Gruppe der unbalanciert Behandelten beobachten. Diese wird, je nach Erklärungsmodell, entweder durch die Hyperchlorämie selbst mit der einhergehenden Abnahme in der sog. strong ion difference (58) oder aber über eine Verdünnung von HCO_3^- erklärt (77,84,189). Die Azidose selbst kann jedoch nicht alle deletären Effekte erklären, da sie in aller Regel auch abgepuffert wird. Ein hoher Chloridwert an sich scheint pathologisch. So zeigte sich in der Studie von Neyra et al. u.a. unabhängig von Säure-Basen-Störungen eine gesteigerte Mortalität von Intensivpatienten mit Hyperchlorämie (114). Ähnliche Ergebnisse konnten auch im perioperativen Bereich beobachtet werden (190).

In der Niere wurden einige Regulationsmechanismen nachgewiesen, für die das bedeutendste Anion des Extrazellulärraumes (191) eine wichtige Rolle spielt. Nachdem zunächst am Tiermodell gezeigt wurde, dass hohe Chloridmengen in der Niere über eine Vasokonstriktion des Vas afferens infolge negativer Feedbackmechanismen des Glomerulus die Nierendurchblu-

tung reduzieren (99,107,170,176,177,192), konnten diese Effekte auch am Menschen demonstriert werden. Chowdhury et al. untersuchten mittels MRT die Nierendurchblutung gesunder Probanden nach Infusion von 2l NaCl 0,9% und verglichen diese mit der Gabe von 2l Plasma Lyte 148[®], einem balancierten Kristalloid (25). Nach der Infusion von NaCl 0,9% zeigte sich gegenüber der balancierten Flüssigkeit eine signifikante Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit in den Nierenarterien und eine verminderte Durchblutung des Nierenkortex. Darüber hinaus berichteten die Autoren von einem gesteigerten extravaskulären Flüssigkeitsvolumen (25). Der zugrundeliegende Pathomechanismus bleibt vorerst ungeklärt, diskutiert wird eine Schädigung der endothelialen Glykokalyx (178). Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe und in enkapsulierten Organen wie der Niere können die Organfunktion kritisch einschränken (193) und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (194). So wurde nach Gabe von NaCl 0,9% eine im Vergleich mit balancierten Lösungen verzögerte Urinausscheidung beobachtet (55,188,195).

Zuletzt gibt es eine Reihe von Studien, die unter gesteigerten Chloridwerten im Serum von Patienten ein erhöhtes Risiko für den Bedarf an Blutprodukten feststellen konnten (80,81,184,196). Ob es sich dabei um einen kausalen Zusammenhang handelt, ist nach wie vor umstritten. Bisher ist wenig über potenzielle pathophysiologische Mechanismen bekannt, die diese Beobachtung erklären könnten. Allerdings wurde in der Vergangenheit über Koagulopathien unter der Verwendung großer Mengen NaCl 0,9% berichtet (197,198). Ob es sich bei der Störung der Blutgerinnung um eine reine Verdünnungskoagulopathie handelt, ist fraglich. In einer Metaanalyse zu dem Thema wurden verschiedene Studien hinsichtlich der eingesetzten Flüssigkeitsmenge verglichen, dabei wurden keine Unterschiede in der Menge des verabreichten balancierten oder unbalancierten Kristalloids/Kolloids festgestellt (184). Es wird vermutet, dass es sich um eine Folge des gestörten Säure-Basen-Haushalts handeln könnte (197).

4.6 Verlauf des Chlorid-Serumspiegels

Bei der Betrachtung der Serumchloridspiegels von balanciert vs. nicht-balanciert behandelten Intensivpatienten (s. Abb. 3.6) konnten in dieser Erhebung v.a. initial Unterschiede festgestellt werden. Es fällt auf, dass beide Gruppen bereits am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation signifikante Unterschiede in den durchschnittlichen Serumchloridwerten aufweisen. Im Schnitt liegt der Wert in der Gruppe der nicht-balanciert Behandelten um knapp 4 mmol/l höher. Erst im Verlauf gleichen sich die Werte an, wobei sich die dazugehörigen Konfidenzintervalle erst ab dem 10. Liegetag überschneiden (abnehmende Patientenzahlen) und die

durchschnittlichen Werte der balanciert Behandelten stets unter denen der nicht-balanciert Behandelten rangieren. Offensichtlich können sich Intensivpatienten nur langsam und unzureichend an die erhöhte Aufnahme von Chlorid adaptieren.

Die Unterschiede zu Beginn können damit erklärt werden, dass die Patienten bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation häufig große Mengen an Flüssigkeit bekommen (174). Kritisch Kranke, die aus dem perioperativen Bereich oder nach der initialen Behandlung eines Schockzustandes aufgenommen werden, weisen insbesondere in den ersten 24 Stunden den größten Flüssigkeitsbedarf auf (199). Es muss angenommen werden, dass Kliniken, die ihre Patienten im Verlauf mit nicht-balancierten Flüssigkeiten behandeln, auch in der initialen Phase der Kreislaufstabilisierung auf Präparate wie NaCl 0,9% setzen. Chloridwerte waren ab dem ersten vollen Behandlungstag (24 Std) verfügbar.

