

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Norbert Roewer

Hydroxyethylstärke versus Humanalbumin zur Volumentherapie –  
retrospektive Datenanalyse bei Säuglingen und Kleinkindern mit  
einem Blutverlust größer 10% in der pädiatrischen Neurochirurgie

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Jonas Ruben Pippir  
aus Reutlingen

Würzburg, Juni 2017



Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Wunder  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2017

Der Promovend ist Arzt

Für meine Familie

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Physiologie	1
1.2	Peri-operativer Flüssigkeitsverlust und prä-operative Nüchternheit	2
1.3	Peri-operative Infusionstherapie	4
1.4	Infusionslösungen	7
1.4.1	Kristalloide Infusionslösungen	8
1.4.1.1	Sterofundin® Vollelektrolytlösung	9
1.4.1.2	Pädiatrische Vollelektrolytlösung Deltajonin® OP G5	10
1.4.1.3	Vergleich der physiologischen Blutwerte mit Sterofundin® Vollelektrolytlösung und Deltajonin päd® OP G5	11
1.4.2	Kollodiale Infusionslösungen	12
1.4.2.1	Hydroxyethylstärke Voluven® (HES 130/0.4) 6%	12
1.4.2.2	Humanalbumin (HA)	14
1.4.3	Blutprodukte	15
1.4.3.1	Erythrozytenkonzentrat (EK)	16
1.4.3.2	Fresh Frozen Plasma (FFP), gefrorenes Frischplasma	16
1.4.3.3	Thrombozytenkonzentrat (TK)	16
1.5	Pädiatrische Neurochirurgie und anästhesiologisches Management	17
1.6	Fragestellung	18
<b>2.</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>19</b>
2.1	Material	19
2.2	Methode	20
2.3	Krankenakten	20
2.4	Statistische Auswertung	21

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse (Erläuterungen, Beschreibungen und Grafiken)</b>	<b>22</b>
3.1	Patientenkollektiv und Narkose	27
3.1.1	Alter	27
3.1.2	Verteilung nach Geschlecht	28
3.1.3	Gewicht prä-op	29
3.1.4	ASA-Klassifikation	30
3.1.5	Narkoseform	31
3.1.6	Cormack und Lehane-Klassifikation (Intubationsbeding.)	32
3.2	Zeiten	33
3.2.1	OP-Dauer	33
3.2.2	Beatmungszeit Anästhesie	34
3.2.3	Beatmungszeit Intensiv post-op	35
3.2.4	Beatmungszeit insgesamt (Anästhesie und Intensiv post-op)	36
3.2.5	Intensiv-Liegedauer	37
3.2.6	Entlassung post-op	38
3.2.7	Krankenhaus-Liegedauer	39
3.3	Laborwerte	40
3.3.1	Übersichtstabelle Laborwerte (gesamt)	40
3.3.2	Gesamteiweiß post-op	41
3.3.3	Blutgerinnung	42
3.3.3.1	PTT post-op	42
3.3.3.2	Fibrinogen post-op	43
3.3.3.3	Verlauf Calcium gesamt (prä-op/post-op)	44
3.3.3.4	Verlauf Calcium Tumor-Operationen (prä-op/post-op)	45
3.3.3.5	Verlauf Calcium Sonstiges (prä-op/post-op)	46
3.4	Relativer Blutverlust, Infusionen und Transfusionen intra-op	47
3.4.1	Relativer Blutverlust intra-op	47
3.4.2	Kristalloide intra-op	48
3.4.3	Kolloide intra-op	49
3.4.5	FFP intra-op	50

3.4.6	EK intra-op	51
3.5	Verläufe	52
3.5.1	Kreislaufwerte	52
3.5.1.1	Verlauf HF gesamt (base/end/6h post-op)	52
3.5.1.2	Verlauf HF Tumor-Operationen(base/end/6h post-op)	53
3.5.1.3	Verlauf HF Sonstige Operationen(base/end/6h post-op)	54
3.5.1.4	Verlauf RR systolisch gesamt (base/end/6h post-op)	55
3.5.1.5	Verlauf RR systolisch Tumor-Operationen base/end/ 6h post-op)	56
3.5.1.6	Verlauf RR systolisch Sonstige Operationen (base/end/ 6h post-op)	57
3.5.1.7	Verlauf RR diastolisch gesamt (base/end/6h post-op)	58
3.5.1.8	Verlauf RR diastolisch Tumor-Operationen (base/end/ 6h post-op)	59
3.5.1.9	Verlauf RR diastolisch Sonstige Operationen (base/end/ 6h post-op)	60
3.5.1.10	Verlauf RR MAD gesamt (base/end/6h post-op)	61
3.5.1.11	Verlauf RR MAD Tumor-Operationen(base/end/6h post-op)	62
3.5.1.12	Verlauf RR MAD Sonstige Operationen (base/end/ 6h post-op)	63
3.5.2	Urinproduktion und Bilanzen	64
3.5.2.1	Verlauf Urinproduktion gesamt (intra-op/6h post-op)	64
3.5.2.2	Verlauf Urinproduktion Tumor-Operationen (intra-op/ 6h post-op)	65
3.5.2.3	Verlauf Urinproduktion Sonstige Operationen (intra-op/ 6h post-op)	66
3.5.2.4	Verlauf Bilanz gesamt (intra-op/6h post-op/ Verlegung von Intensiv)	67
3.5.2.5	Verlauf Bilanz Tumor-Operationen (intra-op/6h post-op/ Verlegung von Intensiv)	68
3.5.2.6	Verlauf Bilanz Sonstige Operationen (intra-op/6h post-op/ Verlegung von Intensiv)	69

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>70</b>
4.1	Intensiv- und Krankenhaus-Liegedauer	72
4.2	Zeitpunkt der Betrachtung und Operateure	74
4.3	Veränderungen der Infusionstherapie zu heute und Diskussion der Elektrolyte	74
4.4	Blutverlust und Infusionstherapie	76
4.5	Nierenfunktion	79
4.6	Limitationen der Untersuchung	79
5.	Zusammenfassung	80
	Abkürzungen	82
6.	Literaturverzeichnis	84
	Danksagung	
	Lebenslauf	

## 1. Einleitung

### 1.1 Physiologie

Säuglinge und Kleinkinder benötigen im Vergleich zu Erwachsenen größere Flüssigkeitsmengen, da ihr Flüssigkeits-Gehalt und damit auch ihr –Bedarf höher ist. Der Flüssigkeitsbedarf pro Tag verringert sich im Laufe des Lebens von ca. 130 ml/kg KG bei Säuglingen über ca. 75 ml/kg KG bei 4-7jährigen Kindern auf nur noch ca. 30 ml/kg KG bei Erwachsenen [1].

Bei der Betrachtung der Flüssigkeitshomöostase kommt hinzu, dass die Nierenfunktion am Geburtstermin und im ersten Lebensjahr noch nicht komplett ausgereift ist, so dass man erst nach ungefähr 6 - 12 Monaten von einer voll funktionstüchtigen Nierenfunktion sprechen kann [2, 3]. Beim Neugeborenen ist die glomeruläre Filtrationsrate im Gegensatz zu Kindern und Erwachsenen deutlich niedriger und erreicht bei der Geburt erst ca. 1/5 der späteren Funktion; bei Frühgeborenen kann die glomeruläre Filtrationsrate – je nach Gestationsalter – auch noch unterhalb davon liegen [4].

Im menschlichen Körper verteilt sich die Flüssigkeit auf verschiedene Kompartimente, von der sich ca. 2/3 des Gesamtkörperwassers im Intrazellulärraum befindet und ca. 1/3 im Extrazellulärraum. Der Extrazellulärraum ist nochmals aufgeteilt in den interstitiellen Raum, welcher einen Anteil von ca. 3/4 hat und in den intravasalen Raum, in dem sich ca. 1/4 der extrazellulären Flüssigkeit befindet [5]. Das Gesamtkörperwasser kann bei Früh- und Neugeborenen Werte von etwa 80 – 90 % des Körpergewichts erreichen; bei Säuglingen und Kleinkindern liegt dieser Anteil bei 60 – 65 % und bei Erwachsenen je nach Körpergewicht, Geschlecht und Alter bei 55 – 60 %. Ein Frühgeborenes hat einen täglichen Flüssigkeitsumsatz von 180-200 ml/kg KG. Bei Säuglingen geht dies auf 100-150 ml/kg KG zurück und bei Erwachsenen sind es schließlich nur noch ca. 30-50 ml/kg KG. Somit benötigt ein Frühgeborenes eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von ungefähr 20% seines Körpergewichts, bei einem Neugeborenen verringert es sich auf ca.10-15% und bei einem Erwachsenen sind es nur noch etwa 3-5%. Dies bedeutet, dass ein Säugling im Gegensatz zum Erwachsenen



täglich einen vielfach höheren Anteil seines Körpergewichtes in Form von Wasser austauscht [3].

Kommt es z.B. durch Schwitzen, Fieber, Tachypnoe, Diarrhoe, Erbrechen oder Blutungen zu einem ausgeprägten Flüssigkeitsverlust und anschließender ungenügender Volumenzufuhr, besteht bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern im Gegensatz zu Erwachsenen die deutlich höhere Gefahr einer Dehydratation und Exsikkose aufgrund des höheren Flüssigkeitsanteils und – bedarfes [3].

Bereits bei einer leichten bis mittelschweren Dehydratation mit einem Verlust von 3-8 % des Körpergewichtes, kann dies beispielsweise zu Unruhe, Kreislaufveränderungen, Reduktion der Harnproduktion und verminderter Tränenproduktion führen. Ein Gewichtsverlust von mehr 9 % stellt eine schwere Dehydratation und damit einen lebensbedrohlichen Zustand dar [3].

## **1.2 Peri-operativer Flüssigkeitsverlust und prä-operative Nüchternheit**

Betrachtet man die Ursachen für Flüssigkeitsverluste während einer Operation, können die folgenden Komponenten genannt werden. Neben operativ bedingten Blutverlusten durch die Eröffnung von Blutgefäßen und der Exsudation aus chirurgischen Wunden wird Flüssigkeit über die physiologische Urinproduktion ausgeschieden. Weiter kann es zu Flüssigkeitsverschiebungen in den interstitiellen Raum kommen [6] und nicht zuletzt durch Perspiratio insensibilis (Verlust von Wasserdampf über Schleimhäute, Atmung und Haut ohne sichtbare Schweißbildung) kann Flüssigkeit verloren gehen. Die Perspiratio sensibilis dagegen bezeichnet das sichtbare Schwitzen über die Haut (von sensibilis = wahrnehmbar) und kann so ebenfalls zu einem Flüssigkeitsverlust beitragen. Es gibt Untersuchungen zur Perspiratio insensibilis, die eine Abhängigkeit von der Schweißproduktion, der Luft- und Körpertemperatur sowie vom Hydratationsgrad zeigen [7-9]. Allerdings gibt es Uneinigkeit über das Ausmaß während einer Operation [10-12]. Klar ist aber, dass bei Säuglingen die basale Perspiratio insensibilis mit 2-3 ml/kg/h 4-6 mal höher ist als bei Erwachsenen mit ca. 0,5 ml/kg/h [7, 13-15].

Die aktuell gültigen gemeinsamen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI) und dem Bund Deutscher Anästhesisten (BDA) aus dem Jahr 2006 besagen, dass vor Einleitung einer elektiven Narkose Neugeborene und Säuglinge bis zu 4 Stunden vorher gestillt werden dürfen. Ältere Kinder können bis zu 2 Stunden vor Narkoseeinleitung kleine Mengen klarer Flüssigkeit ohne Fett oder Partikel zu sich nehmen [16]. Somit kann bei elektiven Eingriffen ein mögliches Flüssigkeitsdefizit reduziert werden und durch die kurze Nüchternheit ist nicht von einem ausgeprägten Flüssigkeitsmangel auszugehen, da die Kinder in der Regel bis kurz vor der Operation trinken dürfen [17, 18]. Längere Nüchternzeiten werden von Kindern mit ihren reduzierten Energiereserven schlecht toleriert [18] und besonders bei Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen kann sich bereits nach kurzer Zeit des Hungerns eine katabole Stoffwechselsituation entwickeln und es kann bei fehlender Flüssigkeitszufuhr zu einem gefährlichen Volumendefizit kommen [3, 19].

Es ist nicht auszuschließen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung in den Jahren 2000-2006 noch längere Nüchternzeiten eingehalten wurden, da es zu diesem Zeitpunkt andere offiziellen Empfehlungen zur präoperativen Nüchternheit gab und damit möglicherweise bei einem Teil der Kinder ein höherer präoperativer Flüssigkeitsmangel vor gelegen hat.

Bei den in dieser Auswertung eingeschlossenen Operationen besteht die Gefahr größerer Blutverluste durch folgende Gegebenheiten:

Bereits im 3. Lebensjahr hat der Kopfumfang des Menschen 90 % seiner endgültigen Größe erreicht; dies bedeutet, dass bei Säuglingen und Kleinkindern der Schädel im Verhältnis zur restlichen Gesamt-Körperoberfläche deutlich größer ist [20]. Die dadurch bedingte teilweise erhebliche Größe des Operationsfeldes sowie die lange OP-Dauer - z.B. bei kraniofazialen Rekonstruktionen in gut durchbluteten Bereichen - kann einen ausgeprägten Blutverlust begünstigen. Auch durch die selten mögliche akzidentielle Eröffnung des Sinus cavernosus oder anderer großer Gefäße, welche bei neurochirurgischen Eingriffen in unmittelbarer Nähe zum Operationsgebiet liegen können, kann es zu akuten relevanten Hämorrhagien kommen.

### 1.3 Peri-operative Infusionstherapie

Sowohl peri-operativ bei allen chirurgischen Eingriffen, als auch post-operativ auf der Intensivstation, ist ein differenziertes Flüssigkeitsmanagement wichtig, durch welches bereits bestehende und gegebenenfalls neu auftretende Flüssigkeitsverluste ausgeglichen werden können. Die intra-operative Verabreichung von Infusionslösungen in adäquater Menge trägt somit essentiell zur hämodynamischen Stabilisierung der Patienten bei [21]. Die Art und Menge in der Behandlung von erwachsenen Patienten sind aber immer wieder Gegenstand kontroverser Diskussionen [22-24]. Es ist nicht klar, ob diese Ergebnisse auf Kinder übertragen werden können. In diesem Bereich fehlen noch entsprechende Daten, denn bei der Versorgung von Säuglingen und Kleinkindern stehen oft die persönlichen Präferenzen des behandelnden Arztes oder die in der Klinik verfügbaren Infusionslösungen im Vordergrund [25].

Wache Säuglinge und Kleinkinder können bei größeren Flüssigkeitsverlusten den Blutdruck durch Vasokonstriktion aufrecht erhalten, auch wenn bereits ein Volumenmangel vorliegt; durch diesen Mechanismus kann ein bereits vorliegender Flüssigkeitsmangel maskiert werden. Diese Regulationsmechanismen können während einer ausreichend tiefen Sedierung oder Narkose eventuell nicht mehr wirksam sein, so dass ein bisher nicht erkannter Volumenmangel in Narkose rasch zu einer Hypotension führen kann [26]. Klinisch ist es deswegen unabdingbar, dass zur Abschätzung des Flüssigkeitsstatus neben Puls und Blutdruck weitere Parameter wie atemsynchrone Schwankungen einer invasiven Blutdruckmessung, der zentralvenöse Druck oder auch Blutgasanalysen zur Messung einer möglichen Azidose oder erhöhten Laktatkonzentrationen in die Therapie mit einbezogen werden. Die zentralvenöse Sättigung, die Urinproduktion, die Re-Kapillarisierungszeit oder die Hauttemperatur können weitere wichtige Hinweise auf einen vorliegenden Volumenmangel geben [3, 17].

Ein Ersatz von Volumenverlusten durch entsprechende Flüssigkeitssubstitution ist möglichst zeitnah zu gewährleisten, da ein drohender Volumenmangelschock bei fehlendem Ausgleich oder verzögerter Gabe zu einer Senkung des venösen Rückstroms führen kann. Damit kommt es zu einer Abnahme der Vor-

last, Reduktion des Herzzeitvolumens und zu einem Blutdruckabfall. Dies kann zu einer Sauerstoffunterversorgung von Gewebe führen und durch die resultierende anaerobe Glykolyse zu einer metabolischen Azidose und in der Konsequenz zu Organversagen, mit bleibenden Schäden oder im schlimmsten Fall zum Tod führen [27].

Nach den aktuellen Empfehlungen des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin (DGAI) wird bei Operationen mit größerem Volumenumsatz und ggf. präoperativ vorbestehendem Flüssigkeitsdefizit bei Kindern ein differenziertes Konzept aus vier Teilmengen empfohlen und demnach sollte nach vorliegender Studienlage Flüssigkeit anhand folgender Tabelle ersetzt werden [17].

Tab. 1: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie & Intensivmedizin (DGAI) zum peri-operativen Flüssigkeitsbedarf bei Kindern [17]

Teilmenge	Volumen	Infusionslösung
prä-operatives Defizit	Erhaltungsbedarf x Nüchternzeit (h)	VELG <sup>1</sup> , VEL <sup>2</sup>
Erhaltungsbedarf	4 ml/kg/h (0-10 kg) 2 ml/kg/h (10-20 kg) 1 ml/kg/h (20-30 kg)	VELG <sup>1</sup> , VEL <sup>2</sup>
Korrekturbedarf	2-4-6-10-30 ml/kg/h	VEL <sup>2</sup> , (VELG <sup>1</sup> )
Blutverlust	nach Bedarf	VEL <sup>2</sup> , HES <sup>3</sup> , Gelatine, Blutprodukte

<sup>1</sup> Vollelektrolytlösung mit 1-2 % Glukosezusatz

<sup>2</sup> Vollelektrolytlösung (z.B. Ringeracetat oder Ringerlaktat)

<sup>3</sup> Hydroxyethylstärke

Beispielrechnung:

Ein 12 kg schweres Kind hat bei einer prä-operativen Nüchternheit von 2 Stunden und einer geplanten großen Operation folgenden Flüssigkeitsbedarf:

Erhaltungsbedarf pro Stunde:

- für die ersten 10 kg Körpergewicht:  $10 \times 4 \text{ ml/h}$ : 40 ml/h
- für 2 weitere kg Körpergewicht:  $2 \times 2 \text{ ml/h}$ : 4 ml/h
- gesamt: 44 ml/h

prä-operatives Defizit bei 2 Stunden Nüchternheit:

- $2 \times 44 \text{ ml} = 88 \text{ ml}$

intra-operativer Korrekturbedarf:

- bei Operationen mit mittlerem bzw. hohem Gewebetrauma sollten weitere 4-6 ml/kg/h angesetzt werden, jedoch kann der Bedarf aber auch deutlich darüber liegen
- in unserem Beispiel müssten weitere 48-72 ml/h substituiert werden

intra-operativer Blutverlust:

- bei größeren Blutverlusten wird zunächst mit Vollelektrolytlösungen und Kolloiden substituiert und es werden engmaschige Blutbildkontrollen durchgeführt
- die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder Gerinnungsfaktoren wird in Abhängigkeit vom Verlauf und der entstandenen Hämodilution angepasst

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass zur Substitution, je nach Bedarf, eine Vollelektrolytlösung (ggf. mit Glucose-Zusatz), Hydroxyethylstärke, Gelatine oder Blutprodukte eingesetzt werden sollen. Diese Empfehlungen sind Richtwerte und müssen nach engmaschiger Überprüfung an die jeweiligen Verhältnisse angepasst werden.

## 1.4 Infusionslösungen

Hier können zwei große Gruppen von Infusionslösungen unterschieden werden: kristalloide und kolloidale Lösungen.

Diese können weiter, im Vergleich zum physiologischen Blutplasma, in hypo-, iso- und hyperonkotisch unterteilt werden. Dabei bezeichnet hypo-onkotisch eine Lösung mit erniedrigtem, iso-onkotisch eine Lösung mit gleichem und hyper-onkotisch eine Lösung mit erhöhtem kolloid-osmotischem Druck, im Vergleich zum Blutplasma.

Ebenso können Lösungen auch nach ihrer Osmolarität in hypo-, iso- und hyperosmolar eingeteilt werden – wobei sich diese Bezeichnung auf die Menge der osmotischen aktiven Bestandteile pro Liter Lösung bezieht [5]. Von Isotonie spricht man, wenn eine Lösung über eine Osmolalität (Teilchenanzahl einer osmotisch aktiven Substanz pro kg Lösungsmittel) von ca. 280 bis 300 mosmol/kg bzw. einer Osmolarität (Anzahl der osmotischen aktiven Teilchen pro Liter Lösung) von ca. 280 bis 300 mosmol/l verfügt.

Nach heutigem Wissen sollte eine Flüssigkeitssubstitution mit Infusionen erfolgen, welche in ihrer Zusammensetzung dem Blutplasma möglichst ähnlich sind, was am ehesten durch eine balancierte Vollelektrolytlösungen wie beispielsweise Sterofundin® erreicht wird. Wichtige Eigenschaften dieser balancierten Lösungen sind Isotonie und Isoionie, also eine physiologische Elektrolytkonzentration von Natrium, Kalium und Chlorid. Insbesondere der reduzierte Chlorid-Anteil, die Isotonie und der Ersatz von Laktat durch Azetat oder Malat machen wichtige Unterschiede zu der früher oft verwendeten NaCl 0,9%-Lösung oder der hypotonen Ringer-Laktat-Lösung aus. Birkarbonat ist aus galenischen Gründen auch in balancierten Lösungen nicht enthalten, da bei der Zufuhr einer größeren Menge die Gefahr einer Dilutionsazidose besteht. Diesem Problem wird durch den Zusatz von metabolisierten Anionen (Laktat, Azetat oder Malat) entgegen gewirkt – wobei Azetat und Malat im Gegensatz zu Laktat mit deutlich weniger Sauerstoffverbrauch verstoffwechselt werden [28]. Insgesamt wird damit eine Aufrechterhaltung der physiologischen Elektrolytkonzentrationen sowie des Säure-Basen-Gleichgewichtes angestrebt. Das Risiko für das Auftreten ei-

ner Hyperchloridämie sowie einer Dilutionsazidose wird im Vergleich zu einer NaCl 0,9%- oder einer Ringer-Laktat-Lösung damit minimiert [3, 28-35].

#### **1.4.1 Kristalloide Infusionslösungen**

Am häufigsten werden kristalloide Lösungen zur Infusionstherapie verwendet. In der Regel werden diese zum Offenhalten des venösen Zugangs und zum Ersetzen eines bestehenden Flüssigkeitsdefizits eingesetzt. Weiter finden sie Verwendung bei der Deckung des Erhaltungs- und des Korrekturbedarfs sowie beim Ersatz von geringen Blutverlusten [3, 17].

Es ist bekannt, dass Säuglinge und Kleinkinder Natrium und Kalium - wie oben erwähnt - teilweise nur unzureichend renal ausscheiden können [4]. Des Weiteren können unter Nahrungskarenz Hypoglykämien auftreten und die pädiatrischen Patienten gefährden [3, 17]. Durch die Metabolisierung einer Glukoselösung bleibt freies Wasser übrig, welches im Rahmen einer Stressreaktion und Anwesenheit des antidiuretischen Hormons zu einer Wasserretention führen kann. Bei einer Überlastung der Kompensationsmechanismen und der Zufuhr größerer Mengen natriumarmer Infusionslösungen kann es durch einen geänderten Konzentrationsgradienten zu einem intrazellulären Ödem kommen und in der Folge zu einem lebensbedrohlichen Hirnödem [3]. Deswegen wurden spezielle kristalloide glukosehaltige Infusionslösungen für Neugeborene und kleine Säuglinge entwickelt.

### 1.4.1.1 Sterofundin® Vollelektrolytlösung

Tab. 2: Quantitative und qualitative Zusammensetzung von Sterofundin® Vollelektrolytlösung (Fachinformation B. Braun Melsungen AG)

Inhaltsstoffe	in 1000 ml enthalten
Natriumchlorid	5,55 g
Natriumlactat	5,05 g
Kaliumchlorid	0,30 g
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,20 g
Calciumchlorid-Dihydrat	0,37 g
Wasser für Injektionszwecke	1000 ml
Elektrolyte	mmol/l
Na <sup>+</sup>	140
K <sup>+</sup>	4
Mg <sup>2+</sup>	1
Ca <sup>++</sup>	2,5
Cl <sup>-</sup>	106
Lactat	45
weitere Angaben	
pH-Wert	4,5 – 7,5
theoretische Osmolarität	299 mosm/l



### 1.4.1.2 Pädiatrische Infusionslösung Deltajonin päd® OP G5

Tab. 3: Quantitative und qualitative Zusammensetzung von Deltajonin päd® OP G5 (Fachinformation DeltaSelect GmbH)

Inhaltsstoffe	in 1000 ml enthalten
Natriumacetat	2,72 g
Natriumchlorid	4,68 g
Calciumchlorid	0,29 g
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,61 g
Glukose-Monohydrat	55,00 g
Salzsäure 10% zur Einstellung des pH-Wertes	
Wasser für Injektionszwecke	1000 ml
Elektrolyte	mmol/l
Na <sup>+</sup>	100
Ca <sup>2+</sup>	2
Mg <sup>++</sup>	3
Cl <sup>-</sup>	92
Acetat <sup>-</sup>	20
weitere Angaben	
pH-Wert	5,1 - 5,7
theoretische Osmolarität	497 mosm/l
Energiegehalt	840 kJ/l = 200 kcal/l

1.4.1.3 Tab.4: Vergleich der physiologischen Blutwerte mit Sterofundin® Vollelektrolytlösung und Deltajonin päd® OP G5

Parameter	mmol/l		
	physiologische Blutwerte	Sterofundin® Vollelektrolytlösung	Deltajonin päd® OP G5
Na <sup>+</sup>	135 - 145	140	100
K <sup>+</sup>	3,5 - 5,0	4	-
Mg <sup>2+</sup>	0,8 - 1,1	1	3
Ca <sup>2+</sup>	2,0 - 2,6	2,5	2
Cl <sup>-</sup>	96 - 110	106	92
Lactat	0,55 - 2,2	45	-
Acetat	-	-	20
pH-Wert	7,35 - 7,45	4,5 - 7,5	5,1 - 5,7
theoretische Osmolarität	275 - 320 mosm/l	299 mosm/l	497 mosm/l
Inhaltsstoffe		in 1000 ml enthalten	in 1000 ml enthalten
Natriumchlorid	-	5,55 g	4,68 g
Natriumlactat	-	5,05 g	-
Natriumacetat	-	-	2,72 g
Kaliumchlorid	-	0,30 g	-
Magnesium-Hexahydrat	-	0,20 g	0,61 g
Calciumchlorid-Dihydrat	-	0,37 g	0,29 g
Glukose-Monohydrat	-	-	55,00 g
Wasser für Injektionszwecke	-	1000 ml	1000 ml
HCL 10% zur Einstellung des pH-Wertes	-	-	-
Energiegehalt	-	-	840 kJ/l = 200 kcal/l

## 1.4.2 Kolloidale Infusionslösungen

Im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen sind kolloidale Lösungen Volumenersatzmittel, die bei größeren Blutverlusten eingesetzt werden können.

Dem physiologischen Prinzip von Starling zufolge durchdringen Flüssigkeiten Gefäßwände abhängig vom effektiven Filtrationsdruck und der vorhandenen Permeabilität. Dies bedeutet, dass die physiologisch im Gefäßsystem vorhandenen Proteine (vor allem Albumin) eine intravasale Bindung von Flüssigkeit bewirken [36].

Neben natürlichen Kolloiden gibt es auch synthetisch hergestellte kolloidale Lösungen wie Dextrane, Hydroxyethylstärke und Gelatine, wobei das früher verwendete Dextrane wegen seiner hohen anaphylaktischen Potenz inzwischen vom deutschen Markt genommen wurde.

