

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Auswirkungen einer balancierten Infusionslösung mit Phosphatzusatz
auf den Säure-Basen-Haushalt nach Stewart-Analytik bei großen
gynäkologischen Abdominaleingriffen**

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

vorgelegt von
Christian Maschmann
aus Düsseldorf

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Rehm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Nina Ditsch

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2023

Meiner Mutter
Frau Dr. med. Brigitte Maschmann
in liebevoller Erinnerung
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Grundlagen des Säure-Basen-Haushaltes	7
1.2	Henderson-Hasselbach-Gleichung.....	8
1.3	Bicarbonatpuffer	9
1.4	Phosphat- und Proteinpuffer	10
1.5	Gesamtpufferbasen und Base Excess.....	10
1.6	Anionenlücke	11
1.7	Ansatz von Peter Stewart	11
2	Fragestellung und Studienziel.....	15
2.1	Bewertung der Ethikkommission und weitere Genehmigungen.....	16
3	Material und Methoden.....	17
3.1	Studiendesign	17
3.2	Studienbeschreibung	17
3.3	Patientenkollektiv	21
3.4	Einschlusskriterien.....	21
3.5	Ausschlusskriterien	21
3.6	Statistische Auswertung.....	22
4	Ergebnisse	24
4.1	Ergebnisse der Pilotpatientinnen.....	24
4.1.1	Demographie und anamnestische Vorerkrankungen	24
4.1.2	Präoperative Vitalparameter	25
4.1.3	Verwendete Phosphatkonzentration und appliziertes Volumen der Prüfmedikation	25
4.1.4	Serum-Phosphatwerte	26
4.1.5	Gesamtmenge aller schwachen Säuren ($[A^-]$).....	28
4.1.6	Sekundäre Zielparameter	29
4.1.6.1	Weitere Säure-Basen-Parameter nach Stewart	29
4.1.6.2	Säure-Basen-Haushalt.....	29
4.1.6.3	Hämodynamik.....	30
4.1.6.4	Serum- Elektrolyte	31
4.1.6.5	Urin-Elektrolyte	32

4.1.6.6	Nierenfunktion	33
4.1.6.7	Postoperative Übelkeit und Erbrechen.....	34
4.1.6.8	Therapie- und Studienende	34
4.1.6.9	Schlussfolgerung	34
4.2	Ergebnisse der randomisierten Patientinnen	35
4.2.1	Verwendete Phosphatkonzentration und appliziertes Volumen der Prüfmedikation	35
4.2.2	Demographie und anamnestische Vorerkrankungen	36
4.2.3	Präoperative Vitalparameter	37
4.2.4	Gesamtmenge aller schwachen Säuren ($[A^-]$).....	38
4.2.5	Sekundäre Zielparameter	41
4.2.5.1	Serum-Phosphat	41
4.2.5.2	Weitere Säure-Basen-Parameter nach Stewart	42
4.2.5.3	Säure-Basen-Haushalt.....	46
4.2.5.4	Hämodynamik.....	47
4.2.5.5	Serum-Elektrolyte	49
4.2.5.6	Urin-Elektrolyte	50
4.2.5.7	Nierenfunktion	51
4.2.5.8	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV).....	52
4.3	Sicherheitsevaluation sämtlicher Patientinnen.....	54
4.3.1	Unerwünschte Ereignisse (UE) während der Visiten	54
4.3.2	Unerwünschte Ereignisse (Angaben in UE-Bögen).....	55
4.3.3	Zusammenfassung der Sicherheitsevaluation	56
4.4	Therapie- und Studienende	56
5	Diskussion.....	57
5.1	Darstellung und Interpretation der wesentlichen Ergebnisse.....	57
5.1.1	Phosphatstoffwechsel.....	58
5.1.2	Parathormon (PTH).....	59
5.1.3	Calcitriol	59
5.2	Einfluss von Infusionen auf den Säure-Basen-Haushalt.....	60
5.2.1	Hypophosphatämie	60
5.2.2	Hyperphosphatämie	61

5.2.3	Hyperchlorämie.....	61
5.2.4	Hypernatriämie	62
5.2.5	Balancierte Infusionslösungen und deren Bedeutung.....	63
5.3	Kritischer Umgang mit Stewarts Modell im Vergleich zum traditionellen Ansatz.....	65
5.4	Limitationen der Studie.....	67
6	Zusammenfassung.....	68
7	Danksagung.....	70
8	Abbildungsverzeichnis.....	71
9	Tabellenverzeichnis	72
10	Abkürzungen.....	75
11	Literaturverzeichnis	77

1 Einleitung

Eine adäquate Volumensubstitution ist essentieller Bestandteil jedes größeren operativen Eingriffes. Besonders die Aufrechterhaltung einer physiologischen Elektrolytkonzentration sowie der Homöostase des Säure-Basen-Haushaltes ist dabei entscheidend. Zudem soll eine perioperative Hypovolämie verhindert werden [1]. In der Praxis gestalten sich diese zwei Maßnahmen besonders bei länger andauernden Operationen als schwer umsetzbar, da die aktuell infundierten Elektrolytlösungen nicht alle relevanten Elektrolyte beinhalten. Dieses kann bei längerer Infusion von Natriumchloridlösungen zu einer Veränderung des Säure-Basen-Haushaltes führen. Des Weiteren enthalten einige Infusionslösungen nicht-physiologische Konzentrationen von Elektrolyten. Bei isotonischen Natriumchloridlösungen wie NaCl 0,9% kann längere Applikation beispielsweise zu hyperchlorämen Azidosen führen. Weitere Studien zeigen, dass hyperchloräme Azidosen mit einer verminderten Nierenperfusion, Reduktion der Splanchnicusperfusion und postoperativer Übelkeit einher gehen können [2, 3].

Um eine gemeinsame Grundlage für das Verständnis des Säure-Basen-Haushaltes zu definieren, ist es notwendig, die bisherigen Erkenntnisse sowie die etablierten Methoden zur Beurteilung des Säure-Basen-Haushaltes zu beschreiben.

1.1 Grundlagen des Säure-Basen-Haushaltes

Die Darstellung des traditionellen Säure-Basen-Haushaltes geht im Wesentlichen zurück auf die Arbeit von Henderson und Hasselbach im Jahre 1916. Im Folgenden wird auf dieses Modell und weitere Arbeiten, die das Modell des Säure-Basen-Haushaltes ergänzten, näher eingegangen.

Für die Funktion der Zellen des menschlichen Körpers ist eine annähernd konstante Konzentration von Kationen und Anionen von großer Bedeutung. H^+ -Ionen, auch Protonen genannt, liegen in der Extrazellulärflüssigkeit zwar nur in geringen Mengen vor, sie sind aufgrund ihrer Potenz zur elektrostatischen Veränderung von Proteinen, Enzymen oder Rezeptoren jedoch von großer Relevanz. Im arteriellen Blutplasma sowie in der Extrazellulärflüssigkeit liegt die Konzentration von H^+ -Ionen bei $10^{-7,4}$ mol/l. Zur Vereinfachung der Darstellung wurde die pH-Skala eingeführt, die die Konzentration der H^+ -Ionen als negativ dekadischen Logarithmus wiedergibt:

$$\text{pH} = -\log [H^+] \quad (1)$$

Somit ergibt sich in der Extrazellulärflüssigkeit ein pH von 7,4. Eine Zunahme der Protonenkonzentration führt zu einer Abnahme des pH-Wertes, im Gegenzug führt eine Abnahme der Protonenkonzentration zu einer Zunahme des pH-Wertes. Bei Säuren handelt es sich um Verbindungen, die Protonen abgeben, Basen wiederum können Protonen in ihre Verbindung aufnehmen. Bei der Betrachtung des menschlichen Blutes und der Extrazellulärflüssigkeit sind besonders die schwachen Säuren von Relevanz, die im Gegensatz zu den starken Säuren nicht alle Protonen abgeben, sondern je nach vorliegendem pH-Wert dissoziieren.

Für die Dissoziation von schwachen Säuren gilt:



HA beschreibt hier die undissoziierte Säure, A^- die korrespondierende Base. Die Gleichung verdeutlicht, dass die Reaktion in beide Richtungen verläuft, die Konzentrationen der drei Variablen stehen zueinander im Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht wird im Massenwirkungsgesetz veranschaulicht:

$$\frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = K_a \quad (3)$$

K_a ist in diesem Fall die Dissoziationskonstante der schwachen Säure ($_a = \text{acid}$). Der Wert variiert je nach Stärke der Dissoziation einer Säure. Bei einem hohen Wert für K_a liegen mehr H^+ und A^- im Verhältnis zu HA vor. Der K_a Wert ist in den meisten Fällen sehr klein und wird wie der pH auch als negativ dekadischer Logarithmus angegeben und $\text{p}K_a$ genannt.

1.2 Henderson-Hasselbach-Gleichung

Um aus der obigen Gleichung eine verwendbare Aussage über den pH-Wert abzuleiten, muss die Gleichung logarithmiert und nach $-\log[\text{H}^+]$ aufgelöst werden. Es ergibt sich:

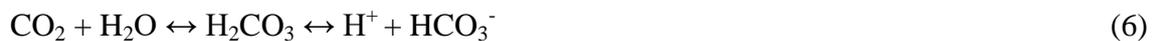
$$-\log[\text{H}^+] = -\log K_a + \log[\text{A}^-] - \log[\text{HA}] \quad (4)$$

Nun kann pH und pK_a als Synonym für $-\log[H^+]$ und $-\log K_a$ eingesetzt werden und es ergibt sich die Henderson-Hasselbach Gleichung:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (5)$$

1.3 Bicarbonatpuffer

Eine häufige Reaktion, die im menschlichen Organismus stattfindet, besteht zwischen Kohlenstoffdioxid und Wasser. Die Reaktion wird im Folgenden beschrieben:



Diese Reaktion zwischen Kohlendioxid und Bicarbonat stellt das wichtigste Puffersystem im Säure-Basen-Haushalt des menschlichen Organismus dar. Potentielle Entgleisungen des pH-Wertes können sowohl metabolisch als auch respiratorisch bedingt sein. Die metabolischen Störungen gehen mit einer Veränderung der Konzentration des Serum- Bicarbonates $[HCO_3^-]$ einher. Diese Störungen können je nach Ausprägung durch eine vermehrte oder verringerte Atmung respiratorisch kompensiert werden. Respiratorischen Störungen liegt eine Veränderung des Kohlendioxidpartialdruckes pCO_2 zugrunde. In diesem Fall ist eine metabolische Kompensation durch vermehrte Rückresorption oder verstärkte Ausscheidung von $[HCO_3^-]$ möglich.

Wird die o.g. Reaktion auf die Henderson-Hasselbach-Gleichung angewendet, ergibt sich:

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO[HCO_3^-]}{[CO_2]} \quad (7)$$

Da sich bei der oben genannten Reaktion die Konzentration von H_2O nicht messbar verändert, wird dieses in der Gleichung für den pH nicht berücksichtigt.

1.4 Phosphat- und Proteinpuffer

Das Puffersystem des Bicarbonats stellt jedoch nicht die einzige Möglichkeit des menschlichen Körpers dar, um eine Veränderung des Säure-Basen-Haushaltes auszugleichen. Zum einen ist eine Pufferwirkung über Phosphat möglich, welches als HPO_4^{2-} ein Proton aufnehmen kann [4]. Die Reaktionsformel lautet:



Zum anderen existieren im menschlichen Körper viele Plasmaproteine, die je nach anhängenden Aminosäureketten Protonen auf- und abgeben können.

Diese beiden Puffer werden auch als Nichtbicarbonatpuffer (NBP) zusammengefasst. Es ergibt sich:



1.5 Gesamtpufferbasen und Base Excess

Nichtbicarbonatpuffer und Bicarbonat werden im Blut in ihrer Gesamtheit als Gesamtpufferbasen bezeichnet. Physiologisch liegt die Konzentration bei 48 mmol/l. Die Abweichungen von dieser Konzentration werden als Basenüberschuss oder auch „Base Excess“ (BE) bezeichnet und liegen im Normalfall bei +/- 2 mmol/l. Der Begriff des „Base Excess“ wurde zuerst von Siggaard-Andersen verwendet und bekräftigt die Signifikanz weiterer Puffersysteme abgesehen vom Bicarbonatpuffer als Faktor in der Veränderung des pH. In Kombination mit dem Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) lässt sich somit eine Aussage treffen, ob eine respiratorische oder eine metabolische Ursache hinter einer Verschiebung des pH im Blut steckt. Dieses ist dadurch möglich, dass zunächst anhand des pH ermittelt werden kann, ob eine Azidose oder Alkalose vorliegt. Liegt beispielsweise bei einer Azidose nun zusätzlich ein verringerter BE bei normwertigem pCO_2 vor, deutet dieses auf eine verminderte Konzentration der Pufferbasen hin, wie sie unter anderem bei ausgeprägter Diarrhoe auftreten kann.

1.6 Anionenlücke

Um eine Differenzierung von Ursachen bei metabolischen Störungen zu ermöglichen, wurde 1977 von Oh und Carroll erstmals die „Anionenlücke“ oder „Anion Gap“ beschrieben [5], die heute im klinischen Alltag seinen diagnostischen Nutzen bei Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes hat [6]. Die Beschreibung der Anionenlücke basiert auf der Annahme, dass aufgrund der Elektroneutralität die Summe der Konzentrationen von Anionen und Kationen im Körper gleich sind [7]. Aufgrund des großen Unterschiedes der Konzentrationen, werden bei Blutgasanalysen nur Anionen und Kationen mit relevant großer Konzentration im menschlichen Plasma für die Berechnung einbezogen. Im Falle der Kationen sind dies die Natriumionen (Na^+), bei den Anionen sind es die Chlorid- und Bicarbonationen (Cl^- bzw. HCO_3^-). Für das Blutplasma ergibt sich:

$$\text{Anion Gap} = [\text{Na}^+]_{\text{Pl}} - [\text{Cl}^-]_{\text{Pl}} - [\text{HCO}_3^-]_{\text{Pl}} \quad (10)$$

Der Wert der Anionenlücke beträgt je nach Literatur 4 - 17 mmol/l. Sie dient vor allem der weiteren Differenzierung nicht-respiratorischer Azidosen. Eine Vergrößerung der Anionenlücke geht häufig mit einer metabolischen Azidose einher, da unter Einbeziehung des Bicarbonatpuffers die Konzentration von HCO_3^- sinkt. Ausnahmen stellen unter anderem hyperchlorämie Azidosen dar [8]. Diese treten insbesondere bei übermäßiger Infusion von Natriumchloridlösungen auf.

1.7 Ansatz von Peter Stewart

Das Modell von Peter Stewart wurde bereits 1983 erstmals veröffentlicht [9, 10]. Anfangs mehrheitlich unbeachtet von der Forschung stellte es jedoch eine Alternative in der Betrachtung des Säure-Basen-Haushaltes dar. Besonders in Bezug auf metabolisch ursächliche Veränderungen des pH ist es, anders als die klassische Betrachtung über den Base Excess und den pH, anhand des Stewart-Modells möglich, trotz physiologischem pH zwei sich gegenseitig aufhebende metabolische Azidosen und Alkalosen zu erkennen.

Obwohl das Modell zunehmende Akzeptanz in der wissenschaftlichen Literatur genießt, war es anfänglich sehr umstritten. Insbesondere die klinische Relevanz eines Paradigmenwechsels in der Behandlung von metabolischen Störungen wurde diskutiert [11].

Um das Modell nach Stewart als physikochemisches System darzustellen, bedarf es drei Grundprinzipien, die in Körperflüssigkeiten zu jeder Zeit gegeben sein müssen [10]:

1. Die Summe aller positiven Ladungen in einem System hat immer der Summe der negativen Ladungen zu entsprechen (Prinzip der Elektroneutralität).
2. Die Dissoziationsgleichgewichte aller unvollständig dissoziierten Substanzen müssen in dem System zu jedem Zeitpunkt erfüllt sein.
3. In einem geschlossenen System lässt sich die Summe einer unvollständig dissoziierten Substanz jederzeit aus der Summe der dissoziierten und undissoziierten Menge der Substanz berechnen.

Peter Stewart hat für die Beschreibung seines Modells die involvierten Parameter des Säure-Basen-Haushaltes in abhängige und unabhängige Variablen unterteilt. Bei den unabhängigen Variablen handelt es sich um die Werte, die das System durch Wertänderungen beeinflussen, von dem System selbst jedoch nicht beeinflusst werden. Es handelt sich hierbei um:

Kohlenstoffpartialdruck (pCO₂)

Da sich Stewart nicht weiter mit respiratorischen Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes beschäftigte, wird lediglich erwähnt, dass ein Anstieg des pCO₂ zu einem Abfall des pH und umgekehrt ein fallender pCO₂ zu einer Zunahme des pH führt. Dies wird bereits in anderer Form in der Henderson-Hasselbach-Gleichung dargestellt (siehe Gleichung 6)

Gesamtmenge aller schwachen Säuren (A⁻)

Stewart verwendete in seiner Arbeit noch die Bezeichnung „A_{TOT}“, da er der Ansicht war, dass die Gesamteiweißkonzentration eine zentrale Rolle bei den schwachen Säuren spielt. Spätere Forschungen zeigten jedoch, dass lediglich Albumin und Phosphat im Blutplasma für die Berechnung relevant sind [12-14].

$$[A^-] = [Alb \times (0,123 \times pH - 0,631)] + [Pi \times (0,309 \times pH - 0,469)] \quad (11)$$

Unter physiologischen Bedingungen ergibt sich ein Wert für A⁻ von ca. 15 meq/l.

Strong Ion Difference (SID)

Hierbei handelt es sich nach Stewart um die Differenz aus den Summen aller komplett dissoziierten Kationen und aller starken dissoziierten Anionen. Als Kationen werden

Na^+ , Ca^{2+} und Mg^{2+} genannt, die Anionen umfassen Chlorid (Cl^-) und Sulfat (SO_4^{2-}). Aufgrund ihrer physiologisch weitaus höheren Konzentrationen im Interstitium werden vor allem Na^+ und Cl^- eine entscheidende Rolle zugesprochen. Zudem wird Laktat, obwohl es sich nicht um ein Ion handelt, in der Definition der SID mit einbezogen, da es im Plasma und im Interstitium fast vollständig dissoziiert als Lac^- vorliegt und somit sich faktisch wie ein Ion verhält.

Nach Stewarts Veröffentlichung folgten weitere Studien, die eine genaue Berechnung auf zwei verschiedenen Wegen ermöglichten [12, 13]. Hierbei wurde zwischen der apparenten SID und der effektiven SID unterschieden. Bei der apparenten SID handelt es sich um die Differenz der Summe aus den messtechnisch erkennbaren Kationen und Anionen. Es ergibt sich:

$$[\text{SID}_a] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{Lac}^-] \quad (12)$$

Hierbei wurde jedoch erwähnt, dass, im Gegensatz zur Definition der apparenten SID, nicht alle starken Ionen in der Blutgasanalyse erfasst werden können. So existieren negative Ladungen $[\text{XA}^-]$, die durch Blutgasanalysatoren nicht detektiert werden können. Physiologisch liegt der Wert der SID_a bei ca. 40 meq/l.

Im Hinblick auf die effektive SID haben Figge et al. [12, 13] eine Gleichung beschrieben, wodurch die effektive SID durch ein Computerprogramm als Funktion ausgegeben wird. Diese Funktion lautet:

$$\text{SID}_e = f_{\text{SID}}(\text{pH}, \text{pCO}_2, [\text{Alb}], [\text{Pi}^-]) \quad (13)$$

Für die klinische Anwendung findet sich eine vereinfachte Formel, bei der die effektive SID als Summe aus $[\text{A}^-]$ und $[\text{HCO}_3^-]$ angegeben wird:

$$\text{SID}_e = [\text{A}^-] + [\text{HCO}_3^-] \quad (14)$$

Unter physiologischen Bedingungen ergibt sich ein Wert für SID_e von ca. 39 meq/l. Aus den o.g. Berechnungen ergibt sich nun ein Unterschied zwischen der apparenten und der effektiven SID. Die Differenz dieser beiden Werte wird als „Strong Ion Gap“ (SIG)

bezeichnet und gibt den Wert der mathematisch geschätzten, nicht messtechnisch erfassbaren starken Ionen an.

$$\text{SIG} = \text{SID}_a - \text{SID}_e \quad (15)$$

Physiologisch liegt ein Wert für die SIG bei ca. 8 meq/l. Im Vergleich zur Anionenlücke kann die SIG auch ohne Betrachtung der Albuminkonzentration im Blutplasma bewertet werden, da eine alleinige Veränderung der Albuminkonzentration die SIG nicht verändert.