Wird der gesunde menschliche Organismus mit großen Mengen ($> 2l$ innerhalb von 25min) von NaCl 0,9% konfrontiert, dauert es bis zu 48 Stunden, bis sich die Serumwerte für Na^+ und Cl^- sowie die Urinausscheidung und das Körpergewicht wieder normalisieren (195,200). Es ist davon auszugehen, dass die Anpassungsvorgänge bei Intensivpatienten noch weiter eingeschränkt sind und es deshalb zu persistierend hohen Werten im Chlorid-Serumspiegel kommt. Diese sind durch den Einsatz balancierter Infusionslösungen zu vermeiden.

4.7 Limitationen der Studie

Observationsstudien wie die vorliegende werden unweigerlich durch den Einfluss von Confoundern oder Bias limitiert. Confounder wirken als Störgrößen, die den Zusammenhang zwischen einer Exposition und dem Auftreten eines Phänomens beeinflussen. Dadurch kann der Anschein einer in Wahrheit nicht vorhandenen kausalen Beziehung entstehen. Um den Einfluss limitieren zu können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein. Zum einen muss er als Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankung bekannt sein oder erkannt werden, zum anderen steht er in Zusammenhang mit der Exposition, ist aber keine Folge davon. Im Rahmen dieser Studie wurde allen bekannten oder vermuteten Risikofaktoren mit einem möglichen Einfluss auf das Outcome mittels Risikostratifizierung begegnet, um Interpretationsfehler klein zu halten.

Weiterhin können Bias in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden. Insbesondere muss an einen Stichprobenbias (selection bias) gedacht werden (201,202). Es ist denkbar, dass Patienten, die im Verlauf einen Nierenschaden entwickelten, vermehrt mit nicht-balancierten Kristalloiden/Kolloiden behandelt wurden (vgl. Diskussion). Umgekehrt ist nicht auszuschließen,

dass Patienten mit einer ausgeprägten Hyperchlorämie im Verlauf balanciert behandelt wurden. Generell besteht die Möglichkeit, dass sich die Behandlungsstrategien von Ärzten, die sich für balancierte Flüssigkeiten entschließen, systematisch von den Therapien von Ärzten unterscheiden, die sich womöglich aus finanziellen Gründen für den Einsatz des günstigeren NaCl 0,9% entscheiden.

Ebenso ist anzumerken, dass vermutlich ein Großteil der Patienten bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation einer Therapie mit Kristalloiden und/oder Kolloiden unterzogen wurde. Ein sichtbares Zeichen hierfür ist der unterschiedliche Chlorid-Serumspiegel am ersten Behandlungstag. Es wurde in dieser Erhebung nicht erfasst, ob es sich vor Aufnahme auf die Intensivstation um balancierte oder nicht-balancierte Kristalloide/Kolloide handelte. Flüssigkeiten wurden erst ab dem ersten vollen Liegetag erfasst. In anderen Studien zu diesem Thema betrug der Anteil der Patienten, die schon vor Aufnahme Kristalloide und/oder Kolloide erhielten, über 90% (139), wobei in den initialen Stunden des Klinikaufenthaltes am meisten Flüssigkeit gegeben wird (174).

4.8 Ausblick

Was derzeit fehlt, sind große, randomisiert kontrollierte oder weitere, qualitativ hochwertige Observationsstudien mit großen Fallzahlen, die den Einsatz von balancierten mit nicht-balancierten Infusionslösungen vergleichen. Diese Vergleiche sollten alle Bereiche des klinischen Alltages erfassen, in denen große Mengen von Kristalloiden und Kolloiden zum Einsatz kommen. Insbesondere die initiale Versorgung von Patienten im Schockzustand, der perioperative Bereich und die Intensivmedizin sind hier zu nennen. Der Vergleich sollte möglichst Outcome bezogene Daten zu Mortalität, Nierenfunktion, Transfusionsbedarf, Säure-Basen- und Elektrolythaushalt liefern.

Bei den balancierten Infusionslösungen sollte weiterhin an einer optimalen Zusammensetzung, die sich an der physiologischen Zusammensetzung des menschlichen Plasmas orientiert, gearbeitet werden. So muss man in Zukunft beispielsweise die metabolisierbaren Anionen wie Laktat, Malat oder Azetat genauer miteinander vergleichen. Gesundheitsökonomische Aspekte dürfen dabei nicht außer Acht gelassen werden.

Letztlich gibt es auch in der Grundlagenforschung noch viel zu tun. Insbesondere die Rolle von Chlorid auf verschiedensten zellulären Ebenen sowie seine Rolle in der Aufrechterhaltung einer intakten Gefäßbarriere müssen in Zukunft noch genauer beleuchtet werden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Observationsstudie konnte für die Outcome-Parameter Nierenfunktion, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Auftreten von Hyperchlorämien positive Einflüsse balancierter Flüssigkeitsstrategien bei Intensivpatienten beobachten. Die Arbeit stellt sie in den Kontext zu anderen groß angelegten Beobachtungsstudien, die insbesondere im Verlauf der letzten drei Jahre die Vorteile balancierter Infusionsregimes aufzeigen konnten. Positive Einflüsse auf die Mortalität von Intensivpatienten konnten, im Gegensatz zu anderen Publikationen, hier nicht beobachtet werden.