Durch die Gabe von kolloidalen Infusionslösungen kommt es durch die zugeführten Moleküle und die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks theoretisch zu einer Verschiebung von Flüssigkeit vom Interstitium nach intravasal. Diese Wirkung nivelliert sich aber mit der Umverteilung von intra- nach extravasal (z.B. durch das kapilläre Leck), dem Abbau der Substanz selbst und der Ausscheidung über die Nieren. Auch bei den Kolloiden gibt es balancierte Lösungen, deren Osmolarität dem natürlichen Vorkommen im Körper möglichst ähnlich ist.

### 1.4.2.1 Hydroxyethylstärke Voluven® (HES 130/0.4) 6%

HES-Lösungen enthalten, je nach Art, HES-Moleküle in einer Größe von 70 – 450 kDa aus Mais- oder Kartoffelstärke und entfalten darüber ihre Wasserbindungseigenschaften.

Seit Anfang der 1970er Jahre wurden verschiedene HES-Präparate entwickelt, welche sich in der Konzentration der Lösung, der mittleren Größe der Stärkemoleküle und dem Substitutionsgrad (Verhältnis der mono- und mehrfach substituierten Glucose-Einheiten zur Gesamtzahl der Monomeren) unterscheiden. Hieraus ergeben sich auch die jeweils maximal täglich zugelassenen Höchstdo-

sierungen. Aus Studien in der Erwachsenenmedizin und in tierexperimentellen Untersuchungen wurde aber im Laufe der Zeit deutlich, dass auch diese Lösungen nicht frei von Nebenwirkungen sind [37]. Bereits seit einigen Jahren wird der Einsatz bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz als kritisch erachtet. Größere HES-Moleküle werden mittels Serum-Amylasen in Fragmente gespalten und dann renal eliminiert. Ein Teil kumuliert aber in der Haut und wird im retikuloendothelialen System der Leber gespeichert. Weitere Nebenwirkungen zeigten sich im Rahmen von Koagulopathien, welche durch die HES vermittelte Aktivitätshemmung der Faktoren XIIIa, VIII und vWF ausgelöst wurden [38]. Insbesondere bei Kindern ist die Datenlage noch sehr schlecht [39]. Dennoch wurde HES 2004 auch für die Anwendung bei reifen Neugeborenen, Säuglingen und Kindern zugelassen [40].

Tab. 5: Quantitative und qualitative Zusammensetzung von Voluven® (HES 130/0.4) 6% (Fachinformation Fresenius Kabi)

Wirkstoffe	in 1000 ml enthalten
Poly (O-2-hydroxyethyl) Stärke	60,00 g
Natriumchlorid	9,00 g
weitere Hilfsstoffe	
Natriumhydroxid	
Salzsäure	
Wasser für Injektionszwecke	
Elektrolyte	mmol/l
Na+	154
Cl-	154
weitere Angaben	
pH-Wert	4,0-5,5
theoretische Osmolarität	308 mosm/l
mittleres Molekulargewicht	130.000 Dalton
molare Substitution	0,38–0,45

### 1.4.2.2 Humanalbumin (HA)

Bei Humanalbumin handelt es sich um ein natürliches, globuläres, im Blut vorkommendes Protein. Es hat eine Molekülgröße von ca. 66.000 Dalton und eine physiologische Halbwertszeit von 18-21 Tagen im Organismus. Im Plasma beträgt der Anteil von Albumin am Gesamtproteingehalt 50%, insgesamt entspricht dies einem Anteil von ca. 5 g pro kg Körpergewicht.

Humanalbumin dient zu ca. 80% der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes und ist für den Transport von hydrophoben Stoffen wie bestimmten Vitaminen, Fettsäuren, Hormonen, Spurenelementen, Kationen ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) oder auch Medikamenten zuständig [5, 41, 42]. Weiter kann es - durch seine Fähigkeit  $H^+$ -Ionen aufzunehmen und abzugeben - einen Beitrag zur Pufferfunktion leisten [41]. Durch Bindung von Wasser in den Blutgefäßen (Starling-Prinzip), verhindert es dessen Austritt in das umgebende Gewebe. Durch einen Mangel im Gefäßsystem und den daraus resultierenden Abfall des kolloidosmotischen Druckes können in der Folge Ödeme in den Zellzwischenräumen entstehen, weswegen es auch bei einem fortgeschrittenem Leberversagen mit ausgeprägtem Eiweißmangel eingesetzt werden kann [43].

Humanalbumin liegt zur Substitution in verschiedenen Konzentrationen vor – entweder 5% oder 20%. 5%-Präparate sind im Vergleich zum Blutplasma isoonkotisch, 20%-Präparate hyperonkotisch. Somit kann Humanalbumin bei akutem Blutverlust eingesetzt werden und intravasales Blutvolumen ersetzen bzw. bei Bedarf extravasale Gewebsflüssigkeit aus dem Interstitium über seinen kolloidosmotischen Gradient in die Gefäße ziehen und auch zeitweise dort halten.

Unter physiologischen Bedingungen verlässt während der ersten zwei Stunden nach Humanalbumin-Infusion weniger als 10% den Intravasalraum. Die weitere Verteilung und somit auch Halbwertszeit des Humanalbumins hängt unter anderem von der Aktivität der abbauenden lysosomalen Proteasen im Intrazellulärraum sowie von der Nierenfunktion ab [42].

Der Einsatz von Humanalbumin als Volumenersatz war lange Zeit umstritten. Risiken wurden in einer potentiellen immunologischen Eiweißreaktion, einer

möglichen Prioneninfektion und der in der Vergangenheit aufgetretenen hohen Aluminiumkonzentration gesehen [44].

Die aktuellen Leitlinien von 2014 zur Anwendung von Blutprodukten der deutschen Bundesärztekammer sprechen zu diesen Punkten mittlerweile die Unbedenklichkeit für die Therapie aus [42, 43].

### **1.4.3 Blutprodukte**

Ab einem bestimmten Zeitpunkt kann ein zunehmender Blutverlust während einer Operation nicht mehr ausreichend alleine durch kristalloide bzw. kolloidale Infusionslösungen gedeckt werden. Der positive Effekt einer Flüssigkeitsgabe zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gewebepfusion und einer daraus resultierenden Steigerung des Sauerstoffangebots, ist nur begrenzt; durch weitere Blutverluste gehen die für den Sauerstofftransport essentiellen Erythrozyten und Blutgerinnungsfaktoren verloren und diese sind in keiner der bisher vorgestellten Infusionslösungen enthalten und müssen somit bei Bedarf ersetzt werden.

Hierfür stehen Blut-Einzelkomponenten wie Erythrozyten-, Thrombozyten- oder Blutplasmakonzentrate zur Verfügung, welche aus humanen Vollblutspenden gewonnen werden. Der Vorteil im Aufteilen des Vollbluts in die einzelnen Komponenten liegt darin, dass zum Teil eine wesentlich längere Lagerungszeit der Einzelkomponenten möglich ist. Thrombozyten können beispielsweise maximal fünf Tage lang gelagert werden, tiefgefrorenes Frischplasma hingegen bis zu zwei Jahren [43, 45]. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass bedarfsadaptiert die benötigten Bestandteile transfundiert werden können. Im Gegenzug dazu ist zu sehen, dass das Gewinnen, die Verarbeitung und spezielle Lagerung des Spenderbluts einen hohen gerätetechnischen und personellen Aufwand erfordern, der einen hohen Kostenfaktor darstellt.

#### **1.4.3.1 Erythrozytenkonzentrat (EK)**

Bei dem am häufigsten verwendeten Blutprodukt handelt es sich um die Konzentration der Erythrozyten aus einer Vollblutspende, welches eine begrenzte Haltbarkeit von ca. 7 Wochen aufweist und daher bis zur Verwendung bei 2-6° Celcius gekühlt aufbewahrt werden muss [43].

Das Hämoglobin der Erythrozyten ist entscheidend für den Transport von Sauerstoff in das Gewebe. Außerdem können die Erythrozyten über ihre Größe und Fließeigenschaften ein Verdrängen der Thrombozyten an die Gefäßwände bewirken, was wiederum zu einer verbesserten Gerinnung führen kann.

Die Verabreichung ist mit den seltenen Risiken einer hämolytischen oder allergischen Transfusionsreaktion, einer bakteriellen Kontamination, einer viralen Infektion oder einer transfusionsassoziierten, akuten Lungeninsuffizienz verbunden [43].

#### **1.4.3.2 Fresh Frozen Plasma (FFP), gefrorenes Frischplasma**

Diese Produkte können entweder durch Fraktionierung aus einer Vollblutspende oder durch eine separate Plasmaspende gewonnen werden. Das Plasma wird nach Untersuchung in einem Pool gesammelt und innerhalb von 24 Stunden eingefroren und gelagert. Nach einer Quarantänezeit von mindestens zwei Monaten werden diese im Bedarfsfall aufgetaut und blutgruppenkompatibel transfundiert.

Der Vorteil in der Anwendung liegt darin, dass kolloidosmotisch wirksame Eiweiße und alle Gerinnungsfaktoren enthalten sind und somit bei größeren Blutverlusten Einsatz finden können. Korpuskuläre Bestandteile befinden sich in diesen Präparaten definitionsgemäß nicht [43].

#### **1.4.3.3 Thrombozytenkonzentrat (TK)**

Die Thrombozytenkonzentrate enthalten intakte Thrombozyten, die in stabilisiertem Blutplasma vorliegen. Sie werden transfundiert, wenn eine ausgeprägte

Blutung mit folgender Thrombozytopenie vorliegt. Auch hier besteht die Möglichkeit entweder den Bestandteil aus vorliegendem Vollblut zu extrahieren oder mittels maschineller Thrombozytenapharese zu gewinnen. Die Konzentrate sind sehr empfindlich und bei Kälte droht schnell ein Funktionsverlust dieser Zellen, weshalb eine Temperatur von konstant  $22 \pm 2^\circ$  Celcius gehalten werden muss. Des Weiteren besteht die Gefahr, dass die Thrombozyten relativ schnell verklumpen, woraus sich eine maximale Lagerungsfähigkeit von nur 5 Tagen unter ständiger Bewegung ergibt [43].

## **1.5 Pädiatrische Neurochirurgie und kinderanästhesiologisches Management**

In dieser retrospektiven Betrachtung soll genauer auf Eingriffe in der pädiatrischen Neurochirurgie eingegangen werden, da diese Bestandteil der vorliegenden Untersuchung sind.

In diesem Fachgebiet gibt es ein weites Spektrum an verschiedenen Erkrankungen und Operationen und es umfasst die Behandlung von Tumoren des Gehirns, des Rückenmarks und deren operative Versorgung, inklusive einer Hirndrucktherapie bei traumatischen und nicht-traumatischen Liquorzirkulationsstörungen. Kraniofaziale Umstellungsosteotomien gehören ebenso zum operativen Procedere, wie auch die operative Versorgung von traumatischen Verletzungen in dem oben genannten Bereich bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen.

Diese Kinder bzw. Operationen wurden bewusst für diese Datenanalyse ausgewählt, da es bei diesen Eingriffen bedingt durch die Größe des Operationsfeldes sowie die lange OP-Dauer – z.B. bei kraniofazialen Rekonstruktionen, zu Blutverlusten und bedingt dadurch zu einem hohen Volumenumsatz kommen kann. Da auch innerhalb kurzer Zeit relevante Flüssigkeitsverschiebungen möglich sind, stellt ein genaues Management mit verschiedenen Infusionslösungen bzw. Blutprodukten hohe Anforderungen an den Anästhesisten.

Die Kinder sind durch die langen Operationszeiten und dem im Verhältnis zur Gesamt-Körperoberfläche relativ großen Operationsgebiet der Gefahr der Un-



terkühlung ausgesetzt, was in Kombination mit einer Hämorrhagie zu einer eingeschränkten Blutgerinnung führen kann. Für die Dauer der Operation muss zwingend darauf geachtet werden, dass es zu möglichst geringen Wärmeverlusten kommt, welches durch ein gezieltes Wärmemanagement gewährleistet werden muss. Die Überwachung der Patienten erfolgte mittels Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, Blutdruckmessung, Kapnometrie bzw. -graphie, Bilanzierung der Urinproduktion über einen Blasendauerkatheter und Temperaturmessung. Invasiv instrumentiert wurden die Patienten in der Regel mit einem zentralen Venenverweilkatheter und einer direkten arteriellen Blutdruckmessung.

In regelmäßigen Abständen wurden Ein- und Ausfuhr bilanziert sowie Blutgas- und Laboranalysen durchgeführt, um Aussagen zu Gasaustausch, Säure-Basen-Haushalt, Glukose- und Transfusionsbedarf treffen zu können. In Zusammenschau aller Parameter wurden der Sedierungs- und Analgesiebedarf, die Beatmung und die Infusionstherapie angepasst. Der oft über mehrere Stunden dauernde Eingriff bedurfte der engmaschigen Kommunikation zwischen Operateur und Anästhesist.

Die Kinder wurden im Anschluss an den Eingriff analgosediert und kontrolliert beatmet auf der Intensivstation der Kinderklinik aufgenommen und dort weiter betreut.

## **1.6 Fragestellung**

Ziel der Arbeit war es, eventuell bestehende Unterschiede zwischen den intraoperativ verwendeten kolloidalen Volumenersatzmittel Hydroxyethylstärke oder Humanalbumin in der pädiatrischen Neurochirurgie aufzuzeigen.

Im Fokus der Datenerhebung stand nicht nur die benötigte Infusionsmengen für die hämodynamische peri-operative Stabilisierung der Patienten, sondern auch der Einfluss der kolloidalen Ersatzmittel auf die Blutgerinnung, Transfusionshäufigkeit und Volumenbilanz. Bei der Betrachtung der Volumenbilanz sollte unter anderem auch die mögliche renale Auswirkung evaluiert werden. Des Weiteren sollte die Auswirkung von HES und Humanalbumin auf die Intensiv- und Krankenhausliegedauer dargelegt werden.

## 2. Material und Methode

### 2.1 Material

Es handelte sich in der retrospektiven Datenanalyse um ein Kollektiv von Neugeborenen (1-28.Lebenstag), Säuglingen (bis 1.Lebensjahr) und Kleinkindern (2-5. Lebensjahr), die in den Jahren 2000 - 2007 in der pädiatrischen Neurochirurgie an der Universitätsklinik Würzburg operiert worden sind.

Einschlusskriterien waren neben einer neurochirurgischen Operation, ein Blutverlust von >10% des Gesamtblutvolumens, sowie die intra-operative Gabe von HES oder HA als einzige kolloidale Infusionslösung. Neben kristalloiden Lösungen war auch eine Substitution von Blutprodukten, wie Erythrozytenkonzentrate und FFPs, möglich.

Ausgeschlossen wurden Kinder, die älter als 5 Jahre waren, einen Blutverlust von <10% hatten, sowie Patienten die keine Kolloide oder HES und HA parallel während einer Operation bekommen hatten.

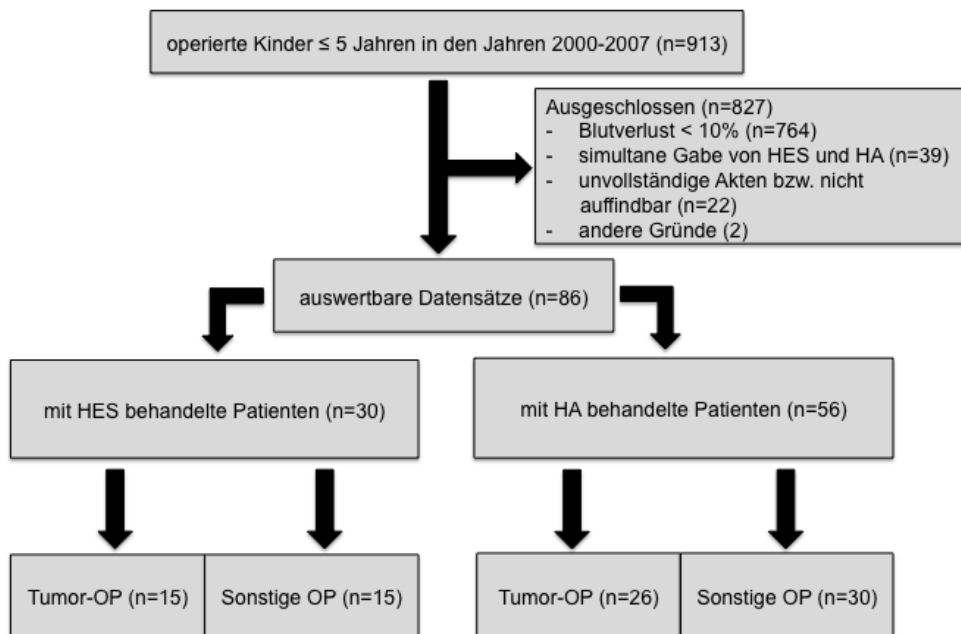


Abb. 1 Flowchart der retrospektiv untersuchten Patienten

## **2.2 Methode**

Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission wurden sämtliche Daten durch Aktenstudium erhoben, komplett anonym erfasst (d.h. eine Zuordnung der Daten zu einer Person war nicht möglich) und anschließend ausgewertet.

Über vorliegende OP-Listen aus diesen Jahren konnten die eingescannten Narkoseprotokolle angefordert und gesichtet werden. Erreichten die Patienten die oben genannten Einschlusskriterien, so wurden anschließend die relevanten Akten mit Anamnesedaten, Narkoseunterlagen, Laborwerten und Kurven der Normal- und Intensivstation aus dem Archiv der Pädiatrie angefordert und ausgewertet. Teilweise wurden in den Akten fehlende Laborwerte über eine Recherche im SAP-System des Universitätsklinikums vervollständigt.

## **2.3 Krankenakten**

Verglichen wurden in den beiden Hauptgruppen HES und HA das Alter und Geschlecht der Kinder, der relative Blutverlust, peri-operative Substitutionsmengen von kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen, sowie von EK und FFP, verschiedene Kreislaufparameter, Urinausscheidung, Flüssigkeitsbilanzen, Beatmungs-, OP- und Intensivzeiten, die post-operative Krankenhausverweildauer und verschiedene Laborparameter und Blutgasanalysen.

In einer Untergruppe wurden alle Tumore der Hirnregionen und des Rückenmarks, in einer anderen Gruppe die kraniofazialen Eingriffe sowie die übrigen Operationen zusammengefasst. Die Untergruppe der Tumorerkrankungen wurde deswegen ausgewählt, da es bei diesen Erkrankungen zum Beispiel Einflüsse auf die Blutgerinnung geben kann; dieser Aspekt wird in der späteren Diskussion beleuchtet. Dadurch könnten eventuelle Unterschiede zu Patienten, die einen hohen Blutverlust ohne eine Tumorerkrankung hatten bzw. mögliche Einflüsse bei den Tumor-Patienten durch die Grunderkrankung selbst gezeigt werden.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Datenanalyse wurde mit Unterstützung des statistischen Instituts der Universität Würzburg erstellt. Alle Daten wurden dem Grubs-Test für Ausreißer unterzogen. Bei einer n-Zahl von >30 wurde eine Normalverteilung angenommen und auf Varianzhomogenität geprüft. Die weitere Analyse wurde mit einem zweiseitigen T-Test mit dem Programm SPSS (SPSS 22 / 23 für MAC, SPSS Incorporation) durchgeführt.

Bei einer Anzahl < 30 Patienten wurde eine Normalverteilungsanalyse mittels Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede, so wurde zur weiteren Analyse der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Daten wurden immer nur zu einem Zeitpunkt untereinander verglichen, so dass eine zweiseitige ANOVA mit Korrektur nicht durchgeführt wurde, welches bei der graphischen Darstellung (z.B. bei den Abb. 3.5 Verläufe) zu vermuten wäre.

Zur Datenerhebung und Gestaltung wurden die Programme Excel, Word, Powerpoint, Endnote X7 und SPPS verwendet.

Die Darstellung der Daten in den Tabellen erfolgte als  $MW \pm SD$ ; die Box-Plots zeigen die 25. – 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren den höchsten und den niedrigsten Wert in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

### 3. Ergebnisse

#### Erläuterungen:

Zahlen:	Mittelwert±Standardabweichung
gesamt:	alle Patienten (Tumor-Operationen und Sonstige Operationen)
prä-op:	vor der Operation
intra-op:	während der Operation
post-op:	nach der Operation
base:	zu Beginn der Narkose
end:	am Ende der Narkose bzw. bei Übergabe an die Intensivstation
6 h post-op:	6 h nach Ende der Operation
Verlegung:	bei Verlegung von Intensiv- auf Normalstation

#### Patientenkollektiv und Narkose:

Die Patienten zeigten sowohl in den beiden Infusionsgruppen (HES und HA) als auch in den Subgruppen (Tumor-Operationen und Sonstige Operationen) keine signifikanten Unterschiede bezüglich

- dem Alter (Abb.2; gesamt: HES 26,8±17,6, HA 20,0±17,9; Tumor-Operationen: HES 31,9±14,9, HA 26,35±19,6; Sonstige Operationen: HES 21,70±19,0, HA 14,43±14,6 [Monate]),
- der Verteilung nach Geschlecht (Abb.3),
- dem prä-operativen Gewicht (Abb.4; HES 12,3±4,0, HA 11,0±3,9; Tumor-Operationen: HES 13,4±3,3, HA 12,1±4,2; Sonstige Operationen: HES 11,3±4,4, HA 10,0±3,3 [kg]),
- der ASA-Klassifikation (Abb.5),
- der Narkoseform (Abb.6) und
- der Cormack und Lehane-Klassifikation (Intubationsbedingungen, Abb.7).

## Zeiten:

- Bezüglich der Operations-Dauer (Abb.8; gesamt: HES 317,7±118,8, HA 310,6±123,5; Tumor-Operationen: HES 327,3±66,5, HA 329,4±103,0; Sonstige Operationen: HES 308,0±156,8, HA 295,0±138,0 [min]) und
- der Beatmungszeit Anästhesie (Abb.9; enthält zusätzlich zur OP-Dauer die prä-operative Beatmung bis zum OP-Beginn und die post-operative Beatmung bis zur Übergabe auf der Intensivstation; HES 495,5±140,0, HA 505,5±146,6; Tumor-Operationen 506,3±113,4, HA 543,3±146,2; Sonstige Operationen: HES 484,7±165,7, HA 472,8±141,2 [min]) gab es sowohl in den Infusionsgruppen als auch in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede.
- Ebenso fand sich in der post-operativen Beatmungszeit auf der Intensivstation (Abb.10; gesamt: HES 1276,6±961,3; HA 937,0±703,1; Tumor-Operationen: HES 1776,0±1007,2, HA 1275,5±842,8; Sonstige Operationen: HES 741,4±549,2, HA 643,7±365,4 [min]) und bei
- der gesamten Beatmungszeit (Abb.11; enthält Beatmungszeit Anästhesie und Intensiv; gesamt: HES 1775,3±1015,9; HA 1442,6±731,7, Tumor-Operationen: HES 2282,3±1049,4, HA 1818,8±860,6; Sonstige Operationen: HES 1232,1±649,9, HA 1116,5±374,1 [min]) kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Infusionsgruppen – weder bei der Gesamtgruppe, noch bei den Subgruppen.
- Es zeigte weder die Intensiv-Liegedauer (Abb.12; gesamt: HES 2414,0±1508,5, HA 1895,8±1455,2; Tumor-Operationen: HES 3249,0,0±1580,8, HA 2311,9±1575,6; Sonstige Operationen: HES 1528,93±761,1, HA 1563,0±1282,0 [min]),
- noch die Krankenhaus-Liegedauer (Abb.14; gesamt: HES 15,2±5,9, HA 14,3±6,1; Tumor-Operationen: HES 16,9±5,1, HA 16,6±6,6; Sonstige Operationen: HES 13,4±6,3, HA 12,2±5,0 [Tage])
- als auch die Zeit bis zur post-operativen Entlassung (Abb.13; gesamt: HES 11,0±3,8, HA 9,8±4,6; Tumor-Operationen: HES 12,5±3,9, HA

11,4±5,3; Sonstige Operationen: HES 9,3±2,8, HA 8,5±3,6 [Tage]) signifikante Unterschiede, lediglich Tendenzen.

## Laborwerte

- Bei den Laborparametern gab es beim Blutbild (Tab.6) keine signifikanten post-operativen Unterschiede zwischen den Gruppen,
- allerdings bei den Gerinnungsparametern. Die PTT war post-operativ in der Gesamtgruppe und der Gruppe mit den sonstigen Operationen (Abb.16; gesamt: HES 35,5±6,4, HA 41,2±9,7; Tumor-Operationen: HES 32,0±6,2, HA 34,1±6,6, Sonstige Operationen: HES 39,0±4,7, HA 46,0±8,4 [sec]) signifikant über den Normalwert erhöht.
- Auch das Fibrinogen zeigte post-operativ signifikante Unterschiede (Abb.17; gesamt: HES 189,5±53,9, HA 149,4±44,9; Tumor-Operationen: HES 168,4±43,4, HA 161,5±38,6; Sonstige Operationen: HES 214,1±56,2, HA 141,4±47,6 [mg/dl]), worauf in der Diskussion ausführlich eingegangen wird.
- Bei den Elektrolyten (Tab.6) waren Kalium und Natrium in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede, wohingegen
- das Calcium post-operativ in der HES-Gruppe signifikant im Vergleich zur HA-Gruppe erniedrigt war (Abb. 18, 19, 20; gesamt: HES 2,1±0,2, HA 2,3±0,1; Tumor-Operationen: HES 2,1±0,2, HA 2,4±0,1; Sonstige Operationen: HES 2,1±0,2, HA 2,3±0,1 [mmol/l]).
- Bei den Retentionswerten (Tab.6) zeigten sich keine Unterschiede bei beiden Infusionsgruppen,
- bei den Leberwerten (Tab.6) gab es signifikante Veränderungen. Diese Werte wurden nur nebenbefundlich erhoben, liegen nur in geringer Anzahl vor und werden deshalb nur aufgeführt.
- Bei den Entzündungswerten war die Anzahl der CRP-Werte durchweg zu gering, so dass diese nicht ausgewertet werden konnten,
- Die Blutzuckerwerte (Tab.6) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

- Das Gesamteiweiß (Abb.15; gesamt: HES  $4,5\pm0,7$ , HA  $5,2\pm0,8$ ; Tumor-Operationen: HES  $4,9\pm0,6$ , HA  $5,6\pm0,7$ ; Sonstige Operationen: HES  $4,2\pm0,5$ , HA  $4,8\pm0,7$  [g/dl]) hingegen war in der post-operativen Erfassung (sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in den Untergruppen) bei den Patienten, die mit Humanalbumin behandelt wurden, signifikant höher.

### **Blutverlust, Infusionen und Transfusionen intra-operativ:**

- Der intra-operative relative Blutverlust, d.h. der Blutverlust im Verhältnis zum errechneten Gesamtblutvolumen, (Abb. 21; gesamt: HES  $30,5\pm30,0$ , HA  $54,8\pm45,0$ ; Tumor-Operationen: HES  $17,7\pm6,8$ , HA  $27,6\pm23,4$ , Sonstige Operationen: HES  $44,3\pm38,6$ , HA  $78,4\pm46,1$  [%]) war in der HA-Gruppe sowohl in der gesamten Gruppe, als auch bei den sonstigen Operationen signifikant höher als in der HES-Gruppe.
- Die Flüssigkeitstherapie mit den kristalloiden Lösungen (Abb.22, gesamt: HES  $66,7\pm27,5$ , HA  $68,1\pm21,9$ ; Tumor-Operationen: HES  $67,9\pm27,6$ , HA  $65,0\pm19,9$ ; Sonstige Operationen: HES  $65,5\pm28,2$ , HA  $70,8\pm23,5$  [ml/kg]) unterschied sich aber nicht.
- Die Verabreichung der kolloidalen Lösungen (Abb.23; gesamt: HES  $16,4\pm9,2$ , HA  $25,7\pm11,3$ ; Tumor-Operationen: HES  $13,2\pm8,1$ , HA  $20,8\pm8,6$ ; Sonstige Operationen: HES  $19,6\pm9,5$ , HA  $30,0\pm11,8$  [ml/kg]) zeigte signifikante Unterschiede.
- Die Menge von FFP (Abb.24) und EK (Abb.25) zeigte weder in der Hauptgruppe, noch in beiden Untergruppen, bei beiden Präparaten signifikante Unterschiede.