Diese drei unabhängigen Variablen in Stewarts Modell sind nun entscheidend für die Veränderung der abhängigen Variablen pH (somit auch H^+) und Bicarbonat. Bei rein metabolischen Veränderungen mit konstantem PCO_2 sind die Werte dieser Variablen das Resultat einer Veränderung der unabhängigen Variablen $[\text{A}^-]$ und SID.

Einer metabolischen Azidose geht somit eine Verminderung von $[\text{A}^-]$ oder einer Steigerung der SID voraus.

Metabolische Azidose: $[\text{A}^-] \uparrow$ SID \downarrow

Ein typisches Beispiel dieser Stoffwechsellage bei der Infusionstherapie ist eine übermäßige Infusion von isotonen Natriumchloridlösungen [15]. Die Zunahme von $[\text{Cl}^-]$ führt nach der Gleichung 12 zu einer Verringerung der SID.

Im Gegenzug hat eine metabolische Alkalose ihren Ursprung in einem erhöhten $[\text{A}^-]$ oder einer verminderten SID.

Metabolische Alkalose: $[\text{A}^-] \downarrow$ SID \uparrow

Diese Konstellation kommt insbesondere bei länger andauernder Infusion von kristalloiden Lösungen vor, da es dilutionsbedingt zu einer Abnahme von Albumin und Phosphat kommt, wodurch es zu einer Verringerung von $[\text{A}^-]$ führt [16].

2 Fragestellung und Studienziel

Das Modell von Peter Stewart bietet eine neue Sichtweise auf das Verständnis des Säure-Basen-Haushaltes des menschlichen Organismus. Besonders seine Unterteilung in unabhängige und abhängige Variablen hat zu einer neuen Betrachtung von Ursache und Wirkung geführt. Diese neuen Einblicke auf den Einfluss des pH könnten in Zukunft eine bessere Einstellung der Infusionstherapie bewirken.

Phosphat ist für die Generierung von Adenosintriphosphat (ATP) als Energielieferant der Zellen von entscheidender Bedeutung. Allerdings wird dieser Elektrolyt nicht in der routinemäßigen klinischen Chemie bei operativen Eingriffen überwacht und auch in keiner der üblichen Infusionslösungen verabreicht. Vorangegangene Studien zeigten, dass eine postoperative Hypophosphatämie zwischen 44,8% und 67% bei Patienten auftreten kann und die Mortalität negativ beeinflusst [17-20]. Diese Daten machen deutlich, dass eine perioperative Substitution von Phosphat sinnvoll erscheint. Bei Hepatektomien ist ein positiver Effekt auf das postoperative Ergebnis bereits nachgewiesen worden [21, 22].

Das primäre Studienziel dieser Arbeit befasst sich mit dem Wert $[A^-]$. Bei den Patientinnen unserer Studie wurde untersucht, ob perioperativ die Zugabe von Phosphat zur standardmäßigen Infusionslösung Jonosteril[®] postoperativ zu einer Stabilisierung von $[A^-]$ im Vergleich zur Kontrollgruppe führt. Aufgrund der zu erwartenden dilutionsbedingten Abnahme von Albumin und Phosphat und der daraus resultierenden metabolischen Alkalose soll durch die erhöhte Natriumphosphatkonzentration der Wert für $[A^-]$ im Verlauf des operativen Eingriffes in der Prüfgruppe geringer abfallen und einen stabileren postoperativen Säure- Basen- Haushalt begünstigen.

Zusätzlich wurden weitere sekundäre Studienziele definiert. Zum einen sollte ein potentieller Einfluss der Phosphatzugabe auf weitere Säure-Basen-Parameter dargestellt werden. Zum anderen werden weitere Auswirkungen der Phosphatapplikation auf die Hämodynamik mit Katecholamin- und Vasopressorenbedarf, die Elektrolyte im Serum und im Urin sowie auf postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) untersucht.

2.1 Bewertung der Ethikkommission und weitere Genehmigungen

Vor Beginn diese Studie wurde eine Stellungnahme der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München nach §40 Abs. 1, Arzneimittelgesetz (AMG) eingeholt. Die Stellungnahme wurde unter dem Zeichen **134-14** geführt und erhielt am 22.04.2018 eine zustimmende Bewertung. Hierbei waren keine Versagensgründe gemäß §42 Abs.1 Satz 7, Ziffer 1-3 AMG gegeben.

Zudem wurde eine Genehmigung zur Studiendurchführung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (*BfArM*) unter der Vorlagennummer **4039752** erwirkt.

Des Weiteren wurde die Studie bei der European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (Eudra-CT) unter der Nummer **2010-024225-20** registriert.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine prospektive, monozentrische, unverblindete Studie. Alle eingeschlossenen Patientinnen mussten sich aufgrund verschiedener Pathologien einer gynäkologischen operativen Therapie unterziehen.

3.2 Studienbeschreibung

Insgesamt wurden 49 Patientinnen für die Studie rekrutiert. Die ersten 6 Patientinnen wurden als nicht-randomisierte Pilotpatientinnen eingeschlossen. Diese erhielten perioperativ über die ersten zwei Stunden 4 mmol/l Natriumglycerophosphat zur standardmäßigen Infusion von Jonosteril[®]. Hierbei sollte überprüft werden, inwieweit die Infusion mit Phosphat den physiologischen Phosphat Spiegel im Serumblut aufrechterhalten kann. Bei Bedarf wäre eine Anhebung der Phosphatinfusion auf bis zu 6 mmol/l möglich gewesen. Nach Auswertung des Einflusses der Phosphatzugabe auf die Pilotpatientinnen, wurde entschieden, dass die Phosphatkonzentration bei den randomisierten Patientinnen 3mmol/l betragen sollte. Die Gesamtmenge der Flüssigkeitssubstitution in dieser Zeit erfolgte gewichtsadaptiert und betrug 30ml/kg Normalgewicht/h über den Zeitraum von zwei Stunden. Damit liegt die infundierte Menge an Phosphat deutlich unter dem täglichen Bedarf von 0,25 – 0,5 mmol/l/Tag. In einer Veröffentlichung von Geerse et al. wurde die Sicherheit der Phosphatinfusion je nach Dosisgabe zusammengetragen. Hierbei wurde verdeutlicht, dass die intravenöse Phosphatgabe bei Hypophosphatämie von 45 mmol bei einer Infusionsrate von bis zu 20 mmol/h als unbedenklich eingestuft werden kann [23]. Die in dieser Studie infundierte Phosphatmenge lag somit deutlich unterhalb dieser erwähnten Grenzwerte.

Um darzustellen, dass die Gabe von Phosphat den Wert von A^- und somit den Säure-Basen-Haushalt beeinflusst, muss sichergestellt werden, dass die zwei verbliebenen unabhängigen Variablen SID und pCO_2 möglichst konstant gehalten werden. Für die SID wurde dies durch die Infusion von Jonosteril[®] erreicht, welches Elektrolyte in physiologischen Konzentrationen enthält. Das pCO_2 wurde während der Narkose durch die Kontrolle der Atemfrequenz und Atemzugvolumen möglichst konstant (40 ± 3

mmHg) gehalten. Ansonsten wurden weder die perioperativ verabreichten Medikamente noch die Dauer der Operationen von der Studie beeinflusst.

Sobald Patientinnen einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, wurden sie aufgeklärt und eine Einverständniserklärung wurde ihnen ausgehändigt. Während der Aufklärung wurden vom aufklärenden Prüfarzt die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie im Bezug auf die jeweilige Patientin überprüft.

Neben einer gründlichen Anamnese auf klinisch relevante Erkrankungen wurden zudem auch die demographischen Daten zu Alter, Größe und Gewicht erfragt. Begleitmedikationen waren insbesondere im Bezug auf Diuretika erwähnenswert. Des Weiteren wurden die Vitalparameter für Blutdruck, Puls und Temperatur bestimmt.

Es wurden zwei Regime von Flüssigkeitssubstitutionen für die randomisierten Patientinnen verwendet:

Jonosteril[®] : $[\text{Na}^+] = 137 \text{ mmol/l}$, $[\text{K}^+] = 4 \text{ mmol/l}$, $[\text{Ca}^{++}] = 1,65 \text{ mmol/l}$,
 $[\text{Mg}^{++}] = 1,25 \text{ mmol/l}$, $[\text{Cl}^-] = 110 \text{ mmol/l}$, $[\text{Acetat}^-] = 36,8 \text{ mmol/l}$

Jonosteril[®] + Natriumglycerophosphat (3 mmol/l):

Jeder der verwendeten 500 ml Flaschen Jonosteril[®] wurden jeweils 1,5 ml abgezogen und anschließend 1,5 ml Natriumglycerophosphat (Phosphatkonzentration: 1 mmol/l) hinzugefügt.

Die Studie hat für Laboruntersuchungen sieben Messzeitpunkte (T0 – T6) definiert. Der Zeitpunkt T0 stellt die präoperative Situation der Patientin dar und beinhaltet die Werte für Serum-Phosphat, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff. Üblicherweise lag zu diesem Zeitpunkt bereits eine Routine-Blutprobe vor und die Werte konnten ohne eine weitere Blutentnahme im Institut für klinische Chemie nachgefordert werden.

Die Messzeitpunkte T1 – T5 orientierten sich an der verstrichenen Zeit nach Beginn der Einleitung, die Zeitpunkte lagen bei 0 min (T1), 30 min (T2), 60 min (T3), 90 min (T4) und 120 min (T5). Zu jedem Messzeitpunkt wurden ein arterielles Blutgasröhrchen sowie zwei Serumröhrchen und ein EDTA-Röhrchen abgenommen. Zudem wurden an den Zeitpunkten T1 und T5 Urinproben entnommen. Die erhobenen Laborparameter sind in der Abbildung 1 dargestellt. Zudem wurde am Tag der Operation die Gesamtmenge der applizierten Prüfmedikation über den Beobachtungszeitraum von zwei Stunden sowie die Gesamtdauer des operativen Eingriffes erfasst. Die Patientinnen wurden zudem im Aufwachraum visitiert und befragt, ob postoperativ Übelkeit und Erbrechen (PONV) auftraten.

Am ersten postoperativen Tag wurden alle Patientinnen erneut visitiert. Hier wurde zunächst erfragt, ob es seit der letzten Visite postoperativ zu Übelkeit und Erbrechen kam. Zudem wurde erfasst, ob unerwünschte Ereignisse aufgetreten waren. Eventuell applizierte Diuretika wurden ebenfalls vermerkt.

Die abschließende Visite der Patientinnen geschah am dritten postoperativen Tag. Es erfolgte die Datenerhebung der gleichen Parameter des ersten postoperativen Tages.

Messzeitpunkt T6 befand sich ebenfalls am jeweiligen dritten postoperativen Tag der Patientinnen und beinhaltete die Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff sowie die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault:

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Serumkreatinin}} \times 0,85 \quad (16)$$

C_{Cr} : Kreatinin-Clearance

Serumkreatinin: Serumkreatinin in mg/dl

Alter: Alter in Jahren

Gewicht: Körpergewicht in kg

Aus den ermittelten Laborwerten der Hämodynamik und der Serum-Elektrolyte konnten nun die Werte der Anion Gap sowie die Variablen der Stewart- Analytik A^- , SID_a , SID_e und SIG berechnet werden (siehe Gleichungen 10 – 15).

PALANCE
Visite 2 (OP-Tag)

Screeningnummer

0	1	1
---	---	---

Laborwerte T1 (Basalwert, 0 min nach Einleitung)	
Hämodynamik	Säure-Base-Haushalt
Noradrenalinbedarf <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/h	Anionenlücke <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Herzfrequenz <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> /min	HCO ₃ ⁻ <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Systolischer Blutdruck <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	BE (Base Excess) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l +/-
Diastolischer Blutdruck <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	pH-Wert <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Zentraler Venendruck <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg	paCO ₂ <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg
Schlagvolumenvarianz <input type="text"/> <input type="text"/> %	Stewart Säure-Basenansatz
Herzzeitvolumen <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> l/min	[A ⁻] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Blutverlust <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml	Strong Ion Difference (SID) <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Hämoglobin <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> g/dl	Effective Strong Ion Difference <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Hämatokrit <input type="text"/> <input type="text"/> %	Strong Ion Gap <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Urinvolumen <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml	[Albumin] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
Infundiertes Volumen an Kristalloid <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml	[Laktat] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Serum-Elektrolyte	Urin
Serum-Phosphat ionisiert <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l	[Urin-Natrium] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Serum-Phosphat <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl	[Urin-Kalium] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
[Natrium] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l	[Urin-Chlorid] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
[Kalium] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l	[Urin-Magnesium] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
[Chlorid] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l	[Urin-Calcium] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
[Magnesium] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l	[Urin-Osmolarität] <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mosmol/l
[Calcium] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l	[Urin-Phosphat] <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> mmol/l
Osmolarität <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mosmol/l	Glykokalyx-Bestandteile
	Syndecan-1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/ml
	Hyaluronan <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ng/ml
Sind unerwünschte Ereignisse aufgetreten ? <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja	
Falls Ja: Bitte füllen Sie den UE-Bogen aus!	

7062355345

Version 3.2, 16. September 2014
 CRF Seite 5 von 13

Legende Ankreuzfelder:
 : Nur Einfachauswahl möglich
 : Mehrfachauswahl möglich

Abbildung 1: Erhobene Daten während des operativen Eingriffes zum Messzeitpunkt T1 (0 min nach Einleitung)

3.3 Patientenkollektiv

Patientinnen, die im Rahmen der Studie durch ihre Diagnose und den gewählten operativen Eingriff geeignet waren, wurden im Zuge der Prämedikationsvisite auf die Studie hingewiesen und nach erfolgter Aufklärung und unterschriebener Einwilligungserklärung für den Einschluss in die Studie vorgemerkt.

3.4 Einschlusskriterien

Alle an der Studie teilnehmenden Patientinnen waren zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes volljährig und einwilligungsfähig. Bezüglich des körperlichen Zustandes konnten alle Patientinnen nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) den Gruppen I – III zugeteilt werden.

Bei allen operativen Eingriffen hatte es sich um abdominal-chirurgische Operationen handeln müssen, die in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurden.

3.5 Ausschlusskriterien

Patientinnen, welche bereits an einer anderen klinischen Studie teilnahmen, wurden nicht eingeschlossen. Zudem musste eine Schwangerschaft durch einen präoperativen Schwangerschaftstest ausgeschlossen sein. Patientinnen im gebärfähigen Alter wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie Empfängnisverhütung betrieben. Es durfte keine bekannte Überempfindlichkeit gegen die Prüfmedikation oder ihre Bestandteile vorliegen.

Eine unauffällige Nierenfunktion musste ebenfalls vorhanden sein, somit wurden Patientinnen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ≤ 60 ml/min nicht eingeschlossen.

Zudem durften keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (z.B. Azidose im Zuge von Schock, SIRS oder Sepsis), bekannte Hyperphosphatämie, Hybernatriämie oder

Hypocalcämie, Ödeme, hypertone Dehydratation, Hyperhydratation sowie ein Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenabusus vorliegen.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden durch die INPADS GmbH durchgeführt. Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Programm SAS (Statistical Analysis System) absolviert.

Der primäre Zielparameter dieser Studie ist die unabhängige Variable $[A^-]$. Es soll gezeigt werden, dass unter zusätzlicher Gabe von Natriumglycerophosphat dieser Parameter stabiler gehalten werden kann. Eine vorausgegangene Studie [16] hatte gezeigt, dass es bei Patientinnen, die während eines operativen Eingriffes ebenfalls Jonosteril[®] infundiert bekommen hatten, 120 Minuten nach Beginn der Einleitung zu einer Reduktion von $[A^-]$ von durchschnittlich 2,67 mmol/l gekommen war mit einer Standardabweichung von 2,4 mmol/l. Aus der Erfahrung dieser Studie wird angenommen, dass durch die Zugabe von Natriumglycerophosphat zu Jonosteril[®] innerhalb von 120 Minuten der Abfall des Wertes $[A^-]$ um ca. 60% gesenkt werden kann. Somit wurde eine Reduktion von $[A^-]$ in der Prüfgruppe um durchschnittlich 1,07 mmol/l erwartet. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist dadurch eine potentielle Differenz von 1,6 mmol/l für $[A^-]$ errechnet worden. Durch die zu erwartende Stabilisierung des Wertes $[A^-]$ während des Beobachtungszeitraumes wurde die Standardabweichung für die Kontrollgruppe auf 1,8 mmol/l gesenkt.

Zur Überprüfung der Normalverteilung von $[A^-]$ wurde zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Zur Darstellung von Veränderungen des Mittelwertes von $[A^-]$ über die Messzeitpunkte der Studiengruppen fand der Friedman-Test Anwendung. Allerdings konnte hierbei nicht dargestellt werden, welche der vorliegenden Messpunkte signifikante Unterschiede aufweisen. Aus diesem Grund wurde in einem post-hoc Test der Wilcoxon-Rangsummentest anschließend durchgeführt. Alle Berechnungen wurden mit einem Signifikanzlevel von 5% definiert.

Des Weiteren wurden die sekundären Parameter für die Messzeitpunkte einfach deskriptiv angegeben. Es handelt sich dabei um das Serumphosphat, die verbleibenden Stewart-Parameter (SID_a , SID_e , SIG), weitere Säure-Basen-Parameter (pH, $paCO_2$, HCO_3^- , BE, Anion Gap) sowie die Elektrolyte im Serum und im Urin. Zudem wurde die Hämodynamik (Blutdruck, Herzfrequenz, Schlagvolumenvarianz, Herzzeitvolumen) unter Einbezug des Katecholamin- und Vasopressinbedarfs dokumentiert unter Angabe von Fallzahl, Mittelwert, Minimum, Maximum, 1. Quartil, 3. Quartil, Median Standardfehler und Standardabweichung.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Pilotpatientinnen

4.1.1 Demographie und anamnestische Vorerkrankungen

Die eingeschlossenen Pilotpatientinnen waren im Durchschnitt 51,7 (\pm 11,4) Jahre alt (37 Jahre bis 62 Jahre), hatten eine durchschnittliche Größe von 166,3 (\pm 8,0) cm (153 cm bis 178 cm) und ein durchschnittliches Gewicht von 85,5 (\pm 16,0) kg. (66 kg bis 108 kg). Daraus abgeleitet ergab sich ein durchschnittlicher Body Mass Index (BMI) von 30,8 (\pm 4,4) kg/m² (27,2 kg/m² bis 38,7 kg/m²), welcher laut Definition der WHO durchschnittlich einer Adipositas Grad I entsprach.

Bei klinisch relevanten Vorerkrankungen wurden v.a. Allergien/Unverträglichkeiten, Stoffwechselerkrankungen und Atemwegserkrankungen genannt. Eine Pilotpatientin wurde präoperativ mit 25mg HCT therapiert. Am OP-Tag erhielt jedoch keine Patientin Diuretika. Postoperativ wurde eine Patientin begleitend mit Diuretika behandelt (10mg Furosemid tgl.).

