

Postoperative Infusionstherapie kristalloid versus kolloidal auf der kinderkardiochirurgischen Intensivstation

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Carolin Wienhold

aus Berlin

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Breuer
2. Gutachter: PD Dr. Ali El-Sayed Ahmad

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde

Meinen Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	11
1.1 Historische Entwicklung der Infusionstherapie	11
1.2 Physiologische Aspekte der pädiatrischen Infusionstherapie	12
1.3 Grundlagen der Infusionstherapie	13
1.4 Kristalloide Lösungen	16
1.5 Kolloidale Lösungen	20
1.6 Blutprodukte	22
1.7 Aktuelle Empfehlungen der pädiatrischen Infusionstherapie	22
1.8 Angeborene Herzfehler	24
1.9 Fragestellung	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	27
2.2 Datenerfassung	30
2.3 Statistische Analyse	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Deskription des Gesamtkollektivs	34
3.2 Gesamtkollektiv nach kardialer Malformation	37
3.2.1 Einfache vs. moderate oder komplexe Vitien	37
3.2.2 Uni- vs. biventrikuläre Herzstruktur	39
3.3 Kristalloides Patientenkollektiv	41
3.4 Kolloidales Patientenkollektiv	41
3.5 Outcome, Bilanz und VIS nach Flüssigkeitsregime kristalloid und kolloidal	42
3.5.1 Outcome	42
3.5.2 Bilanz	44

3.5.3	VIS	44
3.6	Auswertung in den OP-Gruppen	45
3.6.1	Kristalloide und kolloidale Flüssigkeitsmengen	45
3.6.2	Korrelationen zwischen VIS und Flüssigkeitgaben sowie Bilanzen	45
3.6.3	Korrelationen zwischen Outcome-Parametern und Flüssigkeitgaben sowie Bilanzen	47
3.6.4	Korrelationen zwischen Outcome-Parametern und Kern-Peripherie-Temperaturgradient	53
3.7	Einfluss der Infusionstherapie auf den Serum-Albumin-Wert	54
3.7.1	Outcome nach Serum-Albumin-Werten	54
3.7.2	Hypalbuminämie: Einfluss der Kolloide auf das Outcome	55
3.7.3	Einfluss der HLM auf den postoperativen Serum-Albumin-Wert	55
3.7.4	Postoperative Hypalbuminämie: Albuminverlauf in der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe	56
3.7.5	Einfluss der Bilanz auf den Anstieg des Serum-Albumins	57
3.7.6	Einfluss der Infusionstherapie auf den Anstieg des Serum-Albumins	58
3.8	Auswirkungen der verschiedenen Kolloide auf den Anstieg des Serum-Albumins	58
4.	Diskussion	59
4.1	Kristalloid-Kolloid-Debatte – Relevanz der Fragestellung	59
4.2	Bilanzierung nach Flüssigkeitsregime kristalloid und kolloidal	60
4.3	Outcome nach Flüssigkeitsregime kristalloid und kolloidal	61
4.4	Auswertung nach kardialer Malformation	62
4.4.1	Kristalloider und kolloidaler Einfluss auf das Outcome in den OP-Gruppen	62
4.4.2	Uni- und biventrikuläre Herzstruktur	64
4.4.3	Schweregrad der kardialen Malformation als Einflussfaktor	65
4.5	Serum-Albumin in der postoperativen Infusionstherapie	65
4.5.1	Postoperative Hypalbuminämie	65

4.5.2	Kristalloide vs. kolloidale Infusionstherapie der postoperativen Hypalbuminämie	66
4.6	Zusammenfassung der VIS-Korrelationen	68
4.7	Kern-Peripherie-Temperaturgradient	68
4.8	Limitationen und Stärken der Studie	70
4.9	Schlussfolgerungen und Ausblick	70
5.	Zusammenfassung	73
6.	Abbildungsverzeichnis	74
7.	Tabellenverzeichnis	76
8.	Literaturverzeichnis	77
9.	Erklärung zum Eigenanteil	87
10.	Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

AHF	Angeborener Herzfehler
ANOVA	Varianzanalyse (<i>ANalysis Of VAriance</i>)
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit
BT-Shunt	Blalock-Taussig Shunt
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DORV	Double outlet right ventricle
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EZF	Extrazellulärflüssigkeit
EZR	Extrazellulärraum
FFP	Gefrorenes Frischplasma (<i>Fresh Frozen Plasma</i>)
HA	Humanalbumin
HES	Hydroxyethylstärke
HLHC	Hypoplastischer Linksherz Komplex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzeitvolumen
ISTA	Aortenisthmusstenose

KAS	Krankenhaus-Arbeits-System
KHITS	Kinderherz-Intensivstation
KOD	Kolloidosmotischer Druck
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (<i>Left Ventricular Outflow Tract</i>)
PAB	Pulmonalarterielltes Banding
PAPVD	Partielle Lungenvenenfehlmündung (<i>Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage</i>)
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (<i>Right Ventricular Outflow Tract</i>)
RVOTO	Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (<i>Right Ventricular Outflow Tract Obstruction</i>)
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SV	Schlagvolumen
TACO	Transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (<i>Transfusion-Associated Circulatory Overload</i>)
TAPVD	Totale Lungenvenenfehlmündung (<i>Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage</i>)
TGA	Transposition der großen Arterien
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRALI	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (<i>Transfusion-Related Acute Lung Injury</i>)
VIS	Vasoaktiv-inotroper Score (<i>Vasoactive-Inotropic Score</i>)
VSD	Ventrikelseptumdefekt

WAKKA	Wissenschaftlicher Arbeitskreis Kinderanästhesie
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

Die perioperative Infusionstherapie ist ein essentieller Bestandteil der medizinischen Versorgung kardiochirurgischer Patienten. Dies gilt für pädiatrische, wie auch für erwachsene Patienten. Durch die bedarfsgerechte Substitution von kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeiten soll die Homöostase des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts der Patienten aufrechterhalten bzw. wiederhergestellt werden. Die Empfehlungen zu deren Anwendung bei Kindern stützen sich bisher nur auf eine begrenzte Anzahl von randomisierten kontrollierten Studien (Sümpelmann et al., 2021). Welche der beiden Flüssigkeiten für den klinischen Einsatz präferiert werden sollte, wird daher bis heute intensiv diskutiert.

1.1 Historische Entwicklung der Infusionstherapie

Die heute etablierte differenzierte Infusionstherapie basiert auf einer Vielzahl bedeutender Entwicklungen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Therapieansätze Substanzen intravenös zu infundieren wurden zur Zeit der Cholera-Pandemie in Europa im 19. Jahrhundert erstmals dokumentiert (Kampmeier et al., 2014). Der irische Mediziner O'Shaughnessy begann pathologische Veränderungen des Blutes bei Cholera zu untersuchen und empfahl die intravenöse Verabreichung von salzhaltigen Lösungen. Seine Arbeit bildet die Grundlage der heutigen Infusionstherapie (Cosnett, 1989; Moon, 1967; O'Shaughnessy, 1831). Der britische Physiologe Ringer entwickelte 1883 die Ringer-Lösung (Awad et al., 2008; Ringer, 1883). 1896 stellte der holländische Physiologe Hamburger die 0,9 %ige „physiologische Kochsalzlösung“ her (Awad et al., 2008).

Durch seine Definition von Kolloiden Anfang der 1860er Jahre gilt Thomas Graham als „Begründer der kolloidalen Chemie“ (Mokrushin, 1962). Der Physiologe Bayliss entwickelte 1916 eine pflanzliche kolloidale Flüssigkeit, die eine den Blutdruck steigernde Wirkung zeigte. Er war der Meinung, dass Kolloide den Kristalloiden überlegen seien, da sie nicht den Intravasalraum verlassen und somit den kolloidosmotischen Druck steigern würden. Bayliss legte damit den Grundstein der bis heute andauernden Kristalloid-Kolloid-Debatte (Bayliss, 1920; Hartog et al., 2014; Wiebecke et al., 2004). Durch die Entdeckung der Blutfraktionierung wurde 1942 Humanalbumin (HA) verfügbar. 1957 wurde die Hydroxyethylstärke (HES) auf den Markt gebracht, die weiter angepasst und bis zur dritten

Generation weiterentwickelt wurde (Hartog et al., 2014; Kampmeier et al., 2014).

Holliday und Segar veröffentlichten 1957 eine Arbeit, die die pädiatrische Infusionstherapie grundlegend beeinflusste (Holliday und Segar, 1957). Sie befassten sich mit dem Stoffwechsel von Kindern und leiteten die 4-2-1-Regel zur Errechnung ihres gewichtsbezogenen Erhaltungsbedarfs ab (4 ml/kg/h Flüssigkeitsbedarf für die ersten 10 kg, 2 ml/kg/h für die zweiten 10 kg, für jedes weitere Kilogramm zusätzlich 1 ml/kg/h) (Sümpelmann et al., 2010).

1.2 Physiologische Aspekte der pädiatrischen Infusionstherapie

Im menschlichen Körper befindet sich die Flüssigkeit in verschiedenen Kompartimenten. Der Gesamtwasseranteil am Körpergewicht bei Erwachsenen von 60 % wird in intrazelluläre (etwa 40 %) und extrazelluläre Räume (etwa 20 %) aufgeteilt. Das extrazelluläre Volumen wird weiter in intravaskuläre (ca. 5 %) und interstitielle Flüssigkeit (ca. 15 %) differenziert (Raghunathan et al., 2012).

Viele physiologische Abläufe und biochemische Zusammenhänge sind in unterschiedlichen Altersklassen grundsätzlich vergleichbar (Sümpelmann et al., 2010). Bei der pädiatrischen Infusionstherapie sind im Vergleich zur Behandlung bei Erwachsenen jedoch eine Reihe von physiologischen Besonderheiten zu berücksichtigen.

Je jünger die Kinder sind, desto größer ist ihr Gesamtwasseranteil am Körpergewicht (Reifgeborene 80 %, Kleinkinder bis Erwachsene 60 %) (Neuhaus, 2009; Raghunathan et al., 2012). Auch der Extrazellulärraum (EZR) ist anteilig umso größer, je jünger die Kinder sind (bei Säuglingen 40 % des Körpergewichts). Die Zusammensetzung und Osmolarität der extrazellulären Flüssigkeit zeigen bei Kindern und Erwachsenen vergleichbare Werte (Sümpelmann et al., 2010).

Der tägliche Flüssigkeitsumsatz ist somit ebenfalls stark altersabhängig. Dieser beträgt bei Frühgeborenen 180 bis 200 ml/kg Körpergewicht, bei Säuglingen 100 bis 150 ml/kg Körpergewicht und bei Erwachsenen nur noch ca. 30 bis 50 ml/kg Körpergewicht. Daraus resultiert bei Frühgeborenen ein täglicher Flüssigkeitsbedarf von etwa 20 % ihres Körpergewichts und Erwachsene benötigen noch etwa 3 bis 5 % (Osthaus et al., 2013).

Durch eine im Verhältnis größere Körperoberfläche, einen höheren Stoffwechselumsatz, eine höhere Atemfrequenz und eine niedrigere renale Konzentrationsfähigkeit wirken sich Flüssigkeitsverluste bei Kindern umso gravierender aus, je kleiner sie sind (Sümpelmann

et al., 2010). Kinder (v.a. Neugeborene und Säuglinge) sind durch Konstriktion der Gefäße in der Lage, den Blutdruck trotz Flüssigkeitsverlusten lange zu kompensieren. Kritische Volumendefizite müssen daher frühzeitig erkannt und ausgeglichen werden (Neuhaus, 2009; Sümpelmann et al., 2006).

Jüngere Kinder haben ein größeres Blutvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht, geringere Plasmaprotein-Konzentrationen und einen niedrigeren kolloidosmotischen Druck. Durch ihren höheren Grundumsatz und damit rascheren Verbrauch von Glykogen- und Fett-Reserven, haben Kinder im Vergleich zu Erwachsenen einen vermehrten Bedarf an Glukose (Sümpelmann et al., 2010).

Die Kerntemperatur beträgt bei Erwachsenen normalerweise 36,5°C bis 37,5°C. Die physiologische Hauttemperatur des Zehs liegt zwischen 33,0°C und 34,0°C. Eine ausreichende periphere Perfusion liegt bei einer Kern-Haut-Temperaturdifferenz kleiner 3°C bis 4°C vor (Schey et al., 2010).

1.3 Grundlagen der Infusionstherapie

Das primäre Behandlungsziel der Infusionstherapie ist das Gleichgewicht physiologischer Körperfunktionen zu sichern bzw. zu regenerieren, das heißt, eine Normovolämie und adäquate Gewebepерfusion zu erreichen. Ein physiologischer Metabolismus, normaler Elektrolyt-Haushalt und eine Normoglykämie werden angestrebt (Habler, 2019).

Der perioperative Flüssigkeitsbedarf von Kindern entsteht durch präoperative Defizite, den Erhaltungs- und den Korrekturbedarf. Präoperative Defizite resultieren aus erhöhten Verlusten (z.B. Trauma, Gastroenteritis) oder einer nicht ausreichenden Zufuhr, wie bspw. bei langen Nüchternheitsperioden. Der Erhaltungsbedarf gleicht die unter physiologischen Bedingungen entstehenden Verluste aus. Durch zusätzliche Flüssigkeitsverluste (Verdunstungen, Gewebetraumata oder Drittraumverluste) ergibt sich der Korrekturbedarf. Hinzu können intraoperative Blutverluste kommen, die je nach Komplexität der Operationen unterschiedliche Volumina aufweisen (Sümpelmann et al., 2006). Neben der Deckung des Flüssigkeitsbedarfs kommen Infusionslösungen bspw. bei Elektrolytstörungen und zur parenteralen Ernährung zum Einsatz. Eine postoperative Indikation der Infusionstherapie ist die hämodynamische Instabilität.

Um den Blutdruck in dieser Situation aufrechtzuerhalten kommt es über Alpha-adrenerge Stimulationen zu einer verstärkten Verlagerung des peripheren Bluts in den zentralen

Kreislauf. Es resultiert eine periphere Vasokonstriktion, insb. in der Haut, die über eine Abkühlung zu einem erhöhten Kern-Peripherie-Temperaturgradienten (ΔT) führt (Schey et al., 2010). Das rasche Erreichen eines ausreichenden zirkulierenden Blutvolumens hat hierbei therapeutisch äußerste Priorität (Sümpelmann et al., 2006). Für die Optimierung eines mangelnden Herzzeitvolumens (HZV) ist die Infusionstherapie von entscheidender Bedeutung, da das Schlagvolumen (SV) gemäß des Frank-Starling-Prinzips von der Vorlast abhängt. Aus einer höheren Vorlast resultiert ein höheres SV, wenn sich der Patient im ansteigenden Teil der Druck-Volumen-Kurve befindet, und somit eine verbesserte Herzfunktion und Sauerstoff-Versorgung (Bignami et al., 2017; Raghunathan et al., 2012). Eine möglichst optimal gesteuerte postoperative Flüssigkeitssubstitution ist gerade nach kardiochirurgischen Eingriffen von großer Bedeutung (Vermeidung von Hypo- oder Hypervolämie). Insb. kritisch kranke Kinder sind häufig auch wegen einer verstärkten ADH-Sekretion von einer Flüssigkeitsüberladung betroffen (Schützle et al., 2022). Eine durch Infusionslösungen iatrogen hervorgerufene Hypervolämie kann über die Dehnung der Arterien und folglich Freisetzung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) zu einer Schädigung der Glykokalyx führen (Hulde et al., 2019). Dabei handelt es sich um eine der Endotheloberfläche anhaftenden Schicht, die u.a. die Gefäßpermeabilität und Zelladhäsion reguliert. Sie besteht aus Proteoglykanen, Glykosaminoglykanen, Glykoproteinen und -lipiden sowie aus Plasmaproteinen, bspw. Albumin (Aldecoa et al., 2020). Es resultiert eine Störung der endothelialen Barrierefunktion, die auch durch die Freisetzung von Zytokinen oder operationsbedingten Stress entstehen kann (Chappell et al., 2008). Das dadurch hervorgerufene Capillary-Leak-Syndrom tritt häufig bei Kindern nach herzchirurgischen Eingriffen auf (Seghaye, 2003). Durch die Schwächung der endothelialen Bindungen resultiert eine erheblich gesteigerte Permeabilität für Proteine, die verstärkt in den interstitiellen Raum austreten und zu einer Flüssigkeitsverlagerung führen. Intravasal kommt es zu einer Hämokonzentration bis hin zum hypovolämischen Schock. Laut der S2k-Leitlinie Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode kann eine massive Verabreichung von Flüssigkeiten (ab 40 – 60 ml/kg) schon binnen 30 bis 60 Minuten zu einer pulmonalen Überwässerung mit Pleuraergüssen und / oder Lungenödem führen (Schützle et al., 2022). Hassinger et al. stellten durch ihre Sekundäranalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie mit kinder-kardiochirurgischen Patienten fest, dass eine frühzeitige Flüssigkeitsüberlastung mit einem längeren

Krankenhausaufenthalt, einer prolongierten mechanischen Beatmung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens einhergeht. Außerdem waren die betroffenen Kinder länger auf vasoaktive Medikamente angewiesen (Hassinger et al., 2014). Aufgrund dieser dosisabhängigen Nebenwirkungen ist die Infusionstherapie nur bei gerechtfertigter Indikation angezeigt.

Die Verteilung der Extrazellulärflüssigkeit (EZF) bei intakter sowie geschädigter endothelialer Barriere ist in Abbildung 1 und 2 schematisch dargestellt (modifiziert nach Raghunathan et al, 2012).

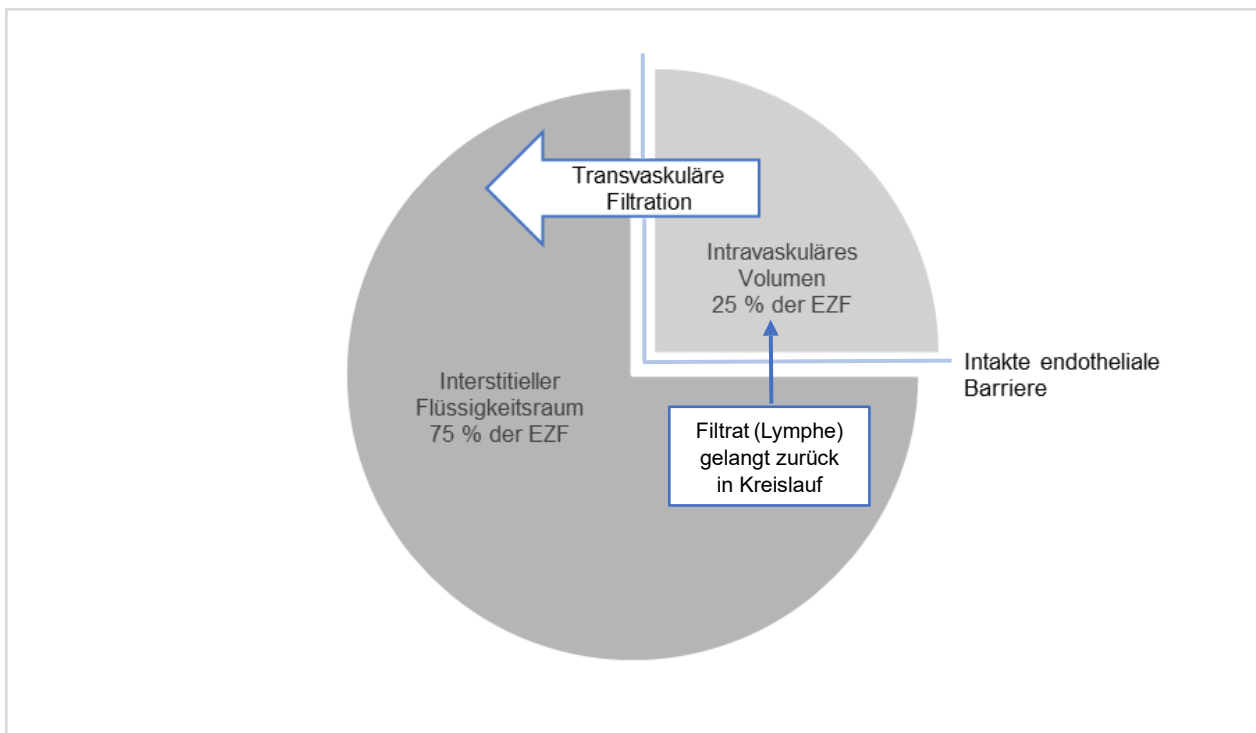


Abb. 1: Verteilung der Extrazellulärflüssigkeit (EZF) bei Erwachsenen mit intakter endothelialer Barriere (modifiziert nach Raghunathan et al., 2012)

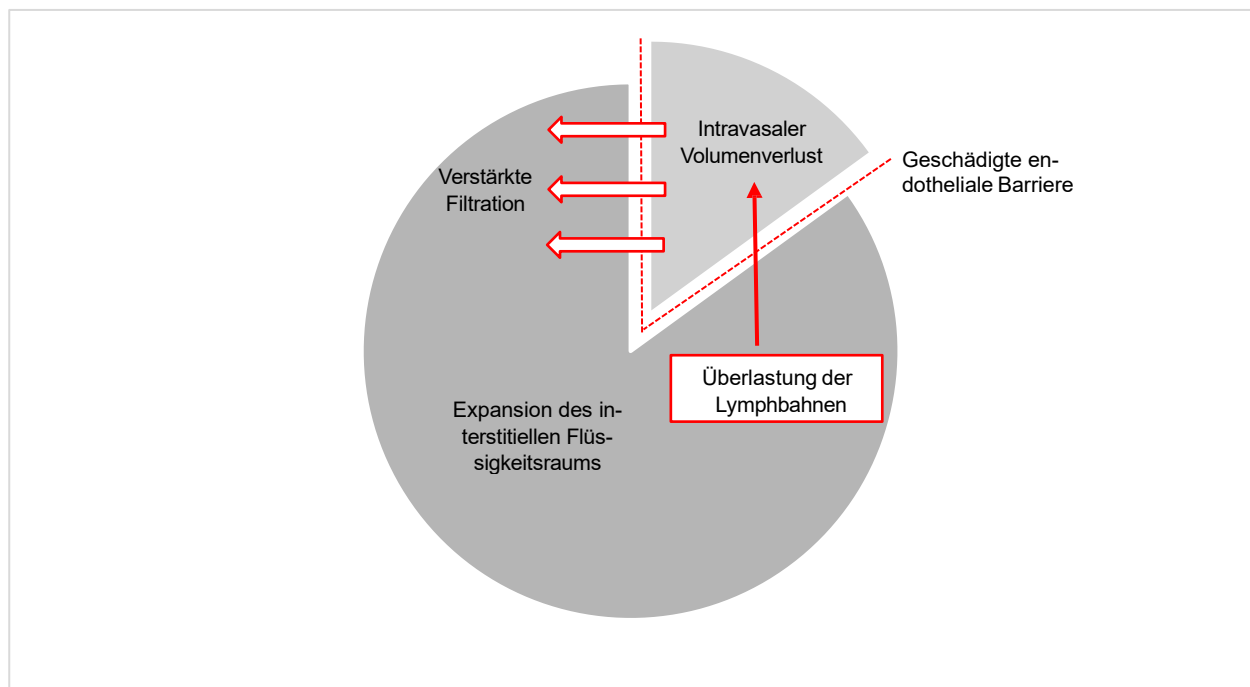


Abb. 2: Verteilung der Extrazellulärflüssigkeit (EZF) bei Erwachsenen mit geschädigter endothelialer Barriere (modifiziert nach Raghunathan et al., 2012)

Für die Infusionstherapie stehen grundsätzlich verschiedene Arten von Flüssigkeiten zur Verfügung. Es wird zwischen Kristalloiden, Kolloiden und Blutprodukten unterschieden.

1.4 Kristalloide Lösungen

Kristalloide zeigen geringe Nebenwirkungen, sind kostengünstig, leicht verfügbar und haben daher einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag. Sie enthalten in Wasser gelöste Elektrolyte (hauptsächlich Natriumchlorid) oder Glukose und sind durch die Abwesenheit von Makromolekülen gekennzeichnet. Man spricht von isotonen Lösungen, wenn sie pro Volumen die gleiche Anzahl gelöster osmotisch aktiver Teilchen enthalten wie das Blutplasma (Osmolarität = 289 mosmol/l). Folglich sind Lösungen mit einer niedrigeren Osmolarität hypoton, mit einer höheren entsprechend hyperton. Die Konzentration von Elektrolytlösungen wird heute bevorzugt als reale Osmolalität (mosmol/kg H₂O) angegeben, die das Verhältnis von gelöster Stoffmenge zur Masse der Flüssigkeit angibt (Schützle et al., 2022). Aufgrund fehlender osmotisch aktiver Makromoleküle und die für Kristalloide frei permeable Gefäßmembran kommt es rasch zu einer gleichmäßigen intravasalen und interstitiellen Verteilung der kristalloiden Lösung. Die Volumina dieser beiden Flüssigkeitsräume stehen in einem Verhältnis von eins zu vier, sodass 75 % der Lösung in das

Interstitium diffundieren. Folglich wäre das vierfache Volumen an Kristalloiden im Gegensatz zu Kolloiden erforderlich, um einen entsprechenden Volumeneffekt zu erreichen (Karow und Lang-Roth, 2017). Die intravaskuläre Verweildauer liegt bei ca. 15 bis 30 Minuten (Hulde et al., 2019). Aufgrund des beschriebenen Verteilungsverhaltens sind kristalloide Lösungen vorwiegend für den Flüssigkeitsersatz geeignet, zum Ausgleich größerer Blut- bzw. Plasmaverluste (Volumenersatz) sollten sie eher nicht eingesetzt werden. Da sich die Zusammensetzung der EZF in allen Altersklassen nicht unterscheidet, können zur perioperativen Flüssigkeitstherapie bei Kindern und Erwachsenen die gleichen Elektrolytlösungen zum Einsatz kommen (Marx et al., 2020; Sümpelmann et al., 2021).