## **Verläufe Kreislaufwerte**

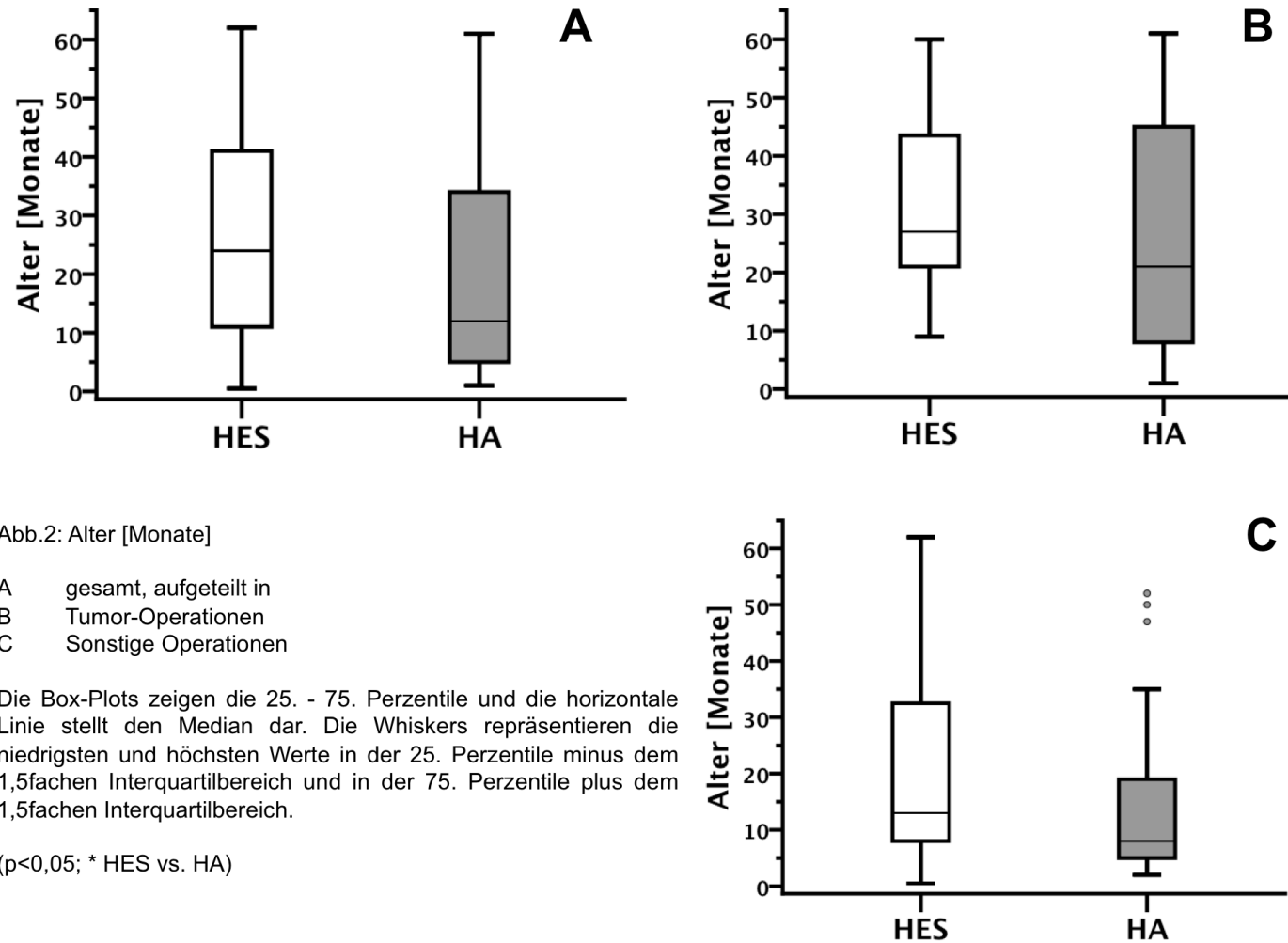
- Bei den Kreislaufwerten gab es weder bei der Herzfrequenz (Abb.26-38)
- noch bei der Erfassung der Blutdruckwerte (Abb.29-37; systolisch, diastolisch, MAD) signifikante Unterschiede in allen Gruppen – weder intra-operativ noch post-operativ.

## **Verläufe Urinproduktion und Bilanz**

- Bei der Urinproduktion (Abb.38-40) zeigte sich weder intra-operativ noch post-operativ auf der Intensivstation ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Infusionsgruppen. Dieses Ergebnis fand sich sowohl in der Gesamtgruppe als auch in beiden Untergruppen.
- Interessanterweise gab es aber signifikante Unterschiede bei den Bilanzen (Abb.41-43):
- Sowohl bei der intra-operativen Bilanz (gesamt: HES  $34,3 \pm 31,4$ , HA  $51,7 \pm 40,0$ ; Tumor-Operationen: HES  $32,0 \pm 32,8$ , HA  $26,2 \pm 23,0$ ; Sonstige Operationen: HES  $36,6 \pm 31,0$ , HA  $73,8 \pm 38,6$  [ml/kg])
- als auch bei der Verlegungsbilanz, von der Intensivstation auf die Normalstation, war diese in der HA-Gruppe beim gesamten Patientenkollektiv signifikant höher (gesamt: HES  $5,9 \pm 34,8$ , HA  $22,7 \pm 29,5$ ; Tumor-Operationen: HES  $-3,1 \pm 36,7$ , HA  $17,3 \pm 25,3$  [ml/kg]).

### 3.1. Patientenkollektiv und Narkose

#### 3.1.1 Alter



### 3.1.2 Verteilung nach Geschlecht

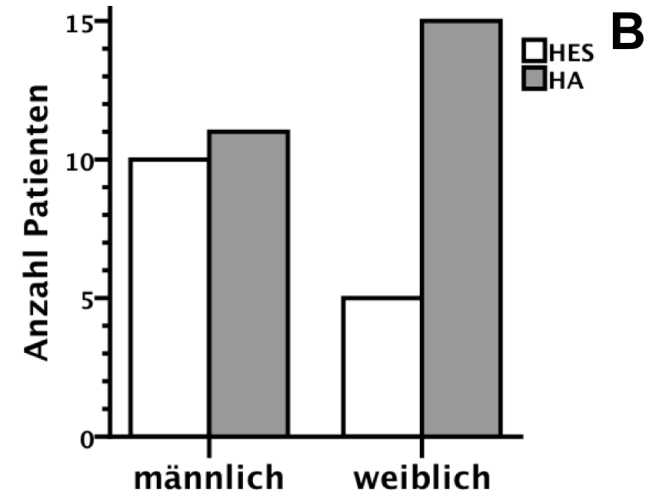
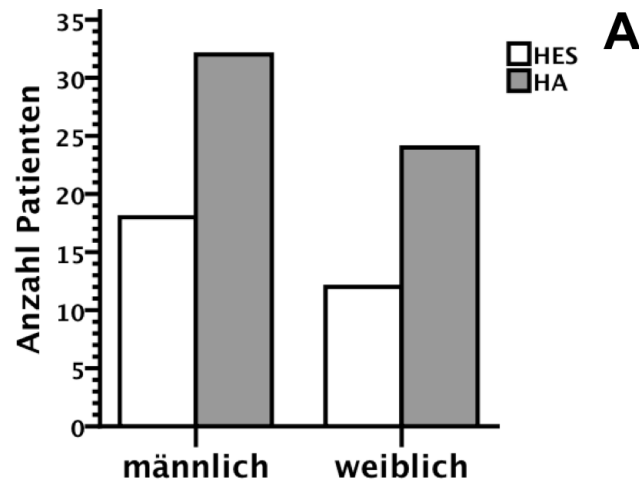
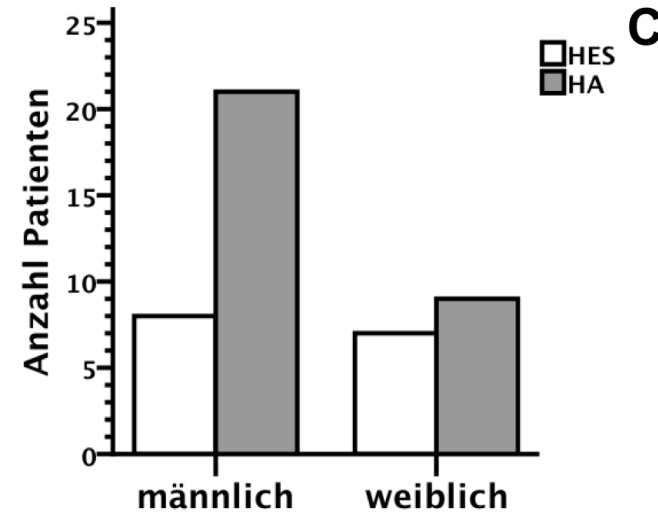


Abb.3: Verteilung nach Geschlecht [n]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen



### 3.1.3 Gewicht prä-op

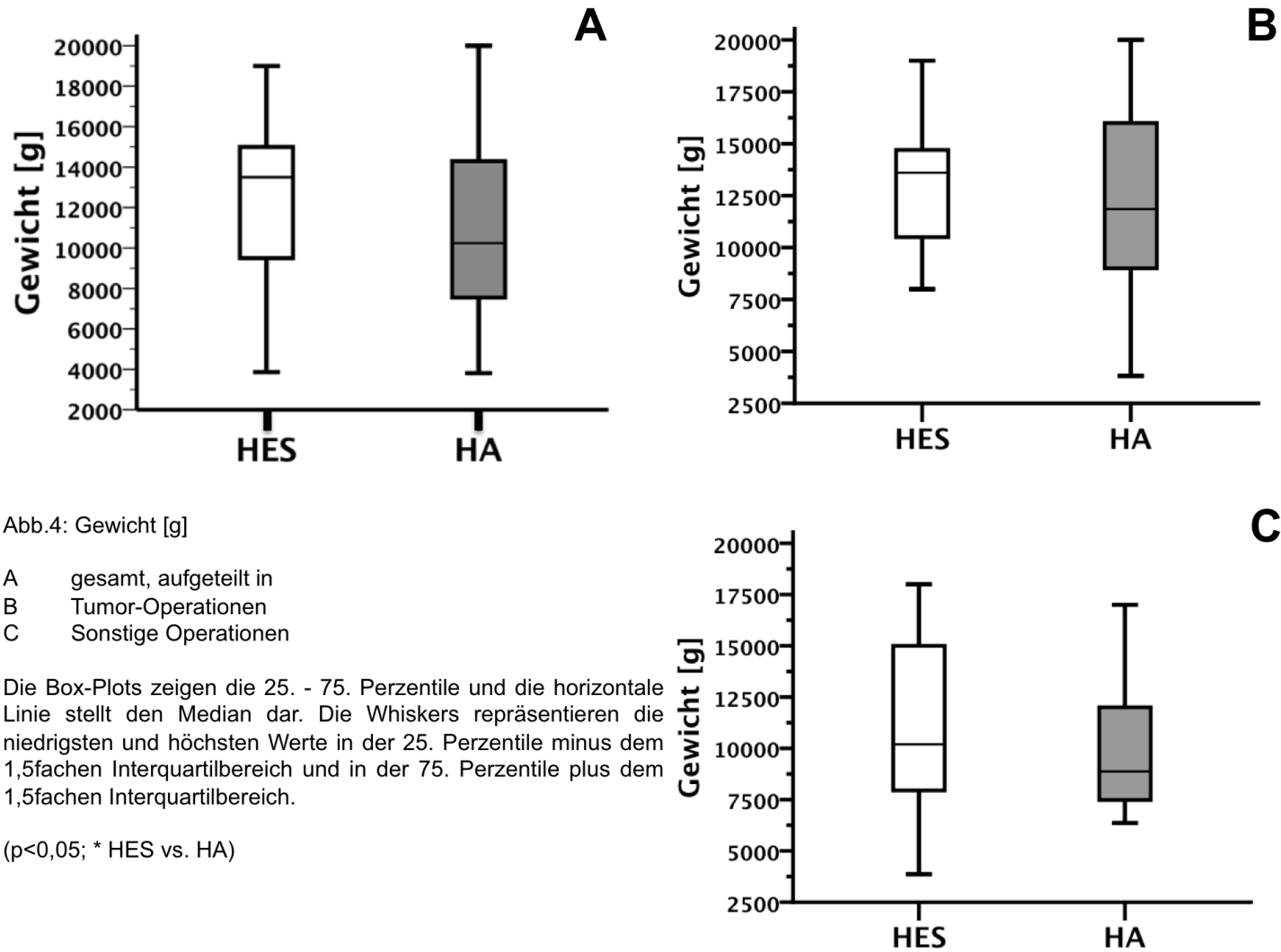


Abb.4: Gewicht [g]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.1.4 ASA-Klassifikation

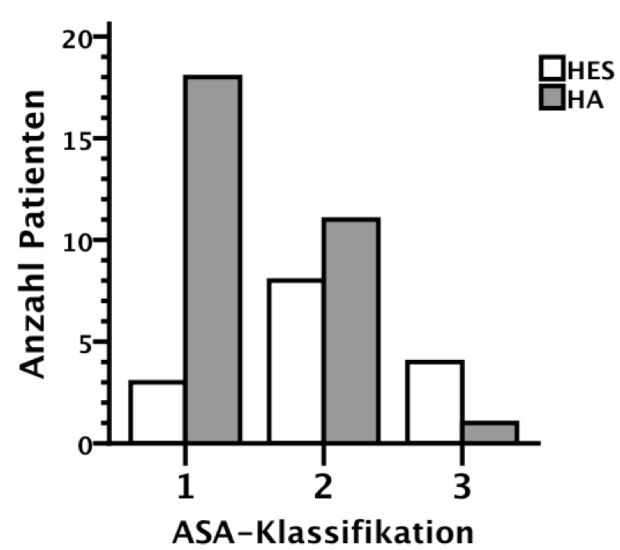
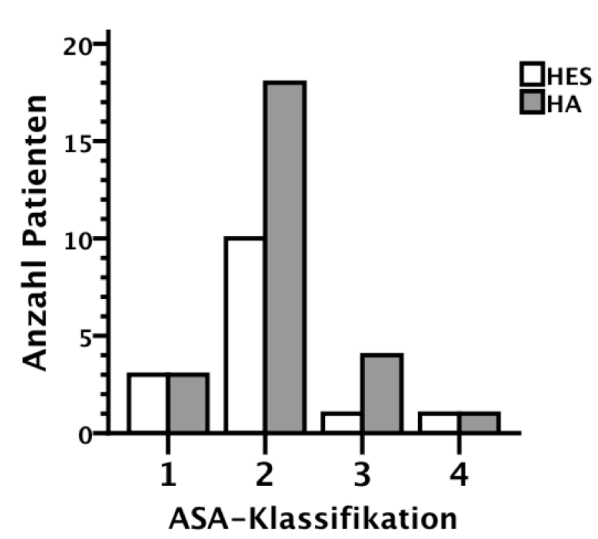
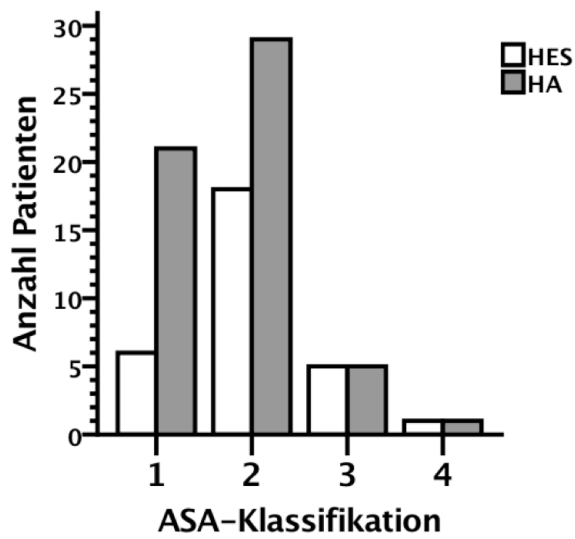


Abb.5: ASA-Klassifikation [n]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

### 3.1.5 Narkoseform

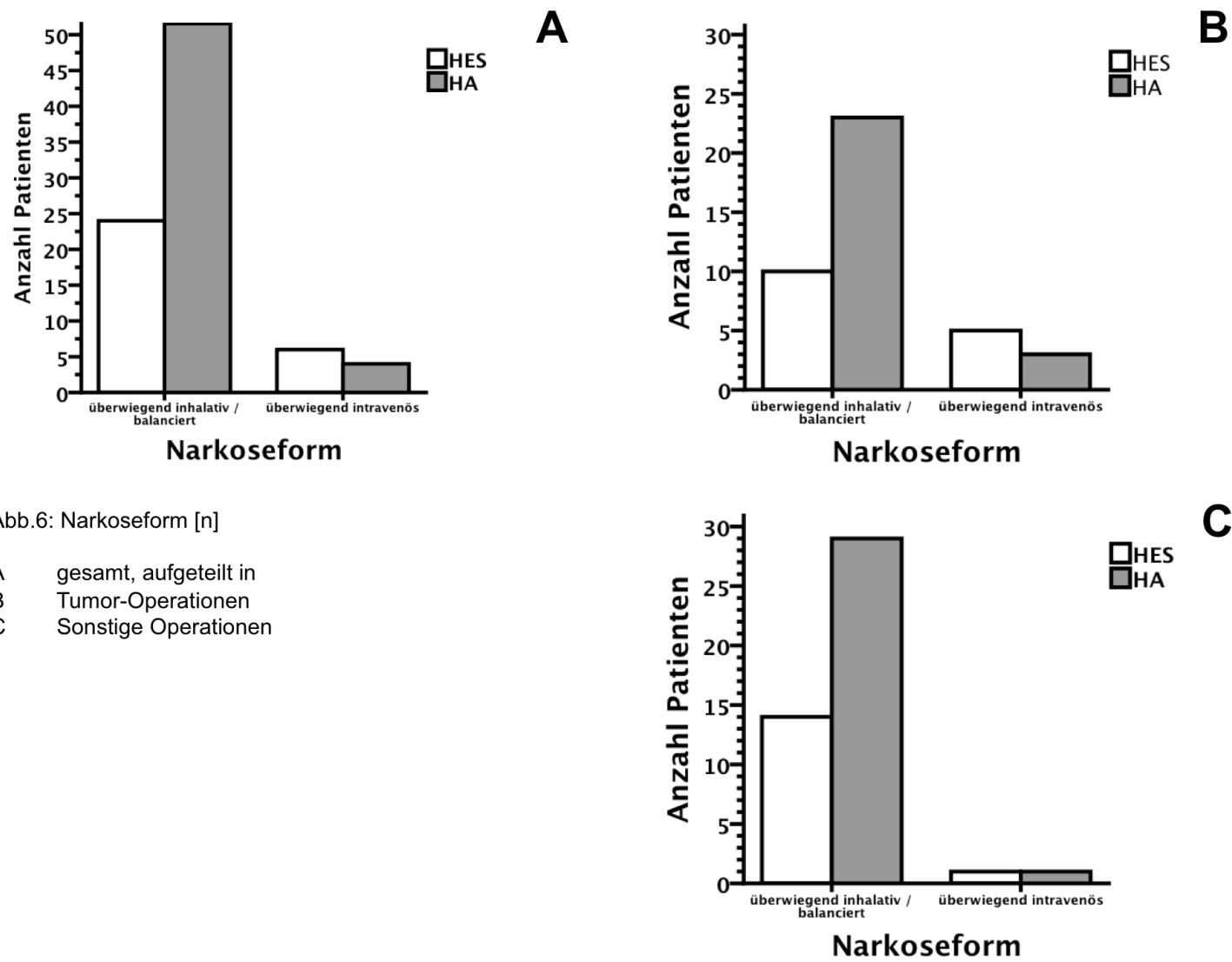


Abb.6: Narkoseform [n]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

### 3.1.6 Cormack und Lehane-Klassifikation (Intubationsbedingungen)

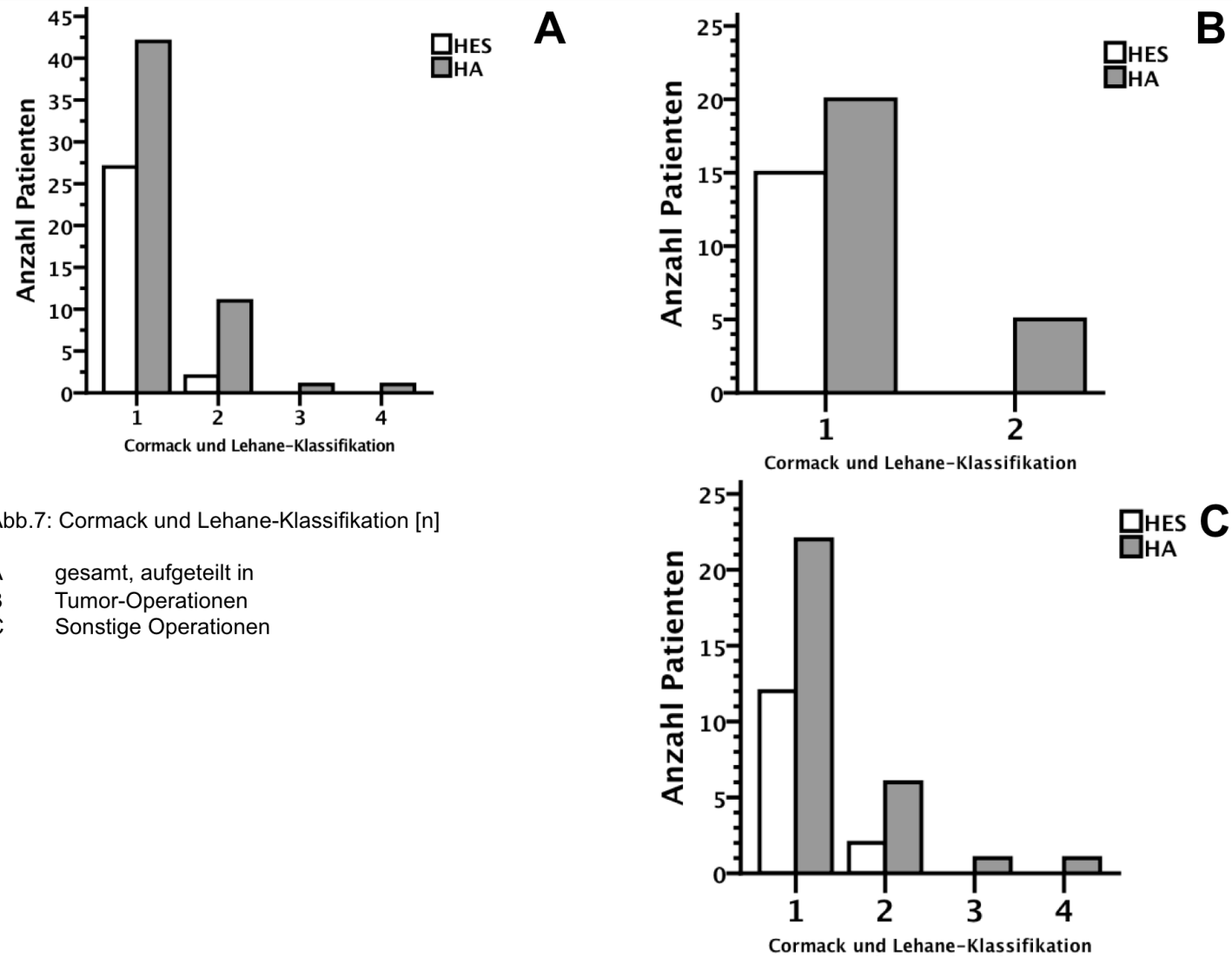
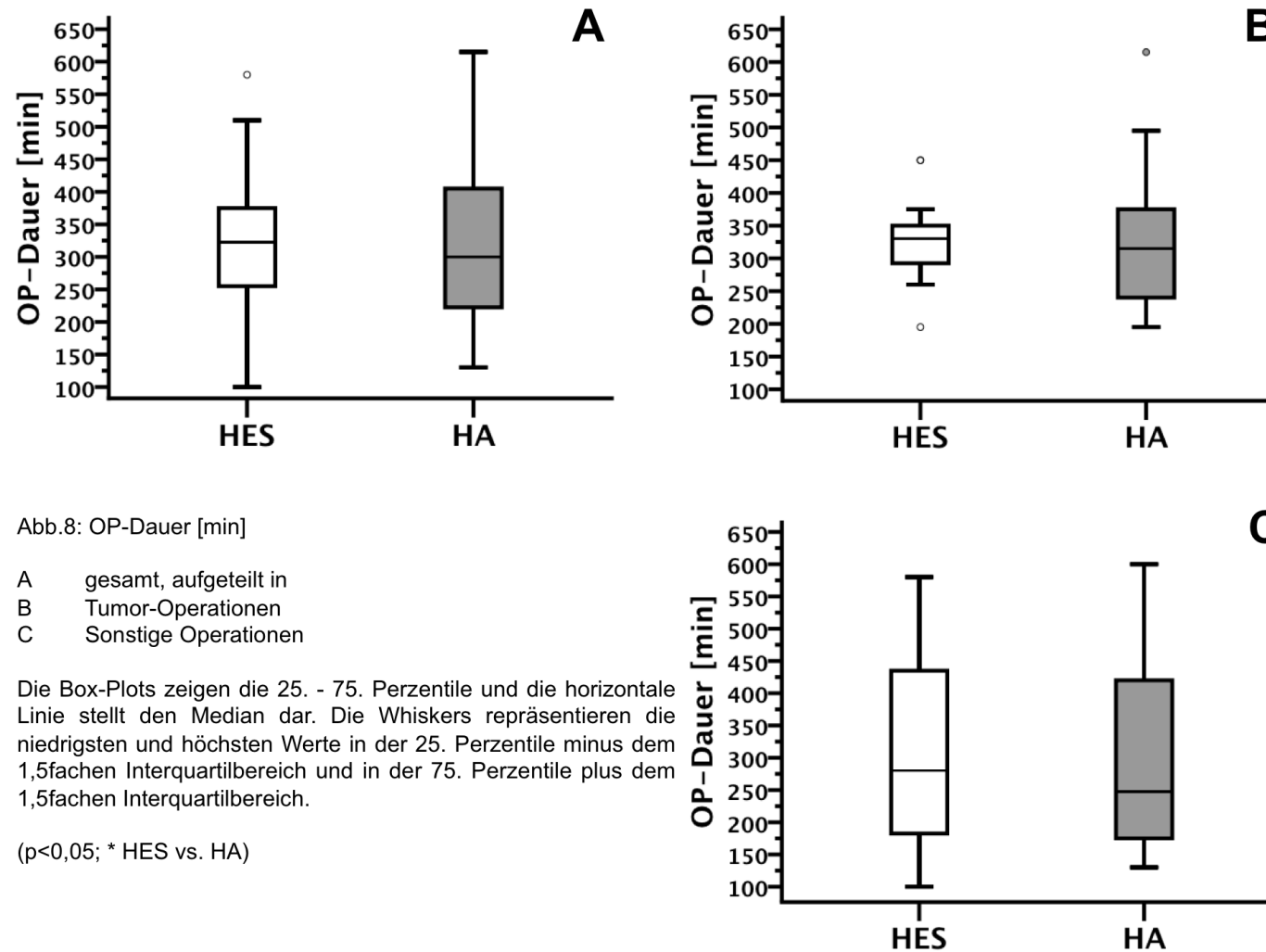