Organsystem	Ja	Nein
Herz-/Kreislauf	2 (33,3)	4 (66,7)
Atemwege	3 (50,0)	3 (50,0)
Neurologische Störungen	1 (16,7)	5 (83,3)
Muskulatur/Skelett	1 (16,7)	5 (83,3)
Dermatologische Erkrankungen	0 (0,0)	6 (100,0)
Gastrointestinaltrakt/Leber	1 (16,7)	5 (83,3)
Endokrine Störungen/ Stoffwechselstörungen	3 (50,0)	3 (50,0)
Hämatologie	0 (0,0)	6 (100,0)
Urogenitaltrakt	1 (16,7)	5 (83,3)
Allergien/Unverträglichkeiten	4 (66,7)	2 (33,3)

Tabelle 1: Klinisch relevante Erkrankungen in der Vorgeschichte bei den Pilotpatientinnen [N (%)]
(N = 6)

4.1.2 Präoperative Vitalparameter

Der Blutdruck der Pilotpatientinnen lag durchschnittlich im Normalbereich und zeigte keine relevanten Unterschiede zueinander. Die durchschnittliche Herzfrequenz war am Tag der Operation etwas höher als am vorausgegangenen Screening-Tag.

Parameter	Visite 1 (Screening)	Visite 2 (OP-Tag)
Blutdruck systolisch (mmHg)	124 (15)	123 (15)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	79 (3)	78 (5)
Herzfrequenz (/min)	83 (5)	94 (13)
Temperatur (°C)	37 (1)	37 (1)

Tabelle 2: Präoperative Vitalparameter bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.3 Verwendete Phosphatkonzentration und appliziertes Volumen der Prüfmedikation

Die durchschnittlich angewendete Phosphatkonzentration lag bei 3,7 (\pm 0.5) mmol/l. Dabei erhielten die ersten vier Pilotpatientinnen 4mmol/l Natriumglycerophosphat, die letzten zwei bekamen 3 mmol/l der Prüfmedikation. Während des operativen Eingriffes wurde die begonnene Phosphatkonzentration bei keiner der Patientinnen verändert.

Zum Zeitpunkt T1 (0 min) lag die durchschnittliche Applikationsmenge der Prüfmedikation bei durchschnittlich 125,0 (\pm 306,2) ml, zu T2 (30 min) bei 1266,7 (\pm 728,5) ml, zu T3 (60 min) bei 2350,0 (\pm 776,5) ml, zu T4 bei (90 min) 3550,0 (\pm 564,8) ml und zu T5 (120 min) bei 4816,7 (\pm 752,1) ml.

Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes nach T5 (120 min) wurde die Gesamtmenge der applizierten Prüfmedikation nochmals angegeben. Innerhalb dieser zwei Stunden des operativen Eingriffes wurden durchschnittlich 4766,7 (\pm 786,6) ml Jonosteril® + Natriumglycerophosphat infundiert, dabei wurden minimal 4200 ml und maximal 6000 ml verabreicht.

4.1.4 Serum-Phosphatwerte

Präoperativ lag der Serum-Phosphatwert bei den Pilotpatientinnen bei 3,3 (\pm 0,4) mg/dl (min. 2,6 mg/dl, max. 3,6 mg/dl). Der ionisierte Serum-Phosphatwert lag durchschnittlich bei 1,1 (\pm 0,1) mmol/l (min. 0,8 mmol/l, max. 1,2 mmol/l). Beide Werte stiegen erwartungsgemäß während des operativen Eingriffs an, die Serum-Phosphatwerte lagen nach 120 Minuten mit durchschnittlich 4,9 (\pm 0,5) mg/dl etwas oberhalb der physiologischen Normwerte.

Unter den beiden verwendeten Therapieschemata mit unterschiedlicher Konzentration an Phosphatzusatz erreichten die Serum-Phosphatwerte nach 120 Minuten ein ähnlich hohes Niveau.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Serum-Phosphat (ionisiert) (mmol/l)	1,1 (0,2)	1,2 (0,1)	1,4 (0,1)	1,5 (0,1)	1,6 (0,2)
Serum-Phosphat (mg/dl)	3,3 (0,5)	3,8 (0,4)	4,4 (0,4)	4,6 (0,3)	4,9 (0,5)

Tabelle 3: Serum-Phosphatwerte und Serum-Phosphatwerte (ionisiert) im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

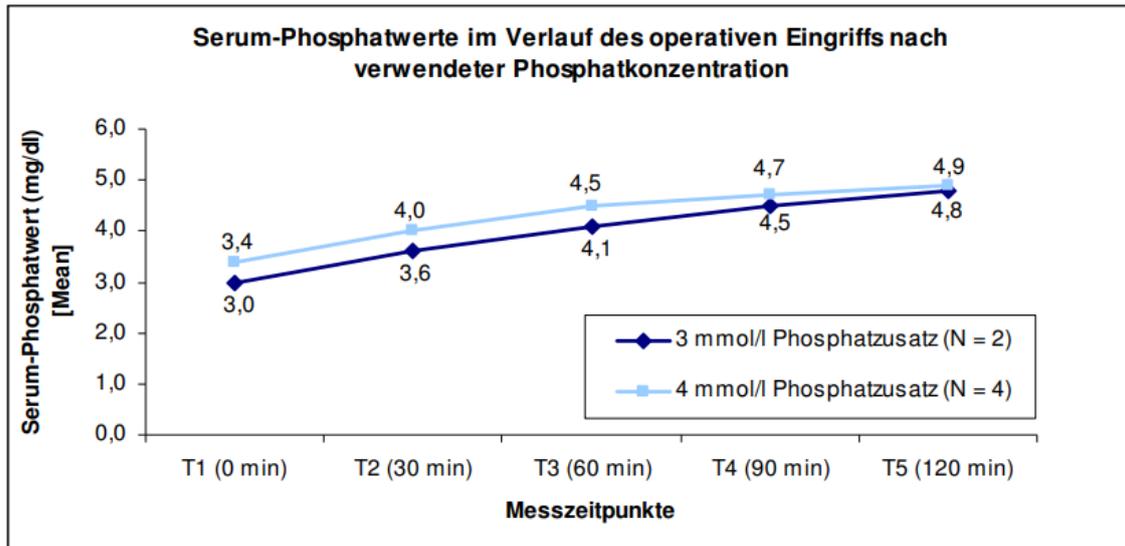


Abbildung 2: Serum-Phosphatwerte im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, eingeteilt nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (N = 6)

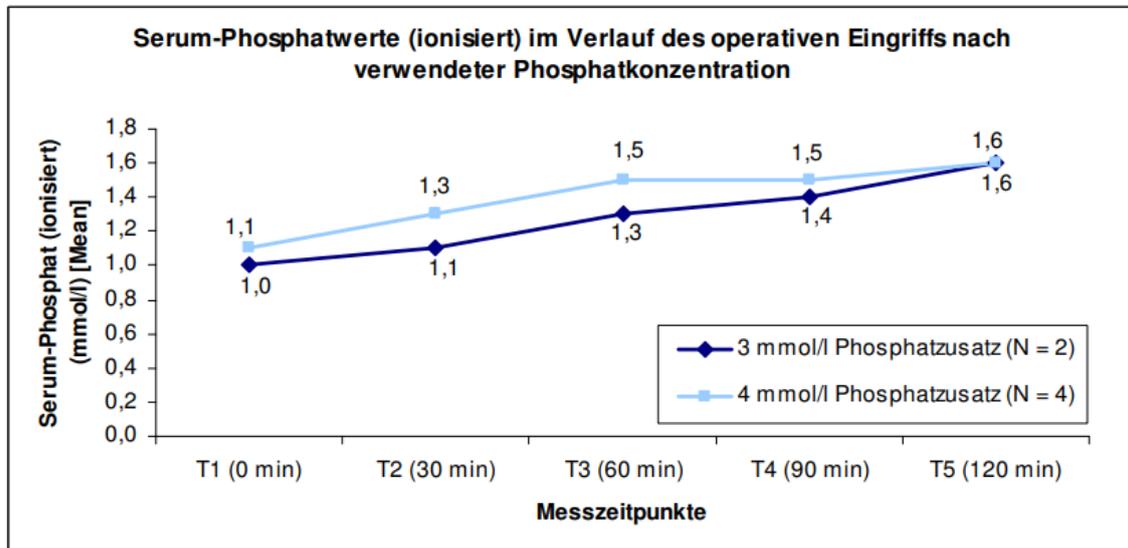


Abbildung 3: Serum-Phosphatwerte (ionisiert) im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, eingeteilt nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (N = 6)

4.1.5 Gesamtmenge aller schwachen Säuren ($[A^-]$)

Die durchschnittliche Konzentration von $[A^-]$ ging vor allem innerhalb der ersten 60 Minuten von 12,3 ($\pm 0,8$) mmol/l auf 9,8 ($\pm 1,0$) mmol/l zurück. Zu den nachfolgenden Zeitpunkten hat sich $[A^-]$ nicht mehr relevant verändert. Zwischen den beiden verwendeten Phosphatkonzentrationen zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Verlauf der Werte für $[A^-]$.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
$[A^-]$ (mmol/l)	12,3 (0,8)	11,5 (1,0)	9,8 (1,0)	10,0 (0,4)	10,1 (0,6)

Tabelle 4: Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren $[A^-]$ im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

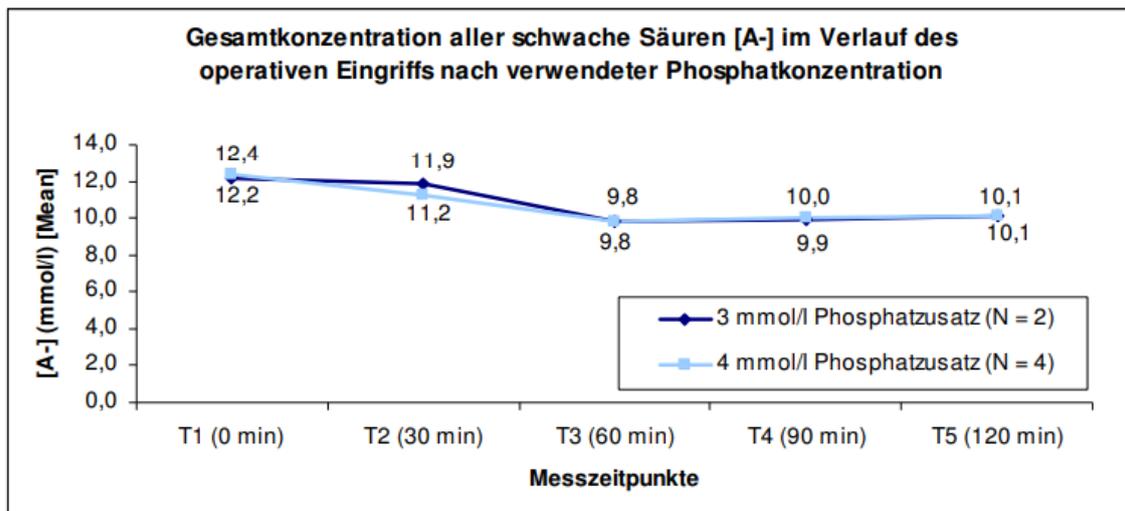


Abbildung 4: Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren $[A^-]$ im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, eingeteilt nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (N = 6)

4.1.6 Sekundäre Zielparameter

4.1.6.1 Weitere Säure-Basen-Parameter nach Stewart

Während die SID, effektive SID und die Laktatkonzentration im Laufe des Beobachtungszeitraums überwiegend stabil waren, zeigte sich bei der Strong Ion Gap nach 60 Minuten Beobachtung ein durchschnittlicher Anstieg der Werte. Dieser Anstieg war jedoch zum Zeitpunkt nach 120 Minuten wieder rückläufig. Das Serum-Albumin nahm durchschnittlich nach 60 Minuten ebenfalls ab, anschließend blieb dieser Wert zu den weiteren Beobachtungszeiträumen stabil.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
SID (mmol/l)	31,7(1,7)	30,9 (1,5)	32,3 (2,4)	33,0 (2,0)	33,2 (2,5)
Effective SID (mmol/l)	35,5 (1,8)	34,4 (1,7)	32,3 (2,0)	32,4 (2,1)	33,1 (1,8)
Strong Ion Gap (mmol/l)	1,1 (2,9)	1,0 (2,8)	4,1 (2,6)	5,1 (2,9)	3,9 (3,2)
[Albumin] (g/l)	37,7 (2,5)	33,5 (4,1)	26,7 (4,1)	26,5 (1,0)	26,5 (3,2)
[Laktat] (mmol/l)	0,9 (0,2)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)

Tabelle 5: Stewart Säure-Basen-Parameter im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.6.2 Säure-Basen-Haushalt

Um einen Einfluss auf den Säure-Basen Haushalt zu verhindern, musste v.a. paCO_2 stabil gehalten werden. Mit durchschnittlichen Werten für paCO_2 zwischen $39,3 (\pm 2,5)$ mmHg und $40,5 (\pm 0,8)$ mmHg war dies bei den Pilotpatientinnen gegeben. Für den pH-Wert, HCO_3^- sowie BE ergaben sich intraoperativ ebenfalls stabile Werte. Die Anionenlücke war zum letzten Beobachtungszeitraum nach 120 Minuten auf das Zweifache des Basalwertes gestiegen.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Anionenlücke (mmol/l)	5,6 (2,7)	9,6 (11,6)	11,3 (10,3)	7,5 (2,2)	11,1 (10,8)
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	23,2 (1,9)	22,9 (2,3)	23,2 (2,2)	22,5 (2,0)	23,0 (2,1)
BE (mmol/l)	-1,5 (2,2)	-1,8 (2,6)	-1,4 (2,5)	-2,1 (2,4)	-1,8 (2,5)
pH	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)
paCO ₂ (mmHg)	40,2 (1,3)	40,2 (1,5)	39,3 (2,5)	39,3 (1,8)	40,5 (0,8)

Tabelle 6: Werte zum Säure-Basen-Haushalt im Verlauf des Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.6.3 Hämodynamik

Herzfrequenz, Schlagvolumenvarianz, zentraler Venendruck und das Herzzeitvolumen waren abgesehen von leichten Schwankungen während des Beobachtungszeitraumes annähernd stabil. Im Durchschnitt lag der Blutverlust bei den Pilotpatientinnen nach 120 Minuten bei 783,3 (\pm 503,7) ml, minimal 200 ml und maximal 1500 ml. Im Laufe der Beobachtungszeit nahm der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck geringfügig ab. Dadurch stieg der Noradrenalinbedarf von durchschnittlich 0,2 (\pm 0,2) mg/h zum Zeitpunkt T1 auf 0,6 (\pm 0,1) mg/h zum Zeitpunkt T5. Hämoglobin und Hämatokrit fielen innerhalb der ersten 30 Minuten nach Einleitung leicht ab, anschließend blieben die Werte annähernd stabil.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Noradrenalinbedarf (mg/h)	0,2 (0,2)	0,3 (0,1)	0,4 (0,2)	0,5 (0,2)	0,6 (0,2)
Herzfrequenz (/min)	69 (18)	60 (7)	69 (9)	74 (22)	70,2 (15)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	119 (20)	108 (14)	111 (7)	104 (10)	104 (20)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73 (11)	63 (13)	66 (9)	55 (9)	58 (12)
Zentraler Venendruck (mmHg)	11 (6)	12 (7)	10 (5)	14 (8)	10 (7)
Schlagvolumenvarianz (%)	8,8 (4,3)	6,7 (1,8)	8,5 (4,8)	9,2 (3,1)	10,8 (3,4)
Herzzeitvolumen (l/min)	5,3 (1,0)	5,5 (0,7)	6,1 (1,1)	6,3 (1,7)	5,9 (1,4)
Blutverlust (ml)	0 (0)	83 (82)	208 (174)	425 (355)	783 (504)
Hämoglobin (g/dl)	13,0 (0,7)	11,7 (1,5)	11,5 (0,9)	11,3 (0,4)	11,5 (0,8)
Hämatokrit (%)	40 (2)	36 (5)	36 (3)	35 (1)	36 (2)

Tabelle 7: Hämodynamik im Verlauf des Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.6.4 Serum- Elektrolyte

Innerhalb der 120 Minuten Beobachtungszeit nach Einleitung stiegen die Serum-Elektrolyte $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Cl^-]$, $[Mg^{2+}]$ und $[Ca^{2+}]$ leicht an. Diese waren jedoch im Rahmen der physiologischen Normwerte.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
[Na ⁺] (mmol/l)	138 (1)	139 (2)	140 (3)	141 (2)	141 (2)
[K ⁺] (mmol/l)	3,7 (0,4)	3,6 (0,4)	3,7 (0,3)	3,9 (0,3)	4,0 (0,3)
[Cl ⁻] (mmol/l)	108 (2)	110 (1)	110 (1)	111 (1)	110 (1)
[Mg ²⁺] (mmol/l)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)
[Ca ²⁺] mmol/l	1,5 (0,6)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)	1,3 (0,3)	1,4 (0,4)
Osmolarität (mosmol/l)	288 (4)	289 (4)	291 (3)	291 (4)	294 (6)

Tabelle 8: Serum-Elektrolyte im Verlauf des Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.6.5 Urin-Elektrolyte

Die Urin-Elektrolyte [Urin-Na⁺], [Urin-K⁺], [Urin-Cl⁻], [Urin-Mg²⁺], [Urin-Ca²⁺] [Urin-PO₄³⁻] sowie die Urin-Osmolarität wurden lediglich zu den Zeitpunkten T1 und T5 bestimmt. Es zeigten sich bei allen Urin-Elektrolyten nach 120 Minuten durchschnittlich leicht niedrigere Werte als zu Beginn der Einleitung. Insbesondere [Urin-K⁺] sank innerhalb dieser 120 Minuten durchschnittlich um mehr als die Hälfte des Ausgangswertes ab.

Das Urinvolumen lag zum Zeitpunkt T5 (120 min) bei durchschnittlich 800,0 (± 357,8) ml, minimal 500 ml und maximal 1500 ml.

Parameter	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Urinvolumen (ml)	28 (40)	167 (154)	425 (240)	733 (301)	800 (358)
[Urin-Na ⁺] (mmol/l)	63 (27)	-	-	-	43 (26)
[Urin-K ⁺] (mmol/l)	31 (18)	-	-	-	8 (4)
[Urin-Cl ⁻] (mmol/l)	53 (19)	-	-	-	34 (25)
[Urin-Mg ²⁺] (mmol/l)	2,4 (1,0)	-	-	-	1,7 (0,8)
[Urin-Ca ²⁺] (mmol/l)	1,6 (0,7)	-	-	-	1,2 (0,6)
Urin-Osmolarität (mosmol/l)	370 (136)	-	-	-	160 (78)
[Urin-PO ₄ ³⁻] (g/l) (N _{miss} = 1)	0,3 (0,2)	-	-	-	0,2 (0,1)

Tabelle 9: Urinvolumen und Urin-Elektrolyte zu den Zeitpunkten T1 (0 min nach Einleitung) und T5 (120 min nach Einleitung) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.6.6 Nierenfunktion

Präoperativ und am 3. postoperativen Tag wurden zusätzlich die Nierenfunktionsparameter Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff ermittelt. Hieraus wurde anschließend auch die GFR nach Cockcroft-Gault berechnet. Alle Werte der Pilotpatientinnen befanden sich im physiologischen Normalbereich, jedoch waren sowohl das Serum-Kreatinin als auch der Serum-Harnstoff postoperativ etwas niedriger als präoperativ. Somit ergab sich postoperativ auch eine erhöhte GFR.

Parameter	T0 (präoperativ)	T6 (3. Tag postoperativ)
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,1)	0,7 (0,1)
Serum-Harnstoff (mg/dl)	30,7 (5,8)	28,3 (8,1)
Kreatinin-Clearance (GFR) (berechnet) (ml/min)	103 (12)	133 (18)

Tabelle 10: Nierenfunktionsparameter zum Zeitpunkt T0 (präoperativ) und T6 (3. Tag postoperativ) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)

4.1.6.7 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) wurden bei den Patientinnen am OP-Tag, am ersten und am dritten postoperativen Tag erfragt. Sowohl am OP-Tag als auch am ersten postoperativen Tag wurde von 2 Pilotpatientinnen PONV mitgeteilt. Am dritten Tag nach der OP trat PONV bei 3 Patientinnen auf.

4.1.6.8 Therapie- und Studienende

Sowohl die Therapie als auch die Teilnahme an der Studie wurde von allen Pilotpatientinnen planmäßig beendet.