Aus galenischen Gründen weisen die meisten kristalloiden Infusionslösungen einen sauren pH-Wert (meist zwischen 5,0 – 7,5) auf. Folglich kann Bikarbonat als physiologische Pufferbase nicht zugesetzt werden, da es bei einem pH-Wert unter 6,1 nicht stabil ist und zerfällt. Bei Verabreichung größerer Volumina wird die Bikarbonat-Konzentration im EZR vermindert und somit eine Dilutionsazidose verursacht. Ihre Dauer hängt von der Diurese, den körpereigenen kompensierenden Mechanismen (z.B. renale Bikarbonat-Rückresorption) und der zugeführten Anionen (metabolisierbar – nicht metabolisierbar) ab (Thiel und Roewer, 2014).

Auf dem Markt ist eine Vielzahl an Kristalloiden erhältlich, die jeweils in ihren Elektrolytkonzentrationen und Glukose-Anteilen Unterschiede aufweisen. Grundsätzlich gehören dazu die folgenden Arten von Infusionslösungen.

0,9% NaCl-Lösung

Die „physiologische Kochsalzlösung“ hat eine vergleichbare Tonizität zur EZF, enthält jedoch unphysiologisch hohe Natrium- und v.a. Chlorid-Konzentrationen (vgl. Tab. 1). Bei größeren Infusionsvolumina kann daher eine Dilutionsazidose mit Hyperchlorämie (hyperchlorämische Azidose) entstehen (Handy und Soni, 2008). Die Anwendungsgebiete sind vielfältig. So ist die 0,9 %ige NaCl-Lösung z.B. bei hypo- sowie isotoner Dehydratation und Hyperkaliämie indiziert (Karow und Lang-Roth, 2017).

Vollelektrolytlösungen

Im Gegensatz zur 0,9 %igen NaCl-Lösung enthalten Vollelektrolytlösungen neben Natrium und Chlorid weitere Kationen (Kalium, Calcium, Magnesium) und kommen dadurch

der Ionenzusammensetzung des Plasmas erheblich näher. Zum elektrischen Ladungsausgleich weisen sie jedoch im Gegensatz zum EZR einen erhöhten Chloridgehalt auf. Dosisabhängig kann es daher auch hier zu einer hyperchlorämischen Azidose kommen. Indikationen der Vollelektrolytlösungen sind bspw. die iso- oder hypotone Dehydratation. Ein typischer Vertreter ist die Ringer-Lösung (Hulde et al., 2019).

Balancierte Vollelektrolytlösungen

Um eine übermäßige Chloridzufuhr zu verhindern wurde später der Natriumgehalt gesenkt und metabolisierbare Anionen (Laktat, Azetat, Malat) hinzugefügt, die in der Leber bzw. im Muskel zu Bikarbonat verstoffwechselt werden. Diese sog. balancierten Vollelektrolytlösungen (z.B. Ringer-Laktat- und Ringer-Azetat-Lösung) entsprechen somit nahezu der Zusammensetzung des Blutplasmas (Adams, 2007). Einer Dilutionsazidose soll durch die Bikarbonatvorstufen vorgebeugt werden (Striebel, 2013).

Durch die geringere Natriumkonzentration sind Ringer-Laktat- und Ringer-Azetat-Lösungen leicht hypoton. Somit können sie eine Hyponatriämie hervorrufen oder verstärken. Der Gehalt an Natriumionen ist extrazellulär im Vergleich zum Intrazellularraum erniedrigt. Es kommt zu Wasserverschiebungen nach intrazellulär. Unter physiologischen Bedingungen hat dies keine relevanten Folgen. Ein besonders hohes Risiko besteht hingegen bei Patienten mit verstärkter Vasopressin-Sezernierung (vermehrte Wasser-Rückresorption aus dem Primärharn) und bei intrakraniell raumfordernden Prozessen (z.B. Blutung, Tumor), bei denen eine Störung in der Druck-Volumen-Beziehung des Gehirns besteht (Schwabe, 2016; Zander, 2009). Die Hyponatriämie kann zu Enzephalopathie, Hirnödem und respiratorischer Insuffizienz durch Kompression des Atemzentrums führen. Kinder haben im Rahmen operativer Eingriffe aufgrund physischer Faktoren (Diskrepanz zwischen Gehirn- und Schädelgröße) und der stressbedingten Freisetzung von Vasopressin ein zusätzliches Risiko (Arieff et al., 1992; Arieff, 1998; Ayus et al., 2008).

Entsprechende Warnhinweise bzgl. hypotoner Elektrolytlösungen wurden 2018 von der European Medicines Agency (EMA; www.ema.europa.eu) und vom Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit (BfArM) ausgesprochen. Auch die American Academy of Pediatrics hat sich 2018 gegen die Verwendung von hypotonen Lösungen zur Erhaltungstherapie bei Kindern und Jugendlichen (28 Tage – 18 Jahre) ausgesprochen (Feld et al., 2018).

Deshalb enthalten moderne balancierte Elektrolytlösungen (z.B. Jonosteril) einen

höheren Natriumgehalt. Außerdem wird ihnen bevorzugt Azetat oder Malat beigelegt, da diese im Gegensatz zu Laktat schneller, nicht rein hepatisch und mit einem geringeren Sauerstoffverbrauch metabolisiert werden. Darüber hinaus verfälschen sie nicht die Laktat-Diagnostik (Adams, 2007). Ausschließlich balancierte Vollelektrolytlösungen kommen auf der kinder-kardi-chirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Bonn als kristalloide Bolusinfusionen zur Kreislaufstabilisierung zum Einsatz.

2/3-, 1/2- und 1/3-Elektrolytlösungen

Je nach Natriumgehalt im Verhältnis zum Blutplasma unterscheidet man zwischen Zweidrittel-, Halb- und Eindrittel-Elektrolytlösungen. Allen gemeinsam ist die reduzierte Natrium- und stattdessen höhere Kaliumkonzentration. Sie finden Einsatz bei der parenteralen Ernährung chronisch kranker normhydrierter Kinder (z.B. beim Kurzdarmsyndrom) (Jochum et al., 2018).

Glukoselösungen

Gemäß des Glukose-Anteils wird diese Gruppe der Kristalloide in hypotone und hypertone Infusionslösungen eingeteilt. Die 5 %ige Glukoselösung zählt zu den hypotonen Lösungen und kann somit zu einer Hyponatriämie führen. Indikationen sind Hybernatriämie und hypertone Dehydratation. Hypertone Lösungen haben einen höheren Kohlenhydratanteil und werden zur parenteralen Ernährung (20 %, 40 %) sowie bei Hypoglykämie (40 %, 50 %) verwendet (Karow und Lang-Roth, 2017; Schwabe, 2016).

Tabelle 1 führt die osmotisch aktiven Bestandteile des Plasmas und eine Auswahl gängiger kristalloider Infusionslösungen auf (modifiziert nach Karow und Lang-Roth, 2017).

Tab. 1: Zusammensetzung und Osmolarität von Plasma und kristalloiden Infusionslösungen (modifiziert nach Karow und Lang-Roth, 2017). Angabe in Millimol (mmol) bzw. Milliosmol (mosm) pro Liter (l). NaCl 0,9 % = Kochsalzlösung in einer Konzentration von 0,9 %.

	Kationen [mmol/l]				Anionen [mmol/l]			Osmolarität [mosm/l]
	Natrium	Kalium	Calcium	Magnesium	Chlorid	Azetat	Laktat	
Plasma	141	4-5	5	2	103	-	-	289
NaCl 0,9 %	154	-	-	-	154	-	-	308
Ringer-Lösung	147	4	2	-	156	-	-	309
Ringer-Laktat	130,9	5,4	1,84	-	111,7	-	28,3	278
Jonosteril	137	4	1,65	1,25	110	36,8	-	290

1.5 Kolloidale Lösungen

Kolloide sind makromolekulare Substanzen, die unter normalen Bedingungen nicht oder nur verzögert die Gefäßmembran durchtreten können. Aufgrund zahlreicher polarer Gruppen auf ihrer Oberfläche können sie Wasser gut binden und entfalten einen kolloidosmotischen Druck, der das Wasser intravasal hält. Hierdurch ist ihr im Vergleich zu kristalloiden Lösungen größerer Volumeneffekt begründet (Striebel, 2013; Thiel und Roewer, 2014). Mit dem Einsatz kolloidaler Lösungen soll das Blutvolumen rasch normalisiert werden, das heißt sie dienen dem intravasalen Volumenersatz. Bei einem mangelnden Blutvolumen kommt es zunächst durch Autotransfusion (Flüssigkeitsverschiebung von interstitiell nach intravasal) zu einer Stabilisierung und einem verminderten Volumen im Interstitium. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase sollte daher initial die Infusion einer kristalloiden Lösung erfolgen. Bei hohen Volumenumsätzen führt eine einseitig ausgerichtete Therapie mit Kristalloiden zu einer Hämodilution und Flüssigkeitsbelastung des Interstitiums. In diesen Fällen kann das Plasmavolumen durch eine zusätzliche Gabe von Kolloiden effektiver aufrechterhalten werden (Sümpelmann et al., 2021). Auch im Rahmen einer notwendigen raschen Volumentherapie (z.B. lebensbedrohliche Blutung) sind kolloidale Lösungen besser geeignet, um den Blutdruck und die Sauerstoff-Versorgung zu stabilisieren (Kretz und Teufel, 2006).

Es wird zwischen natürlichen (HA) und künstlichen Kolloiden (HES, Gelatine, Dextran) differenziert. Im Folgenden wird v.a. auf das HA eingegangen, da es das einzige Kolloid ist, das auf der Kinderherz-Intensivstation (KHITS) am Universitätsklinikum Bonn eingesetzt wird. Die HES-Lösung wird ebenfalls kurz aufgegriffen, da sie ein bedeutendes Kolloid in der Infusionstherapie war.

Humanalbumin

Hauptvertreter der natürlichen kolloidalen Lösungen ist das HA. Es handelt sich um ein Protein aus 585 Aminosäuren mit einer Größe von 66 Kilodalton (kDa). Es wird von Hepatozyten, abhängig von der Osmolarität des EZR der Leber und dem kolloidosmotischen Druck (KOD), synthetisiert. Aufgrund der großen Molekülmasse kann es die Endothelbarriere nur verzögert durchtreten, folglich ist die Albuminkonzentration intravasal (ca. 4 g/dl) höher als im Interstitium (1 – 2 g/dl). Durch das Konzentrationsgefälle ist der KOD im Plasma entsprechend höher. Mit 70 bis 80 % ist HA der Hauptträger des KOD. Es hat

zahlreiche Funktionen. Neben der Aufrechterhaltung des KOD im Plasma, fungiert es bspw. als Transportprotein und stabilisiert die endotheliale Glykokalyx.

In einer Stunde durchquert bis zu 5 % des intravasalen Albumins die Gefäßmembran in das Interstitium und gelangt über die Lymphbahn wieder zurück in den Intravasalraum. Glomerulär filtrierte Albumin wird in großem Umfang tubulär rückresorbiert. Erst bei biologischem Funktionsverlust wird es überwiegend hepatisch abgebaut (Aldecoa et al., 2020; Hulde et al., 2019; Thiel und Roewer, 2014). Albumin wird für die Infusionstherapie aus menschlichem Plasma gewonnen und in mehreren Prozessen aufbereitet, um Plasmaproteine zu entfernen und pathogene Erreger zu inaktivieren. Damit gilt es als weitgehend infektionssicher. Albuminpräparate sind heute mit einem Gehalt von 5 % (Volumenersatz) bis 20 % (gezielte Albuminsubstitution) erhältlich. Indikationen des HA sind neben der Volumentherapie bspw. die Hypalbuminämie bei Leberzirrhose (Karow und Lang-Roth, 2017; Thiel und Roewer, 2014).

Ein nachteiliger Aspekt sind die hohen Kosten (Hulde et al., 2019). Ein Volumen von 500 ml 5 %igem HA mit einem aktuellen Preis von 86,88 Euro ist erheblich teurer als bspw. 500 ml Jonosteril 1/1E (0,54 €) (Apotheke Universitätsklinik Bonn, Stand 21.08.2024).

Neben dem allergenen Potential sind auch weitere Nebenwirkungen wie Fieber und Übelkeit zu beachten. Die von Vincent et al. durchgeführte Studie zur Sicherheit von HA, kam jedoch zu dem Ergebnis, dass albuminassoziierte Nebenwirkungen äußerst selten sind (Vincent et al., 2003b). Die Sekundäranalyse einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie (SAFE = Saline versus Albumin Fluid Evaluation), die 6.997 Intensiv-Patienten aus insgesamt 16 Krankenhäusern in Australien und Neuseeland einbezog, konnte diese Ergebnisse bestätigen. Es wurde die Infusion von 4 %igem HA mit der Verabreichung von Kochsalzlösung verglichen. In beiden Gruppen zeigten sich keine erheblichen Nebenwirkungen (Finfer et al., 2006).

Als preiswerte und vermeintlich sichere Alternativen zum HA wurden die synthetischen Kolloide entwickelt (Hartog et al., 2014).

Hydroxyethylstärke

HES ist ein aus pflanzlichen Stärken hergestelltes Polysaccharid und besteht hauptsächlich aus Amylopektin. Sie war ein gängiges Präparat der Volumentherapie (Jedlicka et al., 2021; Larsen, 2006). Im Laufe der Zeit wurde der Einsatz von HES jedoch kritischer

gesehen: drei Studien, die zwischen 2008 und 2012 durchgeführt wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass nach Applikation von HES-Präparaten eine höhere Inzidenz von Nierenversagen und eine höhere Letalität bei intensivpflichtigen Patienten mit Sepsis und septischen Schock auftreten (Brunkhorst et al., 2008; Myburgh et al., 2012; Perner et al., 2012). Die aus u.a. diesen Studien entstandene Diskussion über HES führte dazu, dass sie in der Pädiatrie nur noch sehr selten verabreicht und schließlich 2022 vom europäischen Markt genommen wurde (Schützle et al., 2022; Sümpelmann et al., 2021).

1.6 Blutprodukte

Zur Versorgung von kinderkardiochirurgischen Patienten kommen häufig Blutprodukte zur Anwendung. Im Rahmen großer Eingriffe können sie bei kritischer Hämodilution neben Kristalloiden und Kolloiden zusätzlich, jedoch nicht alternativ, eingesetzt werden (Sümpelmann et al., 2021). Dazu zählen insb. Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und gefrorenes Frischplasma (FFP).

FFP ist der Hauptvertreter unter den verfügbaren Plasmaprodukten. Es wird aus dem Blut von Einzelspenden hergestellt und enthält alle Bestandteile des menschlichen Plasmas. Trotzdem ist FFP kein primäres Volumenersatzmittel. Es muss AB0-identisch bzw. -verträglich (Blutgruppen-kompatibel) eingesetzt werden (Habler, 2019).

Bei dem Einsatz von Blutprodukten kann es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Es können z.B. allergische Transfusionsreaktionen auftreten. Auch die transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO) und transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) sind mögliche Komplikationen. Nicht-infektiöse verzögerte Nebenwirkungen sind z.B. die Graft-versus-Host-Reaktion oder die Posttransfusionspurpura. Trotz zahlreicher Tests auf Infektionserreger und Modifikationen der Blutprodukte besteht zwar ein geringes aber reales Risiko an transfusionsbedingten Komplikationen (Raval et al., 2020). Die Indikation der Transfusionstherapie ist daher immer nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung zu stellen.

1.7 Aktuelle Empfehlungen der pädiatrischen Infusionstherapie

2006 hat der Wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie (WAKKA) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Empfehlungen zur perioperativen Infusionstherapie bis zum Kleinkindesalter publiziert. 2016 folgte eine S1-Leitlinie

der DGAI, die 2021 überarbeitet worden ist (Sümpelmann et al., 2006; Sümpelmann et al., 2016; Sümpelmann et al., 2021). 2022 wurden auf einem strukturierten Konsens basierende Empfehlungen in der S2k-Leitlinie „Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode“ veröffentlicht (Schützle et al., 2022).

Die Infusionstherapie wird gewichtsadaptiert durchgeführt. Laut der S1-Leitlinie von 2021 soll als Grundinfusion eine isotone balancierte Vollelektrolytlösung mit einem Glukosezusatz von 1 bis 2,5 % eingesetzt werden. Hierdurch wird der perioperative Erhaltungs- und Ernährungsbedarf gedeckt. Nach den Autoren der S2k-Leitlinie von 2022 kann bei akut kranken Kindern bis zu sechs Jahren die Grundinfusion mit einem Glukose-Anteil von 5 % und bei älteren Patienten mit einem Anteil von 2,5 % begonnen werden (Schützle et al., 2022).

Zur perioperativen Flüssigkeitstherapie sollen isotone balancierte Vollelektrolytlösungen ohne Glukosezusatz verwendet werden. Die entsprechenden Präparate sollen möglichst isoionisch (physiologische Elektrolytzusammensetzung), annähernd isohydrisch (potenzielle Basenabweichung = 0 mmol/l) und mit einer Osmolalität von etwa 288 mosmol/kg H₂O isotonisch sein. Als metabolisierbares Anion wird bevorzugt Azetat empfohlen. Laut S2k-Leitlinie von 2022 sollen, auch entsprechend den European Resuscitation Council-Empfehlungen, initiale Bolusgaben von 20 ml/kg verabreicht werden. Unter engmaschigen Kontrollen zur Vermeidung einer Flüssigkeitsüberladung, könne durch das initial intensive Regime eine schnellere Kreislaufstabilisierung erreicht werden. Die Applikation der Boli soll beim Kind im Volumenmangelschock in unter zehn Minuten erfolgen. Zur Stabilisierung des Kreislaufs können repetitiven Dosen von 10 bis 20 ml/kg verabreicht werden, bis der gewünschte Effekt erreicht ist (40 – 60 ml/kg in der ersten Stunde).

Zur perioperativen Volumentherapie kann der Einsatz von Kolloiden (HA, Gelatine) lediglich bedarfsmäßig erwogen werden, wenn bei intravasaler Hypovolämie oder Kreislaufinstabilität Kristalloide alleine nicht ausreichend effektiv und Blutprodukte nicht angezeigt sind. Hier können Dosen von 5 bis 10 ml/kg repetitiv gegeben werden, bis die gewünschte Wirkung erzielt wird. Entsprechende Flüssigkeiten sollen restriktiv appliziert werden, gerade im Hinblick auf das höhere Nebenwirkungspotential der Kolloide im Vergleich zu Kristalloiden. Außerdem sollen kolloidale Lösungen isoonkotisch sein. Um Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt zu minimieren, sind Kolloide in balancierten Lösungen zu bevorzugen (Schützle et al., 2022; Sümpelmann et al., 2021).

1.8 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler (AHF) sind die häufigste Ursache für angeborene schwere Anomalien. Sie machen fast ein Drittel aller größeren angeborenen Fehlbildungen aus und sind durch eine große Vielfalt an Symptomen und ein weites pathomorphologisches Spektrum gekennzeichnet (Schwedler et al., 2011; van der Linde et al., 2011). In 15 bis 20 % der AHF liegt eine genetische oder syndromale Erkrankung zugrunde (Neidenbach et al., 2017). In Deutschland kommt etwa jedes 100. Lebendgeborene mit einem AHF zur Welt. Die Gesamtprävalenz liegt bei 1 %. Pro Jahr werden mehr als 8.500 Kinder mit einem kardialen Vitium geboren (Lindinger et al., 2010; Voigtländer et al., 2022). Aufgrund des medizinischen Fortschritts und der differenzierten Therapiemöglichkeiten ist in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung von Patienten mit AHF deutlich gestiegen (Schwedler et al., 2011). AHF können anhand der Empfehlung des American College of Cardiology in verschiedene Schweregrade (einfach, moderat, komplex) kategorisiert werden (Neidenbach et al., 2017; Warnes et al., 2001). Etwa 60 % der Vitien können in Deutschland als einfache und ca. 28 % als moderate Defekte eingestuft werden. Komplexe Formen machen etwa 12 % aller AHF aus (Lindinger et al., 2010). Tabelle 2 gibt einen Überblick der entsprechenden Einteilung (modifiziert nach Warnes et al., 2001).

Je nach Komplexität der Fehlbildung kann der klinische Verlauf von einer spontanen Besserung bis zu einem lebenslangen Therapiebedarf mit notwendigen Interventionen und chirurgischen Eingriffen reichen, die häufig bereits im Neugeborenenalter ihren Anfang nehmen (Schwedler et al., 2011). Bei den meisten kardialen Vitien ist eine Intervention oder ein operativer Eingriff notwendig (Photiadis et al., 2011). 2020 wurden laut deutschem Herzbericht 7.805 Operationen bei Patienten mit AHF durchgeführt. Davon machten Kinder im ersten Lebensjahr den größten Anteil aus (Voigtländer et al., 2022). Operative Maßnahmen müssen bei komplexen Vitien aufgrund der kritischen hämodynamischen Situation frühzeitig ergriffen werden. Bei fehlender Behandlung kann es zu einer kardialen sowie pulmonalen Fehlbelastung und zu schweren Komplikationen kommen. Ziel ist ein korrektiver Eingriff. Wenn jedoch die Bedingungen für eine biventrikuläre Korrektur nicht vorliegen, kann eine palliative Operation erfolgen, von der der Patient bzgl. Lebensqualität und Prognose profitieren kann (Photiadis et al., 2011). Dies ist bei Patienten mit univentrikulärem Herzen der Fall, bei denen das Herz in der Regel aus zwei Vorhöfen und einem funktionellen Systemventrikel besteht, der den gesamten Körper- und Lungenkreislauf

versorgen muss. Dazu zählen das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS), der linke und rechte „Double inlet ventricle“, die Trikuspidalklappenatresie und der unbalancierte atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD). Kardiochirurgisches Ziel bei diesen Fehlbildungen ist die Kreislauftrennung nach dem Fontan-Prinzip. Diese erfolgt beim HLHS durch drei palliative Eingriffe (Norwood-, Glenn- und Fontan-OP) (Haas und Kleideiter, 2021). Aus der Trennung des Pulmonal- und Systemkreislaufs resultiert ein erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD). Durch die passive Perfusion der Lungen und einen entsprechend initialen hohen Widerstand im Gefäßsystem entstehen verstärkte Drainageverluste. Der postoperative Verlauf nach einer Fontan-OP ist daher von einem hohen Volumenbedarf geprägt. Diesen komplexen Eingriffen steht die Versorgung einfacher AHF gegenüber. Der Atriumseptumdefekt (ASD) ist in den ersten Lebensjahren meist asymptomatisch und wird häufig als Zufallsbefund oder durch ein auffallendes Herzgeräusch diagnostiziert (Blum et al., 2021; Haas und Kleideiter, 2021). Der ASD (17 %) ist nach dem Ventrikelseptumdefekt (VSD: 48,9 %) der zweithäufigste AHF (Lindinger et al., 2010).

Tab. 2: Einteilung angeborener Herzfehler nach Schweregrad (modifiziert nach Warnes et al., 2001)

Einfache Herzfehler	Moderate Herzfehler	Komplexe Herzfehler
<ul style="list-style-type: none"> - Isolierte Anomalien Aortenklappe / Mitralklappe - Persistierendes Foramen ovale / kleiner Atriumseptumdefekt - Kleiner Ventrikelseptumdefekt - Milde Pulmonalstenose - Korrigierte angeborene Herzfehler (verschlossener persistierender Ductus Arteriosus, verschlossener Atriumseptumdefekt II / vom Sinus-venosus-Typ ohne Residuen, verschlossener Ventrikelseptumdefekt ohne Residuen) 	<ul style="list-style-type: none"> - Partielle- / totale Lungenvenenfehlmündung - Atrioventrikulärer Septumdefekt - Aortenisthmusstenose - Ebsteinanomalie - Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion - Atriumseptumdefekt I / II / vom Sinus-venosus-Typ - Persistierender Ductus arteriosus - Pulmonalklappenstenose / -insuffizienz (mittel - schwer) - Sinus-Valsalva-Aneurysma - Aortenstenose (sub- / supra-ventrikulär) - Fallotsche Tetralogie - Ventrikelseptumdefekt assoziiert mit: fehlender Klappe, Aortenklappeninsuffizienz, Aortenisthmusstenose, Mitralklappendefekt, rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, Straddling der Trikuspidal- / Mitralklappe, Subaortenstenose 	<ul style="list-style-type: none"> - Zyanotische Herzfehler (alle) - Eisenmenger-Syndrom - Double-outlet-Ventrikel - Mitralklappenatresie - Univentrikuläres Herz - Pulmonalklappenatresie (alle Formen) - Transposition der großen Arterien - Trikuspidalklappenatresie - Truncus arteriosus - Sonstige Anomalien der atrioventrikulären / ventrikoarterialen Verbindung

1.9 Fragestellung

Die Infusionstherapie ist für die Versorgung von pädiatrischen Patienten, insb. im intensivmedizinischen Bereich, von größter klinischer Relevanz. Für die Infusionstherapie zur Versorgung akut kranker Kinder und der Anwendung im perioperativen Rahmen wurden aktuelle Leitlinien erarbeitet (Schützle et al., 2022; Sumpelmann et al., 2021). Diese beinhalten differenzierte Empfehlungen für die Anwendung verschiedener Infusionslösungen, v.a. von Elektrolytlösungen. Für die ebenfalls verwendeten kolloidalen Flüssigkeiten sind die Leitlinien weniger differenziert formuliert. Wegen einer nur sehr begrenzten evidenzbasierten Datenlage wird die Fragestellung nach den Vor- und Nachteilen der Verabreichung von Kolloiden gegenüber der Behandlung mit kristalloiden Lösungen bis heute kontrovers diskutiert. Entsprechend unterschiedlich werden die Infusionstherapien an den einzelnen kinderkrankenchirurgischen Zentren gehandhabt.

Als Beitrag zur Verbesserung der Datenlage und zur Entwicklung differenzierter Behandlungsleitlinien haben wir mit unserer Arbeit die aktuelle Behandlungspraxis der kinderkrankenchirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Bonn bzgl. der Verwendung der beiden Infusionslösungsarten retrospektiv statistisch ausgewertet. Zur genaueren Untersuchung der Fragestellung wurden folgende Haupt- und Nebenhypothesen formuliert.