Weiterhin wurde untersucht, in welchem Ausmaß balancierte und nicht-balancierte Infusionslösungen auf den Intensivstationen der teilnehmenden Zentren verabreicht wurden. Dabei zeigte sich eine annähernd ausgeglichene Verteilung von Zentren, die ihre Patienten vornehmlich balanciert behandeln, und solchen, die auf unbalancierte Kristalloide/Kolloide setzen. Es konnte beobachtet werden, dass bei Intensivpatienten, die im Verlauf mit unbalancierten Lösungen behandelt wurden, hohe Chloridwerte auch mit zunehmender Liegedauer persistieren.

Die negativen Effekte, die in der Behandlung intensivmedizinischer Patienten mit nicht-balancierten Infusionslösungen einhergehen, werden insbesondere dem hohen Chloridwert zugeschrieben. Weiterhin spielen wohl Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt sowie ein vermehrter Flüssigkeitseinstrom in das Interstitium eine wichtige Rolle.

Bedenkt man den ubiquitären Einsatz von Kristalloiden und Kolloiden weltweit, erkennt man, wie wichtig es ist, nach Outcome bezogenen Daten zu fahnden, die den Einsatz des jeweiligen Medikaments rechtfertigen. Während zahlreiche Studien die positiven Effekte balancierter Flüssigkeiten darlegen konnten, gibt es bis zu diesem Zeitpunkt keine Studien, die abgesehen von der Behandlung hypochlorämer Alkalosen den Einsatz von NaCl 0,9% favorisieren. Für die Zukunft bedarf es deshalb groß angelegter randomisiert kontrollierter Studien sowohl im perioperativen als auch im intensivmedizinischen Bereich, die balancierte mit nicht-balancierten Infusionsregimes vergleichen. Die vorliegende Arbeit konnte dazu beitragen, für kommende Studien Hypothesen zu generieren. Bis dahin hilft neben den bereits publizierten Daten eine Betrachtung der menschlichen Physiologie, denn es gilt: *Absence of evidence is not evidence of absence.*

6 Literaturverzeichnis

1. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr.* 2008 Apr;27(2):179–88.
2. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major Complications, Mortality, and Resource Utilization After Open Abdominal Surgery. *Annals of Surgery.* 2012 May;255(5):821–9.
3. Stoneham MD, Hill EL. Variability in post-operative fluid and electrolyte prescription. *Br J Clin Pract.* 1997 Mar;51(2):82–4.
4. Jacob M, Nohe BA. Rationale Flüssigkeits- und Volumentherapie in Anästhesie und Intensivmedizin. Deutscher Ärzteverlag; 2012. 1 p.
5. Hahn RG. *Clinical Fluid Therapy in the Perioperative Setting.* Cambridge University Press; 2016. 1 p.
6. Jacob M, Rehm M, Orth V, Lötsch M, Brechtelsbauer H, Weninger E, et al. Exakte Messung des Volumeneffektes von 6%iger Hydroxyethylstärke 130/0,4 (Voluven®) während präoperativer akuter normovolämer Hämodilution. *Anaesthesist.* Springer-Verlag; 2003;52(10):896–904.
7. Christensen P, Andersson J, Rasmussen SE, Andersen PK, Henneberg SW. Changes in circulating blood volume after infusion of hydroxyethyl starch 6% in critically ill patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* Munksgaard International Publishers; 2001 Apr 1;45(4):414–20.
8. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Peter K, Rehm M. Determinanten des insensiblen Flüssigkeitsverlustes. *Anaesthesist.* Springer-Verlag; 2007;56(8):747–64.
9. Zander R. *Fluid Management.* Bibliomed. 2009.
10. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology.* The American Society of Anesthesiologists; 2008 Oct;109(4):723–40.
11. Chappell D, Jacob M, Becker BF, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. [Expedition glyocalyx. A newly discovered “Great Barrier Reef”]. *Anaesthesist.* Springer-Verlag; 2008 Oct;57(10):959–69.
12. Adams HA. *Volumen- und Flüssigkeitsersatz-Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz, Teil 2.* *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007.
13. Rehm M, Hulde N, Kammerer T, Meidert AS. State of the art in fluid and volume therapy: A user-friendly staged concept. *Der* 2017.
14. Glassberg E, Nadler R, Kreiss Y. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013 Dec 19;369(25):2462.

15. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):124–34.
16. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1901–11.
17. Perner A, Haase N, Wetterslev J, Åneman A, Tenhunen J, Guttormsen AB, et al. Comparing the effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 with balanced crystalloid solution on mortality and kidney failure in patients with severe sepsis (6S--Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock trial): study protocol, design and rationale for a double-blinded, randomised clinical trial. *Trials*. Third. Bio-Med Central; 2011 Jan 27;12(1):24.
18. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. BioMed Central; 2012 May 24;16(3):R94.
19. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):125–39.
20. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Perel P, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 Jun 13;13(6):CD000567.
21. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2247–56.
22. Van Aken H, Jacob M, Westphal M, Zwissler B. Infusionstherapie in der Anästhesiologie und Intensivmedizin: Gestern, heute und morgen. *Anästh Intensivmed*; 2009.
23. Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists; 2009 Jul;111(1):187–202.
24. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. Springer Paris; 2011 Mar 21;1(1):2.
25. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte® 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers. *Annals of Surgery*. 2012 Jul;256(1):18–24.
26. Lobo DN, Macafee DAL, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. Elsevier; 2006 Sep 1;20(3):439–55.