4.1.6.9 Schlussfolgerung

Der Einschluss der Pilotpatientinnen erfolgte, um die geeignete Konzentration der Prüfmedikation für die randomisierten Patientinnen zu evaluieren. Hierbei erhielten 4 Patientinnen 4 mmol/l Zusatz an Phosphat, 2 Patientinnen erhielten 3mmol/l.

Die erwartungsgemäß angestiegenen Werte für ionisiertes und nichtionisiertes Serum-Phosphat unterschieden sich im Laufe der Beobachtungszeit nur minimal (s. Abbildung 2 und 3). Auch $[A^-]$ lag während des intraoperativen Beobachtungszeitraumes auf ähnlichem Niveau (s. Abbildung 4).

Da sich hieraus ergab, dass eine Erhöhung der Phosphatkonzentration keinen zusätzlichen Effekt erzielte und das Risiko einer Hyperphosphatämie steigerte, wurde für die randomisierten Patientinnen ein Phosphatzusatz von 3 mmol/l festgelegt.

4.2 Ergebnisse der randomisierten Patientinnen

4.2.1 Verwendete Phosphatkonzentration und appliziertes Volumen der Prüfmedikation

Durch Evaluation der Pilotpatientinnen betrug die verwendete Phosphatkonzentration bei den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril[®] + Natriumglycerophosphat) 3 mmol/l. Diese Konzentration wurde im Verlauf der Studie nicht verändert.

Die infundierte Menge an kristalloider Lösung unterschied sich zwischen den beiden Beobachtungsgruppen nur unwesentlich. Insgesamt erhielten die Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril[®] + Natriumglycerophosphat) bis zum Beobachtungszeitraum T5 (120min) minimal mehr Infusionslösung als die Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril[®]) (s. Tabelle 11).

Insgesamt wurde über die ersten beiden Stunden des operativen Eingriffs durchschnittlich 3769,0 (\pm 415,7) ml (minimal 2520 ml und maximal 4500 ml) an Infusionslösung verabreicht. In der Kontrollgruppe (Jonosteril[®]) erhielten die Patientinnen 3690,5 (\pm 434,4) ml (minimal 2520 ml und maximal 4200 ml), bei der Prüfgruppe (Jonosteril[®] + Natriumglycerophosphat) waren es durchschnittlich 3847,6 (\pm 390,7) ml (minimal 3000 ml und maximal 4500 ml).

Messzeitpunkt	Jonosteril [®] (N = 21)	Jonosteril [®] + Natriumglycerophosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Total (N = 42)
T1 (0 min)	117 (223)	126 (166)	121 (194)
T2 (30 min)	798 (275)	729 (243)	763 (259)
T3 (60 min)	1652 (375)	1652 (357)	1652 (362)
T4 (90 min)	2745 (421)	2733 (341)	2739 (377)
T5 (120 min)	3725 (415)	3852 (392)	3790 (404)

Tabelle 11: Serum-Phosphatwerte und Serum-Phosphatwerte (ionisiert) präoperativ und im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

4.2.2 Demographie und anamnestische Vorerkrankungen

Bei den randomisierten Patientinnen lag das Alter bei durchschnittlich 56,6 (\pm 13,7) Jahren. Die Prüfpatientinnen mit Natriumglycerophosphat waren mit durchschnittlich 58,0 (\pm 13,7) Jahren etwas älter als die Patientinnen der Kontrollgruppe mit 55,4 (\pm 13,8) Jahren. Die Körpermaße der Patientinnen beider Gruppen waren ähnlich. Die Patientinnen waren insgesamt durchschnittlich 166,1 (\pm 5,6) cm groß, 71,6 (\pm 16,6) kg schwer und hatten einen durchschnittlichen BMI von 25,9 (\pm 5,4) kg/m².

	Jonosteril® (N = 22)	Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (3mmol/l) (N = 21)	Total (N = 43)
Alter (Jahre)	55,4 (13,8)	58,0 (13,7)	56,6 (13,7)
Größe (cm)	165,0 (6,2)	167,2 (4,9)	166,1 (5,6)
Gewicht (kg)	71,2 (18,0)	72,0 (15,4)	71,6 (16,6)
BMI (kg/m²)	26,0 (5,9)	25,7 (5,0)	25,9 (5,4)

Tabelle 12: Alter und Körpermaße der randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 43)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden am häufigsten als klinisch relevante Vorerkrankungen angegeben, gefolgt von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bzw. der Leber.

Am Tag des Screening sowie am OP-Tag wurden 3 Patientinnen begleitend mit Diuretika behandelt. Hierbei gehörten 2 Patientinnen zur Kontrollgruppe und eine Patientin zur Prüfgruppe. Es wurde bei 2 Patientinnen HCT (einmal 12,5mg täglich und einmal 25mg täglich) verabreicht, eine Patientin bekam täglich 10mg Torasemid. Zur Visite 4 am 3. postoperativen Tag wurden insgesamt 5 Patientinnen mit Diuretika behandelt. Hierbei kam zu den o.g. Patientinnen zusätzlich eine Patientin unter Therapie mit 10mg Furosemid täglich sowie eine Patientin mit 20mg Torasemid täglich hinzu.

Organsystem	Jonosteril® (N = 22)	Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Total (N = 43)
Herz-/Kreislauf	9 (40,9)	8 (38,1)	17 (39,5)
Atemwege	3 (13,6)	4 (19,0)	7 (16,3)
Neurologische Störungen	4 (18,2)	10 (47,6)	14 (32,6)
Muskulatur/Skelett	4 (18,2)	7 (33,3)	11 (25,6)
Dermatologische Erkrankungen	1 (4,5)	1 (4,8)	2 (4,7)
Gastrointestinaltrakt/Leber	7 (31,8)	9 (42,9)	16 (37,2)
Endokrine Störungen/ Stoffwechselstörungen	7 (31,8)	7 (33,3)	14 (32,6)
Hämatologie	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (4,7)
Urogenitaltrakt	7 (31,8)	6 (28,6)	13 (30,2)
Allergien/Unverträglichkeiten	8 (36,4)	6 (28,6)	14 (32,6)

Tabelle 13: Vorliegen von klinisch relevanten Erkrankungen in der Vorgeschichte bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [N (%)] (N = 43)

4.2.3 Präoperative Vitalparameter

Die präoperativen Vitalparameter zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen. Alle durchschnittlichen Werte bewegten sich innerhalb der physiologischen Grenzen.

Parameter	Visite 1 (Screening)		Visite 2 (OP-Tag)	
	Jonosteril® (N = 22)	Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 22)	Jonosteril® + Natriumglycerophosphat (3 mmol/l) (N = 21)
Blutdruck systolisch (mmHg)	125 (14)	125 (13)	130 (22)	125 (18)
Blutdruck diastolisch (mmHg)	76 (12)	74 (10)	78 (12)	76 (13)
Herzfrequenz (/min)	78 (15)	73 (13)	76 (20)	72 (16)
Temperatur (°C)	36,5 (0,2)	36,6 (0,4)	36,6 (0,2)	36,6 (0,3)

Tabelle 14: Präoperative Vitalparameter bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 43)

Größtenteils wurden bei den operativen Eingriffen explorative Laparotomien durchgeführt (93,0% = 40/43), bei einer Patientin handelte es sich um eine explorative Laparoskopie (2,3% = 1/43) sowie bei zwei Patientinnen um Längslaparotomien (4,7% = 2/43).

Die Gesamtdauer der operativen Eingriffe betrug durchschnittlich 358,4 (\pm 144,6) Minuten, minimal 127 Minuten und maximal 687 Minuten. Die Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) wurden hierbei mit durchschnittlich 389,3 \pm 156,3 Minuten (minimal 196 Minuten und maximal 687 Minuten) geringfügig länger operiert als die Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) mit durchschnittlich 325,9 \pm 127,1 Minuten (minimal 127 Minuten und maximal 530 Minuten).

4.2.4 Gesamtmenge aller schwachen Säuren ([A⁻])

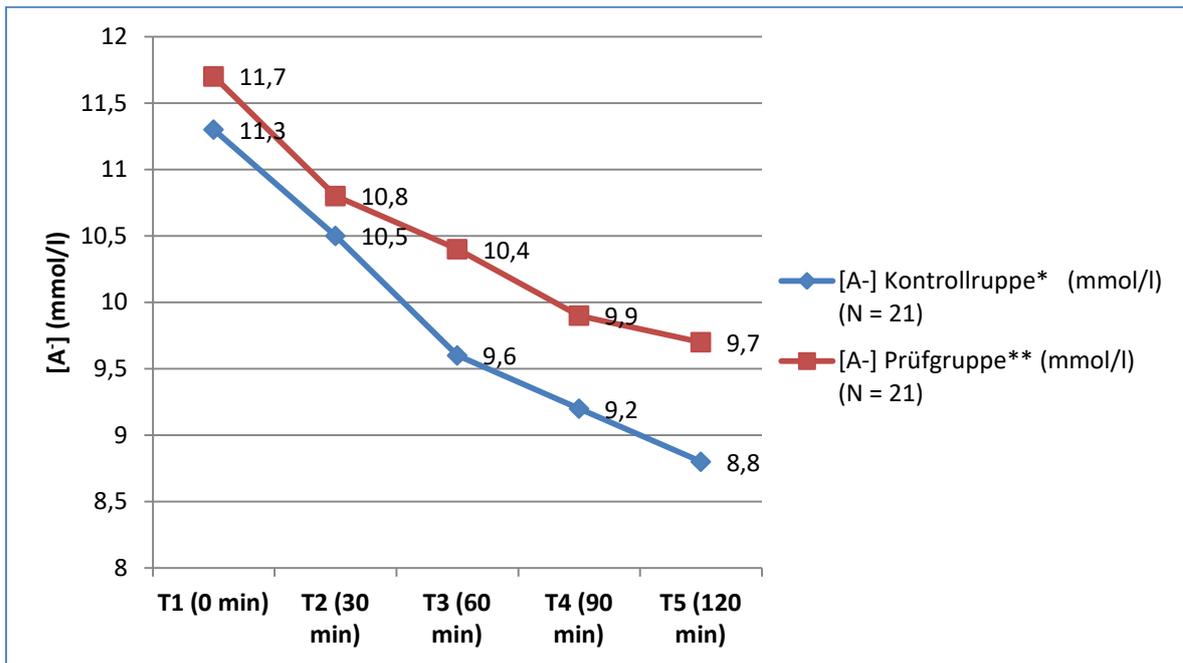
Durchschnittlich fiel bei allen Patientinnen im Beobachtungszeitraum von T1 bis T5 der Wert von [A⁻] von 11,5 (\pm 1,2) mmol/l auf 9,3 (\pm 1,3) mmol/l. Bei der Kontrollgruppe, die lediglich Jonosteril® appliziert bekam, konnte ein stärkerer Abfall des Wertes verzeichnet werden als in der Prüfungsgruppe mit zusätzlicher Applikation von Natriumglycerophosphat. Während sich in der Kontrollgruppe der Wert für [A⁻]

während des Beobachtungszeitraumes um durchschnittlich 2,4 ($\pm 1,2$) mmol/l verringerte, fiel dieser in der Prüfungsgruppe nur um durchschnittlich 2,0 ($\pm 0,8$) mmol/l. Da für eine Patientin in der Kontrollgruppe der Wert für Zeitpunkt T2 nicht vorlag, wurden für alle Berechnungen zu diesem Zeitpunkt der Wert von Zeitpunkt T1 verwendet.

Messzeitpunkt	Jonosteril® (N=21)		Jonosteril + Natriumglycerophosphat (3 mmol/l) (N=21)		Total (N=42)	
	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median
T1 (0 min)	11,3 (1,2)	11,4	11,7 (1,2)	11,9	11,5 (1,2)	11,8
T2 (30 min)	10,5 (1,3)*	11,0	10,8 (0,9)	11,0	10,6 (1,1)	11,0
T3 (60 min)	9,6 (1,7)	10,2	10,4 (1,0)	10,4	10,0 (1,4)	10,4
T4 (90 min)	9,2 (1,3)	9,6	9,9 (1,0)	9,9	9,5 (1,2)	9,7
T5 (120 min)	8,8 (1,5)	9,2	9,7 (0,9)	9,8	9,3 (1,3)	9,6

*N_{miss} = 1

Tabelle 15: Veränderung von [A⁻] im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) (N = 42)



*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Abbildung 5: Graphische Darstellung der Veränderung von [A⁻] im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) [Mean] (N = 42)

Der durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test verdeutlichte, dass bei den Werten für [A⁻] der Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen durch die Schwankungsbreite keine Normalverteilung vorlag.

Durch den Friedman's ANOVA-Test konnte dargestellt werden, dass signifikante Unterschiede in Bezug auf den Wert [A⁻] zwischen der Prüfgruppe und der Kontrollgruppe vorlagen. Die Ausgangswerte für T1 wiesen einen deutlichen Unterschied auf, der mit einem p-Wert von 0,0869 das Signifikanzniveau aber nicht erreichte. Zum Zeitpunkt T5 erreichte der p-Wert mit 0,0278 jedoch dieses Niveau.

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (120 min)	T5 (120 min)
p (einseitig)	0,0869	0,3027	0,0718	0,0809	0,0278
p (zweiseitig)	0,1738	0,6053	0,1437	0,1619	0,0556

Tabelle 16: Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentests auf signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf $[A^-]$ im Verlauf der Messzeitpunkte T1 bis T5 bei den randomisierten Patientinnen (N=42)

4.2.5 Sekundäre Zielparameter

4.2.5.1 Serum-Phosphat

Hinsichtlich der Ausgangswerte für die Serum-Phosphatwerte und die ionisierten Serum-Phosphatwerte vor dem operativen Eingriff gab es zwischen der Prüf- und der Kontrollgruppe keine relevanten Unterschiede. Während des Eingriffes sanken in der Kontrollgruppe die Werte des Serum-Phosphates von durchschnittlich 3,5 (\pm 0,5) mg/dl zum Zeitpunkt T1 auf durchschnittlich 3,1 (\pm 0,6) mg/dl zum Zeitpunkt T5 (ionisiertes Phosphat: T1: 1,1 \pm 0,1 mmol/l; T5: 1,0 \pm 0,2 mmol/l). In der Prüfgruppe stiegen die Phosphatwerte wie erwartet von durchschnittlich 3,7 (\pm 0,5) mg/dl zu Beginn bei Zeitpunkt T1 auf durchschnittlich 4,6 (\pm 0,5) mg/dl bei Zeitpunkt T5 (ionisiert: T1: 1,2 \pm 0,2 mmol/l; T5: 1,5 \pm 0,2 mmol/l) und lagen somit leicht oberhalb des Normbereiches.

Messzeitpunkt	Serum-Phosphatwert (ionisiert) (mmol/l)		Serum-Phosphatwert (mg/dl)	
	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)
T0 (Visite 1, präoperativ)	1,2 (0,2)	1,2 (0,1)	3,7 (0,6)	3,6 (0,4)
T1 (0 min)	1,1 (0,2)	1,2 (0,2)	3,5 (0,5)	3,7 (0,5)
T2 (30 min)	1,1 (0,2)	1,3 (0,2)	3,5 (0,5)	4,1 (0,6)
T3 (60 min)	1,1 (0,2)	1,4 (0,2)	3,3 (0,6)	4,3 (0,5)
T4 (90 min)	1,0 (0,2)	1,5 (0,2)	3,2 (0,5)	4,5 (0,5)
T5 (120 min)	1,0 (0,2)	1,5 (0,2)	3,1 (0,6)	4,6 (0,5)

Tabelle 17: Serum-Phosphatwerte und ionisierte Phosphatwerte präoperativ und während des Beobachtungszeitraumes von T1 bis T5 in der Prüf- und der Kontrollgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

4.2.5.2 Weitere Säure-Basen-Parameter nach Stewart

Für die weiteren Werte des Stewart-Modells ergaben sich zwischen den zwei Behandlungsgruppen keine relevanten Unterschiede. Die Werte für Laktat zeigten im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte keine wesentlichen Veränderungen. Die Strong Ion Gap erhöhte sich in beiden Behandlungsgruppen, der Wert für Albumin sank hingegen in beiden Gruppen leicht ab.

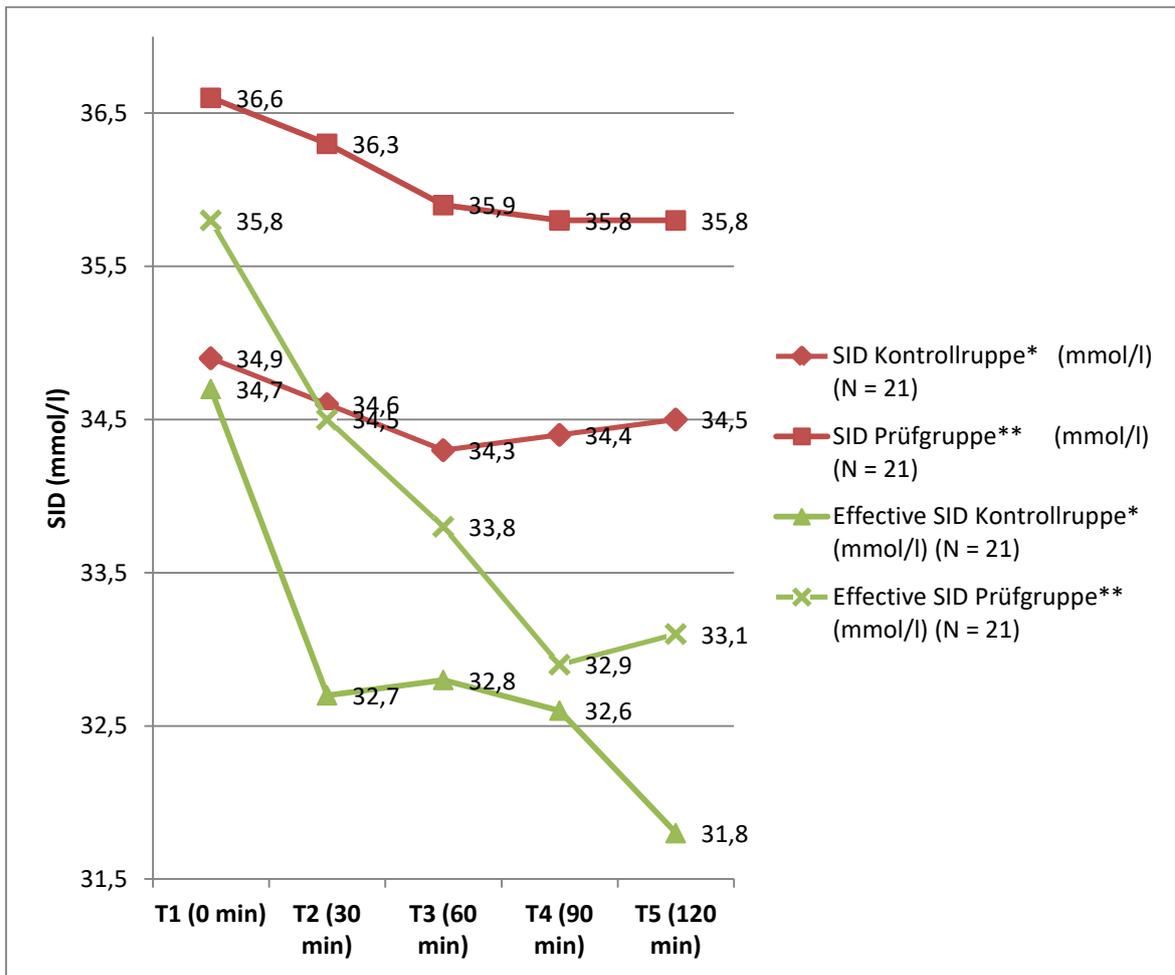
Im Hinblick auf die Differenzen der gemessenen Werte zwischen den Beobachtungszeitpunkten T1 und T5 fiel die SID in beiden Behandlungsgruppen ab. Bei der Kontrollgruppe fiel der Wert um durchschnittlich 0,4 (\pm 2,6) mmol/l (Median: - 0,3 mmol/l), in der Prüfgruppe sank der Wert im Durchschnitt um 0,8 (\pm 1,8) mmol/l (Median: - 0,8 mmol/l). Die effective SID sank in beiden Gruppen ebenfalls leicht ab, in der Kontrollgruppe um durchschnittlich 2,8 (\pm 2,1) mmol/l (Median: - 2,3 mmol/l) und in der Prüfgruppe um durchschnittlich 2,7 (\pm 1,5) mmol/l (Median: - 2,6 mmol/l).