Haupthypothese:

Die kolloidale Flüssigkeitssubstitution ist den kristalloiden Lösungen hinsichtlich der Hospitalisierungs- und Beatmungszeit sowie der Drainage-Verluste überlegen.

Nebenhypothesen:

- Der Einsatz kolloidaler Lösungen ist mit einer Reduktion der kumulativen Kristalloidmenge verbunden, was zu einer verbesserten Gesamtbilanz führt.
- Die Verwendung kolloidaler Lösungen reduziert den Katecholamin-Bedarf.
- In der Behandlung einer postoperativen Hypalbuminämie sollte unter den verfügbaren Kolloiden Humanalbumin bevorzugt verwendet werden.
- Im Vergleich zu kristalloiden Flüssigkeiten zeigt die Behandlung einer postoperativen Hypalbuminämie mit Humanalbumin einen Benefit in Bezug auf das Patienten-Outcome und den Serum-Albumin-Spiegel.
- Der Ausgleich einer postoperativen Hypalbuminämie zeigt einen klinischen Nutzen für die Patienten.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive unizentrische Beobachtungsstudie auf der KHITS des Universitätsklinikums Bonn. Sie erfasst den Zeitraum von Oktober 2020 bis Juni 2021 mit insgesamt 312 Patienten. Die KHITS versorgt ausschließlich kardial erkrankte pädiatrische Patienten und verfügt über zehn Intensivbetten mit hohen technischen Standards. Durch eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit und qualifizierte Pflegekräfte kann eine hoch spezialisierte Therapie der Patienten ermöglicht werden. 2020 wurden ca. 800 Operationen (Ersteingriffe und Revisionen mit und ohne Herz-Lungen-Maschine) am Standort durchgeführt.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission für klinische Versuche am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Aktenzeichen 380/21).

Eine rechnerische Fallzahlabeschätzung wurde nicht vorgenommen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage im pädiatrischen Bereich standen keine belastbaren Vorstudien oder Referenzwerte zur Verfügung, die eine verlässliche Abschätzung der zu erwartenden Effektgröße erlaubt hätten. Daher wurde ein explorativer Ansatz gewählt und zunächst eine Stichprobengröße von 300 Patienten festgelegt, um im Rahmen einer primär deskriptiven Analyse zu prüfen, ob sich Hinweise auf potenziell relevante Effekte erkennen lassen. Die finale Fallzahl umfasste 312 Patienten, da der letzte Erhebungsmonat vollständig in die Auswertung einbezogen wurde.

In die Untersuchung wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen aufgrund eines AHF oder Anomalien der großen Gefäße in oben genanntem Zeitraum ein kardiochirurgischer Eingriff (korrigierend oder palliativ) durchgeführt wurde. Es handelte sich um Ersteingriffe konnataler Fehlbildungen oder Operationen bei Patienten, die bereits vorthorapiert waren. Postoperativ erfolgte die Aufnahme auf der kinderkardiochirurgischen Intensivstation. Die retrospektive Datenanalyse umfasste die ersten 48 Stunden nach dem operativen Eingriff. Ausschlusskriterien der Untersuchung waren kleine Operationen, wie eine Schrittmacher-Implantation oder ein Aggregatwechsel.

Die Patienten hatten häufig komplexe kardiale Fehlbildungen. Daher war eine Kategorisierung nach der hämodynamisch relevantesten Hauptdiagnose nötig. Aortenerkrankungen umfassten die Aortenisthmusstenose (ISTA), den hypoplastischen, unterbrochenen oder doppelten Aortenbogen und das Aortenaneurysma. Neben der Stenose oder Insuffizienz der Segelklappen fielen auch die ventrikuläre Ausflusstraktobstruktion unter die Diagnose Veränderungen des rechts- oder linksventrikulären Ausflusstrakts (RVOT bzw. LVOT).

Wie in der Einleitung beschrieben kategorisierte Warnes et al. den Schweregrad der Vitien in drei Gruppen („Einfache Herzfehler“, „Moderate Herzfehler“ und „Komplexe Herzfehler“). In unserer Studie wurde aufgrund der Größe des Kollektivs eine Einteilung in zwei Gruppen („Einfache Herzfehler“ und „Moderate oder komplexe Herzfehler“) vorgenommen. Unter einfache Herzfehler würden gemäß Warnes et al. neben ASD und VSD auch isolierte Anomalien der Mitralklappe oder Aortenklappe fallen (Warnes et al., 2001). Da die Mitralklappe- und Aortenklappen-Vitien in unserem Kollektiv mit verschiedenen relevanten kardialen Nebendiagnosen assoziiert waren, wurden diese Patienten abweichend der Gruppe „Moderat oder komplex“ zugeordnet. Den unterschiedlichen Fehlbildungen entsprechend wurden verschiedene chirurgische Korrekturen vorgenommen, sodass die Kategorisierung entsprechend den Haupt-Eingriffen zur Korrektur der schwerwiegendsten Pathologie erfolgte. Unter die Aorten-Chirurgie fiel die ISTA-Korrektur, die Aortenbogen-Rekonstruktion und die Ligatur eines doppelten Aortenbogens. Die Klappen-Eingriffe umfassten jeweils die valvuläre Rekonstruktion oder den Ersatz. Die Kategorie „Rekonstruktion eines komplexen Vitiums“ schloss voroperierte Patienten mit komplexer Anatomie ein, die nicht anderen Haupteingriffen klar zugeordnet werden konnten.

Da es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv handelte, wurden die Patienten in neun OP-Gruppen eingeteilt (s. Tab. 3). Für statistische Analysen wurde eine Gruppeneinteilung nach ähnlichen hämodynamischen Voraussetzungen vorgenommen. Nur so kann ein Vergleich zwischen korrigierenden Eingriffen (biventrikuläre Operationen) mit weitgehend physiologischer Herzfunktion und palliativen Eingriffen an komplexen Vitien mit hämodynamischer Relevanz ermöglicht werden. Die Gruppen sind auf Basis klinischer Erfahrung mit kinder-kardiochirurgischen Patienten entstanden.

Tab. 3: Definition der OP-Gruppen der Studie. ISTA = Aortenisthmusstenose; AV = Atrioventrikular; OP = Operation.

OP-Gruppen	
Nummer	Name
1	Komplexe Anatomie und relevanter Shunt
2	Glenn-OP
3	ISTA-Korrektur
4	Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium
5	Fontan-OP
6	Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium
7	AV-Klappen Eingriff
8	Beheben von Ausflusstraktobstruktionen
9	Sonstiges

Die Gruppe „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1) schloss Norwood-Operationen (mit Blalock-Taussig Shunt oder Damus-Kaye-Stansel-Anastomose), Shunt-Revisionen, Totale Lungenvenenfehlmündung (TAPVD) Korrekturen, arterielle Switch-Operationen, pulmonalarterielles Banding (PAB), Eingriffe bei funktionell univentrikulären Shuntvitien und Aortenbogen-Rekonstruktionen ein. Die Verschlüsse der ASD, VSD und AVSD, die Fallot-Korrektur ohne BT-Shunt und der korrigierende Eingriff der Partiellen Lungenvenenfehlmündung (PAPVD) wurden als „Biventrikuläre Korrekturen bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4) zusammengefasst. Unter die Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) fielen Hemi-Mustard- und Rastelli-Operationen, Korrekturen des Double outlet right ventricle (DORV), der Pulmonalklappenatresie mit oder ohne VSD und des Truncus arteriosus communis. Zu der Gruppe „AV-Klappen Eingriff“ (Gruppe 7) zählten sowohl die Rekonstruktion als auch der Ersatz der atrioventrikulären Klappen. Unter „Beheben von Ausflusstrakt-Obstruktionen“ des linken bzw. rechten Ventrikels (Gruppe 8) wurden Rekonstruktionen und der Ersatz von Taschenklappen, die Rekonstruktionen des RVOT (u.a. subvalvuläre Pulmonalstenosen-Korrektur) oder LVOT (Subaortenstenose-Korrektur) sowie Implantationen und der Austausch der Pulmonalarterien erfasst. Die Gruppe „Sonstiges“ (Gruppe 9) setzte sich aus Patienten zusammen, die keiner Gruppe eindeutig zugeordnet werden konnten. Da die hämodynamische Kreislauftsituation und Merkmale des kardiochirurgischen Eingriffs dieser Patienten nicht vergleichbar waren, wurden sie bei den statistischen Auswertungen über die Deskription hinaus nicht berücksichtigt.

Um die Effekte der kolloidalen Flüssigkeitstherapie auf die postoperativen Serum-Albumin-Werte differenzierter zu untersuchen, wurde eine weitere Einteilung vorgenom-

men. Gemäß eines Cut-off-Werts des postoperativen Serum-Albumins von unter 35 g/l (Hypalbuminämie) wurden die Patienten einer Kolloid- und einer Kristalloid-Gruppe zugeordnet.

2.2 Datenerfassung

Patientenbezogene sowie diagnostische Daten wurden dem Krankenhaus-Arbeits-System (KAS) und die Laborparameter dem System des Zentrallabors (LAURIS) entnommen. Klinische Parameter lagen im Patientendatenmanagementsystem (PDMS) vor. Die Daten wurden mittels Microsoft Excel 2019 zusammengeführt. Um den Datenschutz zu beachten wurden den Patienten fortlaufende Nummern zugeordnet, sodass die weitere Datenverarbeitung pseudonymisiert erfolgte.

In der retrospektiven Studie wurden als Outcome-Parameter die Aufenthaltsdauer (auf Intensiv- und peripherer Station), die Länge der invasiven und nicht-invasiven Beatmung und die Dauer der Lage der Drainagen (substernal und pleural) in Tagen festgelegt. Sie wurden über den Beobachtungszeitraum (erste 48 postoperative Stunden) hinaus erfasst. Weiterhin wurde die Flüssigkeitsbilanz (kristalloid und kolloidal) ausgewertet, die sich aus der jeweiligen Flüssigkeitseinfuhr und -ausfuhr generiert. Zeitpunkte der Erhebung sind 4 und 8 Stunden postoperativ, 5, 13 und 21 Uhr am ersten Tag und 5 Uhr am zweiten Tag. Die Gesamtbilanz des Beobachtungszeitraums ergab sich aus der Summe der kristalloiden und kolloidalen Bilanz um 5 Uhr in der ersten und der zweiten postoperativen Nacht. Um einen Vergleich der Patienten in unterschiedlichen Alters- und Gewichtsklassen zu ermöglichen, wurde in den Untersuchungen mit Volumina pro kg Körpergewicht gerechnet. Die kristalloide Einfuhr setzte sich aus einer Grundinfusion (zur Deckung perioperativer Defizite, des Erhaltungs- und Korrekturbedarfs) und den kristalloiden Boli (über den Grundbedarf hinaus zur Kreislaufstabilisierung) zusammen. Als kolloidale Zufuhr wurden neben HA und FFP auch weitere Blutprodukte (EK, TK) erfasst. Um die kristalloide bzw. kolloidale Einfuhr weiter zu differenzieren, wurden die kristalloiden Boli und die einzelnen Blutprodukte jeweils separat in folgenden Intervallen erfasst:

- 0 bis 4 Stunden postoperativ
- 4 bis 8 Stunden postoperativ
- 8 Stunden postoperativ bis 5 Uhr erste Nacht
- 5 Uhr 1. Nacht bis 13 Uhr erster Tag
- 13 bis 21 Uhr erster Tag
- 21 Uhr 1. Tag bis 5 Uhr zweite Nacht
- 5 Uhr zweite Nacht bis 48 Stunden postoperativ

Durch die Summierung der Flüssigkeiten aus den entsprechenden Zeitabschnitten konnte die Gesamtsumme der kristalloiden Boli und der Kolloide über den Beobachtungszeitraum bestimmt werden. Hierdurch konnten Kinder mit rein kristalloider Infusionstherapie von Kindern, die neben Kristalloiden auch kolloidale Flüssigkeiten erhielten, differenziert werden. In der Studie gab es aufgrund der klinischen Behandlungsgrundlage keine rein kolloidale Gruppe.

Die kristalloide Ausfuhr umfasst v.a. die Diurese, die kolloidale hauptsächlich Drainage-Verluste.

Die Verabreichung der vasoaktiven und inotropen Medikamente wurde im Verlauf (0, 4, 8, 16, 24, 32, 40 und 48 Stunden postoperativ) dokumentiert. Durch die Berechnung des vasoaktiv-inotropen Scores (VIS) wurde die kardiovaskuläre Unterstützung durch Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Vasopressin und Milrinon zu den jeweiligen Zeitpunkten quantifiziert. Die Berechnung erfolgte anhand der von Gaies et al. etablierten Gleichung (Gaies et al., 2010). Diese stellt eine Ergänzung des von Wernovsky et al. entwickelten Inotropen-Scores (IS) dar (Wernovsky et al., 1995).

Wernovsky IS = Dopamin ($\mu\text{g/kg/min}$)

+ Dobutamin ($\mu\text{g/kg/min}$)

+ 100 x Adrenalin ($\mu\text{g/kg/min}$)

VIS = IS + 10 x Milrinon ($\mu\text{g/kg/min}$)

+ 10.000 x Vasopressin (U/kg/min)

+ 100 x Noradrenalin ($\mu\text{g/kg/min}$)

Dopamin wird auf der kinder-kardiochirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Bonn nicht verabreicht. Daher fand es bei der Berechnung keine Berücksichtigung.

Ein weiterer in der Datenanalyse verwendeter Parameter ist der Kern-Peripherie-Temperaturgradient (ΔT). Auf der Intensivstation wurde die Körperkerntemperatur rektal oder mithilfe eines Blasenkatheters gemessen. Die Hauttemperatur wurde mittels Hautfühler am Unterschenkel bzw. Fuß aufgezeichnet. Direkt nach der Aufnahme wurde die Temperatur zunächst zwei-stündlich und dann in größeren Zeitabständen (nach 2, 4, 6, 8, 10, 12, 20, 28, 36 und 44 Stunden postoperativ) ausgewertet.

Die Erfassungszeitpunkte basieren, wie die Gruppen-Einteilung, auf klinischer Erfahrung in der Behandlung von kinder-kardiochirurgischen Patienten. In der frühen und damit sensiblen Phase wurden die Intervalle kleiner gewählt, um Auswirkungen der Infusionstherapie genauer untersuchen zu können.

Als relevanter Laborparameter wurde das Serum-Albumin aufgenommen. Die Werte wurden jeweils postoperativ, in der ersten und zweiten postoperativen Nacht bestimmt. Um den Effekt der Flüssigkeiten auf das Serum-Albumin genauer zu analysieren, wurde der Anstieg vom unmittelbar postoperativ gemessenen Wert bis zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Nacht ermittelt (Δ Albumin).

Die Studie schloss bewusst den Blutdruck der Patienten nicht in die Datenerfassung ein. Da dieser erst bei Ausschöpfung aller Kompensationsmechanismen absinkt und somit die akute Volumenbedürftigkeit nicht verlässlich abbildet, eignet sich dieser in der frühen postoperativen Phase nicht als Parameter (Schützle et al., 2022). Auch der ZVD erfuhr keine Berücksichtigung. Dieser Parameter wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst (u.a. Volumenstatus, rechtsventrikuläre Funktion und intrathorakaler Druck). Daher hat die Erfassung des ZVD zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie nur eine geringe Bedeutung (Heßler et al., 2015; Marx et al., 2020). Marik et al. kommen in einem Review zu dem Schluss, dass der ZVD nicht verwendet werden sollte, um klinische Entscheidungen über das Flüssigkeitsmanagement zu treffen (Marik et al., 2008).

In 103 Fällen erfolgten innerhalb des Krankenhaus-Aufenthalts weitere interventionelle oder kleinere operative Eingriffe, die durch Komplikationen nach der Haupt-Operation notwendig wurden und somit zeitlich assoziiert waren. Dabei handelte es sich um Thoraxrevisionen bei Blutungen (z.B. pleurale Hämatomausräumung), sekundäre Thoraxverschlüsse, Wundrevisionen, Zwerchfellraffungen, sekundäre Drainage-Anlagen, interven-

tionelle Herzkatheteruntersuchungen und Schrittmacher-Implantationen.

Auch die Dialysepflichtigkeit wurde erfasst. Da im Beobachtungszeitraum der Studie nur zwei Patienten innerhalb des Aufenthalts auf der Intensivstation dialysepflichtig wurden, wurde dieser Parameter für weitere Auswertungen nicht berücksichtigt.

2.3 Statistische Analyse

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv anhand deskriptiver Statistik auf Charakteristika untersucht. Hierzu zählten Alter, Geschlecht, Gewicht, kardiale Haupt-Diagnose mit Schweregrad und Beschreibung des Haupt-Eingriffs. Gleiches Vorgehen erfolgte auch in den Flüssigkeitsgruppen. Anschließend wurden therapierelevante Daten und Outcome-Parameter ebenfalls deskriptiv aufgearbeitet, sodass das Gesamtkollektiv und die Flüssigkeitsgruppen genauer charakterisiert werden konnten. Die Daten zeigten eine Normalverteilung, die jeweils eine Voraussetzung für die in der Studie angewandten Testverfahren ist. Das Signifikanzniveau α wurde auf $p < 0,05$ definiert. In der vorliegenden Arbeit wird bei Angabe des p-Werts immer auf eine zweiseitige Signifikanz Bezug genommen.

Für den Vergleich von zwei unverbundenen Gruppen wurde bei Daten mit gleichen Varianzen der t-Test angewendet. Zur Vermeidung einer Alphafehler-Kumulierung (Fehler erster Art: falsche Ablehnung der Nullhypothese) bei multiplen t-Tests wurde die Bonferroni-Adjustierung angewendet. Hierbei wurde das Signifikanzniveau α entsprechend durch die Anzahl der t-Tests dividiert ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,05 / n$). Ein Ergebnis der multiplen t-Tests unabhängiger Stichproben wurde als signifikant betrachtet, wenn der p-Wert kleiner als das adjustierte α war.

Als Einteilungskriterien der Gruppen wurden die Art der Infusionstherapie, die Höhe des postoperativen Albumin-Ausgangswerts und die Herzphysiologie genutzt.

Der lineare Zusammenhang zweier metrischer Variablen innerhalb des Gesamtkollektivs und der OP-Gruppen wurde mittels Pearson-Korrelationen ausgewertet.

Für die Datenverarbeitung wurde das Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 28 für Windows) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskription des Gesamtkollektivs

Die das gesamte Patientenkollektiv charakterisierenden Merkmale zum Zeitpunkt des jeweiligen Eingriffs sind in Tabelle 4 dargestellt. Es setzte sich aus 312 Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zusammen. Die Altersverteilung des Kollektivs ist in Abbildung 3 dargestellt.

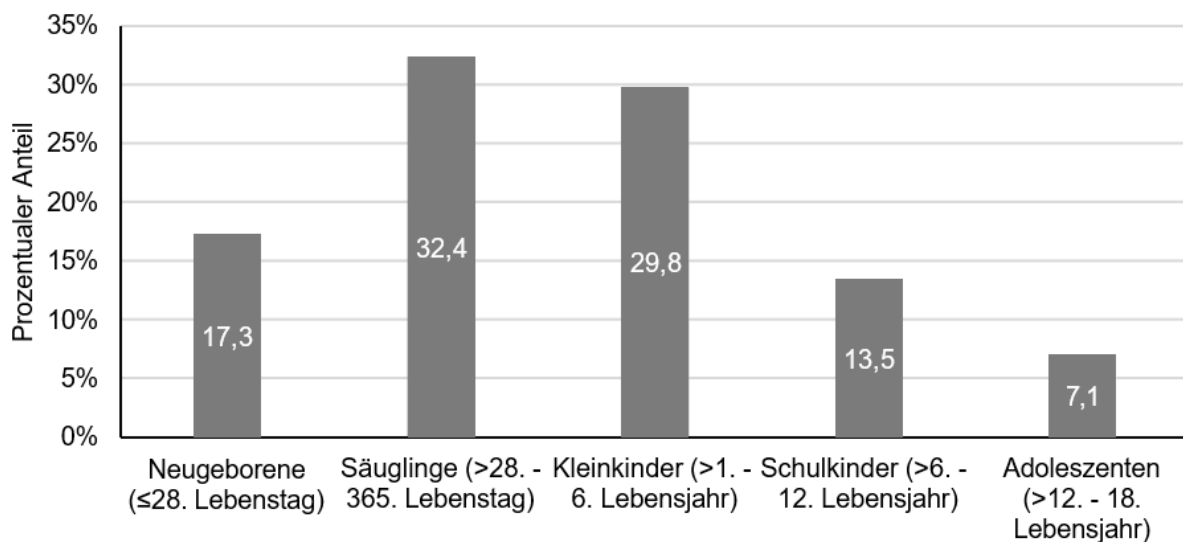


Abb. 3: Säulendiagramm des prozentualen Anteils (y-Achse) der Altersklassen (x-Achse) im Gesamtkollektiv

Die häufigsten Haupt-Diagnosen des Kollektivs waren das HLHS bzw. der Hypoplastische Linksherz Komplex (HLHC), gefolgt vom VSD. 77 Patienten (24,7 %) wiesen in unterschiedlichen Stadien der Palliation eine univentrikuläre Herzphysiologie auf. Der Großteil der Patienten wurde gemäß des Schweregrads ihrer kardialen Malformation in die Gruppe „Moderate oder komplexe Vitien“ kategorisiert (s. Tab. 4).

Tab. 4: Charakteristika des Studienkollektivs. n = Stichprobengröße; kg = Kilogramm

Charakteristika des Studienkollektivs		n = 312
Durchschnittsalter in Jahren (Range)		3,3 (0,0-17,8)
Geschlecht (weiblich / männlich)		133 / 179 (42,6 / 57,4 %)
Präoperatives Körpergewicht in kg (Range)		14,6 (2,3-115,0)
Haupt-Diagnose		Schweregrad
Atriumseptumdefekt		17 (5,4 %) Einfach
Ventrikelseptumdefekt		33 (10,6 %) Einfach
Atrioventrikulärer Septumdefekt		17 (5,4 %) Moderat
Transposition der großen Arterien		26 (8,3 %) Komplex

Aortenerkrankungen	19 (6,1 %)	Moderat
Truncus arteriosus communis	2 (0,6 %)	Komplex
Partielle Lungenvenenfehlmündung	12 (3,8 %)	Moderat
Totale Lungenvenenfehlmündung	6 (1,9 %)	Moderat
Fallot-Tetralogie	16 (5,1 %)	Moderat
Pulmonalklappenatresie mit Ventrikelseptumdefekt / vom Fallot-Typ	14 (4,5 %)	Komplex
Pulmonalklappenatresie ohne Ventrikelseptumdefekt / hochgradige Stenose	3 (1,0 %)	Komplex
Double outlet right ventricle	20 (6,4 %)	Komplex
Ebstein Anomalie	4 (1,3 %)	Moderat
Trikuspidalklappenatresie	7 (2,2 %)	Komplex
Trikuspidalklappenstenose	1 (0,3 %)	Komplex
Trikuspidalklappeninsuffizienz	2 (0,6 %)	Komplex
Veränderungen am rechtsventrikulären Ausflusstrakt	7 (2,2 %)	Moderat
Veränderungen am linksventrikulären Ausflusstrakt	27 (8,7 %)	Moderat
Mitralklappenstenose	1 (0,3 %)	Komplex
Mitralklappeninsuffizienz	5 (1,6 %)	Komplex
Hypoplastisches Linksherzsyndrom / -Komplex (Shone-Komplex)	55 (17,6 %)	Komplex
Double inlet ventricle	5 (1,6 %)	Komplex
Funktional univentrikulär	7 (2,2 %)	Komplex
Unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt	6 (1,9 %)	Komplex
Schweregrad des Herzfehlers		
Einfache Vitien	50 (16%)	
Moderate oder komplexe Vitien	262 (84%)	

In unseren Auswertungen nahm die Korrektur von Septumdefekten den größten Anteil an den Haupt-Eingriffen ein (s. Tab. 5). Die am häufigsten durchgeführte Operation war der VSD-Verschluss (n = 32; 10,3 %). 17 Eingriffe galten der Korrektur von ASD (5,4 %). In 15 Operationen wurden AVSD korrigiert (4,8 %).

Bei 272 der 312 Prozeduren (87,2 %) kam die Herz-Lungen-Maschine (HLM) zum Einsatz. Bei einem Patienten erfolgte im Rahmen eines Reanimationsereignisses eine ECMO-Anlage. Zwei Patienten verstarben innerhalb des postoperativen Aufenthalts auf der Intensivstation.

Tab. 5: Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) der durchgeführten Haupt-Eingriffe der Studie. OP = Operation.

Haupt-Eingriffe	n	%
Septumdefekt-Korrektur	64	20,5
Fallot-Korrektur	11	3,5
Aorten-Chirurgie	24	7,7
Arterielle Switch-OP	17	5,4
Pulmonalarterielltes Banding	20	6,4

Pulmonalisdebanding	1	0,3
Blalock-Taussig Shunt / Revision	8	2,6
Norwood-OP mit Blalock-Taussig- / Sano-Shunt	14	4,5
Glenn-OP	11	3,5
Fontan-OP	24	7,7
Truncus arteriosus Korrektur	1	0,3
Korrektur der totalen Lungenvenenfehlmündung	6	1,9
Korrektur der partiellen Lungenvenenfehlmündung	12	3,8
Rastelli-OP mit Conduit	1	0,3
Aortenklappen-Rekonstruktion	17	5,4
Pulmonalklappen-Eingriff	3	0,9
Mitralklappen-Eingriff	9	2,8
Trikuspidalklappen-Eingriff	16	5,2
Conduit Implantation / Austausch	14	4,5
Double outlet right ventricle Korrektur	11	3,5
Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts	8	2,6
Rekonstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts	9	2,9
Rekonstruktion eines komplexen Vitiums	11	3,5

Wie in Tabelle 6 dargestellt wurde das Gesamtkollektiv (in absteigender Reihenfolge) am häufigsten den Gruppen „Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4), „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1) und „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) zugeordnet.