27. Steingrub MD, Tidswell MD. "Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury." by Jay Steingrub MD and Mark Tidswell MD. 2006.
28. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride Content of Fluids Used for Large-Volume Resuscitation Is Associated With Reduced Survival. *Critical Care Medicine*. 2017 Feb;45(2):e146–53.
29. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. American Medical Association; 2012 Oct 17;308(15):1566–72.
30. Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology*. 2015 Dec;123(6):1385–93.
31. Santi M, Lava SAG, Camozzi P, Giannini O, Milani GP, Simonetti GD, et al. The great fluid debate: saline or so-called "balanced" salt solutions? *Ital J Pediatr*. BioMed Central; 2015 Jun 25;41(1):360–5.
32. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK, et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care*. 2015 Sep 12;19(1):334.
33. Orbegozo Cortes D, Rayo Bonor A, Vincent JL. Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth*. 2014 May 14;112(6):968–81.
34. Langer T, Santini A, Scotti E, Van Regenmortel N, Malbrain MLNG, Caironi P. Intravenous balanced solutions: from physiology to clinical evidence. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47 Spec No:s78–88.
35. Morgan TJ, Venkatesh B. Designing "balanced" crystalloids. *Critical Care and Resuscitation*. The Australasian Medical Publishing Company; 2003 Dec 1;5(4):284.
36. Deutschland FK. Stellungnahme [Internet]. 2007. 2 p. Available from: <http://www.medprod.de/shop/media/products/0752694001245997209.pdf>
37. Kehl F. Notfallmedizin Fragen und Antworten. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
38. Zander R. Physiologie und Klinik des extrazellulären Bikarbonat-Pools: Plädoyer für einen bewußten Umgang mit HCO₃⁻. TMH. Karger Publishers; 1993;20(5):217–35.
39. Bertram FW, Wasserman K, van KESSEL AL. Gas exchange following lactate and pyruvate injections. *J Appl Physiol*. 1967 Aug;23(2):190–4.
40. Ahlborg G, Hagenfeldt L, Wahren J. Influence of Lactate Infusion on Glucose and FFA Metabolism in Man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Taylor & Francis; 2009 Aug 28.

41. Alpert NR, Root WS. Relationship between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L(-) lactate. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*. American Physiological Society; 1954 Jun;177(3):455–62.
42. Oh MS, Uribarri J, Del Monte ML, Heneghan WF, Kee CS, Friedman EA, et al. A Mechanism of Hypoxemia during Hemodialysis. *AJN*. Karger Publishers; 1985;5(5):366–71.
43. Knowles SE, Jarrett IG, Filsell OH, Ballard FJ. Production and utilization of acetate in mammals. *Biochemical Journal*. Portland Press Limited; 1974 Aug 15;142(2):401–11.
44. Revelly J-P, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux M-C, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock*. *Critical Care Medicine*. 2005 Oct 1;33(10):2235–40.
45. Canizaro PC, Prager MD, Shires GT. The infusion of Ringer's lactate solution during shock. Changes in lactate, excess lactate, and pH. *Am J Surg*. Elsevier; 1971 Oct;122(4):494–501.
46. CADY LDJ, WEIL MH, AFIFI AA, MICHAELS SF, LIU VY, SHUBIN H. Quantization of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Critical Care Medicine*. 1973;1(2):75.
47. Henning RJ, Weil MH, Weiner F. Blood lactate as prognostic indicator of survival in patients with acute myocardial infarction. *Circ Shock*. 1982;9(3):307–15.
48. Schuster H-P. Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation*. 1984 Mar;11(3-4):141–6.
49. Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Annals of Surgery*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1971 Feb;173(2):308–13.
50. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970 Jun;41(6):989–1001.
51. 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 & Analgesia*. 2008 Jul;107(1):264–9.
52. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, El-Moalem H, Robertson K, et al. A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. Elsevier; 2002 Aug 1;16(4):441–6.
53. Roche AM, James MFM, Bennett-Guerrero E, Mythen MG. A head-to-head comparison of the in vitro coagulation effects of saline-based and balanced electrolyte crystalloid and colloid intravenous fluids. *Anesthesia & Analgesia*. 2006 Apr;102(4):1274–9.