Abb.7: Cormack und Lehane-Klassifikation [n]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

## 3.2 Zeiten

### 3.2.1 OP-Dauer





### 3.2.2 Beatmungszeit Anästhesie

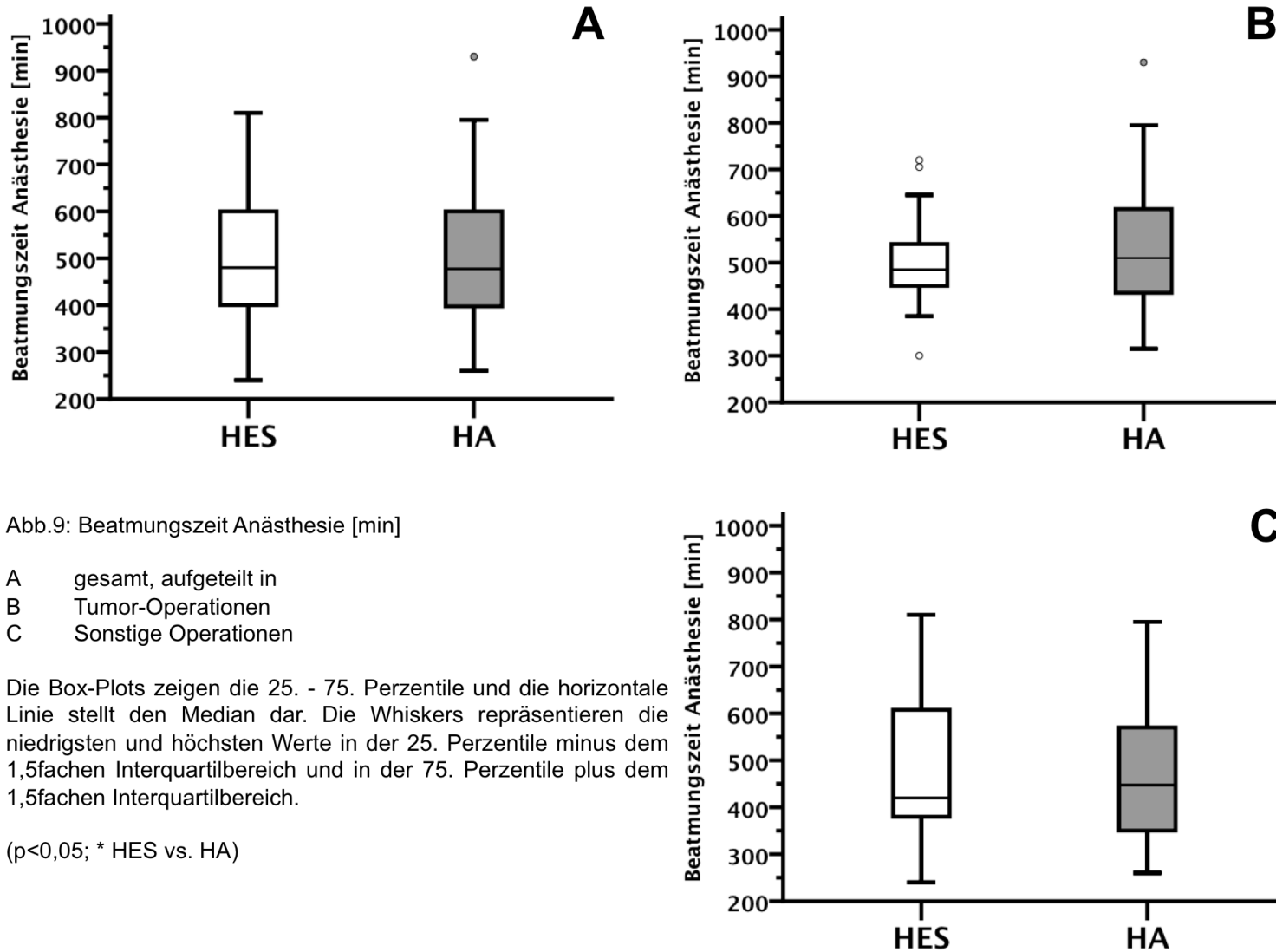


Abb.9: Beatmungszeit Anästhesie [min]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.2.3 Beatmungszeit Intensiv post-op

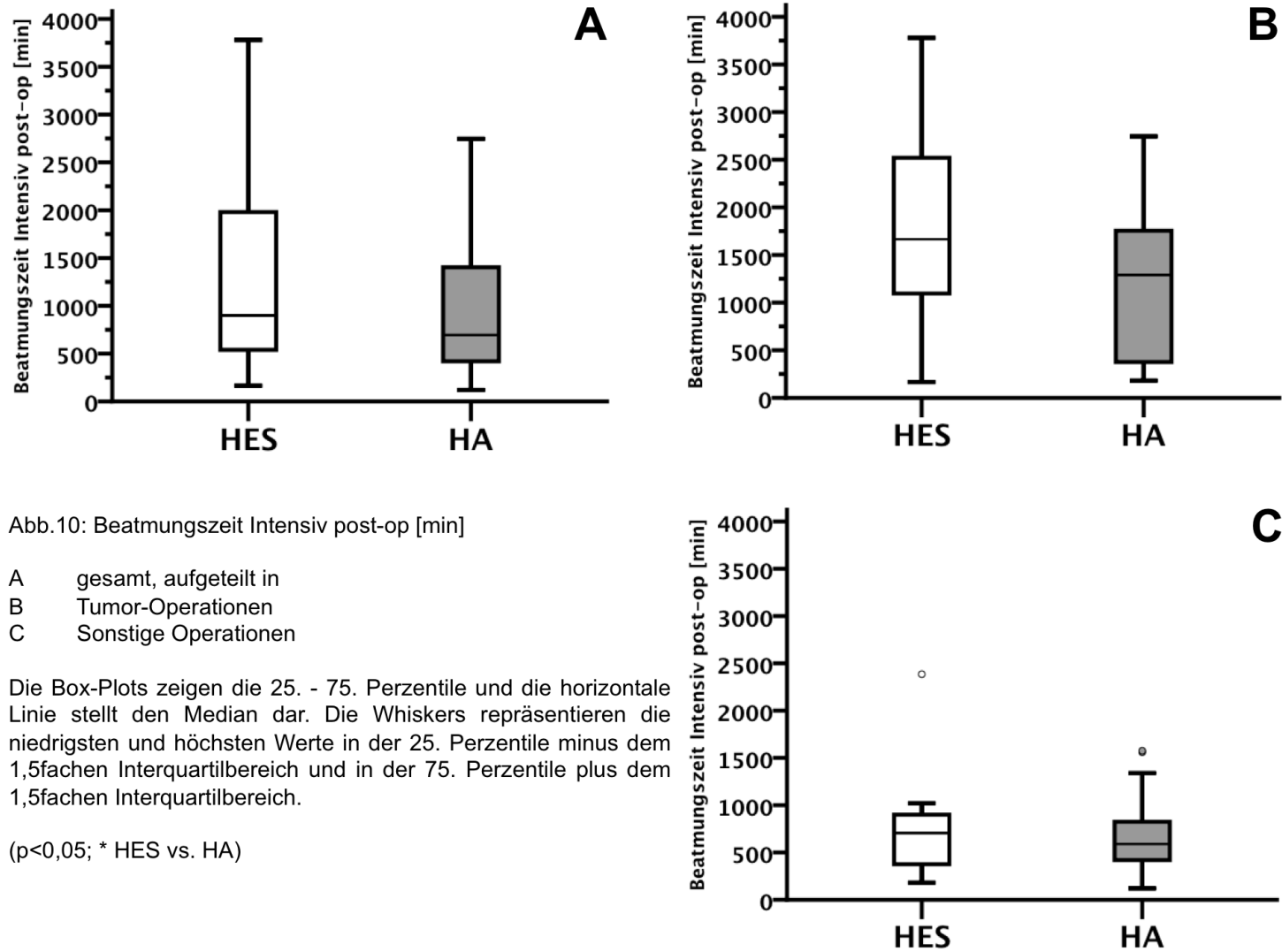


Abb.10: Beatmungszeit Intensiv post-op [min]

- A    gesamt, aufgeteilt in
- B    Tumor-Operationen
- C    Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.2.4 Beatmungszeit insgesamt (Anästhesie und Intensiv post-op)

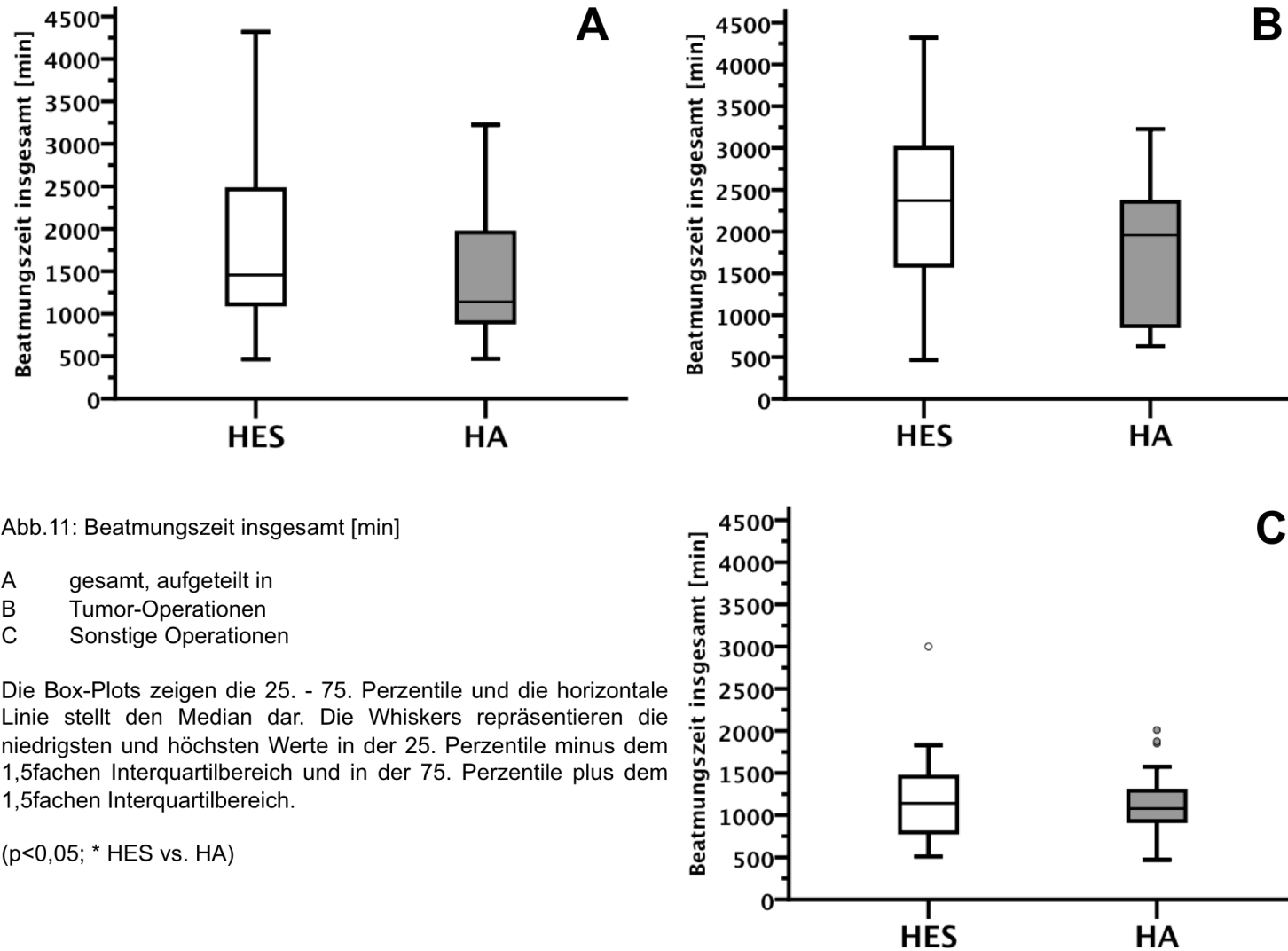


Abb.11: Beatmungszeit insgesamt [min]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.2.5 Intensiv-Liegedauer

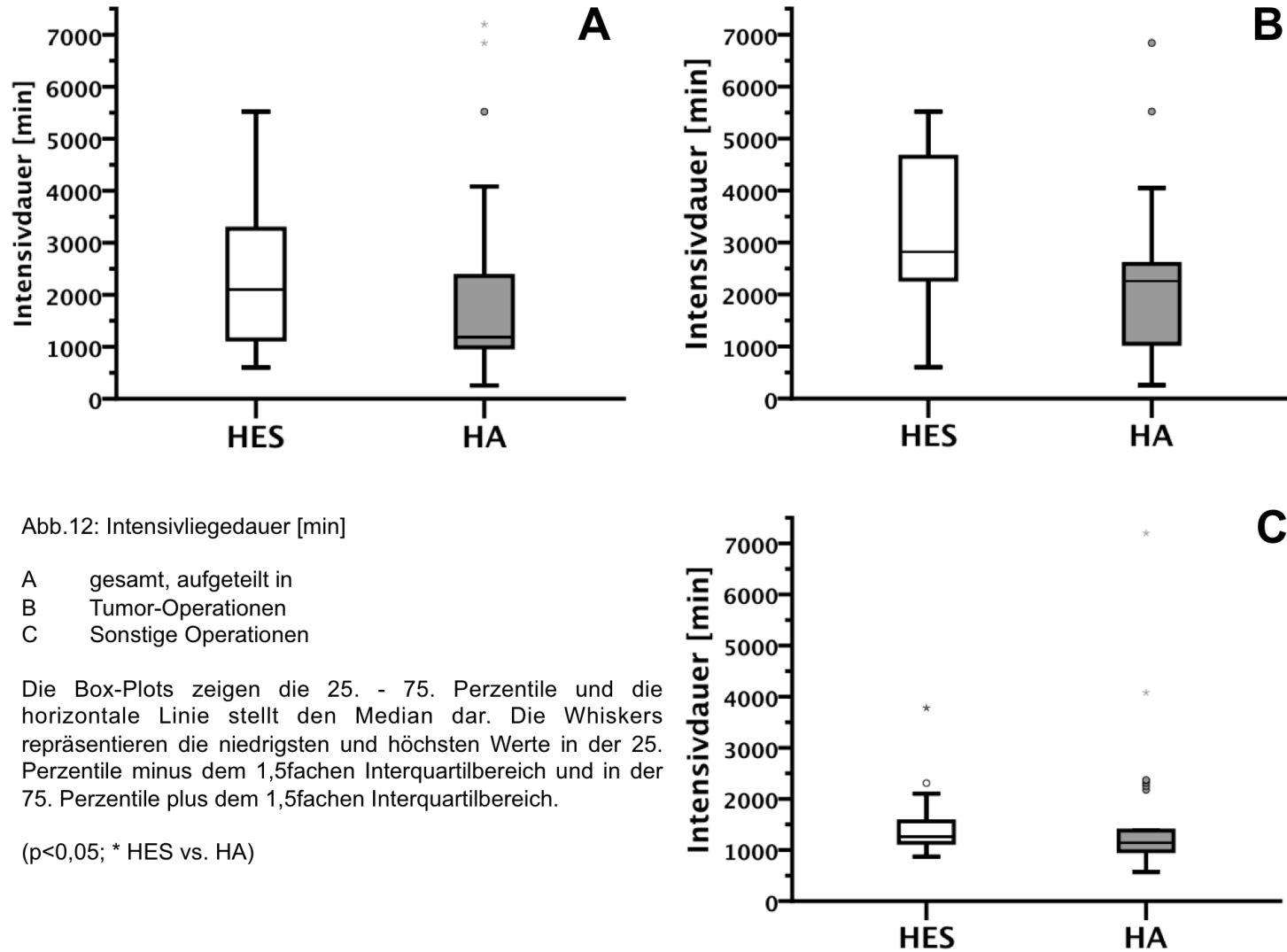


Abb.12: Intensivliegedauer [min]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.2.6 Entlassung post-op

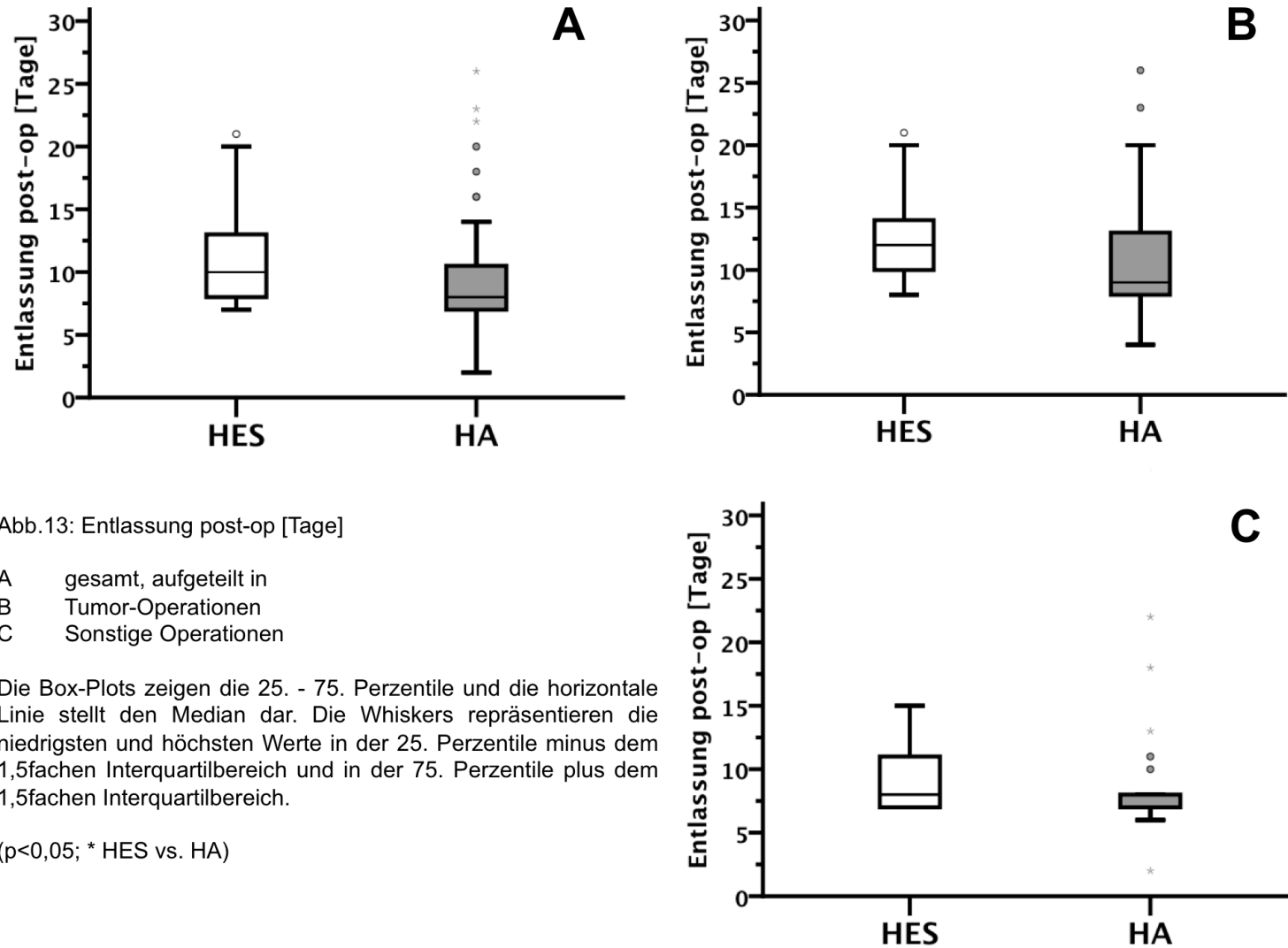


Abb.13: Entlassung post-op [Tage]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.2.7 Krankenhaus-Liegedauer

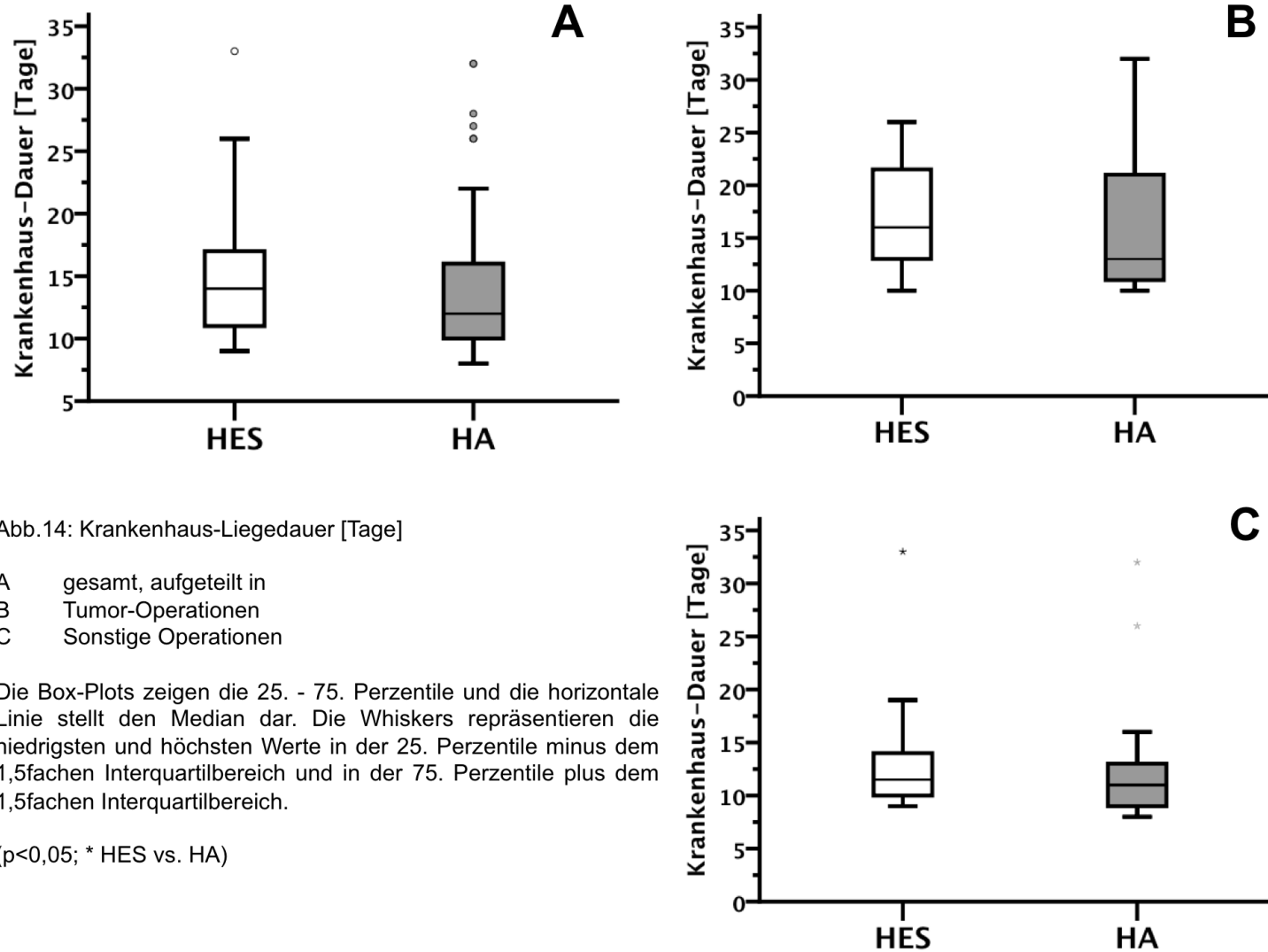


Abb.14: Krankenhaus-Liegedauer [Tage]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.3 Laborwerte

3.3.1 Tab. 6: Übersicht Laborwerte (gesamt)

	Parameter	Einheit	HES		HA	
			prä-op	post-op	prä-op	post-op
Blutbild	Hämoglobin	g/dl	12,3 ± 0,2*	10,7 ± 0,3	11,8 ± 0,1*	10,3 ± 0,2
	Hämatokrit	%	35,7 ± 0,7	32,1 ± 0,8	36,7 ± 0,4	32,3 ± 0,6
	Leukozyten	10 <sup>3</sup> /µl	9,6 ± 0,5	8,8 ± 0,5	10,6 ± 0,4	8,7 ± 0,4
	Thrombozyten	10 <sup>3</sup> /µl	379 ± 22	256 ± 14	401 ± 18	228 ± 11
Gerinnung	Quick	%	99 ± 1	81 ± 2	97 ± 1	80 ± 2
	PTT	sec	34,4 ± 1,2	35,5 ± 1,2*	35,1 ± 0,8	41,2 ± 1,4*
	Fibrinogen	mg/dl	251,1 ± 13,8 \$	189,5 ± 10,6*	262,2 ± 9,7	149,4 ± 6,8*
Elektrolyte	Natrium	mmol/l	138 ± 1	140 ± 1	138 ± 0	140 ± 0
	Kalium	mmol/l	4,6 ± 0,1	3,9 ± 0,1	4,6 ± 0,1	3,8 ± 0,1
	Calcium	mmol/l	2,45 ± 0,04*	1,78 ± 0,89*	2,5 ± 0,2*	2,29 ± 0,04*
Retentionswerte	Creatinin	mg/dl	0,30 ± 0,02	0,30 ± 0,02	0,31 ± 0,01	0,32 ± 0,01
	Harnstoff	mg/dl	22,6 ± 2,1 \$	17,9 ± 1,4 \$	23,0 ± 1,9 \$	19,8 ± 2,3
Leberwerte	GPT	U/l	19 ± 1,8	13 ± 1,0* \$	16 ± 1,0	10 ± 0,6*
	GOT	U/l	30,1 ± 2,9* \$	nicht vorhanden	19,6 ± 1,6* \$	nicht vorhanden
	GGT	U/l	16,3 ± 4,2 \$	9,8 ± 1,3 \$	8,5 ± 0,7 \$	9 ± 1,8
Entzündungswerte	CRP	g/dl	zu wenig Werte	zu wenig Werte	zu wenig Werte	zu wenig Werte
	Temperatur	°Celcius	36,8 ± 0,1*	37,3 ± 0,1	37,1 ± 0,1*	37,5 ± 0,1
Sonstiges	Gesamteiweiß	g/dl	6,8 ± 0,1	4,5 ± 0,1*	6,6 ± 0,1	5,2 ± 0,1*
	Blutzucker	mg%	nicht vorhanden	115 ± 4,8	nicht vorhanden	110 ± 3,6

Mittelwert ± Standardfehler // \*p<0,05; HES vs. HA // \$=hohe Anzahl an fehlenden Werten