Tab. 6: Anzahl (n) und prozentualer Anteil (%) der OP-Gruppen der Studie. ISTA = Aortenisthmusstenose; AV = Atrioventrikular; OP = Operation.

OP-Gruppe	n	%
1: Komplexe Anatomie und relevanter Shunt	65	20,8
2: Glenn-OP	11	3,5
3: ISTA-Korrektur	10	3,2
4: Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium	85	27,2
5: Fontan-OP	24	7,7
6: Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium	25	8,0
7: AV-Klappen Eingriff	26	8,3
8: Beheben von Ausflusstraktobstruktionen	53	17,0
9: Sonstiges	13	4,2

Im Gesamtkollektiv hatten postoperativ 143 Patienten (45,8 %) ein Serum-Albumin über dem Cut-off-Wert von 35 g/l. 106 Patienten (34 %) zeigten postoperativ einen Wert unter 35 g/l auf. 63 Patienten (20,2 %) wurden aufgrund eines fehlenden Werts ausgeschlossen. Von den 106 Patienten fielen 69 in die Kolloid- (65 %) und 37 in die Kristalloid-Gruppe (35 %). Erstere Gruppe zeigte deutlich schwerere Herzfehler (z.B. HLHS, DORV, TGA) als das Kollektiv mit einem Wert unter 35 g/l und ohne kolloidale Infusionstherapie (haupt-

sächlich z.B. ASD und VSD).

58 Patienten (18,6 %) erhielten im postoperativen Verlauf neben der Grundinfusion keine zusätzlichen kristalloiden oder kolloidalen Flüssigkeitsboli. Dabei handelte es sich überwiegend um Patienten aus Gruppen mit einfacheren Fehlbildungen. Wie häufig die jeweiligen Flüssigkeiten im Gesamtkollektiv appliziert wurden ist in Abbildung 4 dargestellt.

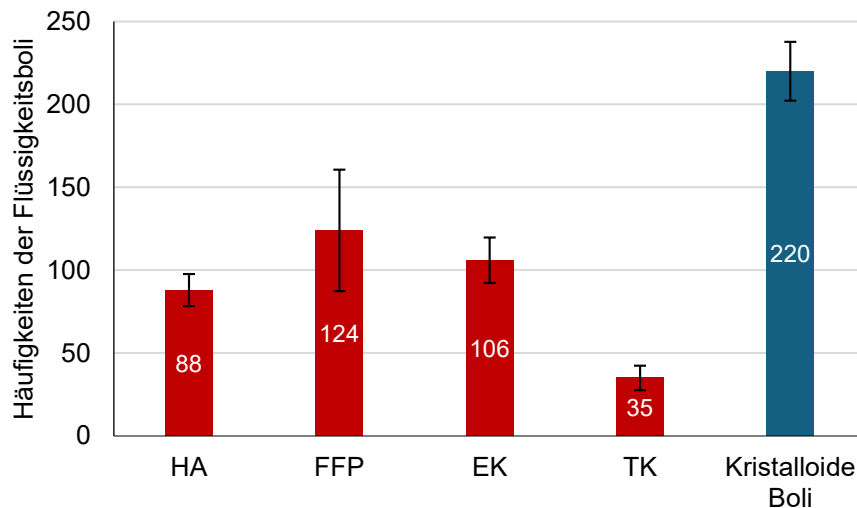


Abb. 4: Säulendiagramm der Häufigkeiten verabreichter Boli (y-Achse) je nach Flüssigkeitsart (x-Achse) im Gesamtkollektiv. Blutprodukte (HA = Humanalbumin, FFP = gefrorenes Frischplasma, EK = Erythrozyten- und TK = Thrombozytenkonzentrate) sind in rot und kristalloide Boli in blau abgebildet. Dargestellt mit Angabe der Standardabweichung (\pm , vertikale Balken); HA: $\pm 9,68$, FFP: $\pm 36,65$, EK: $\pm 13,73$, TK: $\pm 7,41$, kristalloide Boli: $\pm 17,74$.

3.2 Gesamtkollektiv nach kardialer Malformation

3.2.1 Einfache vs. moderate oder komplexe Vitien

In die Gruppe „Einfache Vitien“ fielen 50 Patienten (16 %), in die Gruppe „Moderate oder komplexe Vitien“ 262 Patienten (84 %). Unterschiede in den Outcome-Parametern der Gruppen wurden mittels t-Tests untersucht und sind in Tabelle 7 dargestellt. Für die invasive Beatmung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tab. 7: Vergleich der Outcome-Parameter nach Komplexität des Herzfehlers. Ergebnisse der t-Tests unabhängiger Stichproben (Einfache vs. moderate oder komplexe Vitien) mit Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Tagen (d), der Standardabweichung (\pm), des t-Test Ergebnisses und des p-Werts.

Testvariable	Einfache Vitien [d]		Moderate oder komplexe Vitien [d]		t-Test Ergebnis	p-Wert
	\bar{x} (\pm)	Range	\bar{x} (\pm)	Range		
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	2,4 (2,14)	1,0-11,0	6,7 (7,36)	1,0-46,0	-7,72	< 0,001
Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station	4,7 (1,93)	0,0-10,0	9,9 (14,79)	0,0-146,0	-5,48	< 0,001
Nicht-invasive Beatmungsdauer	0,9 (0,64)	0,1-2,9	3,1 (4,68)	0,1-34,3	-6,38	< 0,001
Dauer der Lage der substernalen Drainage	2,0 (0,76)	0,8-3,8	3,0 (2,23)	0,7-14,8	-5,02	< 0,001
Dauer der Lage der Pleuradrainage	2,2 (1,41)	1,0-6,9	4,9 (4,79)	0,0-38,8	-5,02	< 0,001

Patienten mit einem moderaten oder komplexen Vitium bekamen mit 45,8 ml/kg (\pm 43,91) im Schnitt signifikant größere Gesamtmengen an Kolloiden pro kg als Kinder mit einfachen Herzfehlern (\bar{x} = 18,7 ml/kg \pm 6,16; t = -6,98; p < 0,001). Die Boxplots in Abbildung 5 visualisieren die Lage und Streuung der metrischen Variablen in den Gruppen.

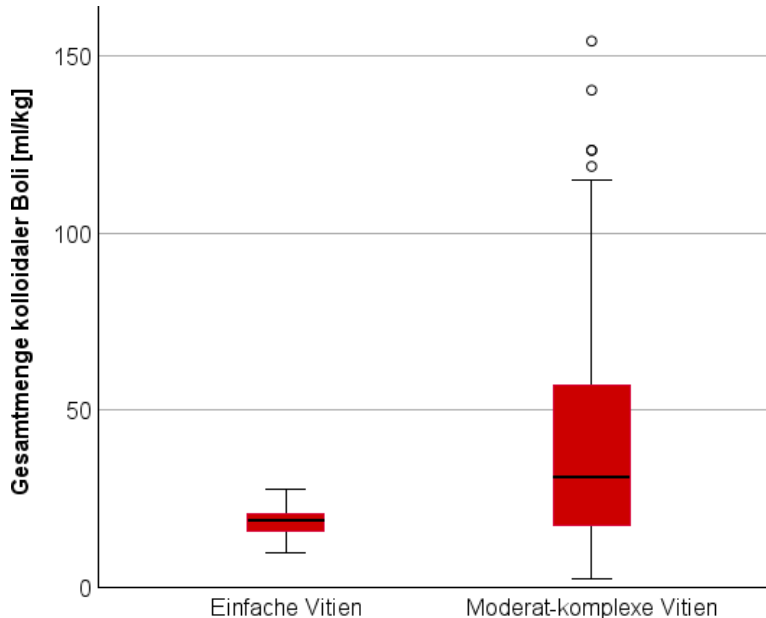


Abb. 5: Boxplots der verabreichten kolloidalen Gesamtmenge (y-Achse) in Abhängigkeit von der Komplexität des Herzfehlers (x-Achse, einfache und moderat oder komplexe Vitien). Angabe der Gesamtmenge in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg). Die mittleren 50 % der Beobachtungen sind in der Box eingeschlossen und der Median als mittlere Linie dargestellt. Die Enden der Whisker (vertikale Linien) markieren jeweils die größte und kleinste Beobachtung ohne Ausreißer. Kreise = Ausreißer.

Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtsumme der kristalloiden Boli pro kg. Bei der Analyse multipler t-Tests unabhängiger Stichproben wurde zur Vermeidung der Alphafehler-Kumulierung die Bonferroni-Adjustierung angewendet ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,004$). Die Gruppe „Moderate oder komplexe Vitien“ war pro kg durchweg signifikant positiver kolloidal bilanziert. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war die kristalloide Bilanz nur zu einem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (s. Tab. 8).

Tab. 8: Vergleich der kristalloiden und kolloidalen Bilanz nach Komplexität des Herzfehlers. Ergebnisse der t-Tests unabhängiger Stichproben (Einfache vs. moderate oder komplexe Vitien) zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt mit Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg), der Standardabweichung (\pm), des t-Test Ergebnisses und des p-Werts. Gemäß Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,004$) ist die kristalloide Bilanz zum Zeitpunkt 21 Uhr erster Tag und 5 Uhr zweite Nacht nicht signifikant.

Testvariable	Einfache Vitien [ml/kg]		Moderate oder komplexe Vitien [ml/kg]		t-Test Ergebnis	p-Wert
	\bar{x} (\pm)	Range	\bar{x} (\pm)	Range		
Kolloidale Bilanz 4h postoperativ	-2,8 (3,44)	-11,6-13,6	3,8 (13,18)	-11,7-126,9	-7,01	< 0,001
Kolloidale Bilanz 8h postoperativ	-4,1 (4,67)	-14,0-13,5	5,9 (18,04)	-18,4-185,5	-7,73	< 0,001
Kolloidale Bilanz 5 Uhr 1. Nacht	-5,3 (5,63)	-16,7-11,3	7,2 (20,80)	-25,0-200,3	-8,10	< 0,001
Kolloidale Bilanz 13 Uhr 1. Tag	-1,8 (3,43)	-7,7-12,3	1,4 (8,04)	-16,6-41,7	-3,78	< 0,001
Kolloidale Bilanz 21 Uhr 1. Tag	-3,6 (8,72)	-37,7-13,6	2,5 (14,2)	-44,1-70,9	-3,17	0,003
Kolloidale Bilanz 5 Uhr 2. Nacht	-5,0 (11,61)	-55,6-15,5	3,7 (17,07)	-62,1-67,2	-3,45	0,001
Kristalloide Bilanz 5 Uhr 1. Nacht	-9,9 (20,83)	-64,4-37,9	3,4 (29,99)	-106,2-87,5	-2,96	0,003
Kristalloide Bilanz 21 Uhr 1. Tag	-8,2 (30,32)	-82,2-35,3	-21,9 (32,73)	-121,8-70,8	2,08	0,039
Kristalloide Bilanz 5 Uhr 2. Nacht	-24,3 (38,91)	-141,9-39,7	-44,0 (39,89)	-186,2-76,6	2,42	0,016

3.2.2 Uni- vs. biventrikuläre Herzstruktur

77 Patienten (24,7 %) hatten eine univentrikuläre Herz-Anatomie in unterschiedlichen Stadien der Palliation. Bei diesen erfolgten 14 Norwood-Operationen mit BT- oder Sano-Shunt (18,2 %), zehn Glenn- (13,0 %) und 24 Fontan-Operationen (31,2 %). Zu den restlichen Eingriffen zählten z.B. das PAB (n = 12; 15,6 %), die Anlage oder Revision eines BT-Shunts (n = 6; 7,8 %) und die Trikuspidalklappen-Rekonstruktion (n = 5; 6,5 %).

Der Vergleich der unabhängigen Stichproben wurde anhand t-Tests durchgeführt. Kinder mit univentrikulärer Herzstruktur waren zum Zeitpunkt der OP signifikant jünger ($\bar{x} = 2,1$ Jahre $\pm 2,67$) als Kinder mit biventrikulärer Anatomie ($\bar{x} = 3,7$ Jahre $\pm 4,67$; $t = 3,49$, $p < 0,001$). Auch die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- und peripheren Station, die Länge der nicht-invasiven Beatmung und die Dauer der Lage der substernalen und pleuralen Drainage zeigten hoch signifikante Unterschiede, wobei univentrikuläre Patienten durchweg höhere Werte aufwiesen (s. Tab. 9 und 10). Außerdem erhielten diese Patienten im Schnitt signifikant höhere Volumina Kolloide pro kg ($\bar{x} = 56,2$ ml/kg $\pm 47,09$) als Kinder mit biventrikulärer Herzphysiologie ($\bar{x} = 38,3$ ml/kg $\pm 39,91$; $t = -2,74$, $p = 0,007$).

Tab. 9: Vergleich der Outcome-Parameter in Abhängigkeit von der Herzstruktur. Ergebnisse der t-Tests unabhängiger Stichproben (Univentrikuläre vs. biventrikuläre Herzstruktur) mit Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Tagen (d), der Standardabweichung (\pm), des t-Test Ergebnisses und des p-Werts.

Testvariable	Biventrikuläre Herzstruktur [d]		Univentrikuläre Herzstruktur [d]		t-Test Ergebnis	p-Wert
	\bar{x} (\pm)	Range	\bar{x} (\pm)	Range		
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	4,8 (6,12)	1,0-43,0	9,7 (8,12)	1,0-46,0	-4,85	< 0,001
Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station	6,7 (10,55)	0,0-141,0	17,1 (18,90)	0,0-101,0	-4,43	< 0,001
Nicht-invasive Beatmungsdauer	1,9 (2,98)	0,1-25,2	4,8 (6,29)	0,1-34,3	-3,64	< 0,001
Dauer der Lage der substernalen Drainage	2,4 (1,61)	0,7-12,4	4,2 (2,75)	1,2-14,8	-5,42	< 0,001
Dauer der Lage der Pleuradrainage	3,5 (2,97)	0,0-16,6	7,0 (6,17)	0,7-38,8	-3,92	< 0,001

Tab. 10: Dauer der Lage der Drainagen des univentrikulären Kollektivs nach Eingriffsart. Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Tagen (d) und der Standardabweichung (\pm). n = Stichprobengröße.

	\bar{x} (\pm) [d]	Range [d]
Substernaldrainage		
Norwood-OP	4,0 (1,21)	2,7-5,8
Glenn-OP	3,2 (1,19)	1,9-5,8
Fontan-OP	6,2 (3,74)	1,9-14,8
Pleuradrainage		
Norwood-OP	6,9 (11,29)	1,8-38,8
Glenn-OP	3,9 (3,82)	1,8-13,9
Fontan-OP	8,2 (3,81)	2,9-19,7
Aszitesdrainage		
Norwood-OP	n = 0	
Glenn-OP	n = 0	
Fontan-OP	6,6 (4,52)	1,5-14,9

3.3 Kristalloides Patientenkollektiv

124 Patienten (39,7 %) erhielten im Beobachtungszeitraum ausschließlich kristalloide Flüssigkeiten. Die Gruppe setzte sich aus 64 männlichen (51,6 %) und 60 weiblichen (48,4 %) Patienten im Alter von drei Tagen bis 17,8 Jahren zusammen. Kleinkinder (> 1. – 6. Lebensjahr) nahmen den größten prozentualen Anteil (35,5 %) an den Altersklassen ein. Abbildung 6 ist zu entnehmen, dass das kristalloide Patientenkollektiv hauptsächlich den OP-Gruppen „Biventrikuläre Korrekturen bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4) und „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) zugeordnet werden konnten. Von den 124 Patienten des kristalloiden Kollektivs hatten 112 (90,3%) eine biventrikuläre Herzstruktur. Der Mittelwert des Kern-Peripherie-Temperaturgradientes lag bei 3,5°C ($\pm 2,20$).

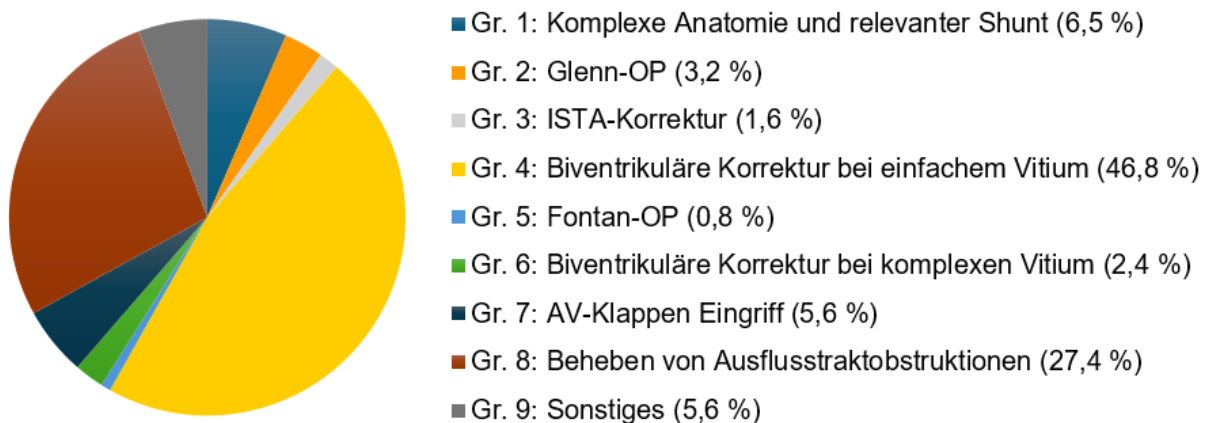


Abb. 6: Kreisdiagramm mit prozentuellem Anteil der OP-Gruppen des kristalloiden Kollektivs. ISTA = Aortenisthmusstenose; AV = Atrioventrikular; OP = Operation; Gr. = Gruppe.

3.4 Kolloidales Patientenkollektiv

Im Gesamtkollektiv bekamen 188 Patienten (60,3 %) zusätzlich zu Kristalloiden auch eine kolloidale Infusionstherapie. Davon waren 115 Patienten männlich (61,2 %) und 73 weiblich (38,8 %). Die Altersrange lag bei null bis 15 Jahren. Darunter bildete die Altersgruppe der Säuglinge (28. – 365. Lebenstag) mit 36,2 % den größten prozentualen Anteil. Im postoperativen Verlauf kamen kolloidale Flüssigkeiten am häufigsten in der Gruppe „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1) zum Einsatz (s. Abb. 7). Die Gruppe „Fontan-OP“ (Gruppe 5) erhielt mit 69,1 ml/kg das durchschnittlich größte kolloidale Gesamtvolumen ($\pm 42,14$). 65 Patienten wiesen eine univentrikuläre Herzphysiologie auf

(34,6 %). Der Kern-Peripherie-Temperaturgradient des kolloidalen Kollektivs lag durchschnittlich bei 4,6°C ($\pm 2,76$).

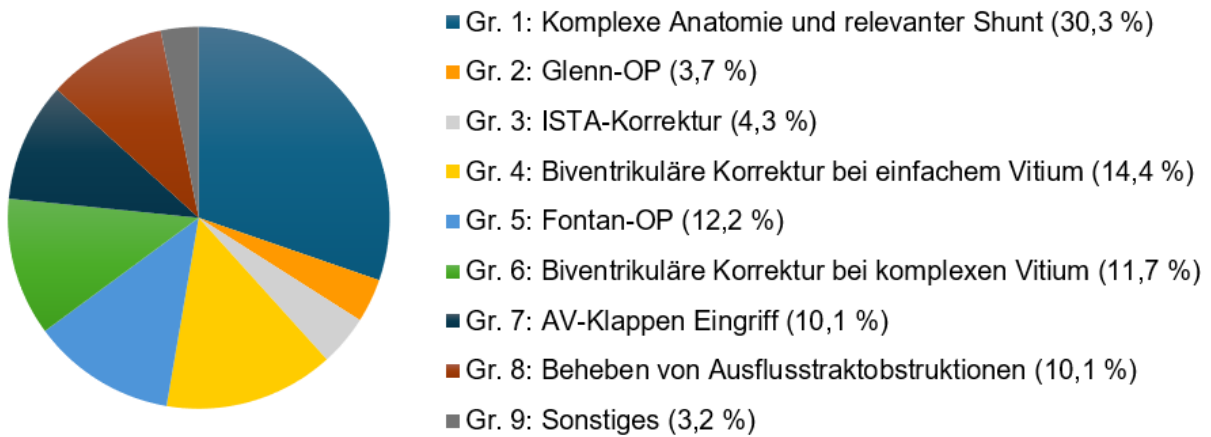


Abb. 7: Kreisdiagramm mit prozentuellem Anteil der OP-Gruppen des kolloidalen Kollektivs. ISTA = Aortenisthmusstenose; AV = Atrioventrikular; OP = Operation; Gr. = Gruppe.

3.5 Outcome, Bilanz und VIS nach Flüssigkeitsregime kristalloid und kolloidal

3.5.1 Outcome

Die Boxplots in Abbildung 8 geben einen Überblick über die Unterschiede sowie Lage und Streuung der Daten der Outcome-Parameter in den jeweiligen Flüssigkeitsgruppen.

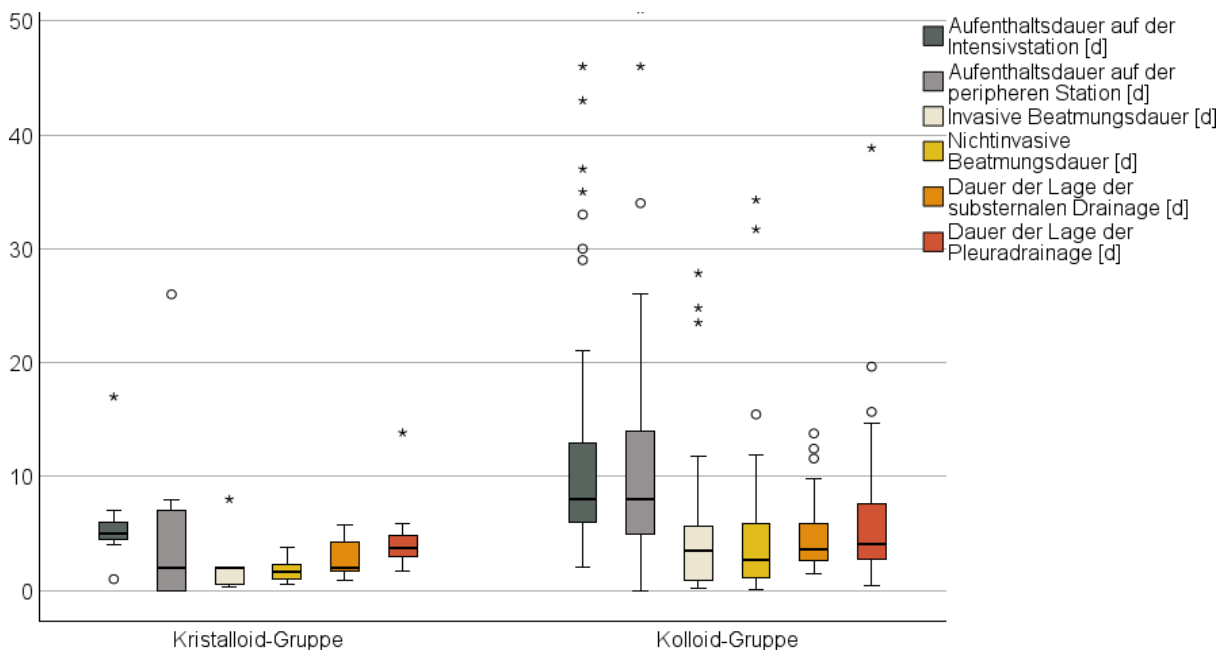


Abb. 8 Multiple Boxplots der Outcome-Parameter (y-Achse) in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime (x-Achse, Kristalloid- und Kolloid-Gruppe). Angabe in Tagen (d). Die mittleren 50 % der Beobachtungen sind in der Box eingeschlossen und der Median als mittlere Linie dargestellt. Die Enden der Whisker (vertikale Linien) markieren jeweils die größte und kleinste Beobachtung ohne Ausreißer. Kreise = Ausreißer; Sterne = Extremwerte.

Das kristalloide und kolloidale Patientenkollektiv wurden in Bezug auf die Outcome-Parameter mittels multipler t-Tests unabhängiger Stichproben miteinander verglichen. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,002$) erreichte nur der Vergleich der mittleren Dauer der invasiven Beatmung nicht das korrigierte Signifikanzniveau ($p = 0,007$), während alle übrigen Parameter signifikante Ergebnisse zeigten (s. Tab. 11).

Tab. 11: Vergleich der Outcome-Parameter in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime. Ergebnisse der multiplen t-Tests unabhängiger Stichproben (Kristalloid- vs. Kolloid-Gruppe) mit Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Tagen (d), der Standardabweichung (\pm) und des p-Werts. Nur das Ergebnis der invasiven Beatmungsdauer ist nicht signifikant nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,002$).

Testvariable	Kristalloid-Gruppe [d]		Kolloid-Gruppe [d]		t-Test Ergebnis	p-Wert
	\bar{x} (\pm)	Range	\bar{x} (\pm)	Range		
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	2,8 (2,85)	1,0-18,0	8,1 (8,02)	1,0-46,0	-8,24	< 0,001
Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station	5,4 (3,70)	0,0-26,0	11,7 (17,07)	0,0-141,0	-4,79	< 0,001
Invasive Beatmungsdauer	1,8 (1,94)	0,1-8,0	4,5 (5,57)	0,1-32,8	-2,76	0,007

Nicht-invasive Beatmungsdauer	1,2 (1,67)	0,1-13,3	3,6 (5,10)	0,1-34,3	-5,41	< 0,001
Dauer der Lage der substernalen Drainage	1,9 (0,89)	0,7-5,8	3,5 (2,43)	0,8-14,8	-7,54	< 0,001
Dauer der Lage der Pleuradrainage	2,5 (2,20)	0,8-13,8	5,3 (4,97)	0,1-38,8	-4,83	< 0,001

3.5.2 Bilanz

Bis 13 Uhr am ersten postoperativen Tag erhielten Patienten der Kolloid-Gruppe im Schnitt signifikant größere kristalloide Volumina (s. Tab. 12). Die kristalloiden Bilanzen zeigten keine relevanten signifikanten Unterschiede in den Flüssigkeitsgruppen.