54. Roche AM, James MFM, Grocott MPW, Mythen MG. Coagulation effects of in vitro serial haemodilution with a balanced electrolyte hetastarch solution compared with a saline-based hetastarch solution and lactated Ringer's solution. *Anaesthesia*. 2002 Oct;57(10):950–5.
55. O Malley CMN, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lactated Ringer's Solution and 0.9% NaCl During Renal Transplantation. *Anesthesia & Analgesia*. 2005 May;100(5):1518–24.
56. Bunn F, Roberts IG, Tasker R, Trivedi D. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. Bunn F, editor. Vol. 38. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. 1 p.
57. Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *Journal of Surgical Research*. 1991 Mar;50(3):284–92.
58. Stewart PA. Modern quantitative acid–base chemistry. *Canadian journal of physiology and ...* 1983.
59. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U. Das Stewart-Modell. *Anaesthesist*. Springer-Verlag; 2004;53(4):347–57.
60. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Critical Care Medicine*. 2002 Jan;30(1):259–61.
61. Ingelfinger JR, Seifter JL. Integration of Acid–Base and Electrolyte Disorders. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1821–31.
62. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med*. 1998 Jan 1;338(1):26–34.
63. Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. 1916.
64. Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the blood. 1974.
65. Stewart PA. How to understand acid-based. Vol. 120, *The Journal of Physical Chemistry B*. Elsevier; 1981. 9 p.
66. Fencl V, Rossing TH. Acid-Base Disorders in Critical Care Medicine | Annual Review of Medicine. *Annual review of medicine*. 1989.
67. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2246–51.
68. J F, TH R, Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med*. 1991 Jun 1;117(6):453–67.
69. Kellum JA. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *Crit Care*.

- Journal of ...; 2000;4(1):6.
70. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid–base physiology: the ‘traditional’ and the ‘modern’ approaches. *Anaesthesia*. 3rd ed. Blackwell Science Ltd; 2002 Apr 1;57(4):348–56.
 71. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesthesia & Analgesia*. 2006 Jul;103(1):144–8–tableofcontents.
 72. Constable PD. Hyperchloremic Acidosis: The Classic Example of Strong Ion Acidosis. *Anesthesia & Analgesia*. 2003 Apr 1;96(4):919.
 73. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci*. 2000 Jan;319(1):10–24.
 74. Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III -- effects of fluid administration. *Crit Care*. BioMed Central; 2005 Apr;9(2):204–11.
 75. Bruegger D, Jacob M, Scheingraber S, Conzen P, Becker BF, Finsterer U, et al. Changes in acid-base balance following bolus infusion of 20% albumin solution in humans. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2005 Aug;31(8):1123–7.
 76. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1265–70.
 77. Lang W, Zander R. Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J Appl Physiol*. 2005 Jan;98(1):62–71.
 78. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med*. 1986 Jul;81(1):86–90.
 79. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, 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 & Analgesia*. 2001 Oct;93(4):811–6.
 80. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal Saline Versus Lactated Ringer’s Solution for Intraoperative Fluid Management in Patients Undergoing Abdominal Aortic Aneurysm Repair: An Outcome Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2001 Oct 1;93(4):817–22.
 81. Takil A, Eti Z, Irmak P, Yilmaz Göğüş F. Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated ringer's solution during major spine surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2002 Aug;95(2):294–8–tableofcontents.
 82. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Critical Care Medicine*. 2014 Jul;42(7):1585–91.

-
83. Shires GT, HOLMAN J. Dilution acidosis. *Ann Intern Med.* 1948 Mar;28(3):557–9.
 84. Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M. The mechanism of acidosis caused by infusion of saline solution. *Lancet.* 1966 Jun 4;1(7449):1245–6.
 85. Cohen RD, Simpson R. Lactate metabolism. *The Journal of ...*; 1975.
 86. Figge JJ. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):390.
 87. Zander R, Lang W. Base Excess and Strong Ion Difference: Clinical Limitations Related to Inaccuracy. *Anesthesiology. The American Society of Anesthesiologists*; 2004 Feb 1;100(2):459–60.
 88. Guidet B, Soni N, Rocca Della G, Kozek S, Vallet B, Annane D, et al. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care. BioMed Central*; 2010 Oct 21;14(5):325.
 89. 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. American Physiological Society*; 2008 May;294(5):F1009–31.
 90. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int. Elsevier*; 2009 Dec;76(12):1239–47.
 91. Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Jacob M, Schülke A, Conzen P, Rehm M. Hypernatriämische Alkalose. *Anaesthesist. Springer-Verlag*; 2009;58(12):1210–5.
 92. Ganong WF. *Medical physiology. REVIEW OF MEDICAL PHYSIOLOGY*; 1999.
 93. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care. BioMed Central*; 2010;14(4):226.
 94. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care.* 2003 Dec;9(6):468–73.
 95. Cushing H. Concerning the poisonous effect of pure sodium chloride solutions upon the nerve muscle preparation. *Am J Physiol.* 1901.
 96. Jentsch TJ. Cell biology: Chloride channels are different. *Nature. Nature Publishing Group*; 2002 Jan 17;415(6869):276–7.
 97. Verkman AS, Galiotta LJV. Chloride channels as drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery. Nature Publishing Group*; 2009 Feb 1;8(2):153–71.
 98. KOTCHEN TA, LUKE RG, OTT CE, Galla JH, WHITESCARVER S. Effect of Chloride on Renin and Blood Pressure Responses to Sodium Chloride. *Ann Intern Med. American College of Physicians*; 1983 May 1;98(5_Part_2):817–22.
 99. Wilcox CS. Regulation of Renal Blood Flow by Plasma Chloride. *Journal of Cli-*