### 3.3.2 Gesamteiweiß post-op

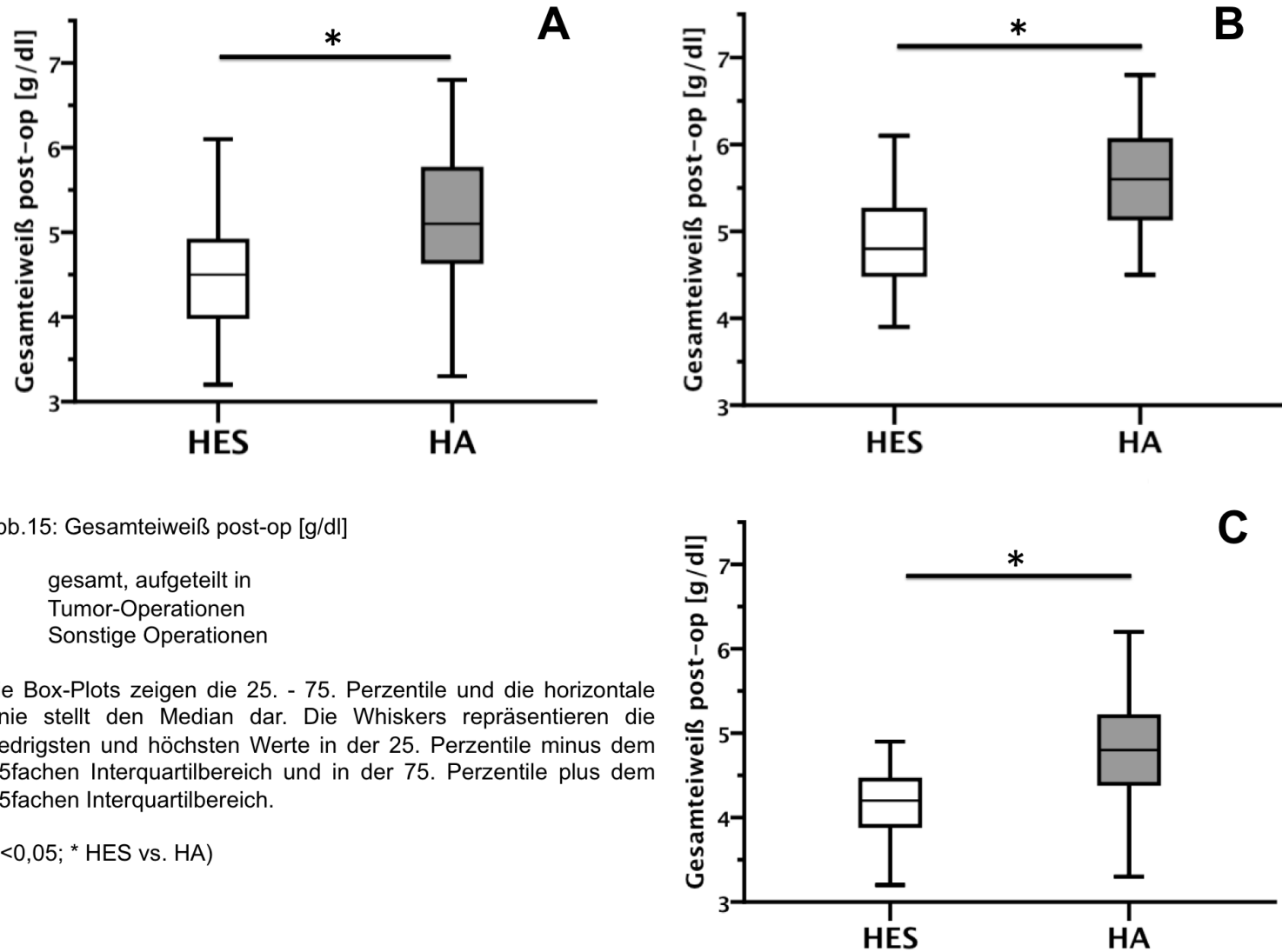


Abb.15: Gesamteiweiß post-op [g/dl]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)



### 3.3.3

### Blutgerinnung

#### 3.3.3.1

#### PTT post-op

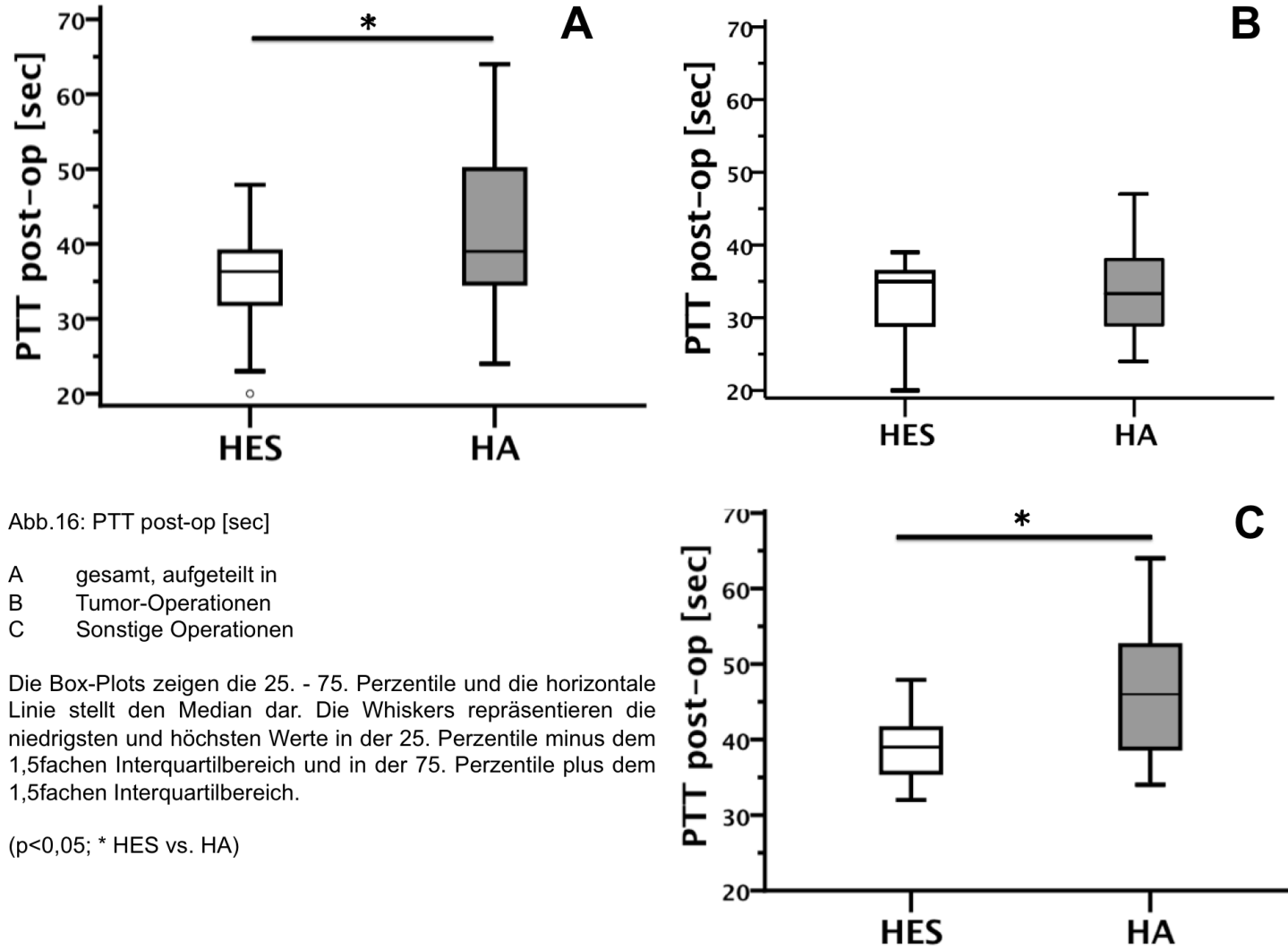


Abb.16: PTT post-op [sec]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.3.3.2

### Fibrinogen post-op

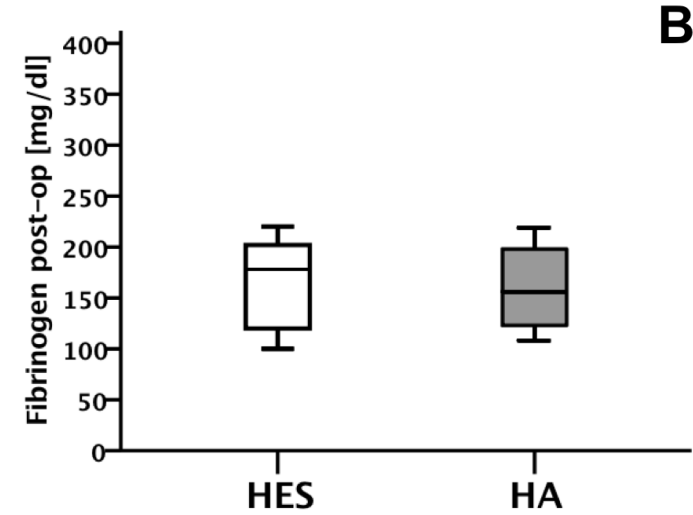
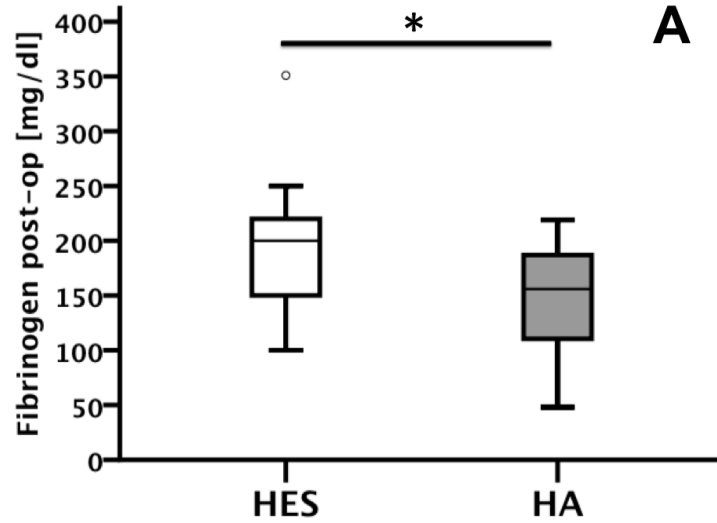
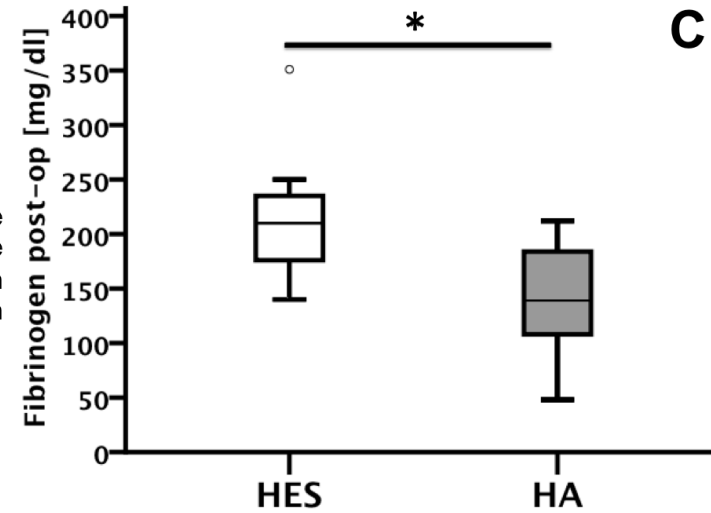


Abb.17: Fibrinogen post-op [mg/dl]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)



### 3.3.3.3 Verlauf Calcium gesamt (prä-op / post-op)

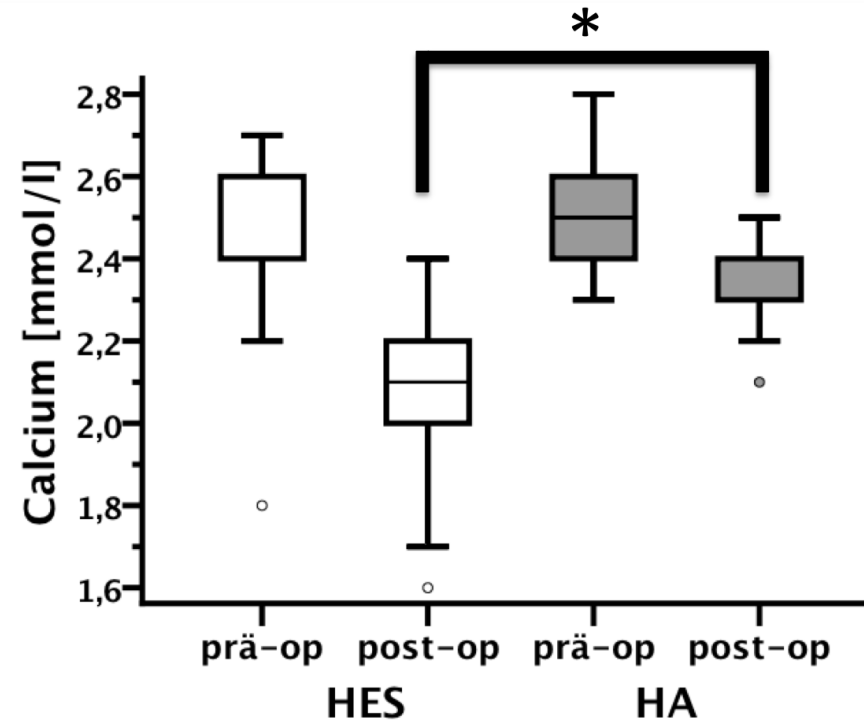


Abb..18: Verlauf Calcium gesamt (prä-op / post-op) [mmol/l]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.3.3.4 Verlauf Calcium Tumor-Operationen (prä-op / post-op)

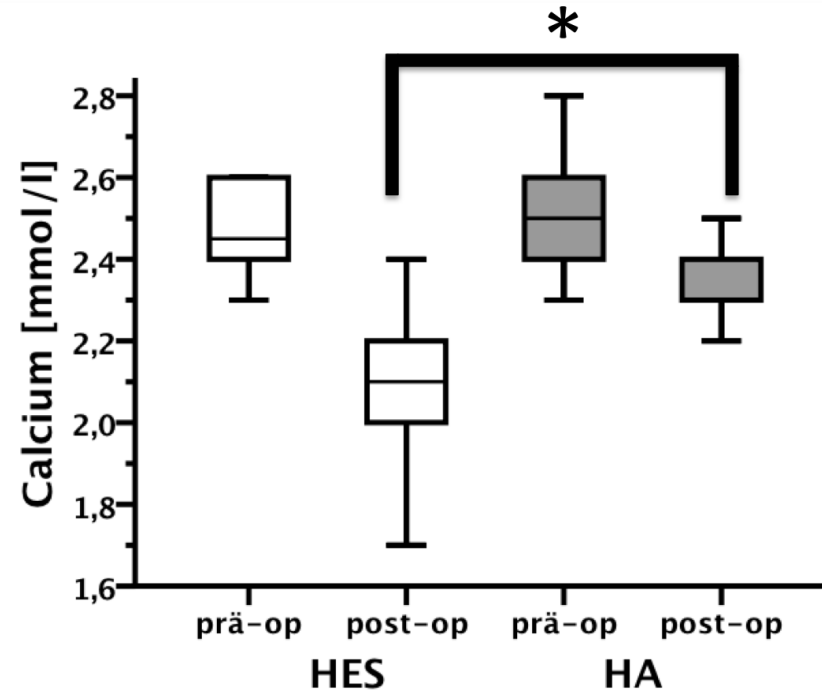


Abb.19: Verlauf Calcium Tumor-Operationen (prä-op / post-op) [mmol/l]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.3.3.5 Verlauf Calcium Sonstige Operationen (prä- /post-op)

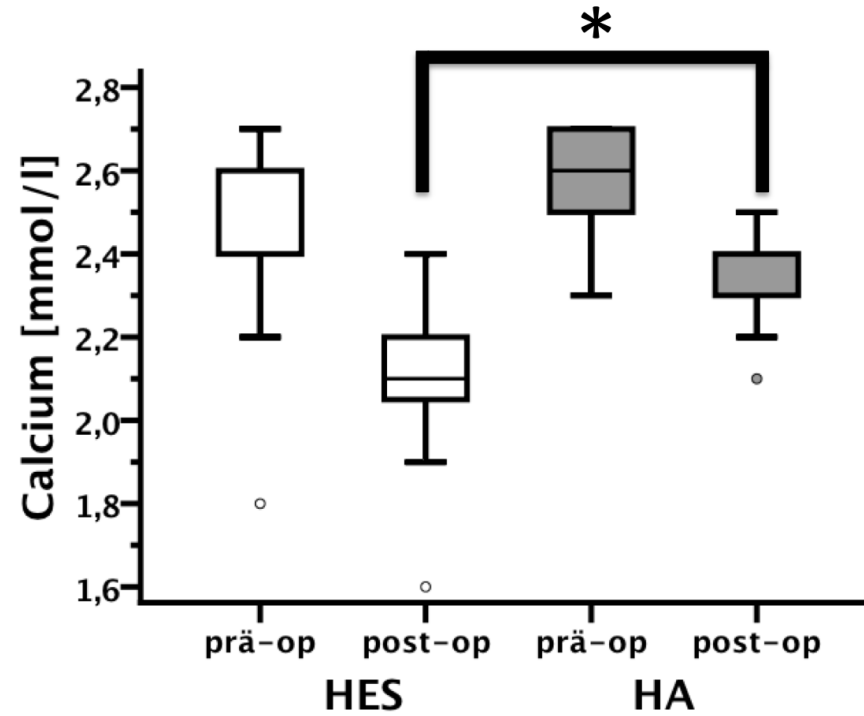


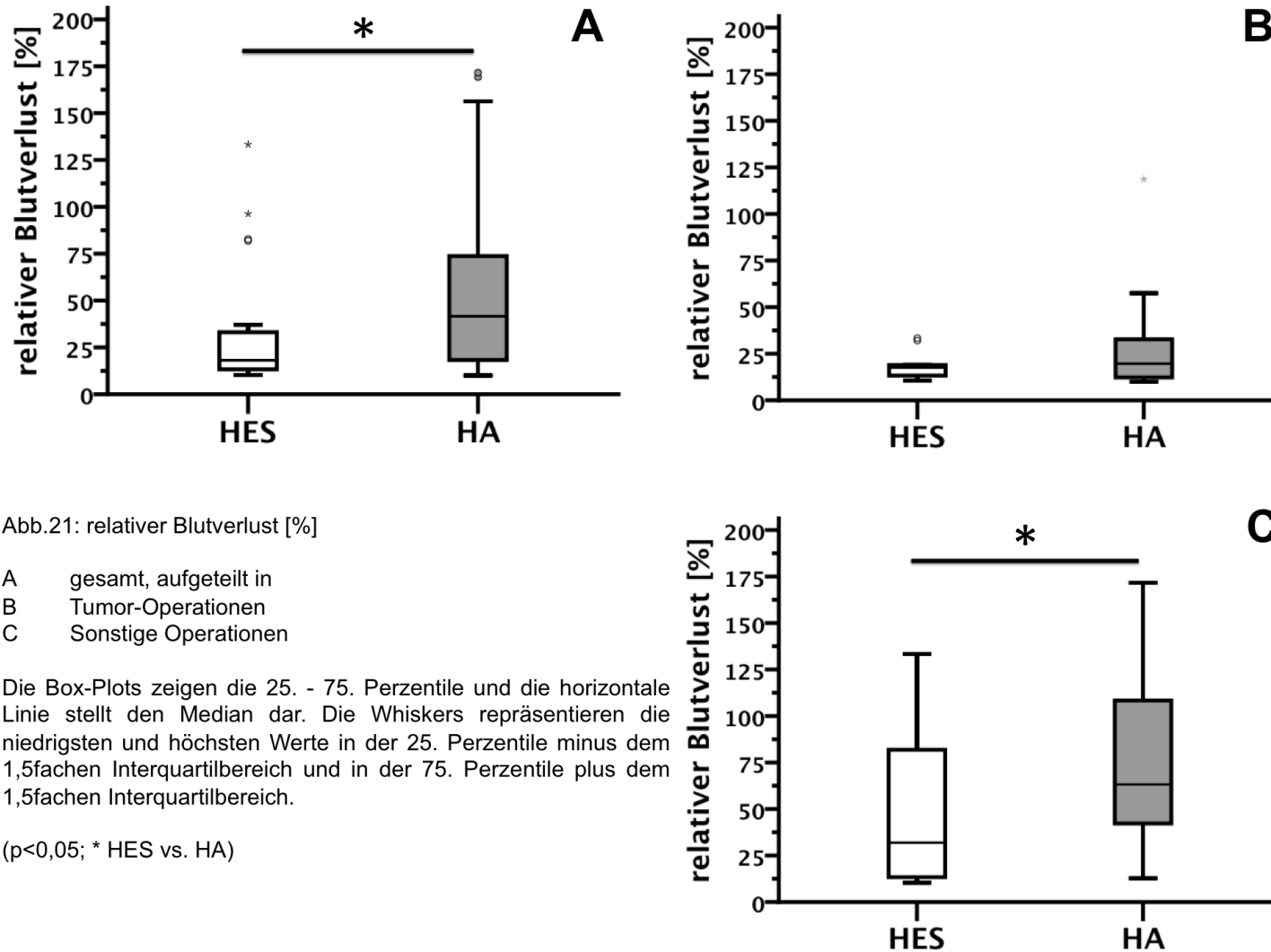
Abb.20: Verlauf Calcium Sonstige Operationen (prä-op / post-op) [mmol/l]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.4. Relativer Blutverlust, Infusionen und Transfusionen intra-op

#### 3.4.1 Relativer Blutverlust intra-op



### 3.4.2 Kristalloide intra-op

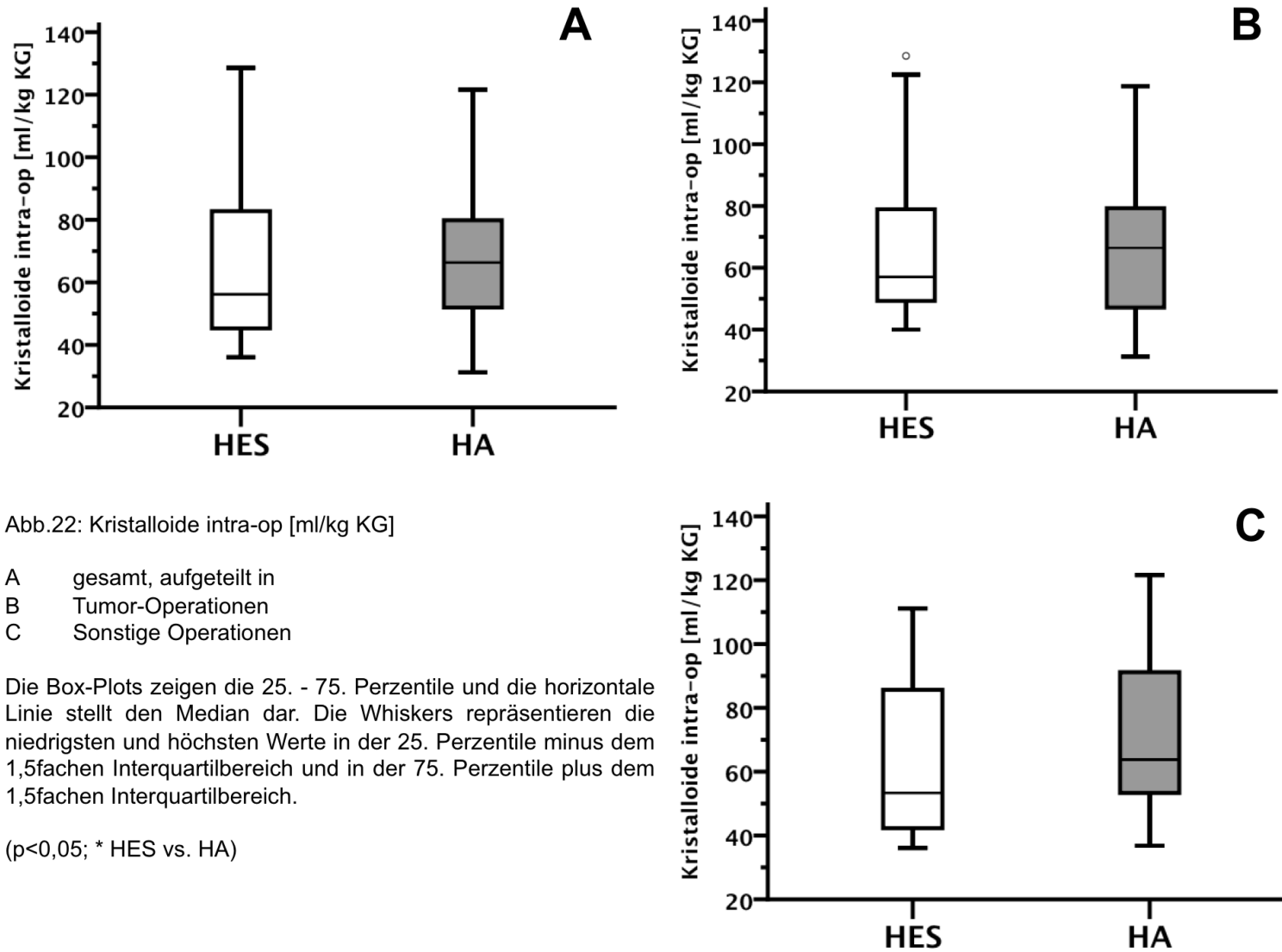


Abb.22: Kristalloide intra-op [ml/kg KG]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.4.3 Kolloide intra-op

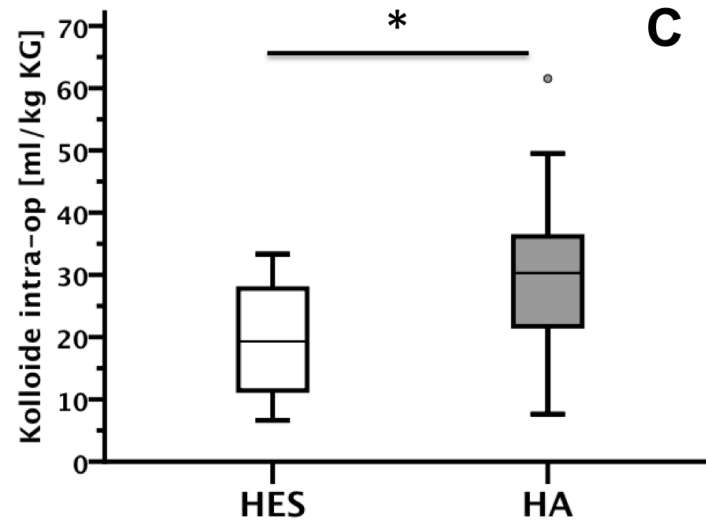
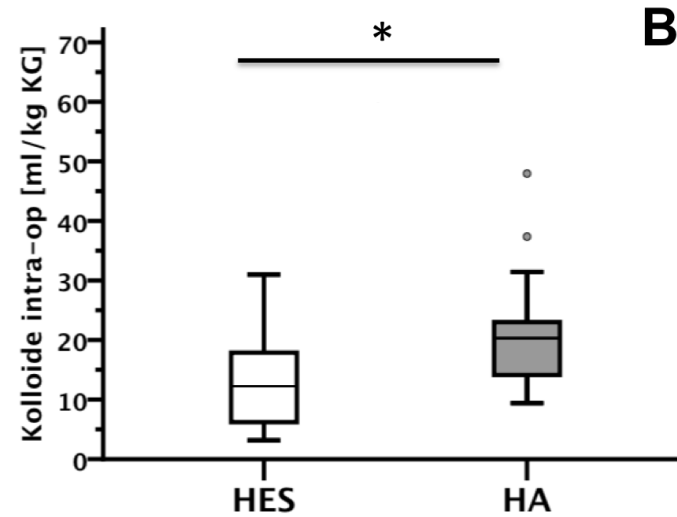
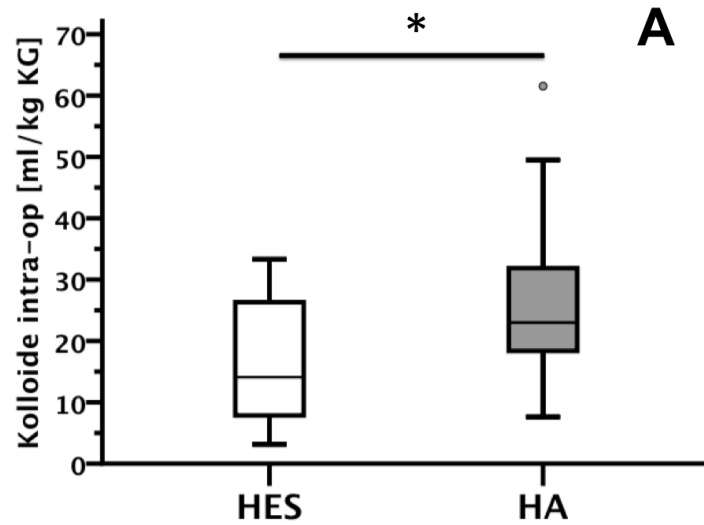