Tab. 12: Vergleich der kristalloiden Einfuhr in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime. Ergebnisse der t-Tests unabhängiger Stichproben (Kristalloid- vs. Kolloid-Gruppe) zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt mit Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg), der Standardabweichung (\pm), des t-Test Ergebnisses und des p-Werts.

Kristalloide Einfuhr	Kristalloid-Gruppe [ml/kg]		Kolloid-Gruppe [ml/kg]		t-Test Ergebnis	p-Wert
	\bar{x} (\pm)	Range	\bar{x} (\pm)	Range		
4h postoperativ	14,0 (7,93)	2,2-43,3	21,2 (13,82)	0,4-76,5	5,84	< 0,001
8h postoperativ	26,7 (12,18)	4,6-68,8	35,8 (21,16)	0,6-138,8	4,85	< 0,001
5 Uhr 1. Nacht	43,6 (19,59)	9,1-119,7	55,3 (27,30)	11,4-181,3	4,29	< 0,001
13 Uhr 1. Tag	24,4 (12,70)	2,7-73,2	29,7 (13,55)	4,6-88,7	2,91	0,004

In der kolloidalen Ausfuhr unterschieden sich die Gruppen durchweg mit einer zweiseitigen Signifikanz von < 0,001: die Kolloid-Gruppe hatte im Schnitt eine höhere kolloidale Ausfuhr. Sie lag bei diesen Patienten bspw. um 5 Uhr in der ersten postoperativen Nacht im Mittel bei 11,5 ml/kg (\pm 10,61). Im kristalloiden Kollektiv betrug sie zum gleichen Zeitpunkt im Mittel 4,9 ml/kg (\pm 3,36; $t = 7,62$). Betrachtet man die durchschnittliche kristalloid-kolloidale Gesamtbilanz beider Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Kolloid-Gruppe: $\bar{x} = -20,5$ ml/kg \pm 53,26; Kristalloid-Gruppe: $\bar{x} = -29,1$ ml/kg \pm 40,21).

3.5.3 VIS

Der Mittelwert des VIS wies zu den jeweiligen Zeitpunkten hochsignifikante Unterschiede zwischen den Flüssigkeitsgruppen ($p < 0,001$) auf. Das kolloidale Kollektiv zeigte im Mittel bis zu dreifach höhere Werte, z.B. lag der VIS 24 Stunden postoperativ durchschnittlich bei 7,2 (\pm 6,85), bei der kristalloiden Gruppe betrug er 2,4 (\pm 3,99; $t = -6,88$).

3.6 Auswertung in den OP-Gruppen

3.6.1 Kristalloide und kolloidale Flüssigkeitsmengen

In Abbildung 9 sind die im Beobachtungszeitraum verabreichten Flüssigkeitsmengen (kristalloide und kolloidale Boli) in den jeweiligen OP-Gruppen dargestellt. Die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der durchschnittlich verabreichten Flüssigkeitsmengen in den OP-Gruppen. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg). Gr. = Gruppe.

	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5	Gr. 6	Gr. 7	Gr. 8	Gr. 9
Flüssigkeitsmengen kristalloider Boli									
Mittelwert [ml/kg]	29,9	10,1	28,3	22,1	26,8	26,9	16,4	22,1	15,9
Standardabweichung	24,78	1,68	16,40	11,75	18,00	16,74	10,95	22,05	6,01
Flüssigkeitsmengen kolloidaler Boli									
Mittelwert [ml/kg]	59,8	26,1	17,7	25,0	69,1	42,8	33,7	35,2	19,0
Standardabweichung	53,99	14,84	8,88	19,88	42,14	34,25	29,17	35,23	11,63

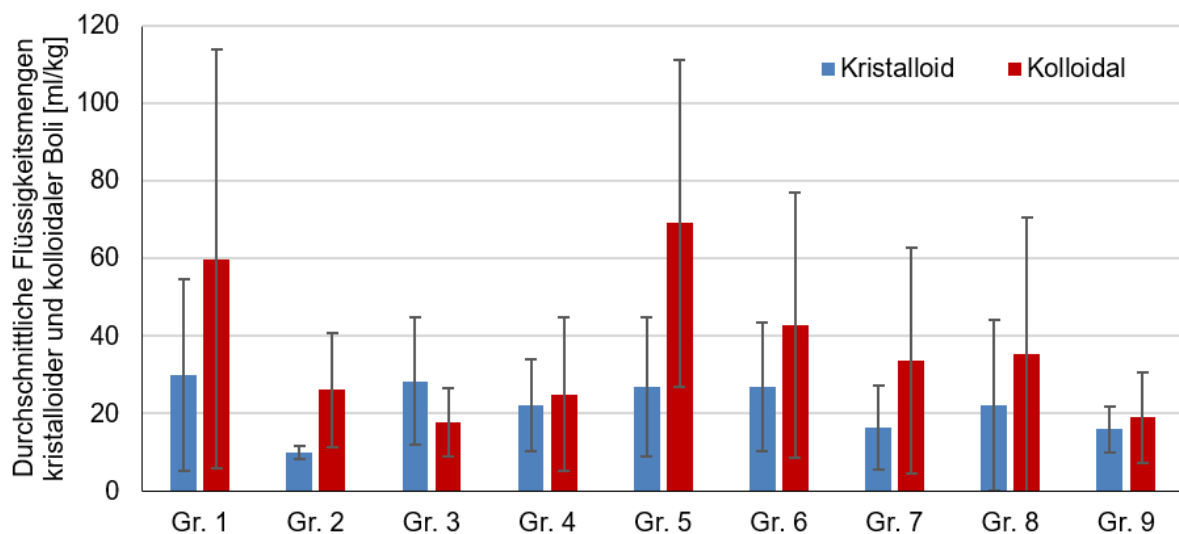


Abb. 9: Säulendiagramm der durchschnittlich verabreichten Flüssigkeitsmengen (y-Achse) in den OP-Gruppen (x-Achse). Mittelwerte in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) der kristalloiden Lösungen sind als blaue Säulen, die der kolloidalen Flüssigkeiten als rote Säulen abgebildet. Dargestellt mit Angabe der Standardabweichung (vertikale Balken). Entsprechende Werte sind Tabelle 13 zu entnehmen. Gr. = Gruppe.

3.6.2 Korrelationen zwischen VIS und Flüssigkeitsgaben sowie Bilanzen

In der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) wies der VIS konstante signifikante Korrelationen mit den kolloidalen (ab 40 Stunden postoperativ) und kristalloiden (ab 24 Stunden postoperativ) Flüssigkeitsgaben auf (s. Tab. 14). In der Gruppe „AV-Klappen Eingriff“ (Gruppe 7) korrelierte der VIS signifikant mit der Gesamt-

menge der kolloidalen Boli ab 4 Stunden postoperativ (relativ durchgängig) und der Gesamtmenge der kristalloiden Boli ab 16 Stunden postoperativ (durchgängig). Sowohl bei den kolloidalen als auch bei den kristalloiden Boligaben zeigte sich die stärkste Korrelation 24 Stunden postoperativ mit einem Koeffizienten von 0,72.

Tab. 14: Pearson-Korrelationen zwischen dem Vasoaktiv-inotropen Score (VIS) zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt und der Gesamtmenge kolloidaler und kristalloider Flüssigkeitsboli in Gruppe 6. Angabe der Boli pro Kilogramm (kg), der Stichprobengröße (n), des Korrelationskoeffizienten (r) und des p-Werts. h = Stunde.

Pearson-Korrelation		n	r	p-Wert
Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6: n = 25)				
VIS 40h postoperativ	Gesamtmenge kolloidale Boli / kg	22	0,48	0,026
VIS 48h postoperativ		20	0,46	0,043
VIS 24h postoperativ	Gesamtmenge kristalloide Boli / kg	23	0,51	0,013
VIS 32h postoperativ		23	0,72	< 0,001
VIS 40h postoperativ		23	0,80	< 0,001
VIS 48h postoperativ		21	0,59	0,005

In den Gruppen „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1), „Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4), „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) und „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) korrelierte der VIS konstant zu allen Zeitpunkten mit verschiedenen Teilbereichen der Bilanz. In der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) korrelierten dabei nur die kristalloiden Bilanzen, in der Gruppe „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) ausschließlich die kolloidalen Bilanzen. In den restlichen Subgruppen bestanden die genannten Korrelationen nicht zu allen Erfassungszeitpunkten des VIS. Bei den Patienten, die einer Glenn-OP unterzogen wurden (Gruppe 2), korrelierte ab 24 Stunden postoperativ die kolloidale Gesamtbilanz signifikant negativ mit dem VIS (s. Tab. 15).

Tab. 15: Pearson-Korrelationen zwischen dem Vasoaktiv-inotropen Score (VIS) zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt und der kolloidalen Gesamtbilanz in Gruppe 2. Angabe der Gesamtbilanz pro Kilogramm (kg), der Stichprobengröße (n), des Korrelationskoeffizienten (r) und des p-Werts. h = Stunde.

Pearson-Korrelation		n	r	p-Wert
Gruppe „Glenn-OP“ (Gruppe 2: n = 11)				
VIS 24h postoperativ	Kolloidale Gesamtbilanz / kg	9	-0,71	0,033
VIS 32h postoperativ		9	-0,71	0,033
VIS 40h postoperativ		9	-0,89	0,001
VIS 48h postoperativ		8	-0,73	0,04

3.6.3 Korrelationen zwischen Outcome-Parametern und Flüssigkeitsgaben sowie Bilanzen

Aufenthaltsdauer

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation korrelierte in der Gruppe „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) mit der Gesamtmenge der verabreichten Flüssigkeitsboli. V.a. bestand eine starke Korrelation mit der Menge der kolloidalen Bolusgaben, dabei zeigte sich ein Pearson-Koeffizient von 0,71 und eine zweiseitige Signifikanz von $< 0,001$ ($n = 19$). Kristalloide Mengen korrelierten mit einem Pearson-Koeffizienten von 0,33 schwächer mit der Liegedauer auf der Intensivstation ($n = 37$). Die Abbildung 10 visualisiert jeweils den Zusammenhang zwischen den metrischen Variablen.

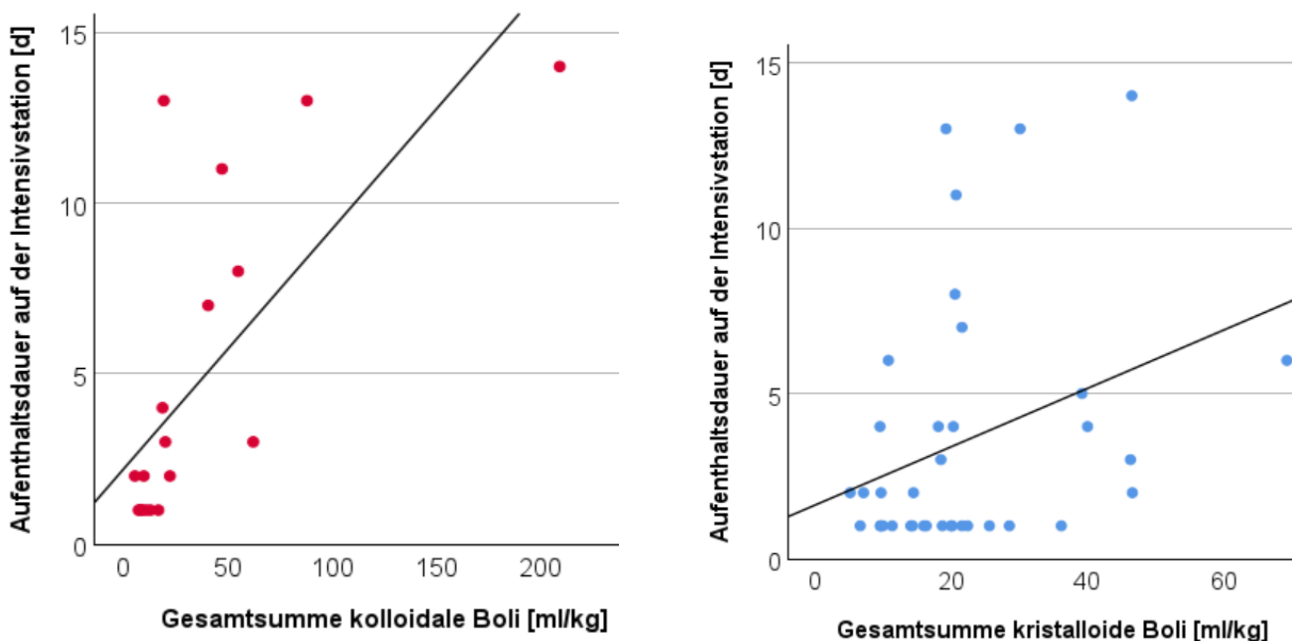


Abb. 10: Streudiagramme von der Gesamtsumme kolloidaler bzw. kristalloider Boli (x-Achse) gegenüber der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (y-Achse) in Gruppe 8. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. Tagen (d). Die Punkte (rot: kolloidale Boli; blau: kristalloide Boli) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgeraden verdeutlichen jeweils die berechnete lineare Beziehung mit den kolloidalen ($n = 19$; Korrelationskoeffizient $r = 0,71$; p -Wert $< 0,001$) sowie den kristalloiden Boli ($n = 37$; $r = 0,33$; p -Wert = 0,049).

In der Gruppe „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1) bestanden zwischen der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und den kolloidalen Bilanzen schwache, jedoch statistisch signifikante Korrelationen. Sie lagen ab 13 Uhr am ersten postoperativen Tag mit einem Koeffizienten von 0,39 und einer zweiseitigen Signifikanz von 0,001

(n = 64) vor und wurden im Verlauf schwächer. Der Zusammenhang der metrischen Variablen ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

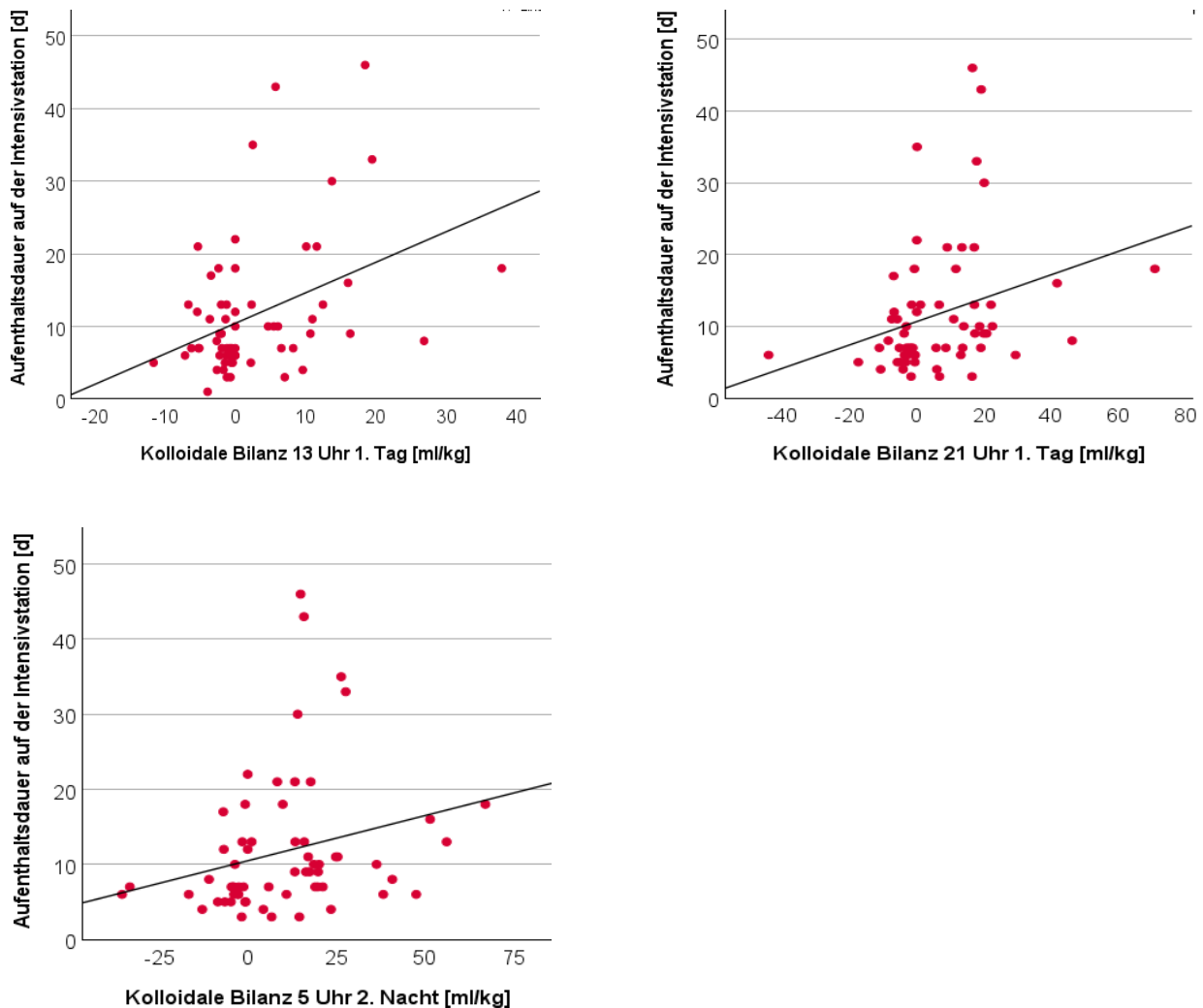


Abb. 11: Streudiagramme von der kolloidalen Bilanz zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt (x-Achse) gegenüber der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (y-Achse) in Gruppe 1. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. Tagen (d). Die Punkte (rot: kolloidale Bilanz) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgeraden verdeutlichen die berechnete lineare Beziehung mit der kolloidalen Bilanz zum Zeitpunkt 13 Uhr 1. Tag (n = 64; Korrelationskoeffizient $r = 0,39$; p-Wert = 0,001), 21 Uhr 1. Tag (n = 63; $r = 0,29$; p-Wert = 0,021) und 5 Uhr 2. Nacht (n = 63; $r = 0,25$; p-Wert = 0,047).

In der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) stellten sich signifikante Korrelationen zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und kristalloiden Bilanzen zu späten Zeitpunkten dar (s. Abb. 12).

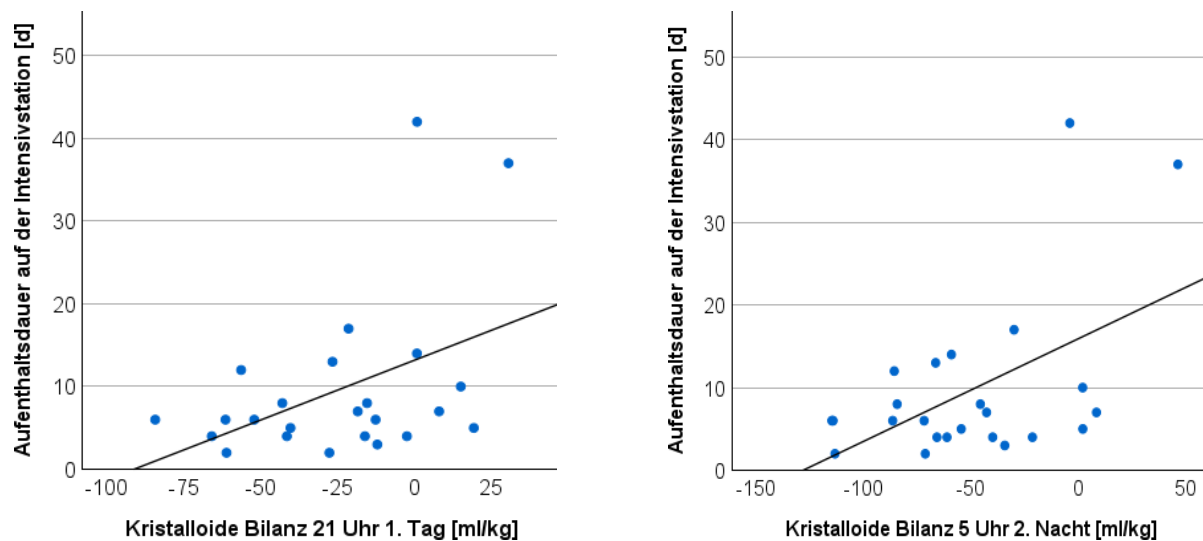


Abb. 12: Streudiagramme von der kristalloiden Bilanz zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt (x-Achse) gegenüber der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (y-Achse) in Gruppe 6. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. Tagen (d). Die Punkte (blau: kristalloide Boli) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgeraden verdeutlichen jeweils die berechnete lineare Beziehung mit der kristalloiden Bilanz zum Zeitpunkt 21 Uhr 1. Tag ($n = 24$; Korrelationskoeffizient $r = 0,43$; p -Wert = $0,035$) und 5 Uhr 2. Nacht ($n = 24$; $r = 0,52$; p -Wert = $0,01$).

Mit der Hospitalisierungszeit auf der peripheren Station lagen in allen OP-Gruppen keine signifikanten Korrelationen bzgl. der Gesamtmengen an kristalloiden oder kolloidalen Boli vor. Dieser Outcome-Parameter wies jedoch in den Gruppen „Glenn-OP“ (Gruppe 2) und „ISTA-Korrektur“ (Gruppe 3) negative Korrelationen mit der kristalloiden Bilanz auf. In der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) korrelierte der entsprechende Parameter mit der kristalloiden Bilanz (s. Tab. 16 und Abb. 13).

Tab. 16: Pearson-Korrelationen zwischen Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station und der kristalloiden Bilanz zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in Gruppe 2, 3 und 6. Angabe der Outcome-Parameter in Tagen (d), der Bilanz pro Kilogramm (kg), der Stichprobengröße (n), des Korrelationskoeffizienten (r) und des p -Werts. OP = Operation, ISTA = Aortenisthmusstenose.

Pearson-Korrelation		n	r	p -Wert
Gruppe „Glenn-OP“ (Gruppe 2: $n = 11$)				
Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station [d]	Kristalloide Bilanz 5 Uhr 1. Nacht / kg	11	-0,62	0,043
Gruppe „ISTA-Korrektur“ (Gruppe 3: $n = 10$)				
Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station [d]	Kristalloide Bilanz 21 Uhr 1. Tag / kg	8	-0,79	0,020
	Kristalloide Bilanz 5 Uhr 2. Nacht / kg	7	-0,82	0,023
Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6: $n = 25$)				
Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station [d]	Kristalloide Bilanz 5 Uhr 1. Nacht / kg	22	0,45	0,037

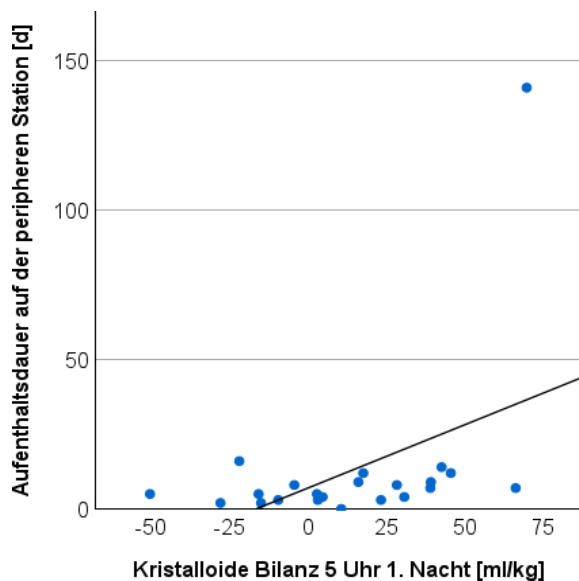


Abb. 13: Streudiagramm von der kristalloiden Bilanz (x-Achse) gegenüber der Aufenthaltsdauer auf der peripheren Station (y-Achse) in Gruppe 6. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. Tagen (d). Die Punkte (blau: kristalloide Bilanz) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgerade verdeutlicht die berechnete lineare Beziehung mit der kristalloiden Bilanz zum Zeitpunkt 5 Uhr 1. Nacht ($n = 22$; Korrelationskoeffizient $r = 0,45$; p -Wert = $0,037$).

Dauer der Beatmung und der Lage der Drainagen

Die Dauer der invasiven Beatmung korrelierte ausschließlich in der Gruppe „AV-Klappen Eingriff“ (Gruppe 7) mit der Gesamtsumme der kolloidalen Boli (s. Abb. 14), nicht jedoch mit der Gesamtsumme der kristalloiden Boli.

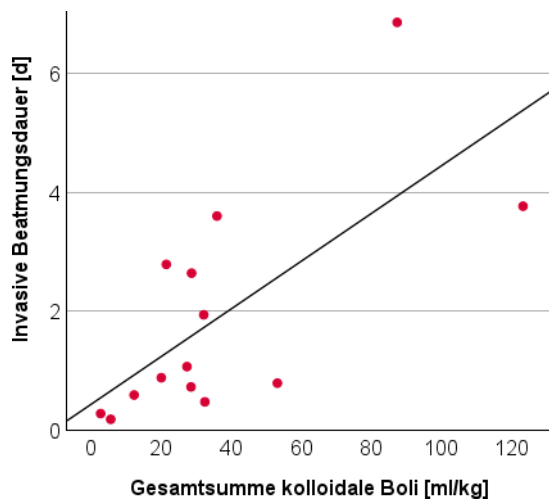


Abb. 14: Streudiagramm von der Gesamtsumme kolloidaler Boli (x-Achse) gegenüber der invasiven Beatmungsdauer (y-Achse) in Gruppe 7. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. Tagen (d). Die Punkte (rot: kolloidale Boli) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgerade verdeutlicht die berechnete lineare Beziehung mit der kolloidalen Gesamtsumme ($n = 14$; Korrelationskoeffizient $r = 0,69$; p -Wert = $0,006$).