- nical Investigation. American Society for Clinical Investigation; 1983 Mar 1;71(3):726–35.
100. Wakim KG. "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA*. 1970 Nov 30;214(9):1710.
101. Waters JH, Bernstein CA. Dilutional Acidosis following Hetastarch or Albumin in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. The American Society of Anesthesiologists; 2000 Nov 1;93(5):1184–7.
102. REID F, Lobo DN, WILLIAMS RN, ROWLANDS BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clinical Science*. Portland Press Limited; 2003 Jan 1;104(1):17–24.
103. Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Critical Care Medicine*. 1999 Oct;27(10):2142–6.
104. Rehm M, Orth V, Scheingraber S, Kreimeier U, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: a randomized prospective study. *Anesthesiology*. 2000 Nov;93(5):1174–83.
105. Liskaser FJ, Bellomo R, Hayhoe M, Story D, Poustie S, Smith B, et al. Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis. *Anesthesiology*. 2000 Nov;93(5):1170–3.
106. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*. 1989 Jan;256(1 Pt 2):F152–7.
107. Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol*. Wiley-Blackwell; 1993 Jan;108(1):106–10.
108. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesthesia & ...*. 1999;88(5):999–1003.
109. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, 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 & Analgesia*. 2001 Oct 1;93(4):811–6.
110. Tournadre JP, Allaouchiche B, Malbert CH, Chassard D. Metabolic Acidosis and Respiratory Acidosis Impair Gastro-Pyloric Motility in Anesthetized Pigs. *Anesthesia & Analgesia*. 2000 Jan 1;90(1):74.
111. Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Lactated Ringer's Is Superior to Normal Saline in a Model of Massive Hemorrhage and Resuscitation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1998 Nov 1;45(5):894.
112. Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, Wakeling H, Moskowitz DM, O-lufolabi Y, et al. Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large

- volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesthesia & Analgesia*. 1999 May;88(5):992–8.
113. Ho AM, Karmakar MK, Contardi LH, Ng SS, Hewson JR. Excessive use of normal saline in managing traumatized patients in shock: a preventable contributor to acidosis. *J Trauma*. 2001 Jul;51(1):173–7.
114. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Critical Care Medicine*. 2015 Sep;43(9):1938–44.
115. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2011 Apr;26(2):175–9.
116. Funk G-C, Doberer D, Sterz F, Richling N, Kneidinger N, Lindner G, et al. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2009 Feb;35(2):232–9.
117. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Critical Care Medicine*. 2003 Aug;31(8):2131–6.
118. Bulloch MN. The Battle Over Balanced Fluids: Do We Know Enough to Fight for a Certain Resuscitation Crystalloid in Sepsis? *Critical Care Medicine*. 2015 May 1;43(5):e155–6.
119. Lewins R, Lewins R, Lewins R. INJECTION OF SALINE SOLUTIONS IN EXTRAORDINARY QUANTITIES INTO THE VEINS IN CASES OF MALIGNANT CHOLERA. *The Lancet*. *The Lancet*; 1832 May;18(456):243–4.
120. Barsoum N, Kleeman C. Now and Then, the History of Parenteral Fluid Administration. *AJN*. Karger Publishers; 2002;22(2-3):284–9.
121. Foëx BA. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation. *Emerg Med J*. BMJ Group; 2003 Jul;20(4):316–8.
122. POLLITZER R, SWAROOP S, BURROWS W. Cholera. *Monogr Ser World Health Organ*. 1959;58(43):1001–19.
123. O'Shaughnessy WB. PROPOSAL OF A NEW METHOD OF TREATING THE BLUE EPIDEMIC CHOLERA BY THE INJECTION OF HIGHLY-OXYGENISED SALTS INTO THE VENOUS SYSTEM. *The Lancet*. Elsevier; 1831 Dec;17(432):366–71.
124. O'Shaughnessy WB. Experiments on the blood in cholera. *The Lancet*; 1831.
125. Latta T. Malignant cholera. Documents communicated by the Central Board of Health, London, relative to the treatment of cholera by the copious injection of *Lancet*; 1832.
126. Ringer S. A further Contribution regarding the influence of the different Consti-