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
SID (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	34,9 (2,1)	34,6 (1,7)	34,3 (2,4)	34,4 (1,5)	34,5 (2,0)
Prüfgruppe**	36,6 (3,7)	36,3 (3,3)	35,9 (2,7)	35,8 (2,5)	35,8 (2,7)
Effective SID (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	34,7 (1,8)	32,7 (3,9)	32,8 (2,2)	32,6 (1,8)	31,8 (2,4)
Prüfgruppe**	35,8 (2,3)	34,5 (2,0)	33,8 (2,2)	32,9 (2,3)	33,1 (2,4)
Strong Ion Gap (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	6,5 (1,7)	7,0 (2,2)	7,8 (2,8)	8,1 (1,9)	8,7 (2,5)
Prüfgruppe**	6,8 (3,0)	7,7 (2,8)	7,9 (2,7)	8,6 (2,7)	8,7 (2,8)
[Albumin] (g/l)					
Kontrollgruppe*	33 (5)	31 (4)	28 (6)	27 (5)	25 (5)
Prüfgruppe**	34 (4)	30 (4)	28 (4)	26 (4)	25 (4)
[Laktat] (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	0,7 (0,3)	0,7 (0,2)	0,6 (0,3)	0,7 (0,5)	0,7 (0,6)
Prüfgruppe**	0,8 (0,3)	0,7 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,7 (0,3)

*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

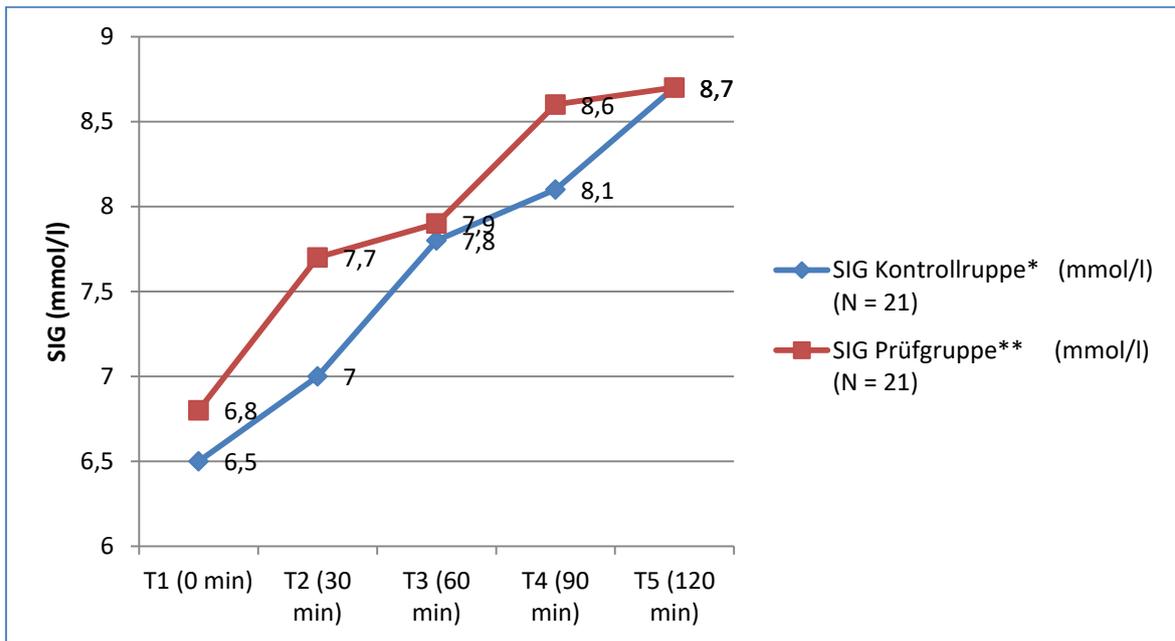
Tabelle 18: Säure-Basen-Parameter nach Stewart im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von T1 bis T5 der Prüf- und Kontrollgruppe [Mean (SD)] (N = 42)



*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

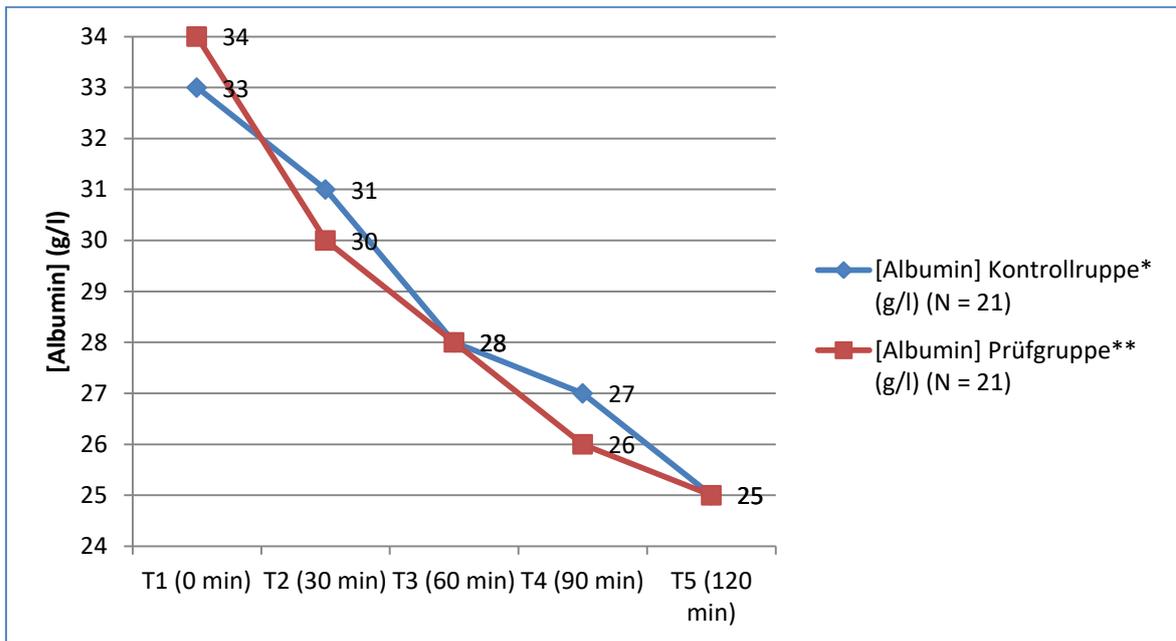
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Veränderung von SID und Effective SID im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) [Mean] (N = 42)



*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Abbildung 7: Graphische Darstellung der Veränderung der SIG im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) [Mean] (N = 42)



*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Abbildung 8: Graphische Darstellung der Veränderung von [Albumin] im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (g/l) [Mean] (N = 42)

4.2.5.3 Säure-Basen-Haushalt

Der Wert des paCO_2 blieb während der Behandlungszeitpunkte im Durchschnitt im festgelegten Rahmen von 40 ± 3 mmHg. Der Wert für HCO_3^- , der pH-Wert sowie der paCO_2 zeigten zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine relevanten Unterschiede.

Die durchschnittlichen Werte der Anionenlücke fielen in der Prüfgruppe zu allen Zeitpunkten höher aus als in der Kontrollgruppe. Der BE unterlag innerhalb der Beobachtungszeitpunkte deutlichen Schwankungen. Insgesamt lagen in beiden Behandlungsgruppen die Werte des BE zum Zeitpunkt T5 unterhalb des Niveaus zu Beginn der Einleitung bei Zeitpunkt T1.

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Anionenlücke (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	8,4 (1,4)	8,0 (1,6)	7,8 (2,5)	7,8 (1,7)	8,0 (2,3)
Prüfgruppe**	9,5 (2,6)	9,8 (2,6)	9,2 (2,1)	9,2 (1,9)	9,8 (4,9)
HCO₃⁻ (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	23,3 (2,1)	23,7 (2,5)	22,9 (1,8)	23,2 (1,9)	22,9 (2,1)
Prüfgruppe**	24,3 (2,1)	23,7 (1,9)	23,3 (1,8)	23,1 (1,9)	23,4 (2,0)
BE (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	-1,2 (2,4)	-1,6 (2,3)	-1,8 (2,1)	-1,4 (2,1)	-1,7 (2,3)
Prüfgruppe**	-0,0 (2,2)	-0,7 (2,2)	-1,2 (2,0)	-1,5 (2,2)	-1,2 (2,4)
pH					
Kontrollgruppe*	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)
Prüfgruppe**	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)
paCO₂ (mmHg)					
Kontrollgruppe*	40,3 (1,9)	40,9 (2,1)	41,0 (1,8)	40,7 (2,1)	40,6 (1,9)
Prüfgruppe**	39,4 (2,2)	39,6 (1,6)	40,1 (1,9)	40,2 (1,4)	40,6 (2,0)

*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 19: Werte zum Säure-Basen-Haushalt im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

4.2.5.4 Hämodynamik

Die Hämodynamik unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen innerhalb der ersten 120 Minuten nach Narkoseeinleitung nur unwesentlich. Mit Ausnahme kleiner Schwankungen waren die durchschnittlichen Werte annähernd stabil.

Die durchschnittliche Schlagvolumenvarianz sowie der durchschnittliche Blutverlust waren während des Beobachtungszeitraumes in der Prüfgruppe (Jonosteril[®] + Natriumglycerophosphat) leicht höher als in der Kontrollgruppe (Jonosteril[®]). Letzterer Wert hängt u.a. auch mit der durchschnittlich leicht höheren Menge an infundierter Prüfmedikation bei Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril[®] + Natriumglycerophosphat) zusammen.

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Noradrenalinbedarf (mg(h))					
Kontrollgruppe*	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	0,3 (0,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,4)
Prüfgruppe**	0,3 (0,2)	0,6 (1,3)	0,4 (0,3)	0,4 (0,3)	0,5 (0,4)
Herzfrequenz (/min)					
Kontrollgruppe*	64 (25)	54 (8)	58 (8)	58 (8)	59 (10)
Prüfgruppe**	57 (8)	59 (10)	64 (16)	63 (13)	64 (14)
Systolischer Blutdruck (mmHg)					
Kontrollgruppe*	114 (18)	115 (15)	107 (12)	118 (13)	114 (14)
Prüfgruppe**	113 (13)	119 (14)	114 (16)	115 (22)	113 (22)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)					
Kontrollgruppe*	66 (10)	61 (8)	57 (8)	63 (9)	62 (10)
Prüfgruppe**	67 (13)	64 (10)	63 (12)	63 (11)	64 (11)
Zentraler Venendruck (mmHg)					
Kontrollgruppe*	9,7 (3,3)	11,3 (4,1)	12,4 (6,0)	13,0 (6,4)	11,9 (5,7)
Prüfgruppe**	11,7 (3,6)	11,4 (3,7)	12,5 (5,9)	13,9 (6,4)	12,8 (6,5)
Schlagvolumenvarianz (%)					
Kontrollgruppe*	8,3 (4,8)	7,5 (4,1)	7,2 (3,0)	8,3 (4,7)	8,5 (4,2)
Prüfgruppe**	9,3 (4,4)	9,3 (5,0)	9,6 (5,4)	10,4 (6,0)	9,9 (6,3)
Herzzeitvolumen (l/min)					
Kontrollgruppe*	4,2 (1,1)	4,2 (0,9)	4,4 (1,1)	4,7 (1,4)	4,5 (1,0)
Prüfgruppe**	4,3 (1,0)	4,6 (1,1)	4,9 (1,2)	4,7 (1,0)	4,7 (0,8)
Blutverlust (ml)					
Kontrollgruppe*	0,0 (0,0)	31,0 (78,2)	148,0 (191,5)	331,0 (324,6)	461,9 (377,8)
Prüfgruppe**	0,0 (0,0)	54,8 (89,3)	235,7 (183,8)	438,1 (282,4)	604,8 (375,5)
Hämoglobin (g/dl)					
Kontrollgruppe*	11,3 (2,0)	10,9 (1,6)	10,6 (1,5)	10,8 (1,7)	10,8 (1,6)
Prüfgruppe**	11,7 (1,3)	10,8 (1,2)	10,8 (1,2)	10,6 (1,5)	10,6 (1,5)
Hämatokrit (%)					
Kontrollgruppe*	35,8 (5,5)	33,6 (4,9)	33,6 (3,6)	34,1 (4,7)	33,4 (5,0)
Prüfgruppe**	33,4 (5,0)	33,8 (2,9)	33,2 (3,5)	33,1 (3,8)	33,8 (3,7)

*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 20: Hämodynamik im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

4.2.5.5 Serum-Elektrolyte

Bei der Sichtung der Ergebnisse der Serum-Elektrolyte ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Mit Ausnahme der $[Ca^{2+}]$ -Werte, die während des intraoperativen Beobachtungszeitraumes annähernd stabil blieben, stiegen die anderen Serum-Elektrolyte sowie die Osmolarität in ihrer Gesamtheit leicht an.

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
[Na⁺] (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	138 (2)	139 (2)	140 (2)	141 (2)	141 (3)
Prüfgruppe**	138 (2)	139 (2)	140 (2)	141 (2)	141 (2)
[K⁺] (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	4,0 (0,3)	4,0 (0,2)	4,2 (0,3)	4,3 (0,3)	4,3 (0,3)
Prüfgruppe**	3,9 (0,3)	4,1 (0,6)	4,0 (0,3)	4,2 (0,4)	4,3 (0,4)
[Cl⁻] (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	106 (2)	108 (2)	109 (3)	110 (2)	110 (3)
Prüfgruppe**	104 (4)	106 (4)	107 (4)	108 (4)	109 (3)
[Mg²⁺] (mmol/l)					
Kontrollgruppe*	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	0,9 (0,1)
Prüfgruppe**	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	1,0 (0,3)	1,0 (0,2)
[Ca²⁺] mmol/l					
Kontrollgruppe*	2,1 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Prüfgruppe**	2,2 (0,1)	2,1 (0,1)	2,1 (0,1)	2,0 (0,1)	2,0 (0,1)
Osmolarität (mosmol/l)					
Kontrollgruppe*	291 (6)	293 (6)	293 (4)	296 (6)	299 (7)
Prüfgruppe**	290 (7)	290 (7)	291 (7)	293 (7)	294 (7)

*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 21: Serum-Elektrolyte im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

4.2.5.6 Urin-Elektrolyte

Während sich innerhalb der ersten Stunde des operativen Eingriffs kaum Unterschiede bezüglich des durchschnittlichen Urinvolumens zeigten, stieg dieser Wert in der zweiten Stunde des Beobachtungszeitraumes in der Kontrollgruppe stärker an.

Die Werte der Urin-Elektrolyte zeigten kaum einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Sämtliche durchschnittlichen Werte waren zum Zeitpunkt T5 deutlich niedriger als zum Zeitpunkt T1. Auch bei der Betrachtung der verschiedenen Messzeitpunkte zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen.

	T1 (0 min)	T2 (30 min)	T3 (60 min)	T4 (90 min)	T5 (120 min)
Kontrollgruppe*	50 (57)	186 (212)	363 (275)	728 (455)	992 (530)
Prüfgruppe**	71 (100)	168 (208)	335 (310)	464 (295)	760 (441)

*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Tabelle 22: Urinvolumen im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (ml) [Mean (SD)] (N = 42)

Parameter	T1 (0 min)		T5 (120 min)	
	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)
[Urin-Na ⁺] (mmol/l)	114 (54)	114 (59)	40 (25)	43 (31)
[Urin-K ⁺] (mmol/l)	54 (33)	47 (33)	11 (10)	12 (9)
[Urin-Cl ⁻] (mmol/l)	115 (52)	99 (63)	38 (25)	36 (29)
[Urin- Mg ²⁺] (mmol/l)	3,4 (2,2)	3,1 (2,1)	1,3 (0,8)	1,8 (1,1)
[Urin- Ca ²⁺] mmol/l	2,9 (2,7)	3,0 (2,2)	1,0 (0,6)	1,3 (0,8)
Urin- Osmolarit ät (mosmol/l)	585 (195)	495 (203)	174 (124)	174 (124)
[Urin- Phosphat] (g/l)	0,3 (0,4)	0,4 (0,5)	0,1 (0,0)	0,1 (0,0)

Tabelle 23: Urin-Elektrolyte zum Zeitpunkt T1 (0 min nach Einleitung) und T5 (120 min nach Einleitung) während des operativen Eingriffs bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

4.2.5.7 Nierenfunktion

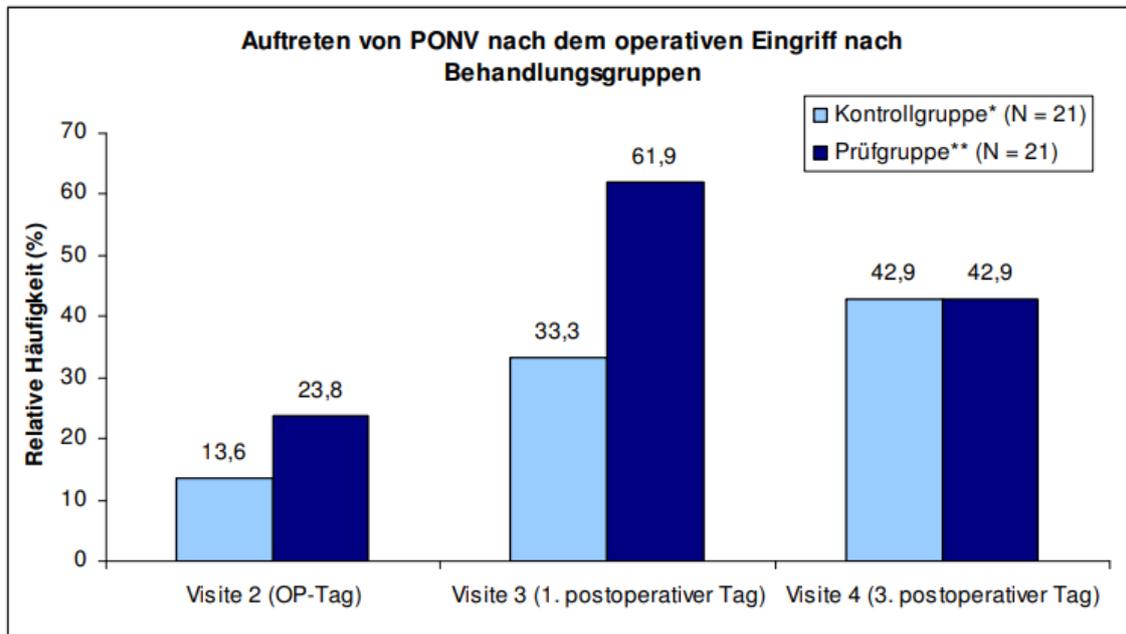
Bezüglich der prä- und postoperativen Nierenfunktionswerte waren keine gravierenden Unterschiede im Hinblick auf die Behandlungsgruppen oder die Messzeitpunkte auszumachen. Alle ermittelten durchschnittlichen Werte waren innerhalb des physiologischen Normbereichs. In der Kontrollgruppe war zum Ende des Beobachtungszeitraumes der durchschnittliche Serum-Harnstoff-Wert etwas niedriger als zum präoperativen Zeitpunkt. Dementsprechend fiel die durchschnittliche GFR etwas höher aus.