Mit der Dauer der invasiven Beatmung war in der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) ein signifikanter Zusammenhang mit der kristalloiden Bilanz festzustellen, hierbei zu späten Erfassungszeitpunkten ($n = 18$, 21 Uhr 1. Tag: $r = 0,53$; $p = 0,023$; 5 Uhr 2. Nacht: s. Abb. 15).

In dieser Gruppe korrelierte ebenfalls die kristalloide Bilanz mit der Dauer der Lage der Substernaldrainage zu Zeitpunkten am Anfang und Ende des Beobachtungszeitraums ($n = 24$, 4h postoperativ: $r = 0,49$; $p = 0,014$; 5 Uhr 2. Nacht: s. Abb. 15). Der Zusammenhang der metrischen Variablen ist exemplarisch zum Zeitpunkt 5 Uhr zweite Nacht in der Abbildung 15 dargestellt.

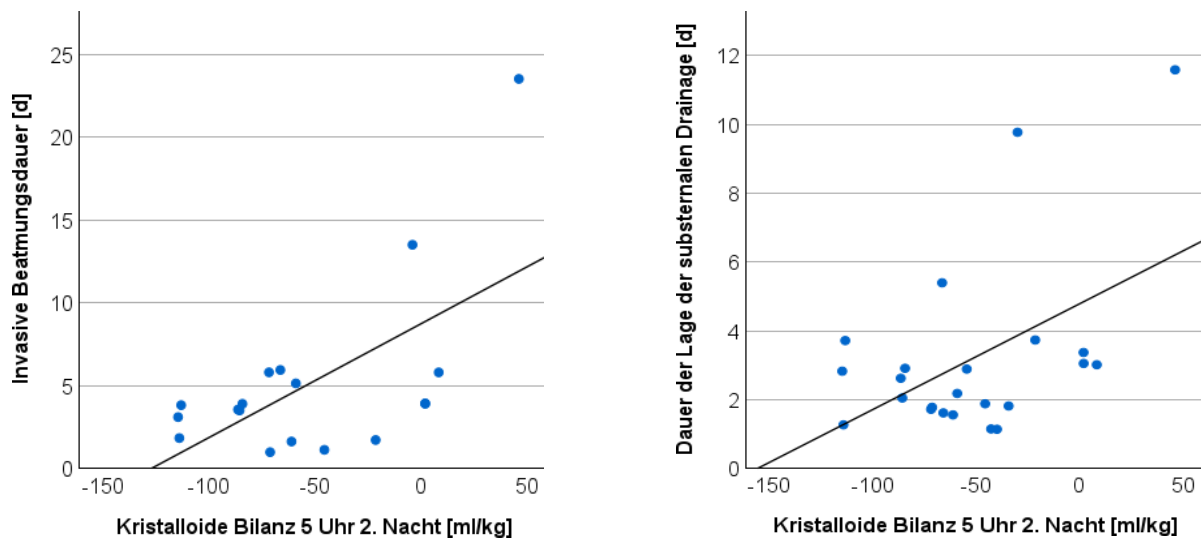


Abb. 15: Streudiagramme von der kristalloiden Bilanz (x-Achse) gegenüber der invasiven Beatmungsdauer bzw. Dauer der Lage der substernalen Drainage (y-Achse) in Gruppe 6. Angabe Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. in Tagen (d). Die Punkte (blau: kristalloide Boli) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgeraden verdeutlichen jeweils die berechnete lineare Beziehung mit der kristalloiden Bilanz zum Zeitpunkt 5 Uhr 2. Nacht (Invasive Beatmungsdauer: $n = 18$; Korrelationskoeffizient $r = 0,61$; p-Wert = 0,008. Dauer der Lage der substernalen Drainage: $n = 24$; $r = 0,49$; p-Wert = 0,018).

Die Dauer der nicht-invasiven Beatmung korrelierte in der Gruppe „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) mit der Gesamtmenge an kolloidalen Boli (s. Abb. 16), nicht signifikant mit der Gesamtmenge an kristalloiden Boli.

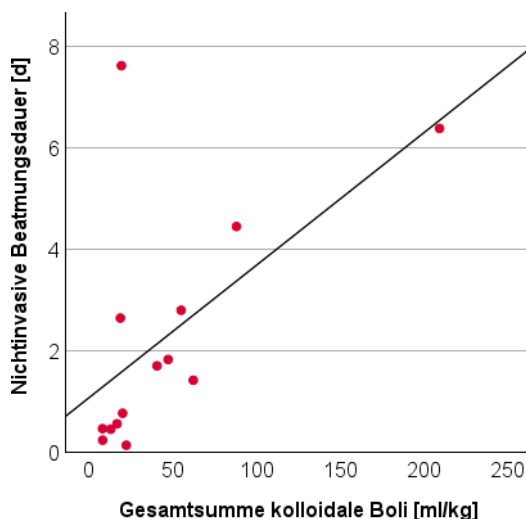


Abb. 16: Streudiagramm von der Gesamtsumme kolloidaler Boli (x-Achse) gegenüber der nicht-invasiven Beatmungsdauer (y-Achse) in Gruppe 8. Angabe in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) bzw. Tagen (d). Die Punkte (rot: kolloidale Boli) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgerade verdeutlicht die berechnete lineare Beziehung mit der kolloidalen Gesamtsumme ($n = 14$; Korrelationskoeffizient $r = 0,59$; p-Wert = 0,028).

Die Dauer der Lage der Substernal- ($n = 7$; $r = 0,83$; $p = 0,022$) und Pleuradrainage ($n = 6$; $r = 0,96$; $p = 0,002$) korrelierte in der Gruppe „Glenn-OP“ (Gruppe 2) signifikant mit der Gesamtmenge an kristalloiden Boli.

3.6.4 Korrelationen zwischen Outcome-Parametern und Kern-Peripherie-Temperaturgradient

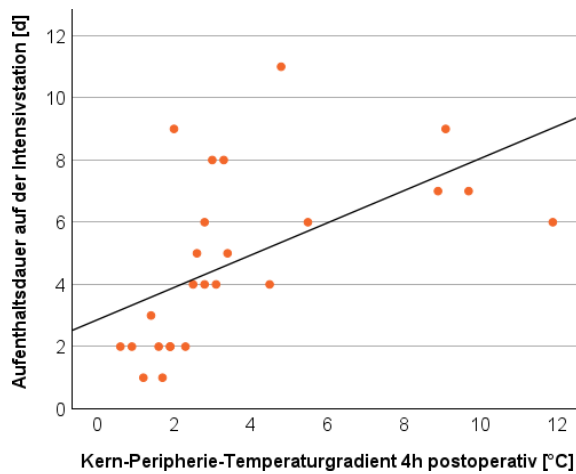
Wie in Tabelle 17 ersichtlich korrelierte in drei OP-Gruppen die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation signifikant mit dem ΔT .

Tab. 17: Pearson-Korrelationen zwischen der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und dem Kern-Peripherie-Temperaturgradient (ΔT) zum jeweiligen Erfassungszeitpunkt in Gruppe 4, 6 und 8. Angabe der Aufenthaltsdauer in Tagen (d), der Stichprobengröße (n), des Korrelationskoeffizienten (r) und des p-Werts. h = Stunden.

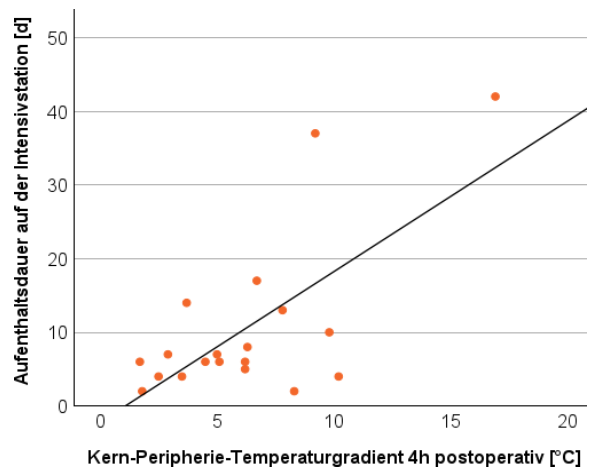
Pearson-Korrelation		n	r	p-Wert
Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4: n = 85)				
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [d]	ΔT 2h postoperativ	24	0,54	0,007
	ΔT 4h postoperativ	24	0,56	0,004
	ΔT 6h postoperativ	27	0,59	0,001
	ΔT 8h postoperativ	26	0,60	0,001
	ΔT 10h postoperativ	26	0,56	0,003
	ΔT 12h postoperativ	26	0,54	0,005
Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6: n = 25)				
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [d]	ΔT 4h postoperativ	19	0,68	0,001
	ΔT 6h postoperativ	19	0,69	0,001
	ΔT 8h postoperativ	20	0,57	0,008
Gruppe „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8: n = 53)				
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [d]	ΔT 2h postoperativ	13	0,65	0,016
	ΔT 4h postoperativ	13	0,71	0,005
	ΔT 6h postoperativ	15	0,70	0,003
	ΔT 8h postoperativ	15	0,71	0,003
	ΔT 10h postoperativ	15	0,70	0,004
	ΔT 12h postoperativ	15	0,65	0,009

In der Abbildung 17 sind die Streudiagramme der jeweiligen Gruppen exemplarisch zum Zeitpunkt 4 Stunden postoperativ dargestellt.

Gruppe 4



Gruppe 6



Gruppe 8

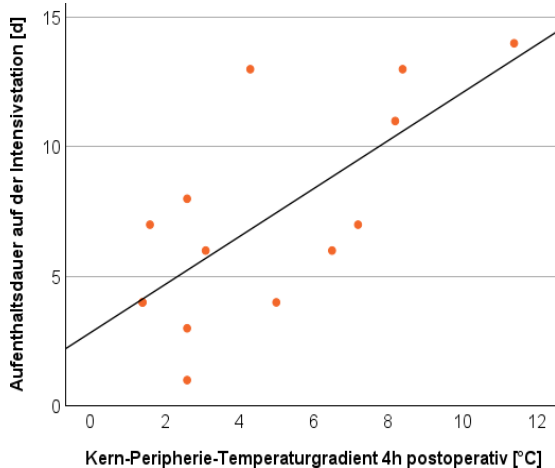


Abb. 17: Streudiagramme vom Kern-Peripherie-Temperaturgradienten (x-Achse) gegenüber der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (y-Achse) in Gruppe 4, 6 und 8. Angabe in Grad Celsius (°C) bzw. Tagen (d). Die Punkte (orange: Kern-Peripherie-Temperaturgradient) zeigen individuelle Beobachtungen. Die Regressionsgeraden verdeutlichen jeweils die berechnete lineare Beziehung mit dem Kern-Peripherie-Temperaturgradienten zum Zeitpunkt 4 Stunden postoperativ (Gruppe 4: $n = 24$; Korrelationskoeffizient $r = 0,56$; p -Wert = 0,004. Gruppe 6: $n = 19$; $r = 0,68$; p -Wert = 0,001. Gruppe 8: $n = 13$; $r = 0,71$; p -Wert = 0,005). h = Stunden.

3.7 Einfluss der Infusionstherapie auf den Serum-Albumin-Wert

3.7.1 Outcome nach Serum-Albumin-Werten

Es wurden die Outcome-Parameter zwischen den Gruppen Serum-Albumin postoperativ unter 35 g/l ($n = 106$) und Serum-Albumin postoperativ über 35 g/l ($n = 143$) mittels multipler t-Tests unabhängiger Stichproben verglichen. 63 Patienten wurden aufgrund eines fehlenden Werts ausgeschlossen. In allen Parametern zeigten sich keine signifikanten

Ergebnisse. Nach der Bonferroni-Korrektur ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,002$) war auch der Vergleich der mittleren invasiven Beatmungsdauer nicht signifikant ($p = 0,015$).

3.7.2 Hypalbuminämie: Einfluss der Kolloide auf das Outcome

Die Gruppe der Patienten mit einem postoperativen Serum-Albumin unter 35 g/l ($n = 106$) wurde ferner auf den Einfluss von Kolloiden untersucht. 69 Patienten der Gruppe (65 %) erhielten eine kolloidale Flüssigkeitstherapie und zeigten signifikant höhere Werte der in Tabelle 18 aufgeführten Outcome-Parameter.

Tab. 18: Vergleich der Outcome-Parameter bei Patienten mit Hypalbuminämie (postoperativer Albumin-Wert kleiner 35 g/l) in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime. Ergebnisse der t-Tests unabhängiger Stichproben (Kristalloid- vs. Kolloid-Gruppe) mit Angabe des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Tagen (d), der Standardabweichung (\pm), des t-Test Ergebnisses und des p-Werts.

Testvariable	Kristalloid-Gruppe (Hypalbuminämie) [d]		Kolloid-Gruppe (Hypalbuminämie) [d]		t-Test Ergebnis	p-Wert
	\bar{x} (\pm)	Range	\bar{x} (\pm)	Range		
Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	2,7 (3,47)	1,0-17,0	9,6 (10,03)	1,0 -43,0	-5,20	< 0,001
Nicht-invasive Beatmungsdauer	0,8 (0,71)	0,1-2,9	4,2 (6,00)	0,1-31,7	-4,40	< 0,001
Dauer der Lage der substernalen Drainage	1,9 (0,97)	0,7-5,7	4,2 (3,23)	0,8-14,8	-5,21	< 0,001
Dauer der Lage der Pleuradrainage	2,1 (0,76)	0,8-3,8	5,7 (4,33)	0,7-19,7	-5,51	< 0,001

3.7.3 Einfluss der HLM auf den postoperativen Serum-Albumin-Wert

Um den Einfluss der HLM auf das postoperative Serum-Albumin zu untersuchen, wurden jeweils das kolloidale und kristalloide Kollektiv subgruppiert, je nach Einsatz oder Nicht-Einsatz der HLM. Das postoperative Serum-Albumin wurde zwischen den Gruppen mittels multipler t-Tests unabhängiger Stichproben verglichen. In der Kolloidal-Gruppe zeigte sich postoperativ im Mittel ein höheres postoperatives Serum-Albumin bei Patienten, die mit HLM operiert wurden ($\bar{x} = 31,1 \text{ g/l} \pm 2,99$), als bei Patienten, ohne HLM ($\bar{x} = 29,1 \text{ g/l} \pm 4,32$; $t = 2,16$, $p = 0,035$). Gemäß Bonferroni-Adjustierung ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,025$), ließ sich dies jedoch nicht als signifikantes Ergebnis werten. Die Mittelwerte des postoperativen Serum-Albumins zeigten in der Kristalloid-Gruppe (HLM- Einsatz vs. HLM-Nicht-Einsatz) keinen signifikanten Unterschied.

3.7.4 Postoperative Hypalbuminämie: Albuminverlauf in der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe

Das zu bestimmten Zeitpunkten gemessene Serum-Albumin zeigte in den beiden Flüssigkeitsgruppen verschiedene Mittelwerte (s. Tab. 19 und Abb. 18). Der Vergleich der Messwerte zwischen den Gruppen mithilfe multipler t-Tests ergab zu keinem Zeitpunkt ein signifikantes Ergebnis unter Berücksichtigung des korrigierten Signifikanzniveaus ($\alpha_{\text{adjusted}} = 0,017$).

Tab. 19: Albuminverlauf der Patienten mit postoperativer Hypalbuminämie in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime (Kristalloid- und Kolloid-Gruppe). Angabe der Stichprobengröße (n), des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Gramm (g) pro Liter (l) und der Standardabweichung (\pm).

Labor-Parameter	n	\bar{x} (\pm) [g/l]	Range [g/l]
Hypalbuminämie, Kristalloid-Gruppe (n = 37; 35 %)			
Albumin postoperativ	37	30,8 (4,19)	12,2-34,6
Albumin 1. Nacht	25	33,4 (4,09)	24,5-39,9
Albumin 2. Nacht	9	30,5 (3,24)	24,5-36,4
Hypalbuminämie, Kolloid-Gruppe (n = 69; 65 %)			
Albumin postoperativ	69	30,6 (3,44)	20,7-34,9
Albumin 1. Nacht	59	33,1 (3,45)	23,3-42,1
Albumin 2. Nacht	53	33,9 (4,23)	24,0-43,0

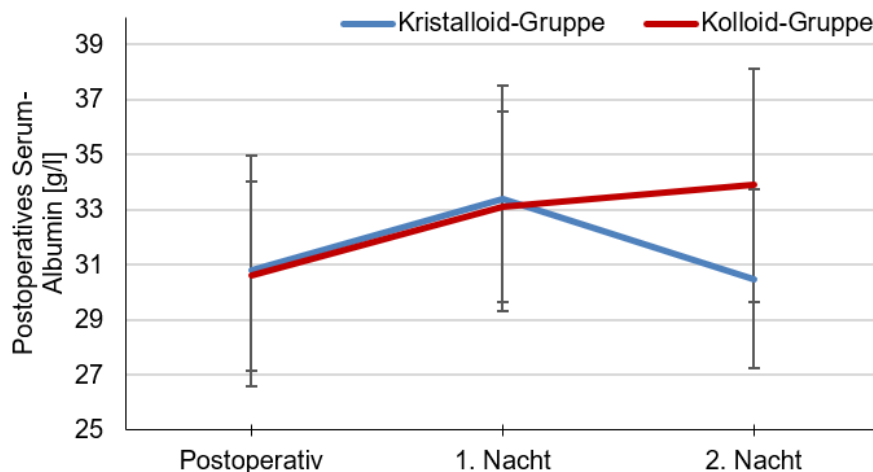


Abb. 18: Liniendiagramm des postoperativen Serum-Albumin-Verlaufs (y-Achse) in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime. Angabe in Gramm (g) pro Liter (l). Die Linien (Kristalloid-Gruppe: blau, Kolloid-Gruppe: rot) zeigen den Mittelwert zu den entsprechenden Erfassungszeitpunkten postoperativ, 1. Nacht und 2. Nacht (x-Achse). Dargestellt mit Angabe der Standardabweichungen (vertikale Balken). Entsprechende Werte sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Im kolloidalen Kollektiv (n = 69) lag der Anstieg des Serum-Albumins von postoperativ bis zur zweiten postoperativen Nacht (Δ Albumin) bei 3,4 g/l (\pm 4,22; n = 53). Bei 16 Patienten konnte aufgrund fehlender Werte kein Δ Albumin berechnet werden. In der kristalloiden Gruppe (n = 37) betrug das Δ Albumin 2,4 g/l (\pm 4,99; n = 9). Hier konnte bei 28 Patienten nicht das Δ Albumin bestimmt werden. Statistisch war zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Δ Albumin festzustellen.

24 von 53 Patienten der Kolloid-Gruppe mit vorliegendem Δ Albumin (45,3 %) erreichten in der zweiten postoperativen Nacht einen Albumin-Wert über 35 g/l. Zum gleichen Zeitpunkt zeigte nur einer von neun Patienten der Kristalloid-Gruppe mit vorliegendem Δ Albumin (11,1 %) einen Albumin-Wert über 35 g/l.

3.7.5 Einfluss der Bilanz auf den Anstieg des Serum-Albumins

Im Folgenden wurde analysiert, ob der Anstieg des Serum-Albumins von unmittelbar postoperativ bis zur zweiten postoperativen Nacht (Δ Albumin) von der Bilanz abhängt. Demnach wäre im weiteren Verlauf bei einem positiven Δ Albumin eine negative Bilanz zu erwarten.

Der kristalloide Volumenhaushalt der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraums ist in Tabelle 20 dargestellt. In beiden Flüssigkeitsgruppen zeigten die Patienten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Δ Albumin und der kristalloiden und kolloidalen Bilanz 5 Uhr in der zweiten Nacht, der kristalloiden und kolloidalen Gesamtbilanz und der kristalloid-kolloidalen Gesamtbilanz.

Tab. 20: Kristalloide Bilanz der Patienten mit postoperativer Hypalbuminämie in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime (Kristalloid- und Kolloid-Gruppe). Angabe der Stichprobengröße (n), des Mittelwerts (\bar{x}) sowie der Range in Milliliter (ml) pro Kilogramm (kg) und der Standardabweichung (\pm).

Kristalloide Bilanz	n	$\bar{x}(\pm)$ [ml/kg]	Range [ml/kg]
Hypalbuminämie, Kristalloid-Gruppe (n = 37; 35 %)			
4h postoperativ	37	-1,3 (11,38)	-38,6-19,4
5 Uhr 2. Nacht	14	-41,8 (34,29)	-105,6-21,9
Hypalbuminämie, Kolloid-Gruppe (n = 69; 65 %)			
4h postoperativ	69	4,7 (19,73)	-63,9-52,5
5 Uhr 2. Nacht	61	-37,9 (41,95)	-129,6-76,7

Um den Einfluss der kristalloiden Bilanz auf das Δ Albumin noch genauer zu untersuchen, wurde die Kolloid-Gruppe je nach positiver und negativer kristalloider Bilanz differenziert. Der t-Test ergab zu den Zeitpunkten 5 Uhr in der ersten Nacht und zweiten Nacht keine signifikanten Unterschiede im Δ Albumin.

3.7.6 Einfluss der Infusionstherapie auf den Anstieg des Serum-Albumins

Im kolloidalen Kollektiv konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Menge der verabreichten Flüssigkeiten und dem Anstieg des Serum-Albumins postoperativ bis zur zweiten postoperativen Nacht (Δ Albumin) nachgewiesen werden. Dies gilt sowohl für die Gesamtheit an Blutprodukten (HA, FFP, EK, TK) wie auch isoliert für das FFP, HA und auch die kristalloiden Boli.

3.8 Auswirkungen der verschiedenen Kolloide auf den Anstieg des Serum-Albumins

Von den 69 Patienten mit einem postoperativen Serum-Albumin von kleiner 35 g/l und einer kolloidalen Flüssigkeitstherapie bekamen neun Patienten ausschließlich HA. 48 Patienten haben neben HA auch FFP erhalten. Bei 12 Patienten konnte aufgrund fehlender Werte kein Δ Albumin berechnet werden. Der t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied im Δ Albumin zwischen Patienten, die ausschließlich mit HA therapiert wurden und Patienten, die auch andere Kolloide erhielten.

4. Diskussion

4.1 Kristalloid-Kolloid-Debatte - Relevanz der Fragestellung

Wie bereits im historischen Kontext der Infusionstherapie beschrieben, legte Bayliss den Grundstein der Kristalloid-Kolloid-Debatte, nach der die Kolloide den Kristalloiden überlegen seien (Bayliss, 1920). In der Literatur gibt es zahlreiche Arbeiten, die ebenfalls den kolloidalen Flüssigkeiten eine stärkere Volumenwirksamkeit zuschreiben (Bignami et al., 2017; Striebel, 2013; Thiel und Roewer, 2014). Gerade in der Pädiatrie wird häufig die Meinung vertreten, dass durch den gewichtsbezogenen größeren EZR von Säuglingen und das dabei anteilig kleinere Plasmavolumen, Kolloide in diesem Alter einen wirksameren Volumeneffekt haben, da sie länger intravasal verbleiben (Schützle et al., 2022; SümpeImann und Osthaus, 2007). So hat auch die Mehrzahl der Patienten unserer Studie kolloidale Lösungen erhalten ($n = 188$; 60,3 %). Weiterhin wurden Kolloide in allen OP-Gruppen verabreicht. Das zeigt, dass ihr Einsatz einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag der KHITS hat.

Bei der Anwendung kolloidaler Lösungen würde man durch den wirksameren Volumeneffekt einen objektiv messbaren Benefit mit einem geringeren kristalloiden Flüssigkeitsbedarf erwarten. Demnach würde zum Erreichen eines vergleichbaren Therapieeffekts ein deutlich kleineres zusätzliches kristalloides Volumen benötigt werden. Außerdem könne eine hämodynamische Stabilisierung rascher und nachhaltiger erreicht werden, als bei einem rein kristalloiden Regime (Bignami et al., 2017; Hulde et al., 2019).

Die etablierten Methoden der Flüssigkeitssubstitution ermöglichen heute erfolgreiche Behandlungen schwerer und komplexer Krankheitsbilder, auch bei Frühgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. In der klinischen Pädiatrie gehört die Infusionstherapie zu den am häufigsten zum Einsatz kommenden Therapien (Schützle et al., 2022).

Als Basis der Flüssigkeitstherapie werden, sowohl in der Kinder- als auch Erwachsenenmedizin, kristalloide Infusionslösungen verwendet. So wurden im Gesamtkollektiv unserer Studie am häufigsten kristalloide Boli für das Flüssigkeitsmanagement appliziert. Empfehlungen zu ihrer Beschaffenheit, Dosierung und Anwendung sind in den Leitlinien inzwischen differenziert dargestellt. In Bezug auf kolloidale Flüssigkeiten liegen ähnlich fundierte Therapieangaben jedoch nicht vor (Habicher et al., 2017; Marx et al., 2020; Schützle

et al., 2022; Sümpelmann et al., 2021).

Außerdem basieren die Leitlinien zur Infusionstherapie gerade im Bereich der Pädiatrie bisher auf einer nur begrenzten Anzahl randomisierter kontrollierter Studien (Sümpelmann et al., 2021). Laut der „S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf“ ist es in Anbetracht der ungenügenden Evidenzlage nicht möglich, Empfehlungen zur Art der Flüssigkeit (Kristalloide vs. Kolloide) auszusprechen (Habicher et al., 2017). Auch in kinderkardiologischen Patientenkollektiven liegen keine großen prospektiv randomisierten Studien vor, die klare Aussagen zu evidenzbasierten Strategien der postoperativen Infusionstherapie oder bzgl. der Überlegenheit einer bestimmten Flüssigkeit erlauben würden (Bignami et al., 2017; Habicher et al., 2017).

Zwangsläufig erfolgt die praktische Durchführung der Infusionstherapie bisher je nach Einschätzung des Behandlers und entsprechend unterschiedlich in den einzelnen Kliniken. So wendeten Bignami et al. in ihrem Review ein, dass die von ihnen berücksichtigten Erhebungen und Studien große Unterschiede hinsichtlich der Flüssigkeitsverabreichung aufzeigten. Sie stellten in Bezug auf die Frage, welche Art der Flüssigkeit in spezifischen Situationen bevorzugt verwendet werden sollte, sehr unterschiedliche Therapiestrategien zwischen den Zentren, sogar zwischen den Ärzten eines Zentrums, fest (Bignami et al., 2017). Die verschiedenen Vorgehensweisen der Infusionstherapie, selbst stationsintern, ist dem bisherigen Fehlen klar definierter Empfehlungen der kolloidalen und kristalloiden Substitution geschuldet (Kampmeier et al., 2014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Arbeit in Anbetracht der Fragestellung und vor dem Hintergrund der wissenschaftlichen Literatur diskutiert.