Abb.23: Kolloide intra-op [ml/kg KG]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)



### 3.4.4 FFP intra-op

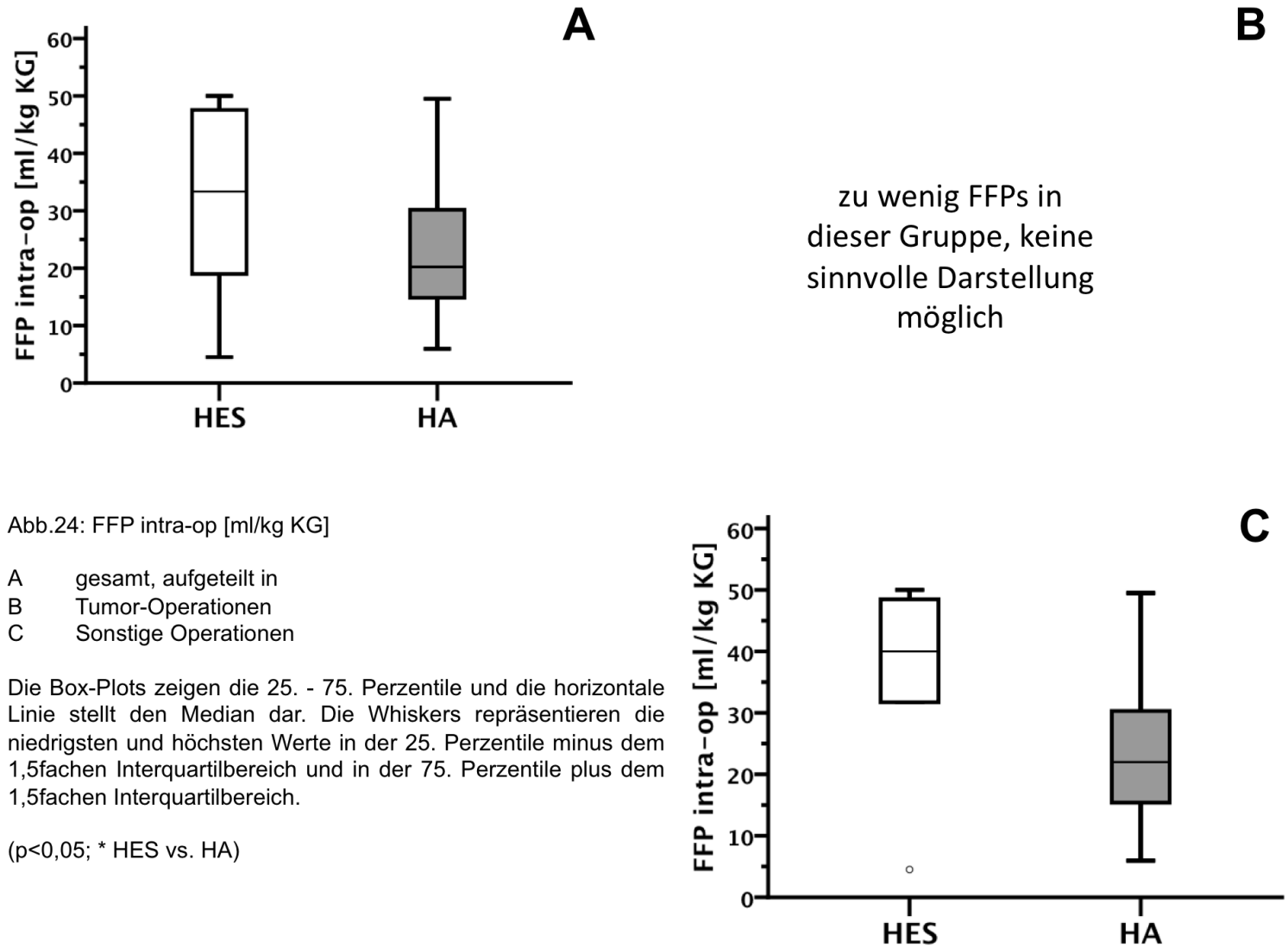


Abb.24: FFP intra-op [ml/kg KG]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.4.5 EK intra-op

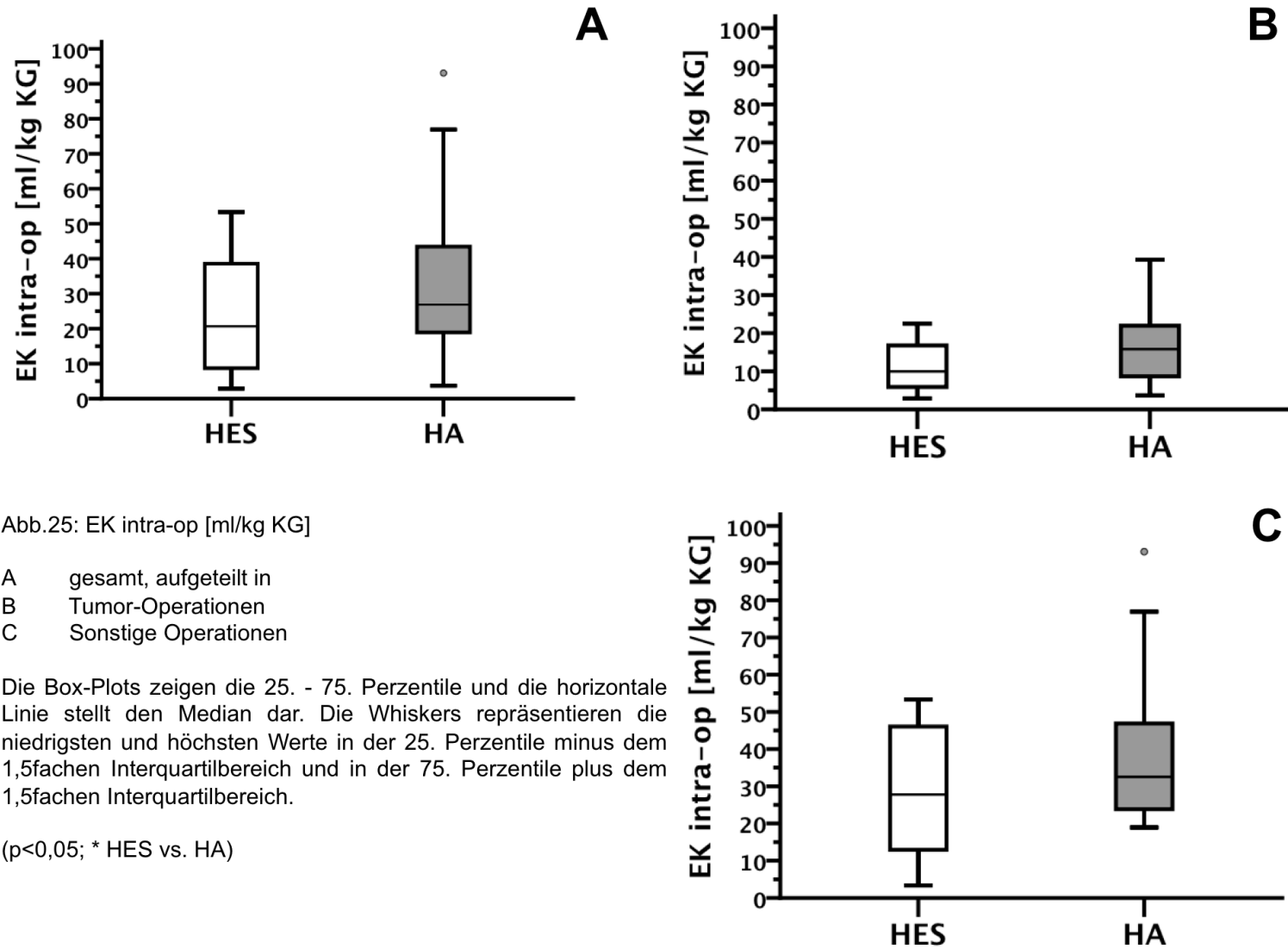


Abb.25: EK intra-op [ml/kg KG]

- A gesamt, aufgeteilt in
- B Tumor-Operationen
- C Sonstige Operationen

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5

#### Verläufe

### 3.5.1

#### Kreislaufwerte

### 3.5.1.1

#### Verlauf HF gesamt (base/end/6h post-op)

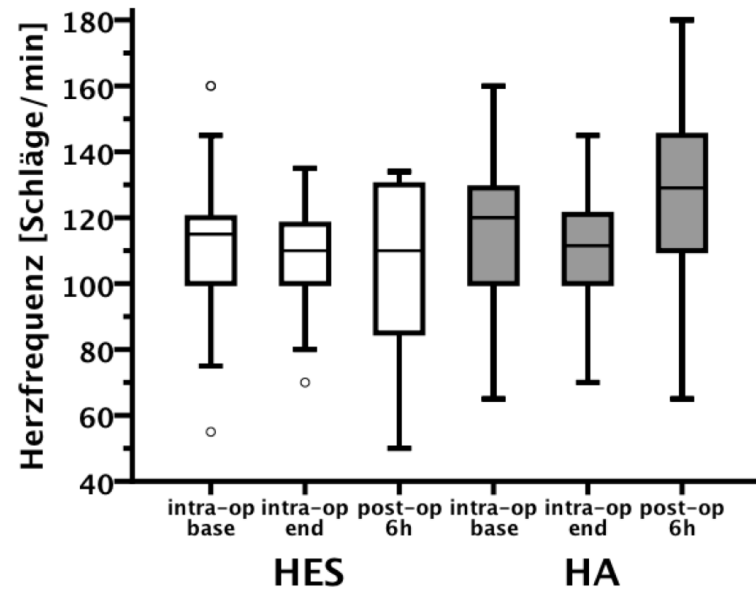


Abb.26: Verlauf HF gesamt (base / end / 6h) [Schläge/min]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.2 Verlauf HF Tumor-Operationen (base/ end/6h post-op)

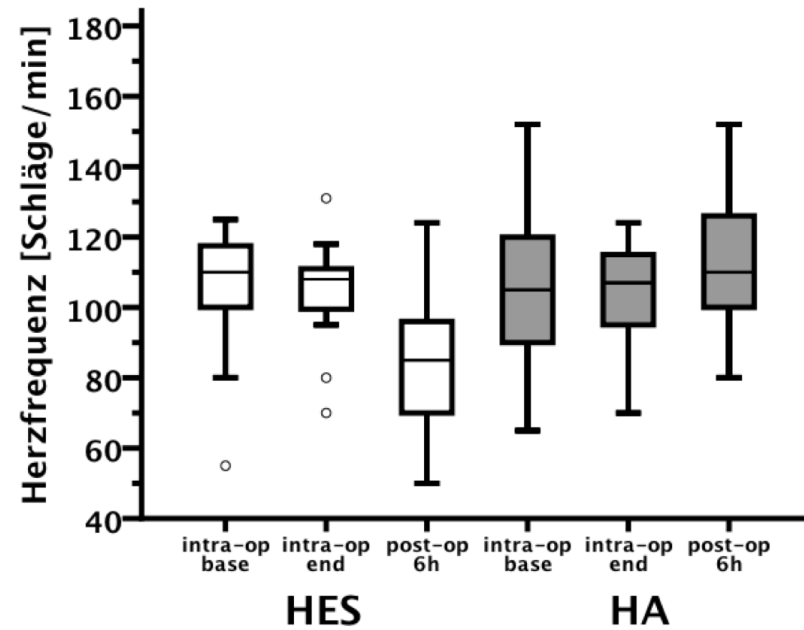


Abb. 27 : Verlauf HF Tumor-Operationen (base / end / 6h) [Schläge/min]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.3 Verlauf HF Sonstige Operationen (base/end/6h post-op)

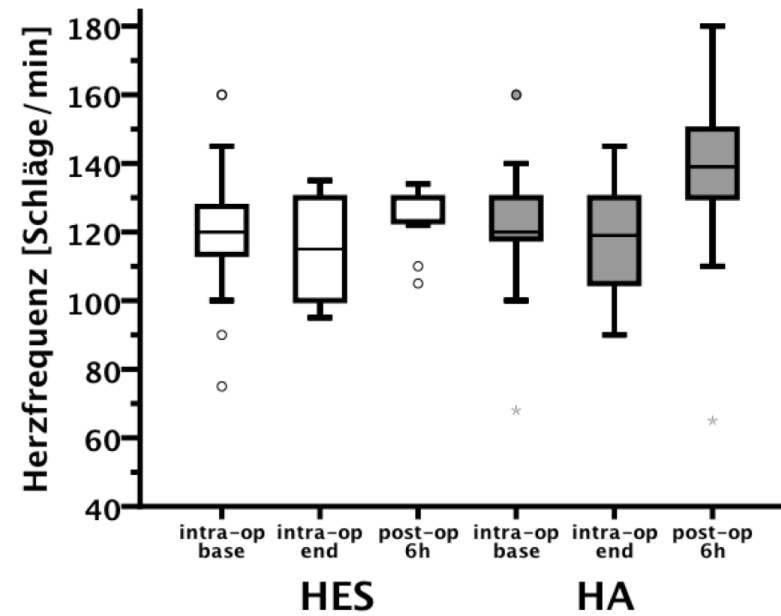


Abb. 28 : Verlauf HF Sonstige Operationen (base / end / 6h) [Schläge/min]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.4 Verlauf RR systolisch gesamt (base/end/6h post-op)

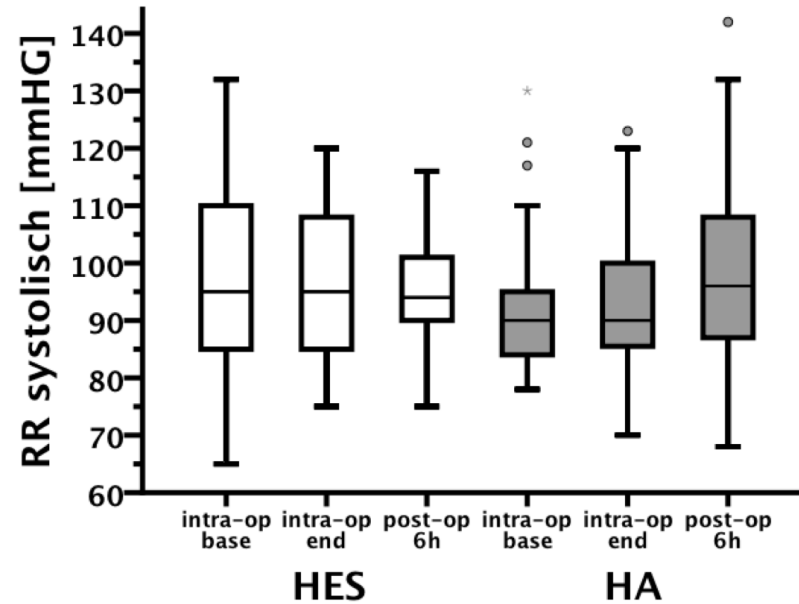


Abb.29: Verlauf RR systolisch gesamt (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.5 Verlauf RR systolisch Tumor-Operationen (base/end/6h post-op)

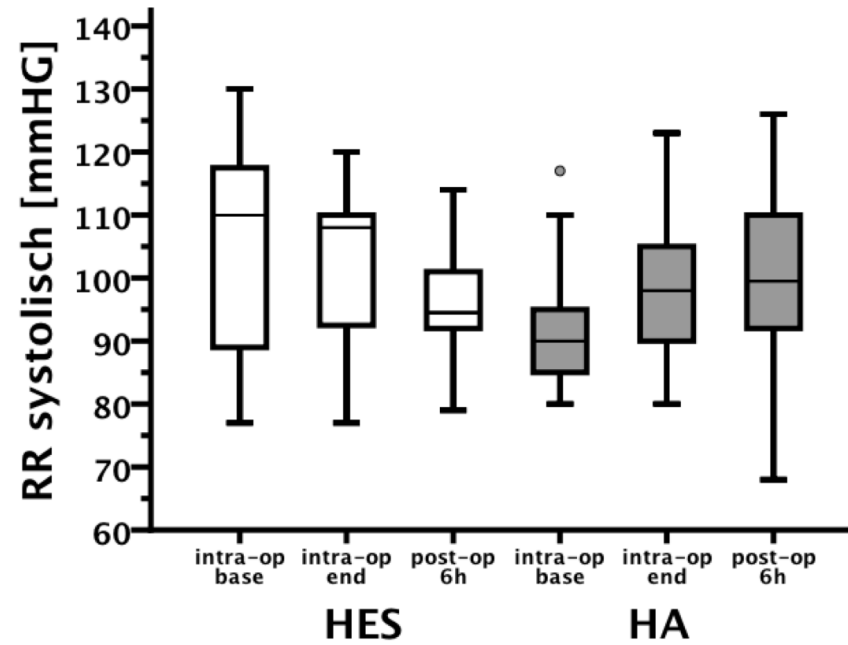


Abb. 30: Verlauf RR systolisch Tumor-Operationen (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.6 Verlauf RR systolisch Sonstige Operationen (base/end/6h post-op)

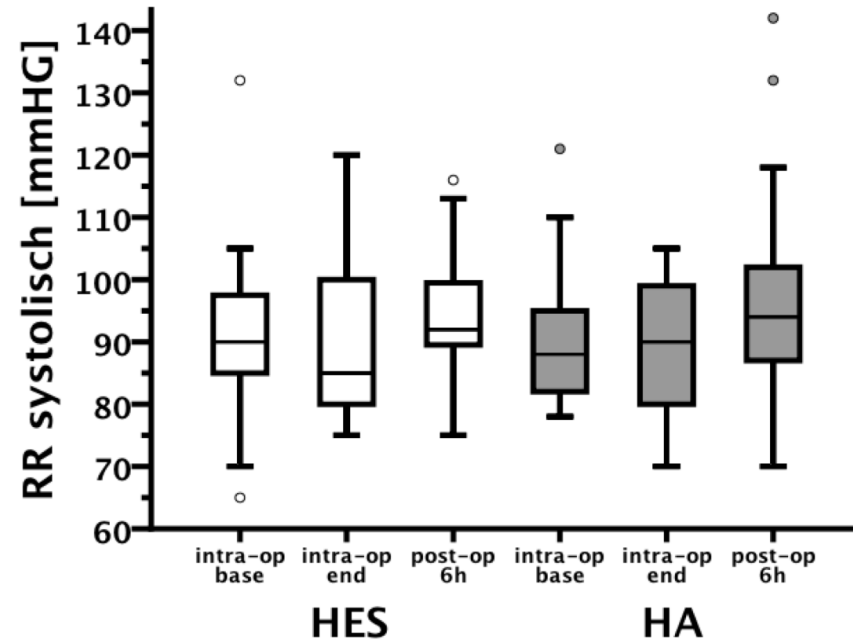


Abb. 31: Verlauf RR systolisch Sonstige Operationen (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)



### 3.5.7 Verlauf RR diastolisch gesamt (base/end/6h post-op)

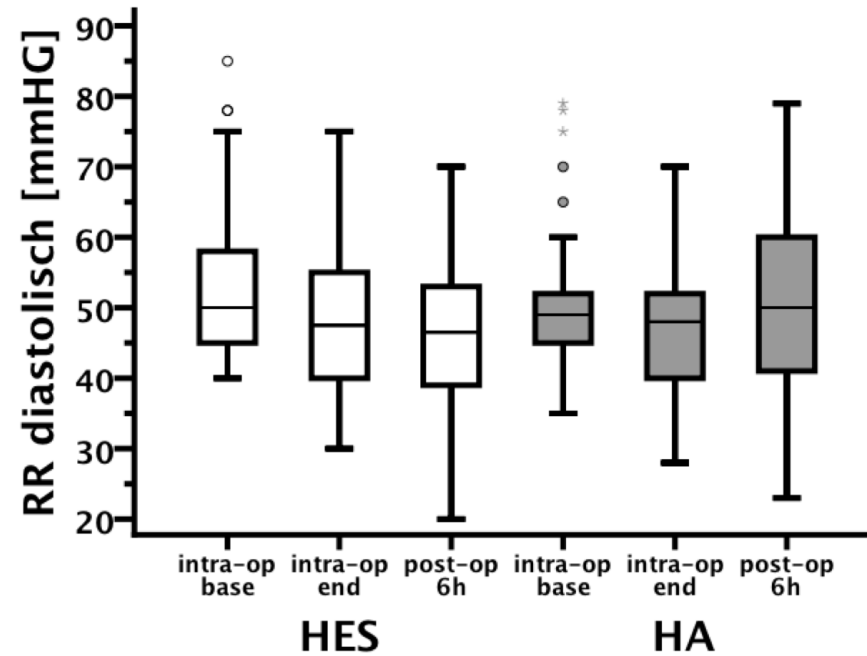


Abb. 32: Verlauf RR diastolisch gesamt (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.8 Verlauf RR diastolisch Tumor-Operationen (base/end/6h post-op)

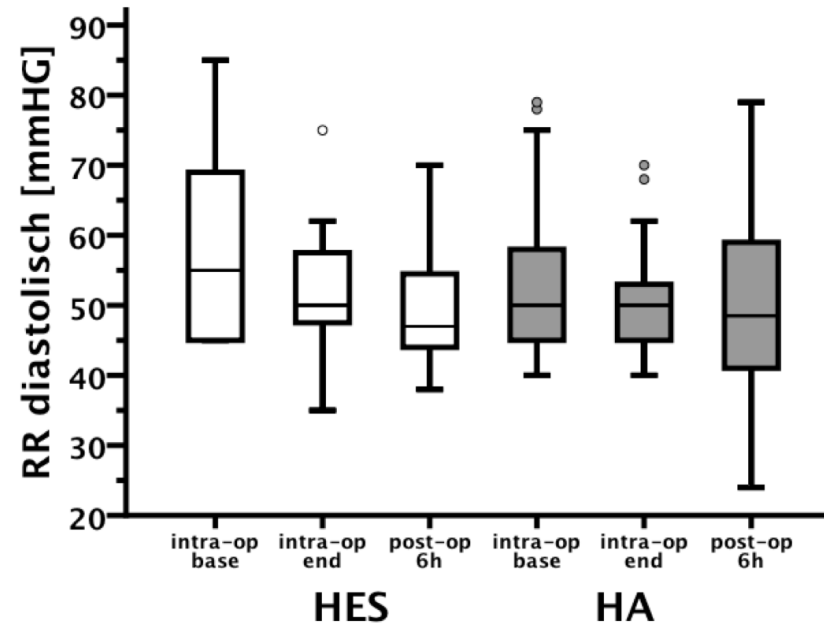


Abb. 33: Verlauf RR diastolisch Tumor-Operationen (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.9 Verlauf RR diastolisch Sonstige Operationen (base/end/6h post-op)

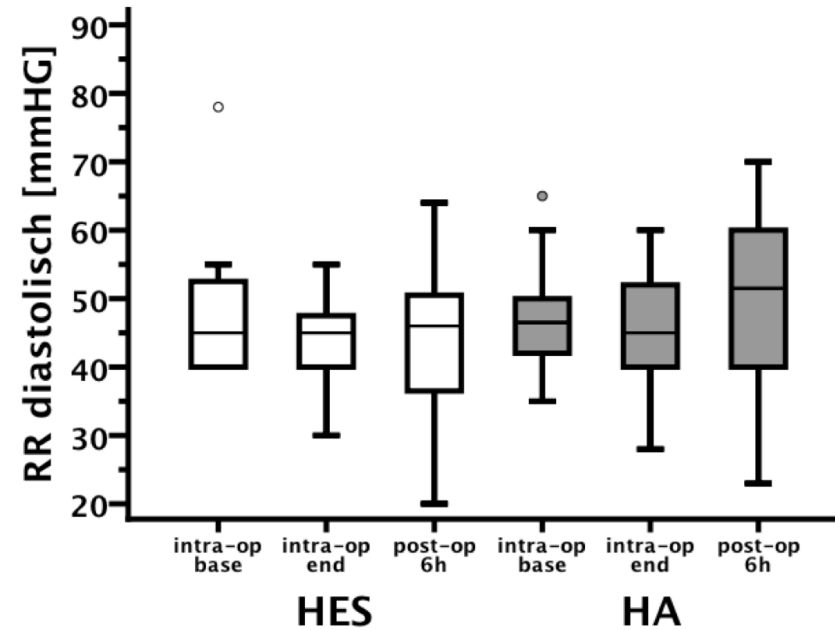


Abb. 34: Verlauf RR diastolisch Sonstige Operationen (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.10 Verlauf RR MAD gesamt (base/end/6h post-op)

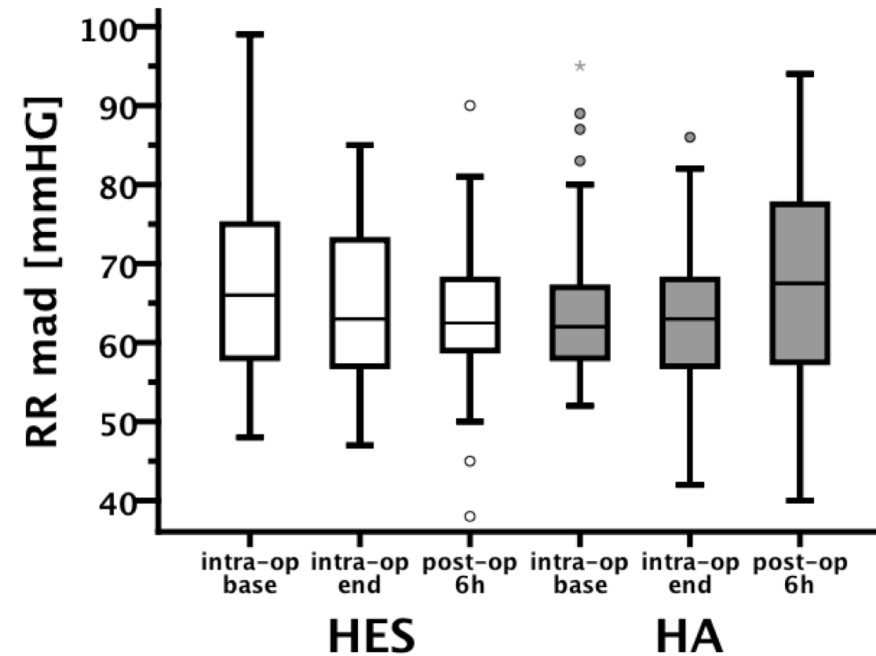


Abb. 35: Verlauf RR MAD gesamt (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.11 Verlauf RR MAD Tumor-Operationen (base/end/6h post-op)

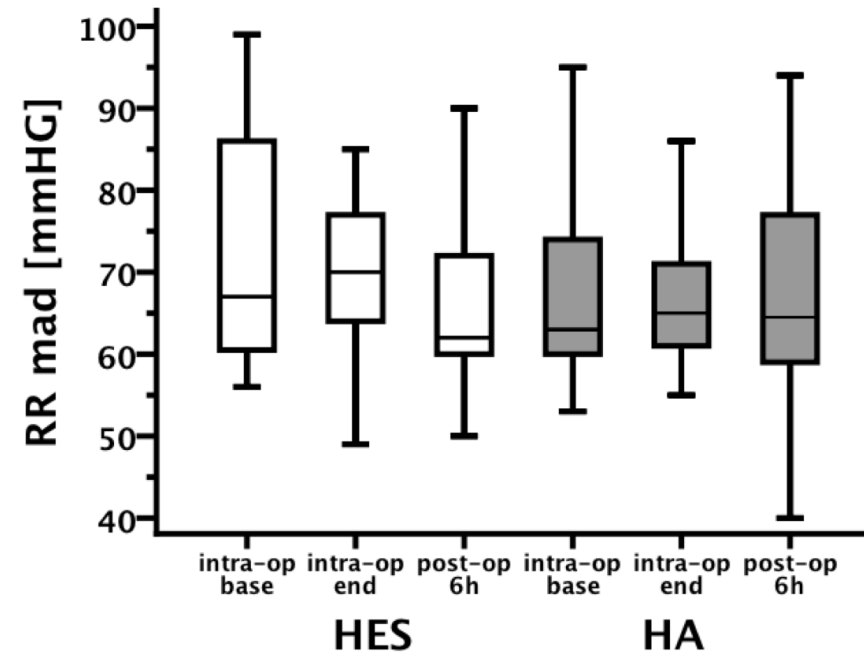


Abb. 36: Verlauf RR MAD Tumor-Operationen (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.12 Verlauf RR MAD Sonstige Operationen (base/end/6h post-op)