Parameter	T0 (N = 43)		T6 (N = 42)	
	Jonosteril® (N = 22)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)	Jonosteril® (N = 21)	Jonosteril® + Natriumglycero- phosphat (3 mmol/l) (N = 21)
Serum- Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,7 (0,1)	0,8 (0,2)
Serum- Harnstoff (mg/dl)	27,7 (10,1)	28,4 (12,3)	24,7 (11,8)	27,3 (14,3)
Kreatinin- Clearance (GFR) (berechnet) (ml/min)	88 (28)	87 (15)	99 (31)	93 (23)

Tabelle 24: Nierenfunktionsparameter zum Zeitpunkt T0 (präoperative) und T6 (3. postoperativer Tag) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)]

4.2.5.8 Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Sowohl am OP-Tag als auch am 1. postoperativen Tag war PONV bei den Patientinnen der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) häufiger zu beobachten, als in der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Zum Zeitpunkt des 1. postoperativen Tages berichteten mehr als die Hälfte der Patientinnen aus der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat) über PONV (61,9% = 13/21). Zum Zeitpunkt der Visite am 3. postoperativen Tag fiel dieser Wert wieder ab auf das Niveau der Kontrollgruppe (Jonosteril®). Hingegen war bei den Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) zu beobachten, dass die Häufigkeit von PONV über die Beobachtungszeiträume stetig zunahm. Während zum Zeitpunkt des OP-Tages postoperativ nur 3 Patientinnen (13,6%) dieser Gruppe über PONV berichteten, waren es am 3. postoperativen Tag 9 Patientinnen (42,9%).



*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

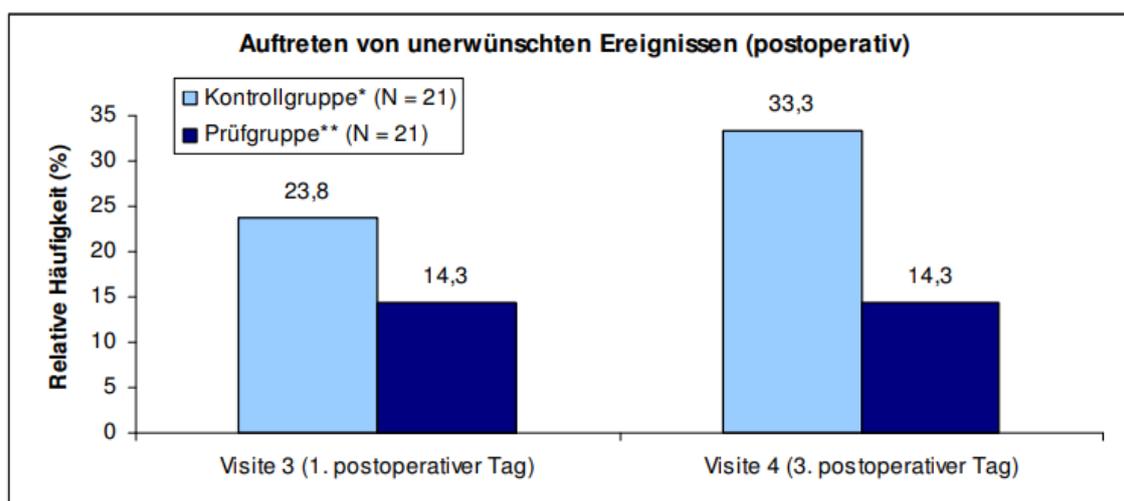
Abbildung 9: Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (%) (N = 42)

4.3 Sicherheitsevaluation sämtlicher Patientinnen

4.3.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) während der Visiten

Bei den Pilotpatientinnen trat während des intraoperativen Beobachtungszeitraumes kein unerwünschtes Ereignis auf. Am 1. postoperativen Tag wurden von 3 Pilotpatientinnen unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Zum 3. postoperativen Tag wurden bei 2 Pilotpatientinnen unerwünschte Ereignisse gemeldet.

Ebenfalls kam es bei den randomisierten Patientinnen während der intraoperativen Beobachtungszeiträume zu keinen unerwünschten Ereignissen. Postoperativ wurden am 1. postoperativen Tag 8 unerwünschte Ereignisse (19,0% = 8/42) aufgeführt, am 3. postoperativen Tag waren es 10 (23,8% = 10/42). Bei den Patientinnen der Kontrollgruppe (Jonosteril®) traten unerwünschte Ereignisse etwas häufiger auf (s. Abbildung 10).



*: Jonosteril®

** : Jonosteril® + Natriumglycerophosphat

Abbildung 10: Auftreten von unerwünschten Ereignissen am 1. und 3 postoperativen Tag bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (%) (N = 42)

4.3.2 Unerwünschte Ereignisse (Angaben in UE-Bögen)

Insgesamt waren 21 Patientinnen von unerwünschten Ereignissen (42,9% = 21/49) betroffen. Dies betraf 3 Pilotpatientinnen sowie jeweils 9 Patientinnen aus den jeweiligen Behandlungsgruppen. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes traten insgesamt 45 unerwünschte Ereignisse auf. Davon wurden 8 bei den Pilotpatientinnen beobachtet, 19 traten in der Kontrollgruppe (Jonosteril®) sowie 18 in der Prüfgruppe (Jonosteril® + Natriumglycerophosphat). Bei dem Großteil der betroffenen Patientinnen wurde 1 Ereignis dokumentiert (42,9% = 9/21).

Am häufigsten wurden bei den Patientinnen vaskuläre Ereignisse vermerkt (33,3% = 7/21), gefolgt von Anämie und Harnwegsinfekten (jeweils 23,8% = 5/21).

Keines der aufgelisteten unerwünschten Ereignisse war schwerwiegend. Ein kausaler Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit der Studienmedikation wurde in einem der Fälle vermutet. Hierbei handelte es sich um eine Patientin der Kontrollgruppe. Es trat hierbei eine Anastomoseninsuffizienz auf.

Ereignis (MedDRA HLT)	N	%
Vaskuläre hypotensive Erkrankungen	7	33,3
Anämien ANE	5	23,8
Harnwegsinfekte	5	23,8
Eingriffsbedingte nicht lokalisationspezifische Komplikationen	4	19,0
Pneumothorax und Pleuraerguss ANE	4	19,0
Koagulopathien	2	9,5

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse während der Studie, die mit einer relativen Häufigkeit von >5% dokumentiert wurden (N = 21) (Mehrfachnennungen möglich) (MedDRA HLT)

4.3.3 Zusammenfassung der Sicherheitsevaluation

Innerhalb der Studie kam es insgesamt bei 21 Patientinnen zu insgesamt 45 unerwünschten Ereignissen. Dabei waren beide Behandlungsgruppen gleichmäßig betroffen. Am häufigsten traten Kreislaufinsuffizienzen sowie Harnwegsinfekte auf. Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft.

Es zeigte sich kein erhöhtes Auftreten unerwünschter Ereignisse bei der Gabe der Prüfmedikation.

Bei einer Patientin der Kontrollgruppe wurde ein kausaler Zusammenhang der Prüfmedikation mit einem Ereignis vermutet.

Durch Auswertung der Daten zeigte sich kein erhöhtes Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Zugabe von Natriumglycerophosphat zur Infusionslösung Jonosteril®.

4.4 Therapie- und Studienende

Innerhalb der Behandlungsgruppen beendeten jeweils 21 Patientinnen die Studie planmäßig. In der Kontrollgruppe wurde die Studie bei einer Patientin vorzeitig abgebrochen. Bei dieser Patientin wurde die Studie prophylaktisch abgebrochen aufgrund der intraoperativen Gabe des Antidiuretikums Minirin®. Eine zusätzliche Patientin ist hierbei eingeschlossen worden.

5 Diskussion

5.1 Darstellung und Interpretation der wesentlichen Ergebnisse

Die primäre Intention dieser Studie war die Stabilisierung der Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren $[A^-]$ während des operativen Eingriffs unter Applikation der Prüfmedikation Jonosteril[®] und Natriumglycerophosphat. Die Ergebnisse zeigten, dass es im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte von T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung) in beiden Behandlungsgruppen zu einer Verminderung von $[A^-]$ kam, wobei diese Werte in der Kontrollgruppe niedriger ausfielen als in der Prüfgruppe. Während in der Kontrollgruppe der Wert für $[A^-]$ um durchschnittlich 2,4 mmol/l abfiel, sank der Wert in der Prüfgruppe um durchschnittlich 2,0 mmol/l.

Die statistische Analyse hat ergeben, dass zum Zeitpunkt T5 ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten für $[A^-]$ der Behandlungsgruppen vorlag ($p = 0,0278$).

Des Weiteren zeigte sich, dass für den Wert von $[A^-]$ in beiden Behandlungsgruppen keine Normalverteilung vorlag. Da in früheren Studien [16] immer eine Normalverteilung in den Patientenpopulationen zu erkennen war, wurde dies für die Berechnung der Fallzahlen dieser Studie berücksichtigt. Diese jetzigen Extremwerte hatten bei der relativ geringen Fallzahl somit Einfluss auf die Mittelwerte. Es ist zu erwarten, dass bei normalverteilten Behandlungsgruppen ein deutlich größerer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenpopulationen zu beobachten wäre, der sich auch schon vor Ende des Beobachtungszeitraumes darstellen würde.

Der Effekt von Natriumglycerophosphat als Zusatz von Jonosteril[®] im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte innerhalb des Beobachtungszeitraumes nachgewiesen werden. Da bei späteren Untersuchungen erneut Patientenpopulationen ohne Normalverteilung von $[A^-]$ auftreten können, sind weitere Studien an größeren Patientenpopulationen empfehlenswert, um den tatsächlichen Einfluss von Phosphat statistisch nachzuweisen.

Da auf die sekundären Zielparameter dieser Studie für Hämodynamik, Elektrolyte sowie postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) in einer separaten Dissertation eingegangen wird, wird an dieser Stelle auf eine Interpretation dieser Ergebnisse verzichtet.

5.1.1 Phosphatstoffwechsel

Der Phosphatstoffwechsel des menschlichen Körpers ist komplex und spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Funktionen des Organismus. Neben der Mineralisierung der Knochen dient Phosphat als Substrat für verschiedenste Metabolite im menschlichen Stoffwechsel wie Adenosintriphosphat (ATP) oder Glukose-6-Phosphat in der Glycolyse [24]. Damit ist Phosphat essentiell für verschiedenste metabolische Reaktionen nahezu aller menschlichen Zellen. Um viele dieser Reaktionen aufrechtzuerhalten, muss die Konzentration des extrazellulären Phosphats innerhalb des physiologischen Rahmens sichergestellt werden.

Ca. 85% des Phosphats im menschlichen Körper liegt in den Knochen und Zähnen als Calciumphosphatsalz Hydroxylapatit vor. Der Rest befindet sich im Intra- und Extrazellulärraum, wobei weniger als 1% des Phosphats extrazellulär zu finden ist.[25]

Die Homöostase des Phosphathaushaltes ist ein Zusammenspiel aus Absorption über den Magen-Darm-Trakt und renaler Reabsorption sowie renaler Ausscheidung.

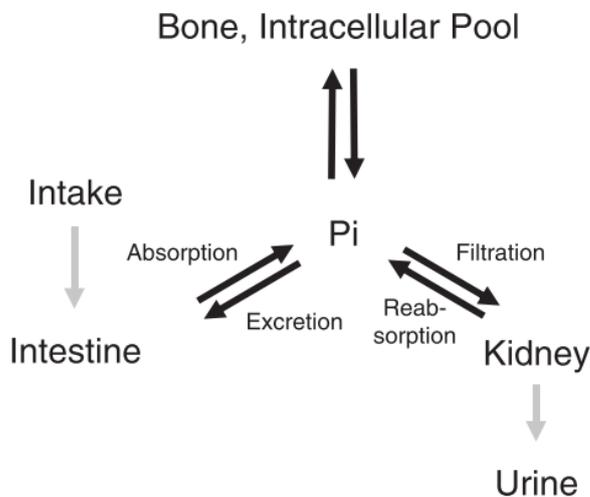


Abbildung 11: Homöostase des Phosphathaushaltes [24]

Die genaue Regulation des Phosphathaushaltes gestaltet sich als sehr komplex und ist auch noch nicht abschließend geklärt. Während die Funktion der vermeintlichen Hautregulatoren Parathormon (PTH), Calcitriol (1,25(OH)₂-Cholecalciferol) sowie des Wachstumsfaktors FGF-23 bereits näher beschrieben wurde [25], schienen in verschiedenen Studien auch andere Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Xu et al.

haben 2001 in Tierversuchen nachgewiesen, dass die intestinale Absorption von Phosphat sowohl durch den Epidermalen Wachstumsfaktor EGF (epidermal growth factor) [26] als auch durch Östrogen indirekt gesteuert wird. Es zeigte sich, dass durch diese beiden Faktoren die Expression des intestinalen Natrium-Phosphat-Cotransporters NaPi-IIb beeinflusst wird. Zudem haben Arima et al. sowie Stauber et al. festgestellt, dass die Expression dieses Cotransporters auch durch Glukokortikoide [27] und metabolische Azidosen [28] beeinflusst wird.

5.1.2 Parathormon (PTH)

Eine der wichtigsten Variablen der PTH-Sekretion im menschlichen Organismus bei physiologischer Nierenfunktion stellt die Ca^+ -Konzentration dar. Hierbei wird die Konzentration von ionisiertem Calcium durch calciumsensitive Rezeptoren (CaSR) erfasst, die hauptsächlich von Zellen der Nebenschilddrüse sowie von Nierentubuluszellen exprimiert werden [29].

Lanzano et al. haben verdeutlicht, dass PTH über eine Reduktion der Natrium-Phosphat-Kotransporter NaPi2a und NaPi2c in der apikalen Zellmembran der Zellen des proximalen Tubulus die Wiederaufnahme von Phosphat hemmt [30].

Zudem wurden von Lavi-Moshayoff et al. sowie von Burnett-Bowie verdeutlicht, dass PTH die Synthese von FGF23 [31] als auch von Calcitriol [32] erhöht.

5.1.3 Calcitriol

Während PTH eine verstärkte Synthese von Calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) bedingt, spielt hingegen Calcitriol eine Rolle bei der Inhibition von PTH.

Studien zeigen, dass unter Anwesenheit von Calcitriol die intestinale Absorption von Phosphat durch eine vermehrte Expression des Natrium-Phosphat-Cotransporters NaPi2b erhöht wird [33]. Somit ist Calcitriol ein wichtiger Faktor der Homöostase des Phosphathaushaltes im menschlichen Organismus sowohl durch die erhöhte Absorption von Phosphat als auch die verstärkte Hemmung von PTH [25].

In der Literatur finden sich verschiedene Berichte, in denen nach Gabe von Calcitriol Folgen einer Hyperphosphatämie beschrieben werden [34-36].

Arik et al. haben 1999 bereits festgestellt, dass in deren klinischen Studien die intravenöse Gabe von Calcitriol bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz durch das vermehrte Auftreten von Hyperphosphatämien deutlich limitiert ist [35].

Ähnliche Beobachtungen wurden auch in der Studie von Descombes et al. wenige Jahre später gemacht [34]. In deren Studie musste ein Großteil der dialysepflichtigen Patienten nach intravenöser Gabe von Calcitriol aufgrund von Hyperphosphatämien mit Phosphatbindern auf Calcium- und Aluminiumbasis therapiert werden.

5.2 Einfluss von Infusionen auf den Säure-Basen-Haushalt

5.2.1 Hypophosphatämie

Phosphat ist ein sehr wichtiger Bestandteil für das Fortbestehen des Organismus. Am bekanntesten ist die Bedeutung dieses Elektrolytes in dem Energieträger ATP. Insbesondere bei länger andauernder Flüssigkeitssubstitution, wie sie beispielsweise bei längeren Operationen oder auf Intensivstationen durchgeführt wird, verringert sich das Serumphosphat kontinuierlich. Wie schnell und in welcher Zeit diese Verringerung jedoch auftritt, ist in der Literatur nicht eindeutig beschrieben.

Zazzo et al. haben sich in einer Studie u.a. mit der Häufigkeit des Auftretens von Hypophosphatämien auf chirurgischen Intensivstationen befasst [17]. Bei den insgesamt 208 beobachteten Patienten fanden sich 60 mit Hypophosphatämie (28,8%). Zudem zeigte sich eine deutlich negative Auswirkung auf die Mortalitätsrate, die bei der Patientengruppe mit Hypophosphatämie bei 30% im Gegensatz zu 15,2% in der Vergleichsgruppe lag. Eine Therapie zum Ausgleich des Phosphatmangels hatte zudem einen positiven Effekt auf den Herzindex (Quotient aus Herzminutenvolumen in Liter pro Minute und der Körperoberfläche in Quadratmetern) in der anschließenden Beobachtung ($3,82 \pm 1,87$ versus $5,42 \pm 1,83$ l/min x m²).

5.2.2 Hyperphosphatämie

Zu einer sicheren Infusion von Natriumglycerophosphat sind zusätzlich die Risiken einer Hyperphosphatämie zu bedenken. Da die Ausscheidung sowie die Reabsorption von Phosphat im menschlichen Organismus eine wichtige Aufgabe der Niere ist, findet sich diese Elektrolytstörung häufig bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [4, 37-39]. Zhou et al. haben in diesem Zusammenhang eine Reihe von Folgeerkrankungen zusammengetragen, die bei Hyperphosphatämie unter chronischer Niereninsuffizienz auftreten. Insbesondere ein erhöhtes Risiko für arterielle Hypertonie, Atherosklerose, linksventrikuläre Hypertrophie sowie Kalzifikationen der Gefäße und der Herzklappen werden hierbei erwähnt [40].

In der Literatur existieren jedoch auch verschiedene Beispiele von iatrogenen Hyperphosphatämien [41-47]. So wurde etwa von Kosseifi et al. nach Verwendung phosphathaltiger Klistiere eine schwere Hyperphosphatämie mit Todesfolge beschrieben [48].

In einigen Fällen von Hyperphosphatämien war bei den betroffenen Patienten zusätzlich eine chronische Niereninsuffizienz vorausgegangen. Bei den beschriebenen Situationen handelt es sich wie in o.g. Fall von Kosseifi et al. um orale bzw. rektale Aufnahme von Phosphat. Eine Hyperphosphatämie durch eine intravenöse Gabe wird allerdings durch Infusion von Calcitriol beschrieben [34, 35].

In Anbetracht der vorliegenden Literatur war für diese Studie insbesondere die Evaluation der korrekten Konzentration von Natriumglycerophosphat und das Vorhandensein von v.a. nephrogenen Komorbiditäten relevant.

5.2.3 Hyperchlorämie

Die Hyperchlorämie ist ein Zustand, der sich häufig bei länger andauernder Infusion mit isotonomischer Kochsalzlösung findet [49]. Verschiedene Studien zeigten, dass eine Hyperchlorämie verschiedene Komplikationen, wie postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV), verminderte Perfusion der Nierenarterien und der Magenmukosa sowie vermehrte Infektionen und negative Auswirkungen auf die Mortalität nach sich zog [3, 50-63]. Es wird in der Literatur je nach zugrundeliegendem Modell des Säure-Basen-Haushaltes eine andere ursächliche Begründung für diese Stoffwechsellage erörtert.

Nach dem Modell von Siggaard-Andersen wird die azidotische Stoffwechsellage primär durch die Dilution erklärt, da durch eine andauernde Infusion eine Verdünnung der Konzentration von $[\text{HCO}_3^-]$ und damit eine Senkung des pH-Wertes hervorgerufen wird.

Alternativ lässt sich die Azidose in diesem Fall jedoch mit dem System von Peter Stewart erläutern, wie weitere Publikationen verdeutlichen [64, 65]. In diesem Modell wird die Azidose mit dem Abfall der SID_a erklärt. Eine isotonische Natriumchloridlösung, z.B. NaCl 0,9%-Lsg., besitzt eine SID_a von 0 meq/l (siehe Gleichung 12 und Punkt 2). Zudem besitzt NaCl 0,9%-Lsg. mit jeweils 154 mmol/l für $[\text{Na}^+]$ und $[\text{Cl}^-]$ besonders für Chlorid eine Konzentration, die sich deutlich von der physiologischen Konzentration im Serum unterscheidet ($[\text{Na}^+]$: 140 mmol/l, $[\text{Cl}^-]$: 100 mmol/l). Da diese beiden Elektrolyte die entscheidenden Variablen in der Berechnung der SID_a sind und im Verhältnis zu den physiologischen Konzentrationen deutlich mehr Chlorid als Natrium zugeführt wird, ist mit einem Absinken der SID_a zu rechnen, wenn besonders hohe Mengen dieser Infusionslösung dem Körper zugeleitet werden.