- tents of the Blood on the Contraction of the Heart. *The Journal of Physiology*. Wiley-Blackwell; 1883 Jan;4(1):29–42.3.
127. HARTMANN AF. THEORY AND PRACTICE OF PARENTERAL FLUID ADMINISTRATION. *JAMA*. American Medical Association; 1934 Nov 3;103(18):1349–54.
128. MASSA DJ. A plastic needle. *Anesthesiology*. 1951 Nov;12(6):772–3.
129. Latta T. Saline venous injection in cases of malignant cholera, performed while in the vapour-bath. *The Lancet*; 1832.
130. Ringer S. Concerning the Influence exerted by each of the Constituents of the Blood on the Contraction of the Ventricle. *The Journal of Physiology*. 1882 Aug;3(5-6):380–93.
131. Cosnett JE. THE ORIGINS OF INTRAVENOUS FLUID THERAPY. *The Lancet*. 1989 Apr;333(8641):768–71.
132. Goltz F. Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. *Virchows Arch*; 1864.
133. Kronecker H, Sander S. Bemerkung über lebensrettende Transfusion mit anorganischer Salzlösung bei Hunden. *Berliner Klinische Wochenschrift*; 1879.
134. HARTMANN AF, Senn MJ. STUDIES IN THE METABOLISM OF SODIUM r-LACTATE. I. RESPONSE OF NORMAL HUMAN SUBJECTS TO THE INTRAVENOUS INJECTION OF SODIUM r-LACTATE. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 1932 Mar;11(2):327–35.
135. Lazarus-Barlow WS. On the Initial Rate of Osmosis of Blood-Serum with reference to the Composition of “Physiological Saline Solution” in Mammals. *The Journal of Physiology*. Wiley-Blackwell; 1896 Aug 21;20(2-3):145–57.
136. EVEVANS GH. THE ABUSE OF NORMAL SALT SOLUTION. *JAMA*. American Medical Association; 1911 Dec 30;LVII(27):2126–7.
137. Sprague S, Matta JM, Bhandari M, Anterior Total Hip Arthroplasty Collaborative (ATHAC) Investigators, Dodgin D, Clark CR, et al. Multicenter collaboration in observational research: improving generalizability and efficiency. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 May;91 Suppl 3(Suppl 3):80–6.
138. Bhandari M, Schemitsch EH. Beyond the Basics: The Organization and Coordination of Multicenter Trials. *Techniques in Orthopaedics*. 2004 Jun 1;19(2):83.
139. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2015 Oct 27;314(16):1701–10.
140. RaFTinG KR. Antrag zur Begutachtung durch die Ethikkommission. 2009 Mar pp. 1–12.

141. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care. BioMed Central*; 2010 Mar 26;14(2):207.
142. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*. 1981 Aug;9(8):591–7.
143. KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985 Oct 1;13(10):818.
144. Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C. Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care. BioMed Central*; 2001 Jan 5;5(1):31.
145. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Critical Care Medicine*. 1984 Nov;12(11):975–7.
146. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA. American Medical Association*; 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
147. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Critical Care Medicine*. 1974 Mar;2(2):57–60.
148. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med. Springer-Verlag*; 1996;22(7):707–10.
149. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*. 1998 Nov 1;26(11):1793.
150. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999 Jul;25(7):686–96.
151. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med. Springer-Verlag*; 2000;26(7):915–21.
152. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *The Lancet*. 1974 Jul;304(7872):81–4.
153. Zander R. Perioperatives Flüssigkeitsmanagement. *Anaesthesist. Springer-Verlag*; 2006 Oct;55(10):1113–6.
154. Rüchardt A, Lydtin H. [Disorders of sodium and water balance. *Diagnosis and*

- therapy]. *Internist (Berl)*. *Der Internist*; 1999 Aug;40(8):W861–71.
155. SUN X, ILES M, WEISSMAN C. Physiologic variables and fluid resuscitation in the postoperative intensive care unit patient. *Critical Care Medicine*. 1993 Apr 1;21(4):555.
156. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A Systematic Review of the Comparative Safety of Colloids. *Arch Surg*. American Medical Association; 2004 May 5;139(5):552–63.
157. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001 Aug;72(2):527–33.
158. Wiesen P, Canivet JL, Ledoux D, Roediger L. Effect of hydroxyethylstarch on renal function in cardiac surgery: a large scale retrospective study. *Acta anaesthesiologica* 2005.
159. Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, Zielmann S, Mielck F, Kazmaier S, et al. Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth*. Oxford University Press; 1997 Jan 1;78(1):44–50.
160. Vogt N, Bothner U, Brinkmann A, De Petriconi R, Georgieff M. Peri-operative tolerance to large-dose 6% HES 200/0.5 in major urological procedures compared with 5% human albumin. *Anaesthesia*. Blackwell Science Ltd; 1999 Feb 1;54(2):121–7.
161. Arellano R, Gan BS, Salpeter MJ, Yeo E, McCluskey S, Pinto R, et al. A Triple-Blinded Randomized Trial Comparing the Hemostatic Effects of Large-Dose 10% Hydroxyethyl Starch 264/0.45 Versus 5% Albumin During Major Reconstructive Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2005 Jun 1;100(6):1846–53.
162. Yuan YC. Multiple imputation for missing data: Concepts and new development (Version 9.0). SAS Institute Inc. 2010.
163. Siegemund M. BaSES Trial: Basel Starch Evaluation in Sepsis (BaSES). 2012 Mar pp. 1–12.
164. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. American Medical Association; 2013 Nov 6;310(17):1809–17.
165. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*. 2008 Sep;36(9):2667–74.
166. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003 May;54(5):898–905–discussion905–7.
167. Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T, Euler E, Kay MV, Mutschler W, et al.

- Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang.* 7 ed. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Jan;92(1):69–78.
168. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. 2004. pp. R204–12.
169. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008 Mar;73(5):538–46.
170. Hansen PB, Jensen BL, Skøtt O. Chloride Regulates Afferent Arteriolar Contraction in Response to Depolarization. *Hypertension.* American Heart Association, Inc; 1998 Dec 1;32(6):1066–70.
171. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Critical Care Medicine.* 2002 Feb;30(2):300–5.
172. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2006 Oct;130(4):962–7.
173. Benson K, Hartz AJ. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1878–86.
174. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care.* BioMed Central; 2010 Oct 15;14(5):R185.
175. Almac E, Aksu U, Bezemer R, Jong W, Kandil A, Yuruk K, et al. The acute effects of acetate-balanced colloid and crystalloid resuscitation on renal oxygenation in a rat model of hemorrhagic shock. *Resuscitation.* Elsevier; 2012 Sep;83(9):1166–72.
176. Jensen BL, Ellekvist P, Skøtt O. Chloride is essential for contraction of afferent arterioles after agonists and potassium. *American Journal of Physiology -- Legacy Content.* American Physiological Society; 1997 Mar;272(3 Pt 2):F389–96.
177. Schnermann J, Ploth DW, Hermle M. Activation of tubulo-glomerular feedback by chloride transport. *Pflugers Arch.* Springer-Verlag; 1976;362(3):229–40.
178. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent “pre-renal” acute kidney injury?: con. *Kidney Int.* Elsevier; 2014 Dec;86(6):1096–105.
179. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J.* British Association for Accident and Emergency Medicine; 2007 Apr;24(4):276–80.
180. Chua H-R, Venkatesh B, Stachowski E, Schneider AG, Perkins K, Ladanyi S, et

- al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. Elsevier; 2012 Apr;27(2):138–45.
181. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*. Elsevier; 2011 Jul;29(6):670–4.
182. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012 Apr;105(4):337–43.
183. Zhou F, Peng Z-Y, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis*. *Critical Care Medicine*. 2014 Apr;42(4):e270–8.
184. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 4 ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 Jan;102(1):24–36.
185. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. American Society of Nephrology; 2005 Nov;16(11):3365–70.
186. McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intraoperative fluid replacement. *Anaesthesia*. 1994 Sep;49(9):779–81.
187. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Annals of Surgery*. 2014 Feb;259(2):255–62.
188. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, Wicks C, Nunes QM, Ingram KL, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Critical Care Medicine*. 2010 Feb;38(2):464–70.
189. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1247–9.
190. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesthesia & Analgesia*. 2013 Aug;117(2):412–21.
191. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans ROB. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med*. Elsevier; 2012 Apr;23(3):203–11.
192. Salomonsson M, Gonzalez E, Kornfeld M, Persson AE. The cytosolic chloride concentration in macula densa and cortical thick ascending limb cells. *Acta Physiol Scand*. Blackwell Publishing Ltd; 1993 Mar;147(3):305–13.

193. Stone HH, Fulenwider JT. Renal decapsulation in the prevention of post-ischemic oliguria. *Annals of Surgery*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1977 Sep;186(3):343–55.
194. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-A, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*. 2011 Feb;39(2):259–65.
195. Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*. 1992 May;262(5 Pt 2):F744–54.
196. Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus Plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc*. 2013 Jul;45(6):2191–6.
197. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2007 Mar;62(3):636–9.
198. Ahn HJ, Yang M, Gwak MS, Koo MS, Bang SR, Kim GS, et al. Coagulation and biochemical effects of balanced salt-based high molecular weight vs saline-based low molecular weight hydroxyethyl starch solutions during the anhepatic period of liver transplantation. *Anaesthesia*. Blackwell Publishing Ltd; 2008 Mar;63(3):235–42.
199. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
200. Veech RL. The toxic impact of parenteral solutions on the metabolism of cells: a hypothesis for physiological parenteral therapy. *Am J Clin Nutr*. 1986 Oct;44(4):519–51.
201. Paradis C. Bias in surgical research. *Annals of Surgery*. 2008 Aug;248(2):180–8.
202. Hammer GP, Prel du J-B, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Oct;106(41):664–8.

7 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Matthias Jacob für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Vergabe des Themas, die intensive Unterstützung und die stets konstruktive Zusammenarbeit. Ich bedanke mich außerdem für sein großes persönliches Engagement für das Vorankommen meiner Arbeit.

Frau Dr. Marion Weis möchte ich danken für die herzliche Betreuung auf der Herzchirurgischen Intensivstation des Klinikums Großhadern (LMU) und ihre allzeit vorzügliche Unterstützung bei fachlichen Fragen. Gleichzeitig möchte ich allen Pflegekräften und Ärzten der anästhesiologischen Intensivstationen (ehemals H2, I3, H3a, H3b) des Klinikums Großhaderns für ihre stete Unterstützung und Geduld während meiner Arbeit am Patienten danken.

Weiterhin bedanke ich mich für die Zusammenarbeit mit Herrn Christoph Bernau, der mir mit viel Geduld und Ratschlägen bei der statistischen Auswertung zur Seite stand.

Schließlich danke ich in ganz besonderer Weise meiner Familie, meiner Partnerin Mariana Social, meinem Sohn Vincent und meinen Kollgen der Stabi Crew, die mich während meines gesamten Studiums und im Verlauf der Promotion in jeglicher Hinsicht unterstützt haben. Ohne den positiven Einfluss meiner Eltern und deren grenzenloser Geduld wäre die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen.

Eidesstattliche Versicherung

Faßbinder, Marius

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Ursachen und Wirkungen der Hyperchlorämie bei Intensivpatienten -

Ergebnisse einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Baltimore, 30.01.2018

Marius Faßbinder

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/ Doktorand