4.2 Bilanzierung nach Flüssigkeitsregime kristalloid und kolloidal

Die Kolloid-Gruppe bekam bis zum ersten postoperativen Tag höhere kristalloide Volumina, als die Kristalloid-Gruppe. In der kristalloiden Bilanz, wie auch in der kristalloid-kolloidalen Gesamtbilanz, konnte zwischen den Gruppen jedoch kein Unterschied festgestellt werden. Somit ließ sich kein Vorteil der Kolloide für die Bilanz abbilden. Diese Auswertung kann die postulierte bessere Volumenwirksamkeit der Kolloide nicht bestätigen. Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigte die Kolloid-Gruppe eine höhere kolloidale Ausfuhr als das Kollektiv, das ausschließlich Kristalloide bekam. Hier muss postuliert wer-

den, dass die hohe kolloidale Ausfuhr operationsbedingt ist und zu einem höheren kolloidalen Substitutionsbedarf führte.

4.3 Outcome nach Flüssigkeitsregime kristalloid und kolloidal

Vincent et al. stellten in ihrer Metaanalyse fest, dass sich bei akut kranken Patienten durch die Gabe von Albumin die Gesamtmorbidität (definiert als Auftreten von Komplikationen, einschließlich Tod) im Vergleich zu Kristalloiden, keiner Albumin- oder niedrig dosierter Albumin-Gabe, signifikant reduziert (Vincent et al., 2004). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der 2018 veröffentlichten Cochrane-Metaanalyse. Sie bezog 69 Studien mit insgesamt 30.020 Patienten ein und verglich Kolloide mit Kristalloiden zur Flüssigkeitstherapie bei kritisch Erkrankten. Hier zeigte sich, dass die Verwendung von Kolloiden oder Kristalloiden in der Gesamtmortalität wahrscheinlich keinen oder nur einen geringen Unterschied ergab (Lewis et al., 2018). Auch die eingangs erwähnte SAFE Studie verglich in einer heterogenen Gruppe von Intensiv-Patienten die Auswirkungen von Albumin oder Kochsalzlösung auf die Mortalität. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Verwendung von 4 % Albumin oder Kochsalzlösung innerhalb des Studienzeitraums (28 Tage) zu einer vergleichbaren Anzahl an Todesfällen führte (Albumin-Gruppe: 726; Kochsalzlösungs-Gruppe: 729). Es zeigten sich außerdem keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich sekundärer Outcome-Parameter, wie bspw. der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder der mechanischen Beatmung. Demnach schlussfolgerten die Autoren, dass Albumin und Kochsalzlösung bei Intensiv-Patienten als klinisch gleichwertig angesehen werden sollten. Sie ließen dabei offen, dass sich womöglich in spezifischer selektierten Kollektiven Vorteile der entsprechenden Flüssigkeiten zeigen könnten (Finfer et al., 2004).

Eine multizentrische randomisierte Studie, die die Wirkung von Bolusflüssigkeiten bei pädiatrischen Patienten mit stark febrilen Erkrankungen und Perfusionsstörungen in Afrika untersuchte, konnte weder bei den primären (Mortalität nach 48 Stunden) noch bei den sekundären (z.B. Mortalität nach vier Wochen und unerwünschte Ereignisse, wie Lungenödem oder allergische Reaktionen) Endpunkten einen signifikanten Unterschied zwischen der Albumin- und Kochsalzlösungs-Gruppe nachweisen. Die Autoren waren der Meinung, dass dieses Ergebnis gegen eine positive Wirkung von Albumin gegenüber Kochsalzlösung spräche (Maitland et al., 2011).

In unseren Auswertungen des Gesamtkollektivs konnten gleichermaßen keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Korrelationen der kristalloiden oder kolloidalen Flüssigkeiten mit den Outcome-Parametern gezeigt werden, was sicherlich auch auf die ausgeprägte Heterogenität im Gesamtkollektiv zurückzuführen ist.

Die Kolloid-Gruppe der Studie zeigte ein signifikant schlechteres Outcome bzgl. der Dauer des Aufenthalts, der nicht-invasiven Beatmung und der Lage der Drainagen als die Kristalloid-Gruppe. Zu allen Erfassungszeitpunkten ließen sich bis zu dreifach höhere Mittelwerte des VIS in der Kolloid-Gruppe nachweisen. Diese Ergebnisse sind sehr wahrscheinlich v.a. durch die Krankheitsschwere der Patienten der kolloidalen Gruppe verursacht. Es ist hieraus nicht abzuleiten, dass kolloidale Lösungen ein schlechteres Outcome bedingen oder zu einem verstärkten Katecholamin-Bedarf führen.

4.4 Auswertung nach kardialer Malformation

4.4.1 Kristalloider und kolloidaler Einfluss auf das Outcome in den OP-Gruppen

Durch die Einteilung von OP-Gruppen haben wir die Effekte der Flüssigkeitstherapie in homogenen Kollektiven mit vergleichbaren hämodynamischen Kreislaufsituationen der Patienten untersucht.

In der OP-Gruppe „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) nahmen Kolloide einen stärkeren Einfluss auf die nicht-invasive Beatmungsdauer und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation als kristalloide Lösungen. Bei Betrachtung des Ergebnisses fällt auf, dass dies jeweils nur für einen Teil der Patienten aus dieser Gruppe galt (n = 14 bzw. 19). Bei diesem Teil handelte es sich vermutlich um postoperativ kritisch kranke Kinder, bei denen innerhalb der ersten zwei Tage Kolloide zum Einsatz kamen. Die prolongierte Beatmungs- und Hospitalisierungszeit resultieren hierbei aus dem instabilen Zustand und nicht aus der Gabe von kolloidalen Infusionslösungen.

Ebenso kann der Zusammenhang in der Gruppe „AV-Klappen Eingriff“ (Gruppe 7) zwischen der Gesamtmenge der verabreichten Kolloide und der Dauer der invasiven Beatmung erklärt werden. Die mäßige bis hohe Streuung der entsprechenden Korrelationen wurde durch Ausreißer beeinflusst.

Zahlreiche Studien legten Korrelationen zwischen einer Flüssigkeitsüberladung und einer prolongierten invasiven Beatmung dar (Delpachitra et al., 2017; Hassinger et al., 2014;

Hazle et al., 2013; Lopes und Piva, 2017; Seguin et al., 2014). Der zugrunde liegende Pathomechanismus wurde bereits in der Einleitung erläutert. Shi et al. stellten in ihrer retrospektiven Analyse fest, dass die Wahrscheinlichkeit einer prolongierten mechanischen Beatmung bei Säuglingen 72 Stunden nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit einer kumulativen positiven Flüssigkeitsbilanz zehnmal höher war (Odds Ratio = 10,06), als bei Säuglingen ohne kumulative Positivbilanz (Shi et al., 2008).

Negative Auswirkungen großer Volumina auf das Outcome zeigten sich auch in der Gruppe „Glenn-OP“ (Gruppe 2). Je größer die verabreichte Gesamtmenge an Kristalloiden war, desto länger waren die Patienten drainagepflichtig (substernal und pleural). Dieser Zusammenhang zeigte sich zwar nur bei einer kleinen Anzahl an Patienten, trotzdem deutete dieses Ergebnis erwartungsgemäß darauf hin, dass auch Kristalloide zu dosisabhängigen Nebenwirkungen führen und einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf nehmen können. Hier spielt die zugrundeliegende Umstellung der Hämodynamik sicher auch eine entscheidende Rolle. Um eine ausreichende Oxygenierung der Kinder direkt postoperativ zu erlangen, ist ein ausreichend hoher driving pressure erforderlich, der nur durch Volumengaben erreicht werden kann. Die Gabe von Kolloiden hatte in dieser Gruppe keinen relevanten Effekt auf die Outcome-Parameter.

Auf die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation zeigten die kristalloiden und kolloidalen Gesamtmengen keinen Einfluss in den OP-Gruppen.

In den Gruppen „Glenn-OP“ (Gruppe 2) und „ISTA-Korrektur“ (Gruppe 3) gab es einen Zusammenhang mit der kristalloiden Bilanz. Die Hospitalisierungszeit auf der Normalstation war kürzer, je positiver die Patienten in den ersten zwei Tagen auf der Intensivstation kristalloid bilanziert waren. Diese Korrelationen unterstreichen, dass bestimmte Patientengruppen postoperativ von einer kristalloiden Positivbilanz profitierten. Dies lässt sich für die Gruppe der Glenn-Patienten (Gruppe 2) hämodynamisch, wie oben dargelegt, sinnvoll erklären. Ob diese Korrelation bei Kindern nach ISTA-Korrektur einen tatsächlichen klinischen Aussagewert hat, ist fraglich. Aus der klinischen Erfahrung haben Kinder nach einer ISTA-Korrektur aufgrund der Fehlregulation des Blutdrucks durch die verbesserte Nierenperfusion eher einen geringen Volumenbedarf.

Bei weiterer Betrachtung des Einflusses der Bilanzen auf die Outcome-Parameter zeigte sich in der OP-Gruppe „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1) ein Zusammenhang mit geringer Streuung zwischen der kolloidalen Bilanz ab dem ersten postope-

rativen Tag und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Dieser kann ebenfalls durch den akuten Krankheitszustand der Patienten dieser Gruppe erklärt werden.

In den zuvor genannten Korrelationen hatte die kristalloide Bilanz keinen oder einen geringen Einfluss auf die Hospitalisierungszeit auf der Intensivstation. In der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) nahmen jedoch die kristalloiden Bilanzen einen negativen Einfluss auf die Outcome-Parameter (Aufenthaltsdauer auf Intensiv- und Normalstation, Dauer der invasiven Beatmung und Lage der substernalen Drainage). Mit zunehmend positiver kristalloider Bilanz zeigten sich prolongierte klinische Verläufe. In den Ergebnissen bestand dieser Zusammenhang mit einer geringen bis mäßigen Streuung. Somit lässt sich hier ebenfalls feststellen, dass auch die Applikation von Kristalloiden nicht frei von dosisabhängigen Nebenwirkungen ist. In der Gruppe „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) könnten die fehlenden Korrelationen mit den kolloidalen Bilanzen als erwünschter Effekt der Kolloidsubstitution interpretiert werden.

4.4.2 Uni- und biventrikuläre Herzstruktur

Da bei Kindern mit univentrikulärem Herzen palliative Maßnahmen aufgrund der kritischen hämodynamischen Situation des komplexen Vitiums frühzeitig ergriffen werden müssen, war der Altersdurchschnitt erwartungsgemäß jünger, als bei Kindern mit biventrikulärer Herzstruktur, die je nach Herzfehler zu einem späteren Zeitpunkt operiert werden können. Das univentrikuläre Kollektiv erhielt im Mittel eine höhere kolloidale Gesamtzufuhr bei gleichzeitig schlechterem Outcome (bzgl. der Dauer des Aufenthalts, der nicht-invasiven Beatmung und der Lage der Drainagen), was sich v.a. durch den Einfluss der Schwere der kardialen Fehlbildung erklären lässt.

Die unterschiedlichen Korrektur-Stadien der univentrikulären Herzstruktur nahmen starken Einfluss auf die Ergebnisse. Durch den relativ großen Anteil der durchgeführten Fontan-OP wurde der Altersdurchschnitt des univentrikulären Kollektivs angehoben.

Der aus dem OP-Verfahren resultierende erhöhte ZVD führt zu verstärkten Drainageverlusten. So wiesen Fedderly et al. bei Fontan-OP einen statistischen Zusammenhang des mittleren postoperativen ZVD mit prolongierten Pleuraergüssen nach (Fedderly et al., 2001). Übereinstimmend zeigten unsere Ergebnisse, dass Patienten der Gruppe „Fontan-

OP“ (Gruppe 5) eine deutlich längere Dauer der Lage der substernalen und pleuralen Drainagen hatten als bspw. Kinder, die einer Glenn-OP unterzogen wurden. Die intensivierte Substitution der Verluste erklärt auch das durchschnittlich höchste substituierte kolloidale Gesamtvolumen der Gruppe „Fontan-OP“ (Gruppe 5).

4.4.3 Schweregrad der kardialen Malformation als Einflussfaktor

Es ist davon auszugehen, dass im Gesamtkollektiv unserer Untersuchungen der Schweregrad des zu behandelnden Herzfehlers einen wesentlichen Einflussfaktor auf die zugeführte Flüssigkeitsmenge und die Outcome-Parameter darstellte. Wie wir bei der Einteilung des Kollektivs nach Komplexität des Vitiums gesehen haben, waren Patienten mit einem moderaten oder komplexen Vitium erwartungsgemäß im Mittel deutlich länger auf der Intensiv- und Normalstation, länger nicht-invasiv beatmet und drainagepflichtig, als Kinder mit weniger komplexen Vitien. Diese schwerer erkrankten Kinder machten den Großteil der Kolloidal-Gruppe aus und erhielten im postoperativen Verlauf entsprechend signifikant größere Flüssigkeitsmengen. So kamen bspw. Kolloide am häufigsten in der Gruppe „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1) zum Einsatz. Außerdem zeigte die Kolloid-Gruppe höhere kolloidale Verluste und bis zu dreifach höhere VIS-Werte als die Kristalloid-Gruppe, was den akuten Krankheitszustand dieser Gruppe untermauert. Der Effekt der Komplexität des zu behandelnden Herzfehlers auf die Infusionstherapie und das Outcome überlagert die Ergebnisse und muss berücksichtigt werden.

4.5 Serum-Albumin in der postoperativen Infusionstherapie

4.5.1 Postoperative Hypalbuminämie

Wegen der großen pathophysiologischen Bedeutung des Serum-Albumins, führten wir weitere Untersuchungen bzgl. dieses Hauptproteins durch. Eine Hypalbuminämie tritt häufig nach kardiochirurgischen Eingriffen auf (Berbel-Franco et al., 2020). So hatten 106 Patienten unseres Kollektivs einen postoperativen Serum-Albumin-Wert unter 35 g/l (in der Studie festgelegter Cut-off-Wert).

In verschiedenen Arbeiten konnte eine Hypalbuminämie bei kritisch kranken Patienten bzw. nach kardiochirurgischen Eingriffen mit einem schlechteren Outcome (Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Mortalität) in Verbindung gebracht werden (Berbel-Franco et al., 2020; Vincent et al., 2003a). Demnach wäre ein Ausgleich dieses Laborpa-

rameters anzustreben. Laut Vincent et al. sei es jedoch unklar, ob die Hypalbuminämie ein direkter Einflussfaktor für die schlechteren klinischen Ergebnisse oder lediglich Folge anderer pathologischer Prozesse ist. Denn eine Korrektur der Hypalbuminämie war in ihren Untersuchungen nicht mit einem eindeutigen Nutzen verbunden (Vincent et al., 2003a).

In unseren Ergebnissen zeigte eine postoperative Hypalbuminämie keinen nachteiligen Einfluss auf das Patienten-Outcome. Auch die Mortalität wurde nicht beeinflusst. Die fehlenden Korrelationen sprechen dafür, dass der Ausgleich einer Hypalbuminämie keinen klinischen Nutzen für die Patienten hat.

Ursächlich für die verminderten postoperativen Serum-Albumin-Konzentrationen ist neben dem intraoperativen Blutverlust auch die Hämodilution durch den Einsatz der HLM (Larsen, 2017). Um dieser vorzubeugen erfolgt am Universitätsklinikum Bonn eine Substitution anhand eines Priming Standards, welcher die intraoperative Gabe von HA vorsieht. Dabei werden Patienten unter 10 kg 100 ml 20 %iges HA verabreicht. Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis 30 kg erhalten 250 ml 5 %iges HA. Auch wenn in unseren Untersuchungen der Vergleich des postoperativen Serum-Albumins zwischen Patienten mit und ohne extrakorporaler Zirkulation gemäß Bonferroni-Korrektur kein statistisch signifikantes Ergebnis ergab, zeigte sich ein tendenziell höherer Mittelwert bei Patienten mit Einsatz der HLM. Dieser Trend könnte auf einen potenziellen Einfluss des Priming Standards hinweisen.

4.5.2 Kristalloide vs. kolloidale Infusionstherapie der postoperativen Hypalbuminämie

Alderson et al. kamen mit ihrer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass bei der Behandlung einer Hypalbuminämie kritisch kranker Patienten keine Evidenz für einen Gewinn der Infusionstherapie mit Albumin (Mortalitätsvorteil von Albumin) im Vergleich zu kristalloiden Flüssigkeiten bestand (Alderson et al., 2004). Eine Sekundäranalyse der SAFE Studie untersuchte u.a. auch die Auswirkungen des Serum-Albumin-Ausgangswerts (≤ 25 g/l vs. > 25 g/l) auf das Ergebnis der Wiederbelebung von Intensiv-Patienten mit Albumin oder Kochsalzlösung. Beide Lösungen zeigten ähnliche Ergebnisse im Outcome, unabhängig der Höhe des Serum-Albumin-Spiegels. Die Autoren fassten zusammen, dass es bei adulten Intensiv-Patienten mit Hypalbuminämie nicht ausreichende Belege für eine routinemäßige Verwendung von Albumin zur Stabilisierung oder Steigerung des intravaskulären

Volumens gäbe (Finfer et al., 2006).

In unserer Studie ließ sich bei Patienten mit postoperativer Hypalbuminämie und kolloidaler Infusionstherapie ein schlechteres Outcome hinsichtlich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, der Dauer der nicht-invasiven Beatmung und der Lage der substernalen und pleuralen Drainage feststellen. In der Kolloid-Gruppe zeigten sich erwartungsgemäß wieder komplexere Vitien mit entsprechend aufwendigeren Eingriffen, als in der Kristalloid-Gruppe. Somit steht auch hier das schlechtere Outcome eher mit der Krankheits-schwere der Patienten im Zusammenhang.

Die mittlere Serum-Albumin-Konzentration unterschied sich zu keinem Erfassungszeitpunkt signifikant zwischen der Kolloid- und Kristalloid-Gruppe. Auch wenn sich nach Anwendung der Bonferroni-Adjustierung das durchschnittliche Serum-Albumin in der zweiten postoperativen Nacht nicht signifikant unterschiedlich zeigte, konnte erwartungsgemäß ein tendenziell höherer Mittelwert bei Patienten der Kolloid-Gruppe als in der Kristalloid-Gruppe festgestellt werden. So erreichten zu diesem Zeitpunkt in der Kolloid-Gruppe auch mehr Patienten ein normwertiges Serum-Albumin.

Beim Vergleich des durchschnittlichen Serum-Albumin-Anstiegs in den ersten zwei postoperativen Tagen (Δ Albumin) konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Aus unseren bisherigen Ergebnissen ist festzuhalten, dass Patienten mit komplexen oder moderaten Vitien zwar positiver kolloidal bilanziert waren, dieser Befund allerdings nicht mit einem Benefit für das Δ Albumin einherging.

Ferner konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Δ Albumin und der Gesamtsumme von verabreichtem FFP und HA festgestellt werden. Ein möglicher Einflussfaktor sind die höheren Drainageverluste der Kolloid-Gruppe. Dies ist retrospektiv nicht möglich weiter zu differenzieren. Außerdem wurde der nicht signifikante Anstieg des Δ Albumin durch eine signifikant höhere kristalloide Zufuhr der Kolloid-Gruppe beeinflusst, was in unseren Ergebnissen auch nachweisbar war. Weiterhin wurden in unserer Studie EK und TK als kolloidale Flüssigkeiten gewertet, die keinen Effekt auf das Serum-Albumin haben.

Die Bevorzugung bestimmter kolloidaler Lösungen, welche für die Infusionstherapie wirksamer oder sicherer wären, können laut Cochrane Review „Colloid solutions for fluid resuscitation“ nicht als evidenzbasiert angesehen werden (Bunn und Trivedi, 2012). Nach unseren Auswertungen spielte es für die Wirkung auf das Δ Albumin keine Rolle, ob HA oder FFP verabreicht wurde.

Mit unseren Analysen wollten wir auch untersuchen, ob das Δ Albumin von der Bilanz abhängt, dh. eine zunehmende kristalloide Negativbilanz automatisch zu einem Ausgleich der Hypalbuminämie führt. Diese Hypothese konnte durch unsere Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden. Bei allen Patienten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Bilanz (kristalloid und kolloidal) nach 48 Stunden bzw. der Gesamtbilanz und dem Anstieg des Albumin-Werts. Somit hatte auch die kristalloide Bilanz in den ersten 48 Stunden der Kolloid-Gruppe keinen Einfluss auf den Verlauf des Albumin-Werts.

4.6 Zusammenfassung der VIS-Korrelationen

Gaies et al. zeigten mit ihrer retrospektiven Übersichtsarbeit, dass ein hoher VIS u.a. mit einer verlängerten Zeit bis zum Erreichen einer negativen Flüssigkeitsbilanz verbunden war (Gaies et al., 2010). In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis, ließ sich in unseren Auswertungen ein Zusammenhang zwischen dem VIS und den Bilanzen bzw. kristalloiden und kolloidalen Flüssigkeitsmengen feststellen.

In den OP-Gruppen „Komplexe Anatomie und relevanter Shunt“ (Gruppe 1), „Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4), „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) und „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) bestätigte sich erwartungsgemäß, dass kritisch kranke Kinder mit höherem VIS (höherem Katecholamin-Bedarf) auch größere Flüssigkeitsvolumina bekamen.

Hier besteht jedoch die Schwierigkeit den Zusammenhang in den klinischen Alltag zu übertragen. Ein gängiges Therapievorgehen ist der höhere Einsatz von Katecholaminen, um Flüssigkeit zu sparen und eine schnellere Negativbilanzierung zu erreichen. Eine entsprechende negative Korrelation zeigte sich in der Gruppe „Glenn-OP“ (Gruppe 2). Je mehr Katecholamine eingesetzt wurden, desto weniger Kolloide mussten verabreicht werden.

4.7 Kern-Peripherie-Temperaturgradient

Ein erfasster Parameter der Studie, der eine orientierende Beurteilung der Kreislauffunktion erlaubt, war der Kern-Peripherie-Temperaturgradient (ΔT). Bei kritisch kranken Patienten ist die Stabilisierung der Gewebepерfusion von entscheidender Bedeutung. Bspw. auch beim Low-Cardiac-Output-Syndrom, das zu den häufigsten Komplikationen nach kinderkardiologischen Operationen (mit kardiopulmonalen Bypass) bei angeborenen

Herzfehlern zählt (Kimura und Butt, 2022). Heute gehört die Überwachung der Haut-Temperatur zum Standard auf pädiatrischen Intensivstationen (Kimura und Butt, 2022). In der prospektiven Beobachtungsstudie der Arbeitsgruppe Amson et al. zeigte sich ein Zusammenhang zwischen ΔT und der klinischen Prognose (Mortalität) bei adulten Patienten mit Sepsis (Amson et al., 2020). Auch in unseren Ergebnissen konnte ein Zusammenhang zwischen dem ΔT und dem Patienten-Outcome festgestellt werden. In den Gruppen „Biventrikuläre Korrektur bei einfachem Vitium“ (Gruppe 4), „Biventrikuläre Korrektur bei komplexem Vitium“ (Gruppe 6) und „Beheben von Ausflusstraktobstruktionen“ (Gruppe 8) war ein erhöhter Gradient zu verschiedenen Zeitpunkten mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation assoziiert. Die mäßige bis hohe Streuung in den Daten kann durch den Einfluss von Ausreißern erklärt werden.

Kimura und Butt kamen mit ihrer retrospektiven Singlecenter-Studie zu anderen Ergebnissen. Das ΔT erwies sich als unzureichender Marker für die Prognose des klinischen Ergebnisses bei kinderkardiologischen Patienten (u.a. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Dauer der mechanischen Beatmung). Sie merkten kritisch an, dass Zusammenhänge in anderen Studien zwischen dem Gradienten und dem Outcome der Patienten möglicherweise durch Störfaktoren beeinflusst wurden, wie z.B. durch die Verabreichung vasoaktiver Medikamente (Kimura und Butt, 2022).

Die in der Einleitung genannten Referenzwerte des ΔT richten sich nach dem Review von Schey et. al., in dem das ΔT als Marker für den hämodynamischen Status bei kritisch kranken, erwachsenen, kardiologischen Patienten untersucht wurde (Schey et al., 2010). Da keine Daten bzgl. des Gradienten für Kinder vorliegen und sich die Temperaturen im Vergleich zu Erwachsenen in ähnlicher Größenordnung bewegen, wurden die Werte auf das pädiatrische Kollektiv unserer Untersuchungen übertragen. Aus klinischer Erfahrung ist zu erwähnen, dass jüngere Patienten rascher einen höheren Gradienten entwickeln als ältere, was u.a. am unterschiedlichen Verhältnis von Körperoberfläche und Volumen liegt.

In der Kristalloid-Gruppe lag das ΔT bei durchschnittlich $3,5^{\circ}\text{C}$ und somit in der normalen Range. Es betrug in der Gruppe, die eine kolloidale Infusionstherapie erhielt, im Mittel $4,6^{\circ}\text{C}$. Der grenzwertig hohe Gradient der Kolloid-Gruppe könnte durch den Effekt der komplexeren Vitien mit vermehrter hämodynamischer Instabilität in diesem Kollektiv erklärt werden, sodass das höhere Delta eher ursächlich für die Substitution anzusehen ist.

4.8 Limitationen und Stärken der Studie

Durch das retrospektive monozentrische Studiendesign konnten zwar Zusammenhänge aufgezeigt, der exakte Einfluss der kristalloiden und kolloidalen Lösungen auf klinische Parameter und Laborwerte aber nicht klar differenziert werden. Die Kausalität kann retrospektiv u.a. durch die folgenden confounder nicht sicher nachgewiesen werden.