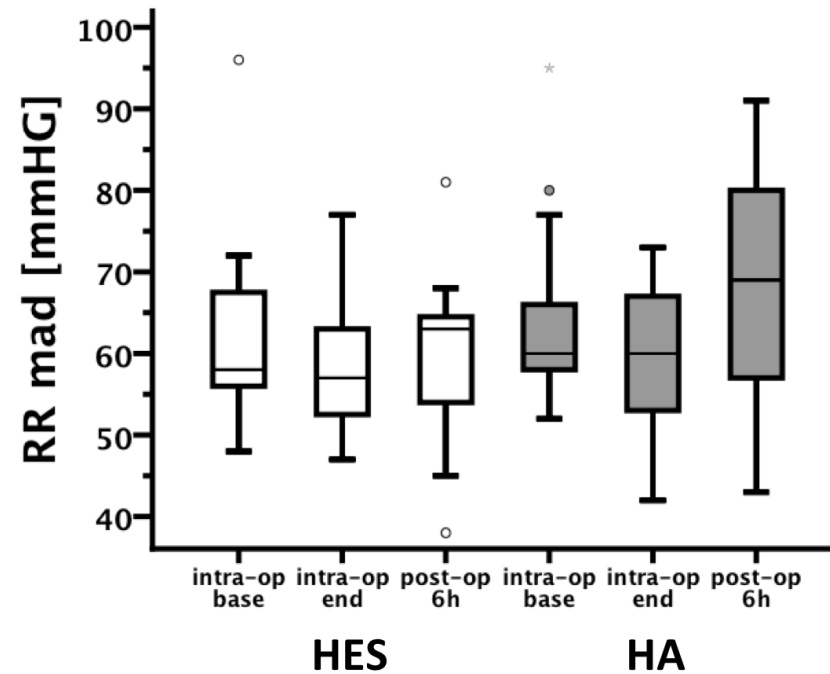


Abb. 37: Verlauf RR MAD Sonstige Operationen (base / end / 6h) [mmHG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.2 Urinproduktion und Bilanzen

#### 3.5.2.1 Verlauf Urinproduktion gesamt (intra-op/6h post-op)

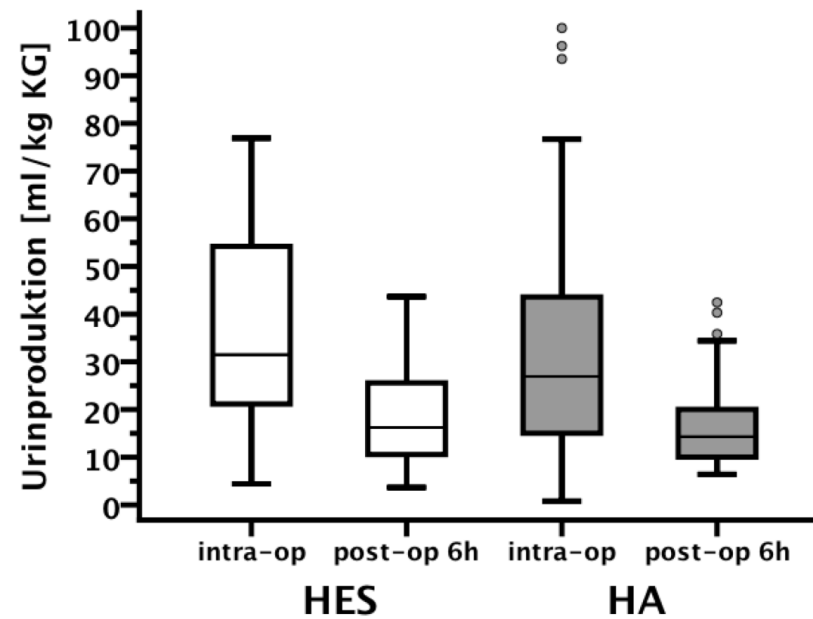


Abb. 38: Verlauf Urinproduktion gesamt (intra-op / 6 h) [ml/kg KG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.2.2 Verlauf Urinproduktion Tumor-Operationen (intra-op/6h post-op)

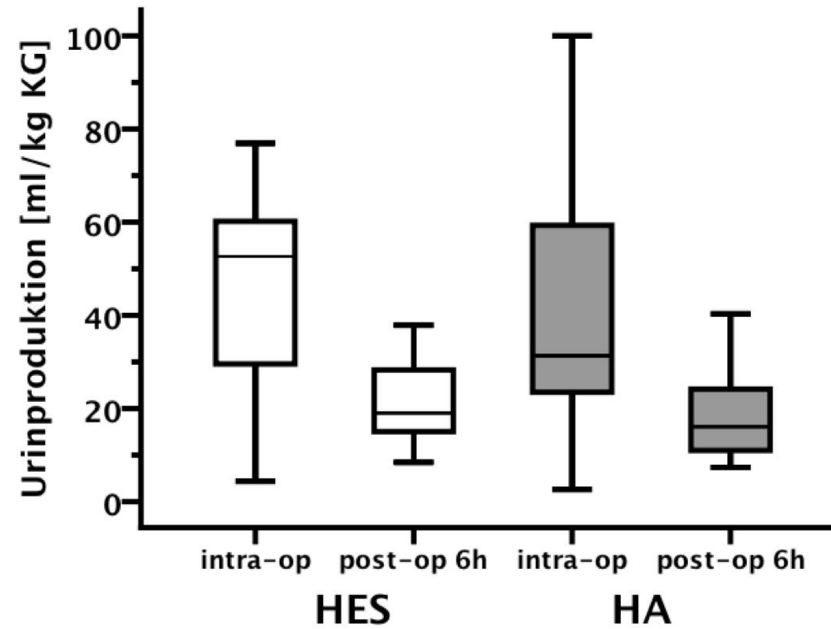


Abb. 39: Verlauf Urinproduktion Tumor-Operationen (intra-op / 6 h) [ml/kg KG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)



### 3.5.2.3 Verlauf Urinproduktion Sonstige Operationen (intra-op/6h post-op)

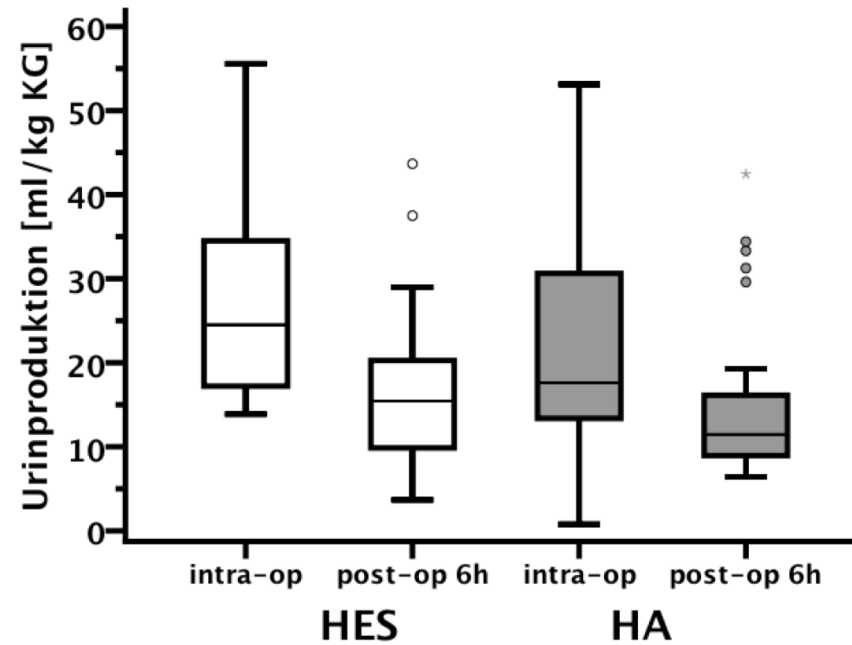


Abb. 40: Verlauf Urinproduktion Sonstige Operationen (intra-op / 6 h) [mmHg]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.2.4 Verlauf Bilanz gesamt (intra-op/6h post-op/Verlegung von Intensiv)

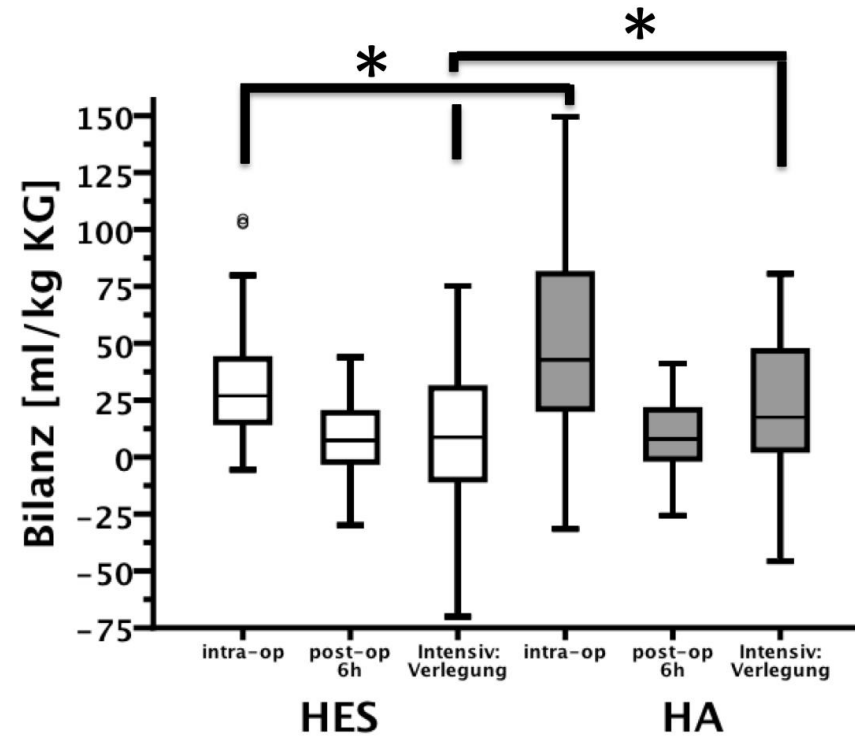


Abb. 41: Verlauf Bilanz gesamt (intra-op / 6h post-op / Verlegung) [ml/kg KG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.2.5 Verlauf Bilanz Tumor-Operationen (intra-op/6h post-op/Verlegung von Intensiv)

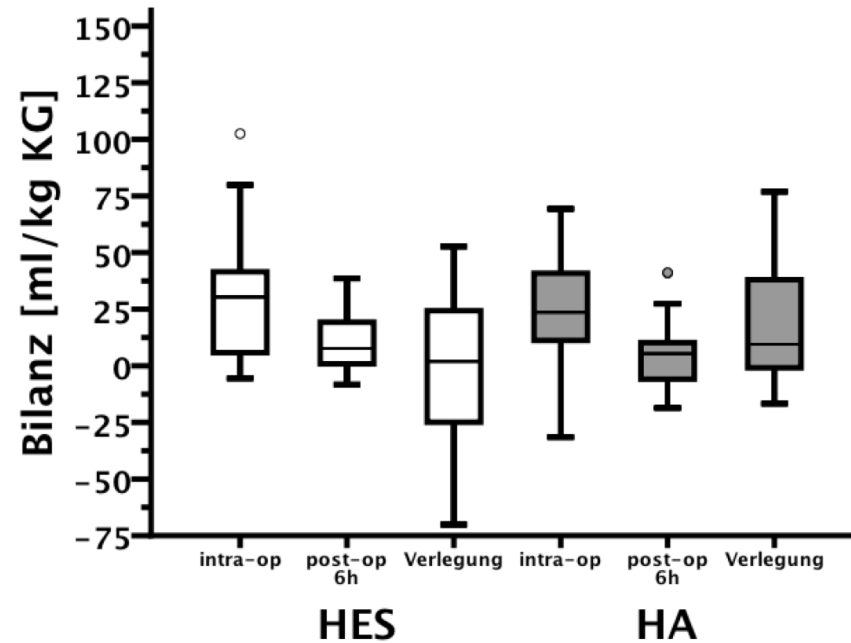


Abb. 42: Verlauf Bilanz Tumor-Operationen (intra-op / 6h post-op / Verlegung) [ml/kg KG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

### 3.5.2.6 Verlauf Bilanz Sonstige Operationen (intra-op/6h post-op/Verlegung von Intensiv)

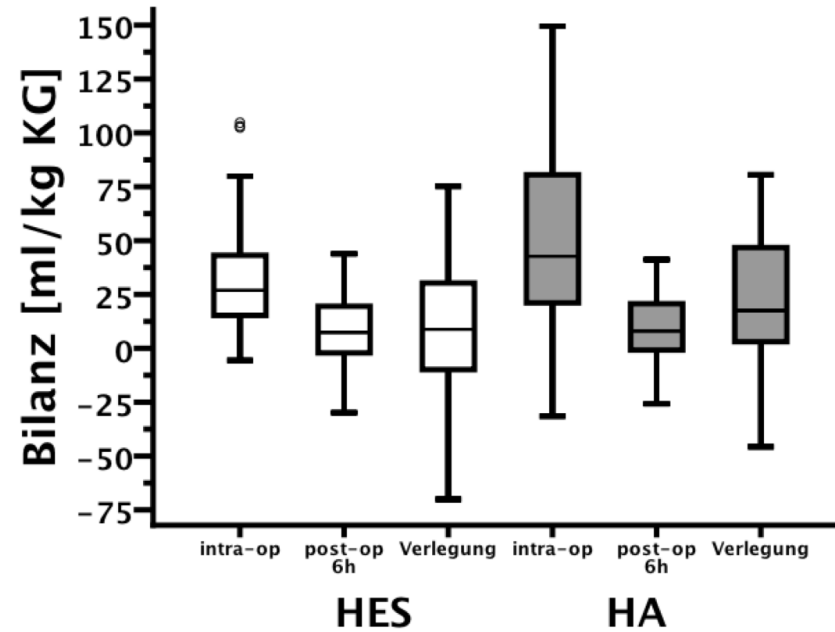


Abb. 43: Verlauf Bilanz Sonstige Operationen (intra-op / 6h post-op / Verlegung) [ml/kg KG]

Die Box-Plots zeigen die 25. - 75. Perzentile und die horizontale Linie stellt den Median dar. Die Whiskers repräsentieren die niedrigsten und höchsten Werte in der 25. Perzentile minus dem 1,5fachen Interquartilbereich und in der 75. Perzentile plus dem 1,5fachen Interquartilbereich.

( $p < 0,05$ ; \* HES vs. HA)

#### 4. Diskussion

Um valide Aussagen durch Studien machen zu können, ist eine möglichst große Homogenität des untersuchten Patientenkollektivs sinnvoll. Als Vorteil kann gesehen werden, dass Ergebnisse eine höhere Aussagekraft erreichen können, wenn die Unterschiede des untersuchten Kollektivs möglichst gering sind. Der Nachteil ist allerdings, dass sich Aussagen aus der Untersuchung nur eingeschränkt auf andere Gruppen oder Parameter übertragen lassen.

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus Neugeborenen (1-28.Lebenstag), Säuglingen (bis 1.Lebensjahr) und Kleinkindern (2-5. Lebensjahr), die in den Jahren 2000 - 2007 in der pädiatrischen Neurochirurgie an der Universitätsklinik Würzburg operiert worden sind, und einen peri-operativen Blutverlust von mindestens 10 % ihres Blutvolumens hatten. Sowohl die untersuchten Gesamtgruppen (HES und HA), als auch die Subgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht, Alter, prä-operativem Gewicht und Dauer der Operation und konnten somit gut verglichen werden. Dabei muss aber angemerkt werden, dass die Patienten in der HES-Gruppe ( $26,8 \pm 17,6$  [Monate]) durchschnittlich um 6,8 Monate älter waren als diejenigen der HA-Gruppe ( $20,0 \pm 17,9$  [Monate]), was möglicherweise trotz keinem signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich, auf die Auswertungen Einfluss nehmen könnte. Da damit auch die HES-Kinder um durchschnittlich etwa 1,3 kg schwerer waren als die HA-Kinder, wurde der Blutverlust nicht auf einen absoluten Wert bezogen, sondern auf einen prozentualen Anteil des durchschnittlichen Blutvolumens von Kindern (75ml/kg KG).

Von den 913 operierten Patienten konnten 30 mit HES und 56 mit HA behandelten Kinder in die Auswertung aufgenommen werden. Ein Großteil der Patienten wurde nicht ausgewertet und in die Untersuchung aufgenommen, da sie peri-operativ entweder den erforderlichen Blutverlust von mindestens 10% nicht erreichten, HES und HA gleichzeitig erhalten hatten oder notwendige Daten aus den Akten nicht eruiert werden konnten (siehe Abb. 1). Im Vergleich zu den aktuell publizierten Studien zeigt sich aber, dass nur eine äußerst geringe Anzahl an Studien unsere angelegten Einschluss-Kriterien erfüllt hätten (v. a. aufgrund

zu geringen Blutverlustes) [46]. Es gibt wenige Untersuchungen aus der pädiatrischen Anästhesie, die HES als unbedenkliche kostengünstige Alternative zu Humanalbumin vorschlagen [47]. Im Gegensatz dazu existieren keine Studien, welche die Sicherheit der Anwendung verschiedener Kolloide verlässlich bestätigen können oder klare Empfehlungen aussprechen, in welchem Alter und bei welchen Operationen bei Kindern bevorzugt HES oder HA genommen werden sollte. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2015 zeigte, dass es Bedenken bei der Verwendung von HES im Kindesalter gibt [46]. Möglicherweise kann aber der bevorzugte Einsatz von Humanalbumin einen Vorteil gegenüber HES bringen, da HES nach dem aktuellen Empfehlungen bei kritisch kranken Erwachsenen nicht mehr eingesetzt werden sollte (European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) (EMA / 640658 / 2013)) [48]. Im Gegensatz dazu stehen die Publikationen aus der Arbeitsgruppe von Herrn Sümpelmann, der das synthetische Kolloid als unbedenklich einstuft. Diese Publikation ist aber anhand der Auswahl des Patientenkollektives als kritisch zu betrachten [49, 50]. Einschränkend muss für Humanalbumin aber ein Review von Ganter et al. aus dem Jahr 2014 genannt werden, in dem Patienten mit Schädelhirntrauma untersucht worden waren. Es wurde gezeigt, dass Humanalbumin 4% eine Erhöhung der Mortalität zur Folge hatte [51].

Eine Studie aus dem Jahr 2009 zeigte, dass 6% HES 130/0.4 verglichen mit 4% Humanalbumin bei kardiochirurgischen pädiatrischen Operationen ein vergleichbarer peri-operativer Blutverlust, aber verglichen mit der Humanalbumin-Gruppe eine niedrigere intra-operative Flüssigkeitsbilanz [47] aufwies. Auch in unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Patienten, die mit HES behandelt worden waren, sowohl intra-operativ als auch bei Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation eine signifikant niedrigere Bilanz hatten als diejenigen, die mit HA behandelt worden waren. In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2013, wurden mit 6% HES 130/0.4 und 5% HA beim gleichen Patientenkollektiel diese Ergebnisse bestätigt [52]. Keine der beiden Studien war aber so aussagekräftig, um eine klare Aussage bezüglich der Sicherheit von 6% HES 130/0.4 in dieser Population machen zu können [46]. Die Anwendung von künstlichen Kolloiden bei kinderchirurgischen Patienten ist damit aktuell weiter

sehr umstritten. Die Bedenkenlosigkeit zu Risiken und möglichen (Langzeit-) Komplikationen trotz sachgemäßen Einsatzes, müssen kritisch gesehen werden [53].

#### **4.1 Intensiv- und Krankenhaus-Liegedauer**

In einer Meta-Analyse von Li et al. zeigte sich, dass es nach Applikation von HES bei Kindern zu einer signifikant längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation kam [46]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung ergaben, dass diejenigen Kinder, die HES als Kolloid bekommen hatten, eine tendenziell längere Aufenthaltszeit sowohl auf der Intensivstation als auch insgesamt im Krankenhaus hatten. Möglicherweise wären bei einer größeren Anzahl an auswertbaren Patienten diese Unterschiede auch signifikant geworden.

Es gibt eine wachsende Anzahl an Untersuchungen die zeigt, dass eine Flüssigkeitsüberladung von Intensivpatienten schädliche Auswirkungen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern hat. Beispielsweise zeigten Kinder mit einem ALI (akutem Lungenversagen, Acute Lung Injury) in Kombination mit einer Flüssigkeitsüberladung sogar eine erhöhte Morbidität [54]. Eine Flüssigkeitsüberladung im Gesamtkollektiv der pädiatrischen Intensivpatienten bewirkte eine beeinträchtigte Oxygenation sowie eine verlängerte Beatmungszeit. Im Gegensatz dazu konnte aber hier eine Erhöhung der Mortalität nicht gezeigt werden [54].

Es wäre möglich, dass die beobachtete verlängerte Beatmungszeit durch einen schlechteren Gasaustausch bei erhöhter alveolärer Ödembildung und somit Gasaustauschproblemen zusammenhängen könnte. Allerdings begründen einige Autoren die Verbesserung des pulmonalen kapillären Lecks durch die anti-inflammatorische Eigenschaft von HES sowohl im Tiermodell, als auch bei Patienten [55, 56]. Dadurch müssten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen die HES Gruppe kürzere Beatmungszeiten erreichen. Unsere eigene Arbeitsgruppe konnte aber den anti-inflammatorischen Effekt in septischen Tieren nicht feststellen [57]. Im Gegenteil, HES erhöhte in diesem Tiermodell einer kotigen Bauchfellentzündung die pro-inflammatorischen Zytokine [58]. Zusätzlich zeigte

Verheij et al. an 69 Patienten in der Kardiochirurgie, dass HES eventuell das pulmonale kapilläre Leck verbessert. Die Autoren kamen aber zu dem Schluss, dass die synthetischen Kolloide die Permeabilität im postoperativen ALI nicht beeinflussen [59]. Auch die Ergebnisse von Strunden et al. zeigen, dass die interstitielle Ödembildung als eine Folge der verminderten Perfusion von Mikrogefäßen sowie einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes zu sehen ist [60].

Die erhöhte Positivbilanz (bezüglich Flüssigkeits-Einfuhr und Ausfuhr) der mit HA behandelten Kindern in unserer Studie zeigte interessanterweise aber gerade eine tendenziell verkürzte Dauer der Beatmung und des Intensiv-Aufenthaltes.

Ein mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die HA-Kindern gar nicht flüssigkeitsüberladen waren, sondern einen besseren Volumenstatus mit verbesserter Mikrozirkulation als die HES-Kindern hatten. Dadurch könnten die letztgenannten eher zu wenig Infusionen erhalten haben. Möglicherweise war aber auch der Volumeneffekt und die Verweildauer von HA besser bzw. länger andauernd als der von HES.

Einschränkend dazu muss gesagt werden, dass es bei unserer Untersuchung keine Definitionen für „flüssigkeitsüberladen“ wie z.B. bei Sinitsky et al. (gesamte Flüssigkeitseinfuhr – gesamte Flüssigkeitsausfuhr [l]/ Gewicht bei Krankenhausaufnahme [kg] x 100%) gab [54], da die Kinder nicht systematisch gewogen wurden.

Es wurde auch gezeigt, dass bei kardiochirurgischen Operationen an Kleinkindern Humanalbumin einen Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem gegenüber Kristalloiden abschwächen kann. Es kam zwar zu erhöhten Transfusionsraten und post-operativ reduzierter Flüssigkeitsbilanz, dies schlug sich aber nicht in der Beatmungszeit, der Dauer des Intensiv-Aufenthaltes oder der Krankenhaus-Verweildauer, sowie bei Komplikationen oder in der Sterblichkeit nieder [61].

Die genauen Gründe für die tendenziellen verkürzten Zeiten bei der Beatmung und der Intensiv- und Krankenhaus-Verweildauer in der HA-Gruppe lassen sich aus den von uns erhobenen Daten nicht ableiten. Eine Aussage zur Oxygenie-



rung der Patienten während des Intensiv Aufenthaltes konnte auf Grund der Inhomogenitäten der BGA (arteriell, venös oder kapillär) nicht berechnet werden. Allerdings könnten weitere Ursachen wie z.B. organisatorische Entscheidungen (weiterführende post-operative CT-Diagnostik nach 24h) das Weaning unserer Patienten beeinflusst haben. Auch das Atemwegsmanagement auf der Intensivstation könnte eine verlängerte Beatmungszeit hervorgerufen haben, da diese Kinder höchstwahrscheinlich meist in den Tagstunden extubiert wurden. Die Cormack Klassifikation zeigte jedoch diesbezüglich keine Unterschiede. Die genannten Gründe sind trotz der geringen Fallzahl sehr wahrscheinlich zu vernachlässigen, da die Applikation von HES keinem speziellen Krankheitsbild oder einer post-operativen Versorgung zugeordnet war.

#### **4.2 Zeitpunkt der Betrachtung und Operateure**

Nach der Freigabe von Hydroxyethylstärke für Kinder 2004 [40] wurden auch an der Universitätsklinik Würzburg Kinder mit diesem kolloidalen Volumenersatzmittel behandelt. Auch schon vor der Zulassung wurden teilweise im „off label use“ Patienten mit HES behandelt. Dies stellt in der Pädiatrie eine durchaus gängige Praxis dar. Vor allem in der Intensivmedizin sind zum größten Teil die Medikamente für Neugeborene nicht zugelassen. Somit untersuchten wir Krankenakten aus dem Jahre 2000-2007, denn in dieser Zeitspanne waren die drei gleichen, langjährig erfahrenen Operateure in der pädiatrischen neurochirurgischen Abteilung eingesetzt. Damit kann ein Bias, der durch verschiedene Operateure mit unterschiedlichen Fertigkeiten entstehen könnte, ausgeschlossen werden.

#### **4.3 Veränderungen der Infusionstherapie zu heute und Diskussion der Elektrolyte**

Die Meinung, dass Kinder eine höhere Natriumbelastung nicht verarbeiten könnten, ist bereits über 50 Jahre alt [62]. Im Laufe der Jahre wurde durch Untersuchungen und Studien deutlich, dass die früher bei Kindern üblichen Elekt-

rolytlösungen mit einem herabgesetzten Natriumgehalt bei einer Zufuhr in zu großer Menge zu problematischen Hyponatriämien mit intrazellulären Wasser-einlagerungen und damit zu einer hyponatriämischen Enzephalopathie, einem Hirnödem und respiratorischer Insuffizienz führen können [34, 63-67].

Außerdem enthalten viele dieser Eindrittel- oder Zweidrittelelektrolytlösungen zusätzlich eine unphysiologisch hohe Kaliumkonzentration, so dass es bei zu schneller Infusion zu einer vorüber gehenden Hyperkaliämie kommen kann [17]. Heute stehen deswegen Vollelektrolytlösungen zur Verfügung, deren Zusammensetzung sich an derjenigen der Extrazellulärflüssigkeit orientiert und metabolisierte Anionen (Azetat, Laktat oder Malat) enthalten. Durch deren Metabolisierung kann Bikarbonat im Extrazellulärraum freigesetzt und Dilutionsazidosen vermieden werden [17].