Eine Abnahme der SID_a geht in Stewarts Modell bei konstanten Werten $[\text{A}^-]$ und pCO_2 mit einer Azidose einher. Da eine Dilution alle Elektrolyte und Albumin betrifft, ist auch mit einem Absinken von $[\text{A}^-]$ zu rechnen. Allerdings sind in diesem Fall die Auswirkungen auf die SID_a deutlich stärker und eine azidotische Stoffwechsellage überwiegt.

Es stehen sich somit zwei Erklärungsansätze in der Begründung der Azidose gegenüber. Nach Stewarts Modell ist auch eine dilutionsbedingte Abnahme von $[\text{HCO}_3^-]$ denkbar, allerdings wird diese nicht als Ursache für die Veränderung des pH genannt, da selbige innerhalb dieses Systems ausschließlich durch die drei unabhängigen Variablen pCO_2 , SID und $[\text{A}^-]$ möglich sei.

5.2.4 Hypernatriämie

Die Hypernatriämie ist eine Elektrolytstörung, die häufig bei Patienten im Krankenhaus auftritt [66, 67]. Neben einer exzessiven Substitution durch natriumreiche Infusionslösungen finden sich jedoch auch weitere Ursachen, z.B. renaler Flüssigkeitsverlust bei osmotischer Diurese [68]. Insbesondere die Eruiierung der Ursache einer Hypernatriämie ist für die Therapiewahl von entscheidender Bedeutung. Eine reine Hypernatriämie bewirkt nach der Stewart'schen Theorie eine Erhöhung der SID_a (siehe Gleichung 12). Eine metabolische Alkalose wäre die Folge. Wie bereits

erwähnt würde eine durch NaCl 0,9% verursachte gleichzeitige Hyperchlorämie die SID_a jedoch absenken und eine azidotische Stoffwechsellaage hervorrufen.

Beginnende Symptome einer Hypernatriämie sind zunächst unspezifisch und können von Übelkeit/Erbrechen, Unruhe, Reizbarkeit, Hyperreflexie, Krampfanfällen bis zum Koma führen [69, 70]. Besonders sehr junge, sehr alte und intensivmedizinisch behandelte Menschen sind hiervon betroffen, da häufig eine selbständige Flüssigkeitsaufnahme nicht gewährleistet ist. Insbesondere ein sehr rascher Anstieg der Serum-Natrium-Konzentration kann eine intrazerebrale Blutung oder eine pontine Myelinolyse bewirken, letzteres kann auch zusammen mit einem Hirnödem bei einem zu schnellen Ausgleich einer Hypernatriämie auftreten [70].

5.2.5 Balancierte Infusionslösungen und deren Bedeutung

Der Begriff einer „balancierten Infusionslösung“ wird bereits häufiger für gängige kristalloide Infusionslösungen verwendet. Jedoch existiert aktuell keine wirklich balancierte Lösung, die in der Lage ist, bei längerer Applikation einen stabilen Säure-Basen- Haushalt sowie eine physiologische Konzentration der Elektrolyte zu gewährleisten. Dabei zeigen mehrere Studien die Wichtigkeit von derartigen Lösungen in der Infusionstherapie neben der reinen Flüssigkeitssubstitution, insbesondere im Vergleich zu traditionellen Natriumchloridlösungen, wie z.B. NaCl 0,9% [51, 71-73].

Scheingraber et al. verglichen bereits 1999 den Einfluss von Kochsalzlösungen und Ringer-Laktat-Lösung als intraoperative Infusion bei großen gynäkologischen Baueingriffen. Hierbei wurden während des operativen Eingriffes 30ml 0,9% NaCl bzw. Ringer-Laktat-Lösung pro kg Körpergewicht pro Stunde infundiert. Es zeigte sich, dass bei den Probanden mit der infundierten Kochsalzlösung postoperativ eine deutliche metabolische Azidose auftrat [64]. Der intraoperative pH der Probanden fiel dabei innerhalb von zwei Stunden von durchschnittlich 7,41 auf durchschnittlich 7,28. Ähnliche Veränderungen des pH wurden in der Ringer-Laktat-Gruppe nicht registriert. Es zeigten sich hier keine größeren Veränderungen des pH. Obwohl sich keine pathophysiologischen Konsequenzen aus dem Abfall des pH für die Probanden der Kochsalzgruppe ergaben, gehen die Autoren davon aus, dass sich ein additiver Effekt von metabolischer Azidose durch Hyperchlorämie und respiratorischer Azidose durch den Einsatz von Opioidanalgetika ergeben könne, welcher sich deutlich negativ auf das postoperative Ergebnis auswirkt.

In einer prospektiven Studie von Hafizah et al. wurden die Auswirkungen infundierter 0,9% Natriumchloridlösung im Vergleich zu Sterofundin® ISO (Na^+ 145,0 mmol/l, K^+ 4,0 mmol/l, Mg^{2+} 1,0 mmol/l, Ca^{2+} 2,5 mmol/l, Cl^- 127,0 mmol/l, Acetat⁻ 24,0 mmol/l Malat²⁻ 5,0 mmol/l) bei Kraniotomien in der Neurochirurgie als intraoperative Flüssigkeitssubstitution untersucht [74]. Hierbei wurden jeweils 15 Patienten den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet. In der Gruppe mit der Natriumchloridlösung zeigten sich im Verlauf signifikante Änderungen beim pH, Base Excess sowie beim Bicarbonat im Vergleich zu den Ausgangswerten. 4 Patienten aus dieser Gruppe entwickelten einen pH <7,35 und 5 Patienten zeigten einen Base Excess von < -4,0. Ähnliches wurde in der Prüfgruppe mit Sterofundin® ISO nicht beobachtet. Somit zeigte sich ein deutlicher Vorteil eines Flüssigkeitsregimes einer balancierten Infusion.

Self et al. untersuchten die intravenöse Flüssigkeitssubstitution von kristallinen Infusionslösungen im Vergleich zur Substitution von Kochsalzlösungen bei nicht-kritisch kranken Patienten [75]. Es wurden hierzu Patienten verglichen, die über die Notaufnahme mindestens 500ml Flüssigkeit erhielten und anschließend stationär aufgenommen wurden. Auch in diesem Fall wird der Begriff einer „balancierten“ Infusionslösung für die verwendete Ringer-Laktat-Lösung® ($[\text{Na}^+] = 131$ mmol/l, $[\text{K}^+] = 5$ mmol/l, $[\text{Ca}^{++}] = 1,8$ mmol/l, $[\text{Mg}^{++}] =$ mmol/l, $[\text{Cl}^-] = 111$ mmol/l, $[\text{Laktat}] = 29$ mmol/l) angewendet. Die SID_a ist im Vergleich zu Jonosteril durch das zusätzliche Laktat deutlich niedriger als die physiologische SID_a , somit wäre in diesem Flüssigkeitsregime zunächst eine metabolische Azidose zu erwarten. Auch in diesem Fall kommt es bei länger andauernder Infusion dilutionsbedingt zu einer Abnahme von Albumin und Phosphat und somit zu einer Abnahme von $[\text{A}^-]$. Der Median der Flüssigkeitssubstitution lag bei den Patienten bei 1079ml. Während sich im Vergleich der beiden Patientenpopulationen keine Unterschiede im Hinblick auf die Anzahl der verbrachten Tage in der Klinik zeigten, ergab sich bei der Population mit der balancierten Infusionslösung ein geringeres Auftreten schwerwiegender unerwünschter Nierenereignisse im Vergleich zu der Population mit Kochsalzlösung (4,7% vs. 5,6%). Auch das Auftreten von Hyperchlorämien und metabolischen Azidosen war geringer in der Gruppe der balancierten Flüssigkeitssubstitution [75].

Eine ähnliche wie die o.g. Studie wurde auch unter Beteiligung von Self durchgeführt. Semler et al. haben hier die Bedeutung von balancierten Infusionslösung im Vergleich zu Kochsalzlösungen bei Patienten in kritischem Gesundheitszustand auf Intensivstation betrachtet [76]. Auch in diesem Fall wurde den Probanden mindestens 500ml an Testflüssigkeit innerhalb von 72 Stunden infundiert mit einem Median von 1000ml an Ringer-Laktat-Lösung bzw. Plasma-Lyte-A und 1020ml NaCl. Der Beobachtungszeitraum lag bei 30 Tagen. Es zeigte sich, dass innerhalb dieser Zeit bei 14,3% der Probanden mit balancierter Lösung schwerwiegende unerwünschte

Nierenereignisse auftraten im Vergleich zu 15,4% der Probanden mit Kochsalzlösung. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes starben 10,3% der Probanden mit balancierter Lösung im Vergleich zu 11,1% der Probanden mit Kochsalzlösung. Das Neuauftreten des Bedarfs einer Nierenersatztherapie (2,5% bzw. 2,9%) sowie einer dauerhaften renalen Dysfunktion (6,4% bzw. 6,6%) kam in der Probandengruppe häufiger vor.

Die Wahl der Infusionslösung stellt nach diesen Studien somit zumindest einen Faktor für das klinische Ergebnis einer Volumensubstitution dar.

Die Infusionslösung Jonosteril® ($[\text{Na}^+] = 137 \text{ mmol/l}$, $[\text{K}^+] = 4 \text{ mmol/l}$, $[\text{Ca}^{++}] = 1,65 \text{ mmol/l}$, $[\text{Mg}^{++}] = 1,25 \text{ mmol/l}$, $[\text{Cl}^-] = 110 \text{ mmol/l}$, $[\text{Acetat}^-] = 36,8 \text{ mmol/l}$) liegt mit einer SID_a von ca. 31 meq/l nahe an der physiologischen SID_a . Allerdings ist hier nicht ausschließlich die Konzentration von Relevanz, da durch mangelnden Zusatz von Albumin und Phosphat der Wert von $[\text{A}^-]$ auch bei längerer Infusion dilutionsbedingt abnehmen wird (siehe Gleichung 11). Eine Abnahme von $[\text{A}^-]$ führt somit zu einer metabolischen Alkalose.

Um nach Stewarts Modell eine balancierte kristalloide Infusionslösung zu erhalten, muss somit der dilutionsbedingten Abnahme von $[\text{A}^-]$ entgegengewirkt werden. Die SID der infundierten Lösung sollte demnach so gewählt werden, dass die erwartete Alkalose durch die Abnahme von $[\text{A}^-]$ durch die verhältnismäßig erniedrigte SID zur physiologischen Norm ausgeglichen wird. Morgan et al. konnten innerhalb ihrer Studien zeigen, dass bei schneller intravenöser Verabreichung kristalloider Lösungen diese SID bei 24 meq/l liegt [77, 78].

5.3 Kritischer Umgang mit Stewarts Modell im Vergleich zum traditionellen Ansatz

Die alternative Betrachtung des Säure-Basen-Haushaltes wurde in vielen Veröffentlichungen diskutiert und kritisch hinterfragt. Während einige Publikationen auf diesem Modell aufbauen und den klinischen Nutzen seiner Anwendung darstellen [10, 79, 80], gab es jedoch auch kritische Publikationen, die den klinischen Wert dieses Modells negieren oder die Erkenntnisse aus diesem Modell infrage stellen.

Die Arbeit Stewarts mutet an als eine neuartige Herangehensweise zur Darstellung des Säure-Basen-Haushaltes. Tatsächlich sollte sie eher als eine Weiterentwicklung angesehen werden. Eine ähnliche Berechnung für Stewarts SID ist bereits 1948 von Singer und Hastings unter dem Namen „Buffer Base“ beschrieben worden [81]. Die

Buffer Base (B_B^+) wurde als Differenz aus Nichtpuffer- Kationen und Nichtpuffer-Anionen bezeichnet. Des Weiteren wurde die Abweichung vom Normwert der Buffer Base $\Delta(B_B^+)$ definiert.

Siggaard-Andersen et al. griffen 1995 die Unterschiede zwischen der Buffer Base und der SID auf und hinterfragten den Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung bei Elektrolytkonzentrationen und Protonenkonzentrationen [82]. Nach Ansicht der Autoren beeinflusst eine Änderung der Protonenkonzentration im Plasma die Konzentrationen der Elektrolyte, eine Änderung der Elektrolytkonzentrationen müsse hingegen nicht zwangsläufig eine Änderung der Protonenkonzentration bedingen.

Peter Stewart hat, wie bereits erwähnt, in seiner Darstellung des Säure-Basen-Haushaltes die involvierten Variablen in unabhängige und abhängige unterteilt. Dies bedeutet, dass eine Veränderung der unabhängigen Variablen eine Wertänderung der abhängigen Variablen bedingt. Hierbei soll eine unabhängige Variable jedoch keinen Einfluss auf eine andere unabhängige Variable verursachen.

Eine im Jahre 2015 von Fabio D. Masevicius und Arnaldo Dubin veröffentlichte Arbeit hat die These hinterfragt, ob diese Variablen tatsächlich voneinander unabhängig sind und ob der Stewart-Ansatz bei kritisch kranken Patienten zu einer besseren Diagnostik von Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes führe [11]. Eine der Erkenntnisse der Autoren war, dass die unabhängigen Variablen miteinander verflochten seien und sich untereinander durchaus beeinflussen können.

Zunächst wird hier als Beispiel der Hamburger-Shift angebracht. Hierbei handelt es sich um einen physiologischen Mechanismus der Erythrozyten, bei dem es während eines extrazellulären Anstiegs des pCO_2 zu einem Austritt von HCO_3^- aus dem Erythrozyten kommt. Der Austritt von HCO_3^- erfolgt im Austausch mit Cl^- über einen Antiporter. Somit führt im Plasma ein Anstieg des pCO_2 zu einem Abfall von Cl^- . Es liege dadurch eine Beeinflussung dieser beiden Werte untereinander vor.

Des Weiteren werden Situationen dargestellt, in denen die Veränderung einer unabhängigen Variable die anderen unabhängigen Variablen beeinflussen kann. Beispielsweise führe eine Hyperkapnie durch die Erhöhung von $[H^+]$ kompensatorisch zu einer Verringerung von $[Cl^-]$. Da dieses Ion in die Berechnung der apparenten SID einfließt, liege somit eine Abhängigkeit der Variablen pCO_2 und SID_a vor.

Letztendlich wird von Masevicius et al. postuliert, dass Stewarts Modell keine Vorteile in der klinischen Anwendung biete und zusätzlich zeitaufwendiger und komplizierter in der Durchführung sei.

Diese Einschätzung wird jedoch nicht einstimmig geteilt. Szrama et al. haben 2016 dargestellt, dass besonders in der intensivmedizinischen Behandlung bei Patienten Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes entstehen können, obwohl normwertiger

pH sowie Base Excess vorliegen [80]. Die Ergebnisse zeigten bei 324 Blutgasanalysen mit normwertigem Base Excess in 14,9% der Fälle eine verringerte SID, die vornehmlich auf den Anstieg von $[Cl^-]$ oder $[Lac^-]$ zurückzuführen ist.

Auch Fencl et al. haben bereits ähnliche Resultate bei der Untersuchung von Intensivpatienten dargestellt [14]. In ihrer Studie zeigte sich bei 96% der 153 untersuchten Intensivpatienten eine Hypoalbuminämie. Bei jedem sechsten dieser Patienten waren der Base Excess sowie das Bicarbonat im Plasma normwertig. Es wurde deutlich, dass insbesondere während einer Hypoalbuminämie bedeutsame Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes mit der traditionellen Darstellung mittels Base Excess, Bicarbonat im Plasma und Anionenlücke nicht verlässlich erfasst wurden. Das besonders häufige Auftreten einer Hypoalbuminämie bei Intensivpatienten impliziert somit eine alternative Betrachtungsweise. Fencl et al. verdeutlichten, dass alle bedeutsamen metabolischen Säure-Basen-Störungen durch pCO_2 , $[Alb]$, $[Pi]$ sowie die SID dargestellt werden können. Diese Werte können durch übliche Bestimmungen von Blutserum sowie Blutgasanalysen und ohne relevanten Mehraufwand gewonnen werden.

5.4 Limitationen der Studie

Aufgrund erworbener Erfahrungen aus vorherigen Studien wurde die Fallzahl der Patientinnen dieser Studie definiert. Durch die sehr schwankenden Ausgangswerte für $[A^-]$ der Patientenpopulationen wurde das vorab definierte Signifikanzniveau lediglich zum Ende des Beobachtungszeitraums erreicht. Hierbei wäre der Einschluss von mehr Patientinnen in die Studie günstig gewesen, um potentiell stark variierende Ausgangswerte einzelner Patientinnen durch eine höhere Fallzahl auszugleichen. Dadurch hätte das Signifikanzniveau bereits zu früheren Beobachtungszeitpunkten erreicht werden können und eine genauere Aussage zu den Konzentrationsveränderungen von $[A^-]$ im Verlauf der Beobachtung von den Patientinnen wäre möglich gewesen.

Des Weiteren ist eine kontrollierte antiemetische Therapie bei Operationen mittlerweile gängig. Es wäre aus diesem Grund sinnvoll, wenn der Aspekt von PONV von dieser Studie in Anbetracht solcher antiemetischer Therapie nochmals genauer untersucht wird. In diesem Zuge könnte die tatsächliche Relevanz von PONV der Patientinnen bei gängigen antiemetischen Therapieregimen genauer herausgearbeitet werden.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Veränderung der Säure-Basen-Parameter bei abdominalen operativen Eingriffen unter Zugabe von Natriumglycerophosphat zur regulären Infusionstherapie mit Jonosteril®. Es soll veranschaulicht werden, dass die zusätzliche Infusion von Phosphat postoperativ einen stabileren Säure-Basen-Haushalt bedingt.

Zur Veranschaulichung der Veränderungen werden das alternative Modell zur Darstellung des Säure-Basen-Haushaltes von Peter Stewart und auf diesem aufbauende Veröffentlichungen verwendet. In dieser Arbeit wird insbesondere auf die Veränderungen des Wertes für die Gesamtheit aller schwacher Säuren ($[A^-]$) eingegangen.

Phosphat wird als Elektrolyt während operativer Eingriffe in der Infusionstherapie nicht standardmäßig infundiert, dadurch ist besonders bei länger anhaltender Infusion dilutionsbedingt mit Hypophosphatämien zu rechnen. Da der Wert für Serumphosphat postoperativ außerhalb der Intensivbehandlung nicht routinemäßig kontrolliert wird, kann ein Abfall dieses Wertes unbemerkt bleiben und zu eigenen Komplikationen führen.

Es wurden insgesamt 49 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Sechs dieser Patientinnen wurden als Pilotpatientinnen für die Ermittlung der geeigneten Phosphatkonzentration behandelt. Bei vier dieser Pilotpatientinnen wurde eine Konzentration von 4 mmol/l und bei zwei Pilotpatientinnen 3mmol/l Phosphatzusatz verwendet. Bei den randomisierten Patientinnen zur Überprüfung der Wirksamkeit der Prüfmedikation wurde eine Phosphatkonzentration von 3mmol/l angewendet, da sich nach Sichtung der Pilotpatientinnen eine höhere Konzentration von Phosphat zu keinem zusätzlichen Effekt bezüglich der Zielparame-ter ergab.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass bei der Kontrollgruppe, die lediglich Jonosteril® appliziert bekam, ein stärkerer Abfall ($2,4 (\pm 1,2)$ mmol/l) des Wertes für $[A^-]$ dargestellt werden konnte als in der Prüfgruppe ($2,0 (\pm 0,8)$ mmol/l). Aufgrund einer großen Schwankungsbreite der Ausgangswerte für $[A^-]$ lag in beiden Behandlungsgruppen keine Normalverteilung vor. Dies führte dazu, dass lediglich zum Endzeitpunkt der Beobachtungen die Unterschiede für $[A^-]$ das vordefinierte Signifikanzniveau erreichten ($p=0,00278$).