Die ausgeprägte Heterogenität des Patientenkollektivs erschwerte die Differenzierung einzelner Effekte. In die Studie wurden Patienten mit allen Schweregraden von Herzfehlern aufgenommen. In der Auswertung des Gesamtkollektivs konnten daher keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Zusammenhänge festgestellt werden. Außerdem wiesen einige Patienten zusätzliche extrakardiale Komorbiditäten auf, die in den Subgruppen nicht berücksichtigt werden konnten, aber sicherlich einen Einfluss auf den klinischen Verlauf haben können.

In zukünftigen Studien sollte eine engere Eingrenzung der Subgruppenklassifizierung erfolgen, etwa durch die Fokussierung auf Kollektive mit vergleichbarem klinischen sowie hämodynamischen Zustand und ausschließlich korrektiven Eingriffen. Mit größeren Fallzahlen in den Subgruppen könnten weitere statistische Methoden (zweifaktorielle ANOVA) angewendet, die statistische Power erhöht und potenziell präzisere Erkenntnisse hinsichtlich der Verwendung kristalloider und kolloidaler Lösungen ermöglicht werden.

Ein weiterer einflussnehmender Faktor ist die Tatsache, dass dem Studienkollektiv kein einheitliches Flüssigkeitsregime zugrunde lag. Die Wahl der Infusionslösung beruhte auf individuellen Entscheidungen nach klinischer Einschätzung des Behandlers. Es zeigt damit nochmals die Schwierigkeit der täglichen Entscheidungsfindung auf kinderkardiologischen Stationen.

Als Stärke der vorliegenden Arbeit kann aufgeführt werden, dass die Datenerfassung an einem hochspezialisierten universitären kinderkardiologischen Zentrum stattfand und die systematische Datenerfassung und Auswertung mit einer großen Stichprobengröße von insgesamt 312 Patienten erfolgte. Durch Generierung dieser Basisdaten wird ein Beitrag zur Entwicklung zukünftiger prospektiver Studien zu dieser Fragestellung geleistet.

4.9 Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Studie sind wir der folgenden Haupthypothese nachgegangen: Die kolloidale Flüssigkeitssubstitution ist den kristalloiden Lösungen hinsichtlich der

Hospitalisierungs- und Beatmungszeit sowie der Drainage-Verluste überlegen.

In der Datenanalyse der Flüssigkeitssubstitution zeigte die Kolloid-Gruppe ein signifikant schlechteres Outcome bzgl. der Dauer des Aufenthalts, der nicht-invasiven Beatmung und der Lage der Drainagen als das kristalloide Kollektiv. Auch in einigen OP-Gruppen ging v.a. die Applikation von kolloidalen Flüssigkeiten und eine positive kolloidale Bilanz mit einer verlängerten Dauer des stationären Aufenthalts und einer längeren Beatmungszeit einher. Somit konnte die Haupthypothese nicht bestätigt werden.

Der Einsatz kolloidaler Lösungen führte nicht zu einer Reduktion der kumulativen Kristalloidmenge oder einem geringeren Katecholamin-Bedarf, sodass auch entsprechende Nebenhypothesen nicht nachgewiesen werden konnten.

Wichtig festzuhalten ist, dass v.a. schwerer betroffene Patienten erwartungsgemäß kolloidal substituiert wurden, die im Vergleich zu leichter erkrankten Kindern zwangsläufig einen höheren Therapiebedarf aufwiesen. Es ist nicht auszuschließen, dass der Schweregrad der komplexen Vitien mit höherem Therapiebedarf mögliche positive Wirkungen der kolloidalen Infusionstherapie überlagert, das heißt das Outcome ohne Kolloid-Substitution schlechter ausgefallen wäre. Direkte nachteilige Effekte kollidaler Lösungen ließen sich aus unserer Datenanalyse nicht ableiten.

Bei Betrachtung der kristalloiden Infusionstherapie ließen sich erwartungsgemäß auch bei stark positiven Bilanzen nachteilige Zusammenhänge nachweisen. In spezifischen Subgruppen konnte dagegen gezeigt werden, dass Patienten von kristalloiden Positivbilanzen profitierten.

Unsere Datenanalysen bzgl. postoperativer Hypalbuminämie zeigten, dass kolloidal substituierte Kinder erwartungsgemäß ein tendenziell höheres Serum-Albumin in der zweiten postoperativen Nacht erreichten, als Kinder der Kristalloid-Gruppe. Außerdem wiesen in der Kolloid-Gruppe in der zweiten postoperativen Nacht auch mehr Patienten eine Normalisierung der Hypalbuminämie auf. Der Serum-Albumin-Anstieg zeigte in den Flüssigkeitsgruppen jedoch keinen Unterschied, sodass ein Benefit der Kolloide auf den Albumin-Verlauf nicht festzustellen war. Außerdem wurde der Serum-Albumin-Anstieg von der Art des Kolloids nicht beeinflusst. Auch der Ausgleich einer postoperativen Hypalbuminämie war nicht mit einem klinischen Nutzen für die Patienten verbunden. Somit konnten ebenfalls die Nebenhypothesen bzgl. einer postoperativen Hypalbuminämie nicht bestätigt

werden. Die Daten der Studie sprechen, übereinstimmend mit der Literatur dafür, die Substitution einer postoperativen Hypalbuminämie (je nach Ausprägung) eher zurückhaltend durchzuführen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die bis heute sehr unterschiedlich gehandhabte Flüssigkeitstherapie mit Kolloiden hinterfragt werden sollte, auch in Anbetracht möglicher Nebenwirkungen und deutlich höherer Therapiekosten.

Es muss beachtet werden, dass entsprechende Hypothesen mittels retrospektiver Analysen nur eingeschränkt und nicht endgültig beantwortet werden können. Daher besteht, besonders im Hinblick auf die hohe klinische Relevanz der Infusionstherapie bei der Behandlung kritisch kranker Kinder, ein dringender Bedarf an prospektiv randomisierten Studien für die Erstellung evidenzbasierter Leitlinien der Kolloid-Therapie, wie sie für kristalloide Flüssigkeiten bereits erarbeitet wurden. Vor dem Hintergrund der bislang stark individuellen klinischen Entscheidungsfindung sowie der erhobenen Ergebnisse unserer Studie erscheint die Durchführung einer prospektiv randomisierten Studie mit klarer Trennung zwischen kristalloider und kolloidaler Flüssigkeitstherapie durchaus gerechtfertigt und aus wissenschaftlicher sowie klinischer Sicht dringend geboten zu sein.

5. Zusammenfassung

Trotz hoher klinischer Relevanz ist die Datenlage hinsichtlich der perioperativen Flüssigkeitstherapie bzgl. des Einsatzes kristalloider vs. kolloidaler Lösungen bisher unzureichend, insb. bei der Behandlung pädiatrischer Patienten. Bis heute wird der Einsatz der Kolloide sehr unterschiedlich gehandhabt und eine anhaltende Diskussion darüber geführt. Wir haben die aktuelle klinische Praxis der Infusionstherapie auf der kinder-kardi-chirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Bonn mit einem Kollektiv von 312 Patienten statistisch ausgewertet. Die Haupthypothese, dass die kolloidale Flüssigkeitssubstitution den kristalloiden Lösungen hinsichtlich der Hospitalisierungs- und Beatmungszeit sowie der Drainage-Verluste überlegen wäre, konnte durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden. Das kolloidale Kollektiv zeigte mit einem Mittelwert von 8,1 Tagen eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensiv-Station im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe (Mittelwert: 2,8 Tage) sowie auf der peripheren Station (Mittelwert Kolloid-Gruppe: 11,7 Tage; Kristalloid-Gruppe: 5,4 Tage) auf. Dies galt auch für die nicht-invasive Beatmungsdauer (Mittelwert Kolloid-Gruppe: 3,6 Tage; Kristalloid-Gruppe: 1,2 Tage). Eine Reduktion der Drainage-Verluste konnte im kolloidalen Kollektiv nicht erzielt werden. Es zeigte sich stets eine höhere kolloidale Ausfuhr als im kristalloiden Kollektiv (Mittelwert Kolloid-Gruppe: 11,4 ml/kg; Kristalloid-Gruppe: 4,9 ml/kg). Hinweise für einen positiven Therapieeffekt der Kolloide, wie die Reduktion der kumulativen Kristalloidmenge oder des Katecholamin-Bedarfs, ließen sich nicht ableiten. Auch in einigen OP-Gruppen ging v.a. die Verabreichung von Kolloiden und eine positive kolloidale Bilanz mit einer verlängerten Hospitalisierungs- und Beatmungszeit einher. Für diese nachteiligen Effekte muss allerdings besonders die Schwere der kardialen Fehlbildung und der daraus resultierende höhere Therapiebedarf mit in Betracht gezogen werden. Durch die kolloidale Substitution einer postoperativen Hypalbuminämie war außerdem kein gesicherter Nutzen für den postoperativen Serum-Albumin-Anstieg und das Patienten-Outcome zu verzeichnen. Unsere Ergebnisse sprechen dafür die kolloidale Flüssigkeitstherapie bei Kindern, auch vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen und deutlich höherer Therapiekosten, kritisch zu hinterfragen. Zur Erarbeitung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien ist die Durchführung prospektiv randomisierter Studien dringend erforderlich.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Extrazellulärflüssigkeit bei Erwachsenen mit intakter endothelialer Barriere	15
Abbildung 2: Verteilung der Extrazellulärflüssigkeit bei Erwachsenen mit geschädigter endothelialer Barriere	16
Abbildung 3: Altersklassenverteilung im Gesamtkollektiv	34
Abbildung 4: Häufigkeit verabreichter Boli nach Flüssigkeitsart im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 5: Verabreichte kolloidale Gesamtmenge nach Herzfehlerkomplexität	38
Abbildung 6: OP-Gruppenverteilung im kristalloiden Kollektiv	41
Abbildung 7: OP-Gruppenverteilung im kolloidalen Kollektiv	42
Abbildung 8: Outcome-Parameter im Vergleich der Flüssigkeitsregime	43
Abbildung 9: Durchschnittlich verabreichte Flüssigkeitsmengen in den OP-Gruppen	45
Abbildung 10: Korrelationen zwischen kolloidaler sowie kristalloider Gesamtsummen und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Gruppe 8)	47
Abbildung 11: Korrelationen zwischen kolloidaler Bilanz und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Gruppe 1)	48
Abbildung 12: Korrelationen zwischen kristalloider Bilanz und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Gruppe 6)	49
Abbildung 13: Korrelation zwischen kristalloider Bilanz und Aufenthaltsdauer auf peripherer Station (Gruppe 6)	50
Abbildung 14: Korrelation zwischen kolloidaler Gesamtsumme und invasiver Beatmungsdauer (Gruppe 7)	51
Abbildung 15: Korrelationen zwischen kristalloider Bilanz und invasiver Beatmungs- sowie Drainagedauer (Gruppe 6)	52
Abbildung 16: Korrelation zwischen kolloidaler Gesamtsumme und nicht-invasiver Beatmungsdauer (Gruppe 8)	52
Abbildung 17: Korrelationen zwischen Temperaturgradient und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Gruppe 4, 6 und 8)	54

Abbildung 18: Postoperativer Serum-Albumin-Verlauf in Abhängigkeit vom
Flüssigkeitsregime

56

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung und Osmolarität von Plasma und kristalloiden Infusionslösungen	19
Tabelle 2: Einteilung angeborener Herzfehler nach Schweregrad	25
Tabelle 3: Definition der OP-Gruppen der Studie	29
Tabelle 4: Charakteristika des Studienkollektivs	34
Tabelle 5: Haupt-Eingriffe: Anzahl und prozentualer Anteil	35
Tabelle 6: OP-Gruppen: Anzahl und prozentualer Anteil	36
Tabelle 7: Vergleich der Outcome-Parameter nach Komplexität des Herzfehlers	38
Tabelle 8: Vergleich der kristalloiden und kolloidalen Bilanz nach Komplexität des Herzfehlers	39
Tabelle 9: Vergleich der Outcome-Parameter in Abhängigkeit von der Herzstruktur	40
Tabelle 10: Drainagedauer im univentrikulären Kollektiv nach Eingriffsart	40
Tabelle 11: Vergleich der Outcome-Parameter in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime	43
Tabelle 12: Vergleich der kristalloiden Einfuhr in Abhängigkeit vom Flüssigkeitsregime	44
Tabelle 13: Verabreichte Flüssigkeitsmengen in den OP-Gruppen	45
Tabelle 14: Korrelationen zwischen VIS und kolloidaler sowie kristalloider Gesamtmenge (Gruppe 6)	46
Tabelle 15: Korrelationen zwischen VIS und kolloidaler Gesamtbilanz (Gruppe 2)	46
Tabelle 16: Korrelationen zwischen Aufenthaltsdauer auf peripherer Station und kristalloider Bilanz (Gruppe 2, 3, 6)	49
Tabelle 17: Korrelationen zwischen Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und Temperaturgradient (Gruppe 4, 6 und 8)	53
Tabelle 18: Vergleich der Outcome-Parameter bei Patienten mit postoperativer Hypalbuminämie nach Flüssigkeitsregime	55
Tabelle 19: Albuminverlauf der Patienten mit postoperativer Hypalbuminämie nach Flüssigkeitsregime	56
Tabelle 20: Kristalloide Bilanz der Patienten mit postoperativer Hypalbuminämie nach Flüssigkeitsregime	57

8. Literaturverzeichnis

Adams HA. Volumen- und Flüssigkeitsersatz - Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz (Teil I). *Anästh Intensivmed* 2007; 48: 448–460

Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 85–97

Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WPA, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001208

Amson H, Vacheron C-H, Thiolliere F, Piriou V, Magnin M, Allaouchiche B. Core-to-skin temperature gradient measured by thermography predicts day-8 mortality in septic shock: A prospective observational study. *J Crit Care* 2020; 60: 294–299

Arieff AI. Postoperative hyponatraemic encephalopathy following elective surgery in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 1–4

Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304: 1218–1222

Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 2008; 27: 179–188

Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 619–624

Bayliss WM. The action of gum acacia on the circulation. *J Pharmacol Exp Ther* 1920; 15: 29–74

Berbel-Franco D, Lopez-Delgado JC, Putzu A, Esteve F, Torrado H, Farrero E, Rodríguez-Castro D, Carrio ML, Landoni G. The influence of postoperative albumin levels on the outcome of cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15: 78

Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. Fluid management in cardiac surgery patients: Pitfalls, challenges and solutions. *Minerva Anesthesiol* 2017; 83: 638–651

Blum U, Meyer H, Beerbaum P, Peuster M. Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern. Berlin - Heidelberg: Springer, 2021

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139

Bunn F, Trivedi D. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD001319

Chappell D, Jacob M, Becker BF, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. Expedition Glykokalyx. Ein neu entdecktes „Great Barrier Reef“. *Anaesthesist* 2008; 57: 959–969

Cosnett JE. The origins of intravenous fluid therapy. *Lancet* 1989; 333: 768–771

Delpachitra MR, Namachivayam SP, Millar J, Delzoppo C, Butt WW. A Case-Control Analysis of Postoperative Fluid Balance and Mortality after Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 614–622

Fedderly RT, Whitstone BN, Frisbee SJ, Tweddell JS, Litwin SB. Factors Related to Pleural Effusions After Fontan Procedure in the Era of Fenestration. *Circulation* 2001; 104: 148–151

Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, Basu RK, Conway EE, Fehr JJ, Hawkins C, Kaplan RL, Rowe EV, Waseem M, Moritz ML. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics* 2018; 142: 1–12

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–2256

Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044–1050

Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 234–238

Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie*. Stuttgart - New York: Thieme, 2021

Habicher M, Zajonz T, Bauer A, Böning A, Erb J, Göpfert M, Hackmann C, Haas S, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kilger E, Kröner A, Loer SA, Markewitz A, Reuter D, Schirmer U, Spies C, Treskatsch S, Trummer G, Wiesenack C, Sander M, 2017: S3-Leitlinie Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-016> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Habler O. Intraoperativer Volumenersatz, Transfusion und Behandlung von Gerinnungsstörungen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. *Die Anästhesiologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2019: 1009–1045

Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth* 2008; 101: 141–150

Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. Volumentherapie. In: van Aken HK, Reinhart K, Welte T, Weigand M, Hrsg. Intensivmedizin. Stuttgart - New York: Thieme, 2014: 326–343

Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 131–138

Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 44–49

Heßler M, Arnemann P-H, Ertmer C. Under pressure – Der Stellenwert des zentralen Venendrucks in der modernen Intensivmedizin. *Intensivmed.up2date* 2015; 11: 197–212

Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19: 823–832

Hulde N, Schwarz M, Rehm M. Volumenersatzlösungen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. Die Anästhesiologie. Berlin - Heidelberg: Springer, 2019: 443–473

Jedlicka J, Jacob M, Chappell D. Flüssigkeits- und Volumentherapie mit kristalloiden und kolloidalen Lösungen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2021; 56: 232–245

Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr* 2018; 37: 2344–2353

Kampmeier T, Rehberg S, Ertmer C. Evolution of fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28: 207–216

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Puhlheim: Thomas Karow, 2017

Kimura S, Butt W. Core-Peripheral Temperature Gradient and Skin Temperature as Predictors of Major Adverse Events Among Postoperative Pediatric Cardiac Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36: 690–698

Kretz F-J, Teufel F. *Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2006

Larsen R. *Anästhesie*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2006

Larsen R. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2017

Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD000567

Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; 222: 321–326

Lopes CLS, Piva JP. Fluid overload in children undergoing mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29: 346–353

Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2483–2495

Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134: 172–178

Marx G, Bauer M, Bele S, Gnass I, Hobohm C, Janssens U, Kluge S, Kranke P, Merz WM, Niehaus H, Sander M, Senninger N, Waydhas C, Wildenauer R, Zacharowski K, 2020: S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-020> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Mokrushin SG. Thomas Graham and the definition of colloids. *Nature* 1962; 195: 861

Moon JB. Sir William Brooke O'Shaughnessy - the foundations of fluid therapy and the Indian Telegraph Service. *N Engl J Med* 1967; 276: 283–284

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SAR. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–1911

Neidenbach R, Nagdyman N, Oberhoffer R, Kaemmerer H. Angeborene Herzfehler im Langzeitverlauf. *Pädiatrie* 2017; 29: 28–33

Neuhaus D. Kreislauf- und Volumentherapie beim Kind. *Notfall Rettungsmed* 2009; 12: 583–589

O'Shaughnessy WB. Proposal of a new method of treating the blue epidemic cholera by the injection of highly-oxygenised salts into the venous system. *Lancet* 1831; 17: 366–371

Osthaus W, Ankermann T, Sümpelmann R. Präklinische Flüssigkeitstherapie im Kindesalter. *Pädiatrie up2date* 2013; 8: 67–84

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard A-L, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124–134

Photiadis J, Asfour B, Scheld HH. Palliation oder Korrektur seltener komplexer Herzfehler? Z Herz- Thorax- Gefäßschir 2011; 25: 22–29

Raghunathan K, McGee WT, Higgins T. Importance of intravenous fluid dose and composition in surgical ICU patients. Curr Opin Crit Care 2012; 18: 350–357

Raval JS, Griggs JR, Fleg A. Blood Product Transfusion in Adults: Indications, Adverse Reactions, and Modifications. Am Fam Physician 2020; 102: 30–38

Ringer S. A further Contribution regarding the influence of the different Constituents of the Blood on the Contraction of the Heart. J Physiol 1883; 4: 29–42

Schey BM, Williams DY, Bucknall T. Skin temperature and core-peripheral temperature gradient as markers of hemodynamic status in critically ill patients: a review. Heart Lung 2010; 39: 27–40

Schützle H, Rellensmann G, Hoffmann F, Müller N, Lehner M, Dinh J, Sümpelmann R, Röher K, Brenner S, 2022: S2k-Leitlinie Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/040-016> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Schwabe D, 2016: Hypotone Infusionslösungen – Risiko für Hyponatriämie. <https://repository.publisso.de/resource/fri:6418110/data> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. Clin Res Cardiol 2011; 100: 1111–1117

Seghaye M-C. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. Cardiol Young 2003; 13: 228–239

Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, Dancea A, Bernier PL, Tchervenkov CI, Calaritis C, Drullinsky D, Gottesman R, Zappitelli M. Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med* 2014; 42: 2591–2599

Shi S, Zhao Z, Liu X, Shu Q, Tan L, Lin R, Shi Z, Fang X. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. *Chest* 2008; 134: 768–774

Striebel HW. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*. Stuttgart: Schattauer, 2013

Sümpelmann R, Becke K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Höhne C, Jöhr M, Kretz F-J, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Weiss M, 2016: S1-Leitlinie Perioperative Infusionstherapie bei Kindern. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-032> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Sümpelmann R, Hollnberger H, Schmidt J, Strauß JM. Empfehlungen zur perioperativen Infusionstherapie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. *Anästh Intensivmed* 2006; 47: 616–619

Sümpelmann R, Osthaus A, 2007: Perioperative Flüssigkeitstherapie bei Kindern. https://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2007/Beitrag_Suempelmann.pdf (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Sümpelmann R, Röher K, Becke-Jakob K, Brenner S, Breschan C, Eich C, Fideler F, Höhne C, Jöhr M, Kaufmann J, Kretz F-J, Marx G, Pape L, Schreiber M, Strauss J, Trieschmann U, Weiss M, Zander R, 2021: S1-Leitlinie Perioperative Infusionstherapie bei Kindern. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-032> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Sümpelmann R, Strauß JM, Osthaus A. Perioperative Flüssigkeits- und Volumentherapie bei Kindern. *Anästh Intensivmed* 2010; 51: 274–284

Thiel H, Roewer N. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Stuttgart - New York: Thieme, 2014

van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241–2247

Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003a; 237: 319–334

Vincent J-L, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 2004; 32: 2029–2038

Vincent J-L, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin-serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003b; 91: 625–630

Voigtländer T, Schunkert H, Vestweber M, Baldus S, Papoutsis K, Böning A, Beckmann A, Gorenflo M, Schirmer R, Schwaab B, Ritter P, Christof V, Meyer R, Rohjans M, 2022: Deutscher Herzbericht 2021. <https://herzstiftung.de/system/files/2022-09/DHB21-Herzbericht-2021.pdf> (Zugriffsdatum: 26.09.2025)

Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, Somerville J, Williams RG, Webb GD. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1170–1175

Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castañeda AR, Newburger JW, Wessel DL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226–2235

Wiebecke D, Fischer K, Keil G, Leibling R, Reissigl H, Stangel W. Zur Geschichte der Transfusionsmedizin in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (unter besonderer Berücksichtigung ihrer Entwicklung in Deutschland). *Transfus Med Hemother* 2004; 31: 12–31

Zander R. Intrakranieller Druck und hypotone Infusionslösungen. *Anaesthesist* 2009; 58: 405–409

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde unter Betreuung von Frau PD Dr. Nicole Müller und Frau Dr. Noa Freudenthal durchgeführt. Die Planung der wissenschaftlichen Arbeit und die Konzeption der Studie erfolgte in enger Zusammenarbeit mit ihnen. Die Datenerhebung wurde durch meine eigenständige Erfassung und Aufbereitung der relevanten klinischen und diagnostischen Parameter aus dem Patientendatenmanagementsystem und Krankenhaus-Arbeits-System durchgeführt. Dabei lag mein Fokus auf der sorgfältigen und systematischen Dokumentation, um die Datenqualität sicherzustellen.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten führte ich nach Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie sowie unter Anleitung durch Frau Dr. Freudenthal durch. Ich habe die Ergebnisse der Studie grafisch und tabellarisch dargestellt. Außerdem habe ich die Forschungsdaten eigenständig interpretiert und im Anschluss mit meinen Betreuerinnen diskutiert.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Breuer dafür danken, dass ich in seiner Abteilung promovieren durfte. Durch die Überlassung des hoch relevanten und interessanten Themas der Arbeit bekam ich die Möglichkeit mich mit der Kinderkardiologie intensiver auseinanderzusetzen, was mir in meiner weiteren beruflichen Laufbahn sicher hilfreich sein wird.

Ganz besonders gilt mein Dank meiner engagierten Betreuerin Frau Dr. Müller. Bei unseren Treffen war sie stets geduldig und offen für Fragen, half tatkräftig mit lehrreichen Anregungen und konstruktiver Kritik. Ich habe die Arbeitsatmosphäre jederzeit sehr angenehm und kollegial wahrgenommen. Humor und gute Stimmung kamen nie zu kurz.

Außerdem möchte ich großen Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Freudenthal aussprechen, die sich die Zeit nahm mich gründlich in die Datenerfassung einzuarbeiten und dabei für Unklarheiten schnell erreichbar war. Darüber hinaus war sie in der Datenanalyse sehr hilfsbereit und gab mir wertvolle Hinweise für die statistischen Auswertungen.

Für die Datenerfassung konnte ich einen Arbeitsplatz der Kinderkardiologie nutzen, wodurch sich Frau Dr. Bernhardt mit mir das Büro geteilt hat. Vielen Dank dafür, es war mir eine Freude!

Ein großes Dankeschön richtet sich an Familie Groell, die mich ab Tag eins meines Studiums warmherzig aufgenommen hat und bei der ich zu jeder Uhrzeit willkommen war. Bei euch habe ich mein rheinländisches Zuhause gefunden!

Vielen lieben Dank auch an Susanne Ruckert, bei der ich jederzeit sowohl ein offenes Ohr als auch eine offene Tür hatte.

Herzlich danken möchte ich weiterhin Lennard Stöcker, der mir im gesamten Studium mit Rat und Tat motiviert zur Seite stand.

Mein innigster Dank widmet sich meinen Eltern, Bernadette und Stephan Wienhold. Eure uneingeschränkte Unterstützung und euer ermutigender Beistand durch sämtliche Höhen und Tiefen ist keine Selbstverständlichkeit. Eure Hilfsbereitschaft bedeutet mir mehr, als ich in Worte fassen kann. Ihr habt mir in meinem bisherigen Leben schon unglaublich viel ermöglicht. Dafür bin ich euch auf ewig dankbar.