Das eingesetzte Voluven® (6% HES 130/0,4) hat immer einen unphysiologisch hohen Anteil an Natrium von 154 mmol/l , Humanalbumin 5% dagegen diskontinuierliche Werte zwischen 130-160 mmol/l [42]. Trotz dieser teilweise unterschiedlichen Natriumzufuhr gab es weder signifikanten Unterschiede der Natriumkonzentrationen zwischen beiden Gruppen noch innerhalb dieser Gruppen beim Vergleich der prä- zu den post-operativen Werten. Sowohl in der HES- als auch in der HA-Gruppe erhöhten sich die Natriumwerte von prä-operativ (HES 139±1; HA 139±0) auf post-operativ nur minimal (HES 140±0; HA 140±0 [mmol/l]).

Ebenfalls zeigten die Kaliumwerte zwischen beiden Gruppen von prä-operativ (HES 4,6±0,1; HA 4,6±0,1) zu post-operativ keine signifikanten Unterschiede (HES 3,9±0,1; HA 3,8±0,0 [mmol/l]).

Weitere Erkenntnisse aus den letzten Jahren der pädiatrischen peri-operativen Infusionstherapie waren, dass durch einen 5%-igen Glukosezusatz schnell zu viel Glukose zugeführt werden konnte, insbesondere wenn der Glukosebedarf und die Metabolisierung peri-operativ herabgesetzt war. Die Empfehlungen aus dem Jahre 2006 für die pädiatrische peri-operative Infusionstherapie lauten, dass eine Elektrolytlösung mit 1-2% Glukosezusatz ausreicht und durch regelmäßige Kontrollen eine Normoglykämie eingestellt werden sollte [17]. Ein kompletter Verzicht auf Glukose ist aber nicht möglich, da es bei Säuglingen und

Kleinkindern bei Hypoglykämie neben einer Schädigung des Gehirns, zu einer unerwünschten Lipidmobilisation mit Anstieg der freien Fettsäuren und zu einer Ketonkörperbildung kommen kann [17].

Bis zu den aktuell gültigen Aussagen des Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin von 2006 zum intraoperativen Flüssigkeitsregime bei Kindern [17] gab es keine offiziellen Empfehlungen diesbezüglich. Hier musste nach der Meinung der gängigen Lehrbüchern vorgegangen werden. Diese Aussagen orientieren sich hierbei aber zumeist an Ergebnissen aus Erwachsenenstudien, die bei kritisch kranken Patienten oder beispielsweise kardiochirurgisch versorgten Patienten durchgeführt wurden [68].

Während des Erhebungszeitraumes 2000-2007 kam es zu einer Anpassung der Infusionslösungen (s.o.). Somit vollzog sich ein Wechsel von den höher prozentigen Glukoselösungen zu den 1-2% kristalloiden Glukoselösungen. Dieser Wechsel könnte die vorliegenden Ergebnisse mit beeinflusst haben.

#### **4.4 Blutverlust und Infusionstherapie**

Untersucht wurden Kinder, die einen Blutverlust von mehr als 10% des Gesamtblutvolumens und entweder HES oder HA während der Operation verabreicht bekommen hatten. Die Therapie des Blutverlustes wird bis zu einem Blutverlust von ca. 10 % durch kristalloide bzw. bis 20% mit kolloidale Infusionslösungen ausgeglichen erst danach werden regelhaft Blutprodukte substituiert. Viele Veröffentlichungen zur Sicherheit von HES berufen sich auf Studien, deren appliziertes HES-Volumen um ein vielfaches geringer war, als in der hier vorgestellten Studie. Wir gingen bei der Planung der Untersuchung davon aus, dass überhaupt erst bei einem Blutverlust von über 10% genügend HES appliziert wurde, um eine messbare Auswirkung auf den Gesamtorganismus zu haben.

Der Blutverlust war in der HA-Gruppe signifikant höher als in der HES-Gruppe (HA 54,78±44,96; HES 30,50±29,99 [%]). Dies lag aber nicht an der längeren Operationsdauer, da sich diese bei beiden Hauptgruppen nicht signifikant un-

terschied (HES  $318 \pm 119$ ; HA  $311 \pm 124$  [min]). Auch das chirurgische Können und die Fertigkeit als Ursache kann ausgeschlossen werden.

Da auch die verabreichte Menge an Kolloiden von HA im Gegensatz zu HES signifikant höher war (HA  $25,65 \pm 11,34$ ; HES  $16,36 \pm 9,23$  [ml/kg]), muss diskutiert werden, ob der erhöhte Blutverlust möglicherweise durch die Gabe von HA selbst bedingt war. Es ist unklar, ob eventuell durch HA selbst eine Koagulopathie ausgelöst wurde und damit die signifikant erhöhte PTT (HES prä-op  $34,4 \pm 1,2$ ; post-op  $35,5 \pm 1,2$ ; HA prä-op  $35,1 \pm 0,8$ ; post-op  $41,2 \pm 1,4$  [sec]) und das signifikant erniedrigte Fibrinogen (HES prä-op  $251,1 \pm 13,8$ ; post-op  $189,5 \pm 10,6$ ; HA prä-op  $262,2 \pm 9,7$ ; post-op  $149,4 \pm 6,84$  [mg/dl]) erklärt werden kann. Die Thrombozyten zeigen im Verlauf prä- und post-operativ (HES  $379 \pm 22$ ;  $256 \pm 14$ ; HA  $401 \pm 18$ ;  $228 \pm 11$  [ $10^3/\mu\text{l}$ ]) genauso wie der Quick-Wert (HES prä-op  $99 \pm 1$ ; post-op  $81 \pm 2$ ; HA prä-op  $97 \pm 1$ ;  $80 \pm 2$  [%]) eine Tendenz, welche darstellt, dass es zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren gekommen ist – auch wenn sich diese Parameter noch im Normbereich befinden.

Wahrscheinlicher ist aber, dass mehr HA benötigt wurde, weil es aus anderen Gründen - z.B. der größeren Anzahl an kraniofazialen OPs mit einem höheren Volumenumsatz - zu größeren Blutverlusten kam. Im Gegensatz zu 8 kraniofazialen Operationen in der HES-Gruppe stehen 27 kraniofaziale Operationen in der HA-Gruppe.

Bei den Kalziumwerten zeigte sich bei den post-operativ gemessenen Werten signifikant erniedrigte Parameter in der HES-Gruppe (HES  $1,8 \pm 0,9$ ; HA  $2,3 \pm 0,0$  [mmol/l]) gegenüber den prä-operativen Werten und auch im Vergleich zur HA-Gruppe (HES  $2,5 \pm 0,0$ ; HA  $2,5 \pm 0,0$  [mmol/l]). Kalzium stellt einen wichtigen Bestandteil der Gerinnungskaskade dar. Eine Hypokalziämie, wie in der HES-Gruppe, kann zu einer Koagulopathie führen. Interessanterweise war aber in unserer Untersuchung in der HA-Gruppe ein erhöhter Blutverlust als auch eine erhöhte Applikationen von Erythrozytenkonzentraten zu verzeichnen. Es wurden auch vermehrt FFPs in der HA-Gruppe gegeben. Ein Standardprozedere stellt hier auch die Applikation von Kalzium dar, da das Zitrat in den FFPs eine iatrogene Hypokalziämie hervorrufen kann. Es könnte sein, dass sich durch diese Applikation in der HA-Gruppe der Kalziumspiegel erhöht hatte. Dies lässt

sich aber anhand den erhobenen Daten nicht mehr eruieren. In vielen Studien konnte aber gezeigt werden, dass die Applikation von HES zu Koagulopathien führt. Unter Umständen könnte der erniedrigte Kalziumspiegel eine Mitursache hierfür darstellen. Valide Daten zu diesen Fragestellungen bei pädiatrischen Patienten sind hierzu bis dato nicht veröffentlicht [47, 69-72].

Mit einer Trennung des Gesamtkollektivs in die Untergruppen der Tumorerkrankungen und sonstigen Operationen sollte ein möglicher Einfluss der Tumorerkrankung auf die ausgewerteten Parameter untersucht werden. Bekannt ist, dass es bei Tumorerkrankungen zu einer erhöhten Rate von Thrombosen und Embolien kommen kann. Das Risiko kann hier je nach Art, Stadium der Erkrankung, laufender Therapie und Thrombosen in der Vorgeschichte ca. 5-fach erhöht sein [73, 74]. Es zeigte sich in unserem Patientenkollektiv, dass es in der HA-Gruppe bei den Tumor-Operationen eine Tendenz zu einem vermehrten Blutverlust gab. Einen signifikanten Unterschied gab es aber bei den sonstigen Operationen. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass in der HES-Gruppe bei den sonstigen Operationen nur 53 % eine kraniofaziale Operation hatten, im Gegensatz zu 90 % in der HA-Gruppe. Diese kraniofazialen Operationen können mit einem hohen Blutverlust verbunden sein, somit kann aus den Ergebnissen nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass HA der alleinige Grund für den vermehrten Transfusionsbedarf ist. Die Menge der verabreichten kolloidalen Substanzen, der Blutverlust und die Operationsdauer waren bei unserer Untersuchung vergleichbar mit denen von Ahmed et al., welcher die Transfusionsrate und den Flüssigkeitshaushalt bei pädiatrischen kraniofazialen Eingriffen untersuchte [75].

Wie oben beschrieben handelt es sich bei Humanalbumin um ein natürliches im Körper vorkommendes Protein. Deswegen ist es gut nachvollziehbar, dass die Menge des Gesamteiweißes bei beiden Gesamt-Gruppen durch den hohen Blutverlust post-operativ zwar im Gegensatz zu den prä-operativen Werten erniedrigt war, bei der HA-Gruppe ( $5,2 \pm 0,1$ ;  $6,6 \pm 0,1$ ) aber gegenüber der HES-Gruppe ( $4,5 \pm 0,1$ ;  $6,8 \pm 0,1$ ) [g/dl] signifikant erhöht war.,

## 4.5 Nierenfunktion

Im Erhebungszeitraum war die potentielle nephrotoxische Nebenwirkung von HES noch nicht bekannt. Dies zeigte sich erst nach der VISEP-Studie [76] und im Verlauf an weiteren großen prospektiven Studien (6S-, CRYSTMAS- und CHEST-Studie) [77-79]. Weitere Autoren konnten zeigen, dass HES sowohl in vitro als auch in vivo ein nephrotoxisches Potential besitzt, aber dieses schädliche Potential im klinischen Alltag mit den Parametern Kreatinin und Harnstoff nicht gemessen werden kann [48]. Nur eine erweiterte Nierenfunktionsanalyse könnte hierbei hilfreich sein [48]. Betrachtet man unsere Daten, so konnten zwar nur wenige Kreatinin-Werte nicht erfasst werden, Harnstoff wurde sehr lückenhaft gemessen, so dass mit diesen Werten keine verlässliche Aussage getroffen werden kann. Sowohl die intra-operative als auch die post-operative Urinproduktion zeigte keine signifikanten Unterschiede. Diese wurde als kumulative Menge erfasst, so dass es bei länger dauernden Operationen möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen ist. Die Urinproduktion war post-operativ gesunken und zeigte keinen signifikanten Unterschied bei beiden Gruppen. Mit Hilfe der Urinproduktion lässt sich ebenfalls keine Aussage zur renalen Nebenwirkung treffen. Allerdings geben die Autoren Li et al. [46] in ihrer Arbeit zu bedenken, dass HES auch bei pädiatrischen Patienten die Niere beeinträchtigen könnte. Um diesen Sachverhalt zu klären bedürfte es einer großen prospektiven Studie.z

## 4.6 Limitationen der Untersuchung

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Für eine valide Aussage ist der Goldstandard eine multizentrische, doppel verblindete, prospektive Studie. Vorteilhaft erscheint bei der vorliegenden Untersuchung das einheitliche peri-operative Konzept der Versorgung der Patienten (Operateur, Operationstechnik, intensivmedizinische Prozeduren etc.), Retrospektive Untersuchungen sind ethisch unbedenklich, können recht schnell durchgeführt werden und sind deutlich preiswerter als prospektive Untersu-

chungen. Dem gegenüber stehen die Nachteile, dass sie Ergebnisse nur zu Erstellung von Hypothesen geeignet sind. Ein möglicher Kausalzusammenhang kann oft nicht endgültig geklärt werden. So muss also immer diskutiert werden, ob das vorliegende Ergebnis in Wirklichkeit mit der vermeintlichen Ursache in Zusammenhang steht oder ob ein weiterer außenstehender Faktor eventuell Einfluss genommen haben könnte. Weitere Nachteile sind, dass man auf alte Unterlagen angewiesen ist, in welchen bestimmte Daten nicht oder inkomplett erhoben wurden und somit solche Untersuchungen anfällig für Fehler macht. Die heterogene Datendokumentation einer retrospektiven Studie kann ebenfalls einen Qualitätsverlust der Aussagekraft darstellen. Somit können retrospektive Daten zu einer Optimierung der Patientenversorgung nur eingeschränkt beitragen – aber dennoch helfen einen Ausblick zu bieten um prospektive doppelblind randomisierte Studien anzustoßen und durchzuführen [41].

## **5. Zusammenfassung**

Aus einem Patientenkollektiv von über 900 neurochirurgisch versorgten Kindern unter fünf Jahren erfüllten 86 Patienten die Einschlusskriterien (Alter < 5 Jahren, intraoperativen Blutverlust > 10% des Blutvolumens und singuläre Verwendung von 6% HES 130/0,4 oder Humanalbumin). Nach der aktuellen Datenlage ist dies die erste Studie, die den Einfluss von 6% HES 130/0,4 oder Humanalbumin als Volumensubstitution in der pädiatrischen Neurochirurgie untersucht hat. Im Durchschnitt wurde den Kindern  $16,4 \pm 9,2$  (HES) oder  $25,7 \pm 11,3$  [ml/kg] (Humanalbumin) appliziert bei einem durchschnittlichen Blutverlust von  $30,5 \pm 30$  (HES) und  $54,8 \pm 45$  [ml/kg] (Humanalbumin). Die Ergebnisse zeigen, dass die Kinder, die mit HES versorgt wurden einen signifikant niedrigeren Blutverlust und PTT Werte hatten. Humanalbumin führte zu signifikant reduziertem Fibrinogenspiegeln und einer signifikant erhöhten Flüssigkeitsbilanz sowohl intraoperativ, als auch bei Verlegung von der Intensivstation.

Trotz der positiven Flüssigkeitsbilanz der mit Humanalbumin versorgten Kindern zeigen diese einen Trend zur Reduktion der Beatmungszeit, des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes.

Die Gründe hierfür bleiben spekulativ, so dass mit der vorliegenden Untersuchung keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von HES bzw. HA gegeben werden kann. Dennoch zeigt diese Studie deutlich, dass sowohl Humanalbumin, als auch 6% HES 130/0,4 einen deutlich größeren Einfluss auf den Organismus hat, als nur der Effekt der hämodynamischen Stabilisierung. Für eine definitive Handlungsempfehlung sind ausreichend grosse, doppelblind randomisierte Studien unumgänglich. Bis dahin sollte der Einsatz von kolloidalen Volumenersatzmitteln bei Kindern jeweils kritisch überdacht werden.



## Abkürzungen

Abb	Abbildung
ADH	antidiuretisches Hormon
ALI	acute lung injury
ASA	American Society of Anesthesiology
BDA	Bund Deutscher Anästhesisten
Ca	Calcium
Cl	Chlorid
CT	Computertomogramm
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
h	Stunde
H	Wasserstoff
HA	Humanalbumin
HCL	Salzsäure
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
K	Kalium
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAD	mittlerer arterieller Druck
Mg	Magnesium
ml	Milliliter
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
pH-Wert	Maß für sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung; negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität

RR	Riva-Rocci, Blutdruck
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung (Firma)
Tab	Tabelle
TK	Thrombozytenkonzentrat
vWF	von Willebrand-Faktor
VEL	Vollelektrolytlösung
VELG	Vollelektrolytlösung mit Glukosezusatz

## 6. Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft für Ernährung, D. *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. 2015; Available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/wasser/>.
2. Betke/Künzer/Schaub, *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. 1991(6.neubearbeitete und erweiterte Auflage): p. Kapitel 31 / Krankheiten der Nieren und der Harnwege.
3. Osthaus, W.A., Ankermann Tobias, Sümpelmann Robert, *präklinische Flüssigkeitstherapie im Kindesalter*. Pädiatrie up2date, 2013. 8(1): p. 67-82.
4. Stein/Beetz/Thüroff, *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. 2011. 3.Auflage(Kapitel 10 / Nephrologie in der perinatalen Periode).
5. Flexikon, D.; Available from: <http://www.flexikon.doccheck.com/de>.
6. Rehm, M., et al., *Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy*. Anesthesiology, 2000. 92(3): p. 657-64.
7. Baumber, C.D. and R.G. Clark, *Insensible water loss in surgical patients*. Br J Surg, 1974. 61(1): p. 53-6.
8. Hindmarsh, J.T. and R.G. Clark, *The influence of fluid and electrolyte administration on postoperative weight-loss*. Br J Surg, 1967. 54(10): p. 872-4.
9. Lamke, L.O., G.E. Nilsson, and H.L. Reithner, *Insensible perspiration from the skin under standardized environmental conditions*. Scand J Clin Lab Invest, 1977. 37(4): p. 325-31.
10. R, L., *Anästhesie*. Urban und Schwarzenberg, München, 1990. 5.Auflage.
11. Rossaint R, W.C., Zwißler B, *Die Anästhesiologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2004.
12. Peter K, F.L., Hobbhahn J, *Anästhesiologie*. Enke Verlag, Stuttgart, 1989.
13. Hendrikson, E.C., J.M. Seacat, and M.C. Neville, *Insensible weight loss in children under one year of age*. Acta Paediatr Scand, 1985. 74(5): p. 678-80.
14. Parker, S., et al., *Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure*. Crit Care Med, 1981. 9(9): p. 630-2.
15. Roe, C.F. and J.M. Kinney, *Water and Heat Exchange in Third-Degree Burns*. Surgery, 1964. 56: p. 212-20.
16. Anästhesisten, D.G.f.r.A.s.u.I.u.B.D., *Präoperatives Nüchternheitsgebot bei operativen Eingriffen*. 2008.
17. Sumpelmann, R., *Empfehlungen zur perioperativen Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern*. Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2006: p. 616-619.
18. Brady, M., et al., *Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD005285.
19. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, w.A.K.s., *Handlungsempfehlungen zur präoperativen Diagnostik, Impfabstand und Nüchternheit im Kindesalter*. Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2007. 48: p. S62-66.

20. Stolzenberg, H., H. Kahl, and K.E. Bergmann, [*Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. 50(5-6): p. 659-69.
21. Schick, M.A., et al., *The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis*. Intensive Care Med, 2010. 36(3): p. 541-8.
22. Bagdasarova, E.A., et al., [*The infusion therapy of the acute bleeding*]. Khirurgiia (Mosk), 2008(8): p. 68-72.
23. Tatara, T., T. Tsunetoh, and C. Tashiro, *Crystalloid infusion rate during fluid resuscitation from acute haemorrhage*. Br J Anaesth, 2007. 99(2): p. 212-7.
24. Myburgh, J.A., *Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation?* J Intern Med, 2015. 277(1): p. 58-68.
25. Kooter, A.J., et al., [*Volume replacement therapy; what is the solution?*]. Ned Tijdschr Geneesk, 2013. 157(41): p. A6503.
26. Friesen, R.H., J.L. Wurl, and R.M. Friesen, *Duration of preoperative fast correlates with arterial blood pressure response to halothane in infants*. Anesth Analg, 2002. 95(6): p. 1572-6, table of contents.
27. Manski, D., *Urologielehrbuch.de*. 2015.
28. Adams, H.A., *Volumen- und Flüssigkeitsersatz - Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I)*. Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2007. 48: p. 448-460.
29. Disma, N., et al., *A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT*. Paediatr Anaesth, 2014. 24(9): p. 980-6.
30. Lukach, V.N., et al., [*Evaluation of the efficiency of balanced and unbalanced crystalloid solutions used in the program of infusion therapy in patients with blood loss*]. Vestn Khir Im I I Grek, 2009. 168(6): p. 62-5.
31. Guidet, B., et al., *A balanced view of balanced solutions*. Crit Care, 2010. 14(5): p. 325.
32. Morgan, T.J., *The ideal crystalloid - what is 'balanced'?* Curr Opin Crit Care, 2013. 19(4): p. 299-307.
33. Sumpelmann, R., et al., *European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children*. Eur J Anaesthesiol, 2011. 28(9): p. 637-9.
34. Moritz, M.L. and J.C. Ayus, *Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline*. Pediatrics, 2003. 111(2): p. 227-30.
35. Moritz, M.L. and J.C. Ayus, *Intravenous fluid management for the acutely ill child*. Curr Opin Pediatr, 2011. 23(2): p. 186-93.
36. Golenhofen, *Physiologie heute*. 2000. (2.Auflage): p. 239-242.
37. Wiedermann, C.J., *Hydroxyethyl starch--can the safety problems be ignored?* Wien Klin Wochenschr, 2004. 116(17-18): p. 583-94.
38. Sossdorf, M., et al., *HES 130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function*. Crit Care, 2009. 13(6): p. R208.
39. Haas, T., et al., *Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants*. Anaesthesia, 2007. 62(10): p. 1000-7.
40. Striebel, H.W., *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin*. 2013. 8.Auflage: p. S.155.

41. Wikipedia. Available from: <http://www.wikipedia.de>.
42. Octapharm, *Gebrauchsinformation HA 5%*. 2011.
43. Bundesärztekammer, *Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 2014. 4.überarbeitete und aktualisierte Auflage.
44. Barron, M.E., M.M. Wilkes, and R.J. Navickis, *A systematic review of the comparative safety of colloids*. Arch Surg, 2004. 139(5): p. 552-63.
45. Tübingen, B.
46. Li, L., et al., *Safety evaluation on low-molecular-weight hydroxyethyl starch for volume expansion therapy in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Care, 2015. 19: p. 79.
47. Hanart, C., et al., *Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4*. Crit Care Med, 2009. 37(2): p. 696-701.
48. Schick, M.A., et al., *Balanced Hydroxyethylstarch (HES 130/0.4) Impairs Kidney Function In-Vivo without Inflammation*. PLoS One, 2015. 10(9): p. e0137247.
49. Sumpelmann, R., et al., *Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS)*. Paediatr Anaesth, 2012. 22(4): p. 371-8.
50. Sumpelmann, R., et al., *Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in children: preliminary results of a European Prospective Multicenter Observational Postauthorization Safety Study (PASS)*. Paediatr Anaesth, 2008. 18(10): p. 929-33.
51. Gantner, D., E.M. Moore, and D.J. Cooper, *Intravenous fluids in traumatic brain injury: what's the solution?* Curr Opin Crit Care, 2014. 20(4): p. 385-9.
52. Van Der Linden, P., et al., *Safety of modern starches used during surgery*. Anesth Analg, 2013. 116(1): p. 35-48.
53. Saudan, S., *Is the use of colloids for fluid replacement harmless in children?* Curr Opin Anaesthesiol, 2010. 23(3): p. 363-7.
54. Sinitsky, L., et al., *Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study*. Pediatr Crit Care Med, 2015. 16(3): p. 205-9.
55. Tian, J., et al., *The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms*. Anesth Analg, 2004. 98(3): p. 768-74, table of contents.
56. Huang, C.C., et al., *Effects of hydroxyethyl starch resuscitation on extravascular lung water and pulmonary permeability in sepsis-related acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2009. 37(6): p. 1948-55.
57. Schick, M.A., et al., *Phosphodiesterase-4 inhibition as a therapeutic approach to treat capillary leakage in systemic inflammation*. J Physiol, 2012. 590(Pt 11): p. 2693-708.
58. Schick, M.A., et al., *Effects of crystalloids and colloids on liver and intestine microcirculation and function in cecal ligation and puncture induced septic rodents*. BMC Gastroenterol, 2012. 12: p. 179.

59. Verheij, J., et al., *Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery*. Br J Anaesth, 2006. 96(1): p. 21-30.
60. Strunden, M.S., et al., *Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung: hydroxyethyl starch 130/0.4 pretreatment attenuates this response*. Shock, 2012. 38(5): p. 559-66.
61. Riegger, L.Q., et al., *Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children*. Crit Care Med, 2002. 30(12): p. 2649-54.
62. Holliday, M.A. and W.E. Segar, *The maintenance need for water in parenteral fluid therapy*. Pediatrics, 1957. 19(5): p. 823-32.
63. Hoorn, E.J., et al., *Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study*. Pediatrics, 2004. 113(5): p. 1279-84.
64. Hanna, S., et al., *Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Acta Paediatr, 2003. 92(4): p. 430-4.
65. Playfor, S., *Fatal iatrogenic hyponatraemia*. Arch Dis Child, 2003. 88(7): p. 646-7.
66. Jenkins, J. and B. Taylor, *Prevention of hyponatraemia*. Arch Dis Child, 2004. 89(1): p. 93.
67. Arieff, A.I., J.C. Ayus, and C.L. Fraser, *Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children*. BMJ, 1992. 304(6836): p. 1218-22.
68. Van der Linden, P.J., et al., *Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs*. Anesth Analg, 2005. 101(3): p. 629-34, table of contents.
69. Miao, N., et al., *Comparison of low molecular weight hydroxyethyl starch and human albumin as priming solutions in children undergoing cardiac surgery*. Perfusion, 2014. 29(5): p. 462-8.
70. Witt, L., et al., *Alteration of anion gap and strong ion difference caused by hydroxyethyl starch 6% (130/0.42) and gelatin 4% in children*. Paediatr Anaesth, 2008. 18(10): p. 934-9.
71. Sumpelmann, R., et al., *Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42/6 : 1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children*. Paediatr Anaesth, 2010. 20(1): p. 100-4.
72. Van der Linden, P., et al., *Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven(R)) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients*. Anesthesiology, 2013. 119(6): p. 1296-309.
73. Levitan, N., et al., *Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data*. Medicine (Baltimore), 1999. 78(5): p. 285-91.
74. Semrad, T.J., et al., *Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma*. J Neurosurg, 2007. 106(4): p. 601-8.

75. Ahmed, Z., et al., *Aprotinin and transfusion requirements in pediatric craniofacial surgery*. Paediatr Anaesth, 2014. 24(2): p. 141-5.
76. Brunkhorst, F.M., et al., *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med, 2008. 358(2): p. 125-39.
77. Perner, A., et al., *Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis*. N Engl J Med, 2012. 367(2): p. 124-34.
78. Guidet, B., et al., *Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study*. Crit Care, 2012. 16(3): p. R94.
79. Myburgh, J.A., et al., *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care*. N Engl J Med, 2012. 367(20): p. 1901-11.

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christian Wunder für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Die rasche Korrektur am Schluss der Dissertation war für mich nicht selbstverständlich!

Aus der Kinderklinik möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. C. P. Speer für die Möglichkeit der Datenakquirierung bedanken und bei Herrn Gutkowski aus dem Archiv, der mir zuverlässig immer die gewünschten Akten zur Verfügung gestellt hat.

Ich danke meinen Eltern, ohne die mein Medizinstudium und damit auch diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonderen Dank dafür, dass sie meine Geschwister und mich immer unterstützt haben und mir sowohl beruflich als auch privat immer alles ermöglicht haben.

Meinen beiden Schwestern danke ich für Ihre Vorbildfunktion! Sie haben es beide vor mir geschafft eine Dissertation bzw. eine Masterarbeit zu verfassen und das hat mich unglaublich motiviert Ihnen nachzueifern.

Außerdem danke ich meiner Freundin Jana, die mich immer wieder motiviert hat an meiner Dissertation dran zu bleiben und die auf mich oftmals verzichten musste.

Weiterhin danke ich meinen Freunden, die sicherlich neben dem Arbeiten und der Erstellung der Promotion öfters zu kurz kamen oder die ich in dieser Zeit vernachlässigt habe.

Vielen Dank all denjenigen, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich mit Ihren Worten unterstützt haben.



## **Lebenslauf von Jonas Ruben Pippir**