Der Wert des Serumphosphates stieg in der Prüfgruppe erwartungsgemäß an (von durchschnittlich $3,7 (\pm 0,5)$ mg/dl auf durchschnittlich $4,6 (\pm 0,5)$ mg/dl), in der Kontrollgruppe fiel dieser Wert wie erwartet ab (von durchschnittlich $3,5 (\pm 0,5)$ mg/dl auf durchschnittlich $3,1 (\pm 0,6)$ mg/dl).

Die vorliegenden Daten belegen einen Zusammenhang zwischen der Infusion von Phosphat mit einem stabileren Wert für $[A^-]$, allerdings ist durch mehrere Extremwerte in beiden Behandlungsgruppen der tatsächliche Unterschied zwischen den beiden Patientenpopulationen geringer ausgefallen.

Zum Zeitpunkt T5 (2 Stunden nach Einleitung der Patientin) zeigte sich im Hinblick auf $[A^-]$ letztendlich ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe. Es ist aufgrund o.g. Extremwerte und dadurch nicht normalverteilter Patientenpopulationen zu diskutieren, ob sich ein signifikanter Unterschied bezüglich $[A^-]$ bereits früher und deutlicher abgezeichnet hätte.

7 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde unter Betreuung von Herrn Prof. Markus Rehm angefertigt. Ich bedanke mich für seine Unterstützung und die stetige Hilfsbereitschaft, von welcher diese Arbeit profitierte.

Zudem bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich während der Erstellung dieser Arbeit moralisch unterstützt hat. Mein ganz besonderer Dank gilt hierbei meinem Vater, Dr. med. Ernst-Friedrich Maschmann, auf dessen ärztliche Erfahrungen und Ratschläge ich jederzeit zurückgreifen konnte.

8 **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1:** Erhobene Daten während des operativen Eingriffes zum Messzeitpunkt T1 (0 min nach Einleitung)
- Abbildung 2:** Serum-Phosphatwerte im Verlauf des operativen Eingriffes (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, eingeteilt nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (N = 6)
- Abbildung 3:** Serum-Phosphatwerte (ionisiert) im Verlauf des operativen Eingriffes (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, eingeteilt nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (N = 6)
- Abbildung 4:** Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren $[A^-]$ im Verlauf des operativen Eingriffes (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen, eingeteilt nach verwendeter Phosphatkonzentration [Mean] (N = 6)
- Abbildung 5:** Graphische Darstellung der Veränderung von $[A^-]$ im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) [Mean] (N = 42)
- Abbildung 6:** Graphische Darstellung der Veränderung von SID und Effective SID im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) [Mean] (N = 42)
- Abbildung 7:** Graphische Darstellung der Veränderung der SIG im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) [Mean] (N = 42)
- Abbildung 8:** Graphische Darstellung der Veränderung von [Albumin] im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (g/l) [Mean] (N = 42)
- Abbildung 9:** Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (%) (N = 42)
- Abbildung 10:** Auftreten von unerwünschten Ereignissen am 1. und 3 postoperativen Tag bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (%) (N = 42)
- Abbildung 11:** Homöostase des Phosphathaushaltes [24]

9 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Klinisch relevante Erkrankungen in der Vorgeschichte bei den Pilotpatientinnen [N (%)] (N = 6)
- Tabelle 2:** Präoperative Vitalparameter bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 3:** Serum-Phosphatwerte und Serum-Phosphatwerte (ionisiert) im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 4:** Gesamtkonzentration aller schwachen Säuren [A-] im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 5:** Stewart Säure-Basen-Parameter im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 6:** Werte zum Säure-Basen-Haushalt im Verlauf des Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 7:** Hämodynamik im Verlauf des Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 8:** Serum-Elektrolyte im Verlauf des Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 9:** Urinvolumen und Urin-Elektrolyte zu den Zeitpunkten T1 (0 min nach Einleitung) und T5 (120 min nach Einleitung) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 10:** Nierenfunktionsparameter zum Zeitpunkt T0 (präoperativ) und T6 (3. Tag postoperativ) bei den Pilotpatientinnen [Mean (SD)] (N = 6)
- Tabelle 11:** Serum-Phosphatwerte und Serum-Phosphatwerte (ionisiert) präoperativ und im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

- Tabelle 12:** Alter und Körpermaße der randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 43)
- Tabelle 13:** Vorliegen von klinisch relevanten Erkrankungen in der Vorgeschichte bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [N (%)] (N = 43)
- Tabelle 14:** Präoperative Vitalparameter bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 43)
- Tabelle 15:** Veränderung von $[A^-]$ im Verlauf der Beobachtungszeitpunkte (mmol/l) (N = 42)
- Tabelle 16:** Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummentests auf signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf $[A^-]$ im Verlauf der Messzeitpunkte T1 bis T5 bei den randomisierten Patientinnen (N=42)
- Tabelle 17:** Serum-Phosphatwerte und ionisierte Phosphatwerte präoperativ und während des Beobachtungszeitraumes von T1 bis T5 in der Prüf- und der Kontrollgruppe [Mean (SD)] (N = 42)
- Tabelle 18:** Säure-Basen-Parameter nach Stewart im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von T1 bis T5 der Prüf- und Kontrollgruppe
- Tabelle 19:** Werte zum Säure-Basen-Haushalt im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)
- Tabelle 20:** Hämodynamik im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)
- Tabelle 21:** Serum-Elektrolyte im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)
- Tabelle 22:** Urinvolumen im Verlauf des operativen Eingriffs (T1 (0 min nach Einleitung) bis T5 (120 min nach Einleitung)) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe (ml) [Mean (SD)] (N = 42)

Tabelle 23: Urin-Elektrolyte zum Zeitpunkt T1 (0 min nach Einleitung) und T5 (120 min nach Einleitung) während des operativen Eingriffs bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)] (N = 42)

Tabelle 24: Nierenfunktionsparameter zum Zeitpunkt T0 (präoperative) und T6 (3. postoperativer Tag) bei den randomisierten Patientinnen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe [Mean (SD)]

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse während der Studie, die mit einer relativen Häufigkeit von > 5% dokumentiert wurden (N = 21) (Mehrfachnennungen möglich) (MedDRA HLT)

10 Abkürzungen

A^-	Gesamtheit aller schwachen Säuren
Alb	Albumin
AMG	Arzneimittelgesetz
ATP	Adenosintri-phosphat
BE	Base Excess
BMI	Body Mass Index
Ca^{2+}	Calcium
Cl^-	Chlorid
CO_2	Kohlenstoffdioxid
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H^+	Wasserstoffionen
HA	undissoziierte Säure
HCO_3^-	Bicarbonat
$H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$	Phosphat (Puffer)
K^+	Kalium
K_a	Dissoziationskonstante einer schwachen Säure
Lac^-	Laktat
Mg^{2+}	Magnesium
Na^+	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NBP	Nichtbicarbonatpuffer
$paCO_2$	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
Pi/Pi^-	anorganisches Phosphat
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen

PTH	Parathormon
SID	strong ion difference
SID _a	apparent strong ion difference
SID _e	effective strong ion difference
SIG	Strong Ion Gap
SIRS	„Systemic Inflammatory Response Syndrome“
SO ₄ ²⁻	Sulfat
UE	Unerwünschte Ereignisse
XA ⁻	negative Ladungen, in der Blutgasanalyse nicht detektiert

11 Literaturverzeichnis

1. Jacob, M., D. Chappell, and M. Rehm, *Clinical update: perioperative fluid management*. Lancet, 2007. **369**(9578): p. 1984-6.
2. Guidet, B., et al., *A balanced view of balanced solutions*. Crit Care, 2010. **14**(5): p. 325.
3. Wilkes, N.J., et al., *The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients*. Anesth Analg, 2001. **93**(4): p. 811-6.
4. Peacock, M., *Phosphate Metabolism in Health and Disease*. Calcif Tissue Int, 2020.
5. Oh, M.S. and H.J. Carroll, *The anion gap*. N Engl J Med, 1977. **297**(15): p. 814-7.
6. Emmett, M. and R.G. Narins, *Clinical use of the anion gap*. Medicine (Baltimore), 1977. **56**(1): p. 38-54.
7. Jones, B.J. and P.J. Twomey, *The anion gap revisited*. Int J Clin Pract, 2009. **63**(10): p. 1409-12.
8. Funes, S. and H.A. de Moraes, *A Quick Reference on Hyperchloremic Metabolic Acidosis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2017. **47**(2): p. 201-203.
9. Stewart, P.A., *Modern quantitative acid-base chemistry*. Can J Physiol Pharmacol, 1983. **61**(12): p. 1444-61.
10. Rehm, M., et al., [*The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism*]. Anaesthesist, 2004. **53**(4): p. 347-57.
11. Masevicius, F.D. and A. Dubin, *Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients?* World J Crit Care Med, 2015. **4**(1): p. 62-70.
12. Figge, J., T.H. Rossing, and V. Fencl, *The role of serum proteins in acid-base equilibria*. J Lab Clin Med, 1991. **117**(6): p. 453-67.
13. Figge, J., T. Mydosh, and V. Fencl, *Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up*. J Lab Clin Med, 1992. **120**(5): p. 713-9.
14. Fencl, V., et al., *Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(6): p. 2246-51.
15. McFarlane, C. and A. Lee, *A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement*. Anaesthesia, 1994. **49**(9): p. 779-81.
16. Hofmann-Kiefer, K.F., et al., *Influence of an acetate- and a lactate-based balanced infusion solution on acid base physiology and hemodynamics: an observational pilot study*. Eur J Med Res, 2012. **17**: p. 21.
17. Zazzo, J.F., et al., *High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function*. Intensive Care Med, 1995. **21**(10): p. 826-31.
18. Buell, J.F., et al., *The clinical implications of hypophosphatemia following major hepatic resection or cryosurgery*. Arch Surg, 1998. **133**(7): p. 757-61.
19. Cohen, J., et al., *Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences*. Eur J Cardiothorac Surg, 2004. **26**(2): p. 306-10.

20. Salem, R.R. and K. Tray, *Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia*. *Ann Surg*, 2005. **241**(2): p. 343-8.
21. Giovannini, I., C. Chiarla, and G. Nuzzo, *Pathophysiologic and clinical correlates of hypophosphatemia and the relationship with sepsis and outcome in postoperative patients after hepatectomy*. *Shock*, 2002. **18**(2): p. 111-5.
22. George, R. and M.H. Shiu, *Hypophosphatemia after major hepatic resection*. *Surgery*, 1992. **111**(3): p. 281-6.
23. Geerse, D.A., et al., *Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review*. *Crit Care*, 2010. **14**(4): p. R147.
24. Fukumoto, S., *Phosphate metabolism and vitamin D*. *Bonekey Rep*, 2014. **3**: p. 497.
25. Goretti Penido, M. and U.S. Alon, *Phosphate homeostasis and its role in bone health*. *Pediatr Nephrol*, 2012. **27**(11): p. 2039-2048.
26. Xu, H., et al., *Regulation of the human sodium-phosphate cotransporter NaP(i)-IIb gene promoter by epidermal growth factor*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001. **280**(3): p. C628-36.
27. Arima, K., et al., *Glucocorticoid regulation and glycosylation of mouse intestinal type IIb Na-P(i) cotransporter during ontogeny*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002. **283**(2): p. G426-34.
28. Stauber, A., et al., *Regulation of intestinal phosphate transport. II. Metabolic acidosis stimulates Na(+)-dependent phosphate absorption and expression of the Na(+)-P(i) cotransporter NaPi-IIb in small intestine*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005. **288**(3): p. G501-6.
29. Brown, E.M. and R.J. MacLeod, *Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling*. *Physiol Rev*, 2001. **81**(1): p. 239-297.
30. Lanzano, L., et al., *Differential modulation of the molecular dynamics of the type IIa and IIc sodium phosphate cotransporters by parathyroid hormone*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011. **301**(4): p. C850-61.
31. Lavi-Moshayoff, V., et al., *PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. **299**(4): p. F882-9.
32. Burnett-Bowie, S.M., et al., *Effects of hPTH(1-34) infusion on circulating serum phosphate, 1,25-dihydroxyvitamin D, and FGF23 levels in healthy men*. *J Bone Miner Res*, 2009. **24**(10): p. 1681-5.
33. Xu, H., et al., *Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)(2) vitamin D(3)*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002. **282**(3): p. C487-93.
34. Descombes, E., et al., *High frequency of marked hyperphosphatemia during intravenous calcitriol therapy in hemodialysis patients with refractory hyperparathyroidism*. *Blood Purif*, 1996. **14**(3): p. 234-41.
35. Arik, N., et al., *Hyperphosphatemia: a serious limiting factor preventing the possible benefit from intravenous calcitriol therapy*. *Nephron*, 1999. **82**(1): p. 77-8.

36. McCabe, K.M., et al., *Calcitriol Accelerates Vascular Calcification Irrespective of Vitamin K Status in a Rat Model of Chronic Kidney Disease with Hyperphosphatemia and Secondary Hyperparathyroidism*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018. **366**(3): p. 433-445.
37. Wang, J., X.Y. Zhang, and Y.F. Guan, [*Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease (CKD)*]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2015. **46**(4): p. 241-4.
38. Savica, V., et al., [*Management of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease*]. *G Ital Nefrol*, 2009. **26 Suppl 46**: p. 58-61.
39. Broman, M., et al., *Analysis of Hypo- and Hyperphosphatemia in an Intensive Care Unit Cohort*. *Anesth Analg*, 2017. **124**(6): p. 1897-1905.
40. Zhou, C., et al., *Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease*. *Front Cell Dev Biol*, 2021. **9**: p. 644363.
41. Ma, K.K., et al., *Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following sodium phosphate bowel preparation: a forgotten menace*. *Endoscopy*, 2003. **35**(8): p. 717.
42. Gutiérrez, E., et al., [*Acute hyperphosphatemia secondary to phosphate administration for bowel preparation*]. *Nefrologia*, 2004. **24**(3): p. 283-7.
43. Fass, R., S. Do, and L.J. Hixson, *Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospo-Soda in a patient with colonic ileus*. *Am J Gastroenterol*, 1993. **88**(6): p. 929-32.
44. Azad, B.B. and J. Cordtz, [*Acute hyperphosphatemia in a dialysis patient after administration of sodium phosphate*]. *Ugeskr Laeger*, 2009. **171**(17): p. 1414.
45. Santos, P., et al., *Acute phosphate nephropathy after bowel cleansing: still a menace*. *Nefrologia*, 2010. **30**(6): p. 702-4.
46. Ladenhauf, H.N., et al., *Severe hyperphosphatemia after administration of sodium-phosphate containing laxatives in children: case series and systematic review of literature*. *Pediatr Surg Int*, 2012. **28**(8): p. 805-14.
47. Casais, M.N., et al., *Hyperphosphatemia after sodium phosphate laxatives in low risk patients: prospective study*. *World J Gastroenterol*, 2009. **15**(47): p. 5960-5.
48. Koseifi, S., et al., *Fatal iatrogenic hyperphosphatemia*. *J Ky Med Assoc*, 2008. **106**(9): p. 431-4.
49. Barker, M.E., *0.9% saline induced hyperchloremic acidosis*. *J Trauma Nurs*, 2015. **22**(2): p. 111-6.
50. de Oliveira, F.S., et al., *Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock*. *J Crit Care*, 2015. **30**(1): p. 97-101.
51. O'Malley, C.M., et al., *A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(5): p. 1518-24, table of contents.
52. Shaw, A.D., et al., *Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome*. *Crit Care*, 2015. **19**: p. 334.

53. Brill, S.A., et al., *Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis*. Shock, 2002. **17**(6): p. 459-62.
54. Chowdhury, A.H., et al., *A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers*. Ann Surg, 2012. **256**(1): p. 18-24.
55. Hansen, P.B., B.L. Jensen, and O. Skott, *Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization*. Hypertension, 1998. **32**(6): p. 1066-70.
56. Quilley, C.P., Y.S. Lin, and J.C. McGiff, *Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents*. Br J Pharmacol, 1993. **108**(1): p. 106-10.
57. Wilcox, C.S. and W.S. Peart, *Release of renin and angiotensin II into plasma and lymph during hyperchloremia*. Am J Physiol, 1987. **253**(4 Pt 2): p. F734-41.
58. Wilcox, C.S., *Regulation of renal blood flow by plasma chloride*. J Clin Invest, 1983. **71**(3): p. 726-35.
59. Kotchen, T.A., et al., *Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride*. Ann Intern Med, 1983. **98**(5 Pt 2): p. 817-22.
60. Yunos, N.M., et al., *Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis*. Intensive Care Med, 2015. **41**(2): p. 257-64.
61. Wiedermann, C.J. and M. Joannidis, *Chloride-restrictive fluid administration and incidence of acute kidney injury*. Jama, 2013. **309**(6): p. 543.
62. Self, W.H., et al., *Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(11): p. e2024596.
63. Pfortmueller, C.A., et al., *Normal saline versus a balanced crystalloid for goal-directed perioperative fluid therapy in major abdominal surgery: a double-blind randomised controlled study*. Br J Anaesth, 2018. **120**(2): p. 274-283.
64. Scheingraber, S., et al., *Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery*. Anesthesiology, 1999. **90**(5): p. 1265-70.
65. Rehm, M. and U. Finsterer, *Treating intraoperative hyperchloremic acidosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study*. Anesth Analg, 2003. **96**(4): p. 1201-8, table of contents.
66. Muhsin, S.A. and D.B. Mount, *Diagnosis and treatment of hypernatremia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016. **30**(2): p. 189-203.
67. Fall, P.J., *Hyponatremia and hypernatremia. A systematic approach to causes and their correction*. Postgrad Med, 2000. **107**(5): p. 75-82; quiz 179.
68. Estifan, E., et al., *Salty diabetes: a case series of hypernatremia presenting with diabetic ketoacidosis*. AME Case Rep, 2019. **3**: p. 27.
69. Bagshaw, S.M., D.R. Townsend, and R.C. McDermid, *Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients*. Can J Anaesth, 2009. **56**(2): p. 151-67.

70. Arndt, C. and H. Wulf, [*Hypernatremia - Diagnostics and therapy*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2016. **51**(5): p. 308-15.
71. Seifter, J.L., *Integration of acid-base and electrolyte disorders*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(4): p. 391-2.
72. Holte, K. and H. Kehlet, *Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery*. *J Am Coll Surg*, 2006. **202**(6): p. 971-89.
73. Jo, H.A., et al., *Efficacy and safety of a balanced salt solution versus a 0.9% saline infusion for the prevention of contrast-induced acute kidney injury (BASIC trial): a study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 2017. **18**(1): p. 461.
74. Hafizah, M., C.Y. Liu, and J.S. Ooi, *Normal saline versus balanced-salt solution as intravenous fluid therapy during neurosurgery: effects on acid-base balance and electrolytes*. *J Neurosurg Sci*, 2017. **61**(3): p. 263-270.
75. Self, W.H., et al., *Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(9): p. 819-828.
76. Semler, M.W., et al., *Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(9): p. 829-839.
77. Morgan, T.J., B. Venkatesh, and J. Hall, *Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(1): p. 157-60.
78. Morgan, T.J. and B. Venkatesh, *Designing 'balanced' crystalloids*. *Crit Care Resusc*, 2003. **5**(4): p. 284-91.
79. Rehm, M., D. Chappell, and K. Hofmann-Kiefer, [*Paradigm change due to the Stewart model of acid-base equilibrium? We must not re-learn but continue learning!*]. *Wien Klin Wochenschr*, 2007. **119**(13-14): p. 387-9.
80. Szrama, J. and P. Smuszkiewicz, *An acid-base disorders analysis with the use of the Stewart approach in patients with sepsis treated in an intensive care unit*. *Anesthesiol Intensive Ther*, 2016. **48**(3): p. 180-4.
81. Singer, R.B. and A.B. Hastings, *An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood*. *Medicine (Baltimore)*, 1948. **27**(2): p. 223-242.
82. Siggaard-Andersen, O. and N. Fogh-Andersen, *Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance*. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1995. **107**: p. 123-8.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

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

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.

Ort, Datum

Christian Maschmann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand