

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

**Einfluss eines personalisierten hämodynamischen Managements auf die perioperative Therapie bei abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen: eine prospektive randomisiert-kontrollierte klinische Studie**

## **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Oliver Diener  
geb. in Nordhorn

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 21.03.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Zöllner**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1 Hochrisikopatienten</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2 Physiologische Grundlagen der Hämodynamik</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Perioperative hämodynamische Therapie</b> .....	<b>10</b>
<b>1.4 Perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapie</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5 Personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie</b> .....	<b>15</b>
<b>1.6 Ziel der Arbeit</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1 Ethikvotum</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2 Studiendesign und Studienorganisation</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3 Patientenscreening und Einschlusskriterien</b> .....	<b>17</b>
<b>2.4 Ausschlusskriterien</b> .....	<b>18</b>
<b>2.5 Studieneinschluss und präoperatives Management</b> .....	<b>19</b>
<b>2.6 Intraoperatives Management</b> .....	<b>21</b>
<b>2.7 Postoperatives Follow-up</b> .....	<b>25</b>
<b>2.8 Statistische Auswertung</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Patientenrekrutierung</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2 Merkmale der Gruppen</b> .....	<b>27</b>
<b>3.3 Perioperative Phase</b> .....	<b>29</b>
<b>3.4 Postoperative Überwachung und Krankenhausaufenthalt</b> .....	<b>32</b>
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>33</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>38</b>
<b>6 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>39</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>40</b>
<b>8 Danksagungen</b> .....	<b>49</b>
<b>9 Lebenslauf</b> .....	<b>50</b>
<b>10 Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>51</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hochrisikopatienten

Jährlich werden weltweit mehr als 300 Mio. operative Prozeduren durchgeführt (Weiser et al., 2015). Es gehören 12,5% der Patienten zum sogenannten Hochrisikokollektiv. Da der Großteil der postoperativen Komplikationen und Todesfälle und damit auch ein großer Teil der Behandlungskosten bei diesem Teil der operierten Patienten auftritt, ist es wichtig, diese Patienten präoperativ herauszufiltern und die perioperative Behandlung entsprechend anzupassen (Pearse et al., 2006).

Immer ältere und kränkere Patienten werden heutzutage operiert und stellen eine Herausforderung für den Anästhesiologen dar (Rossi & Chiumello, 2014). Der erste Schritt für eine gute Patientenversorgung ist eine sorgfältige Anamnese und Durchsicht der vollständigen Patientenakte. Hierbei sollten relevante Vorerkrankungen beachtet werden, welche das perioperative Risiko der Patienten teils stark erhöhen können und präoperative Untersuchungen angeordnet werden. So können besonders perioperative kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen durch eine gute Prämedikationsvisite und Wissen, um den Zustand des Patienten, vorgebeugt oder eventuell verhindert werden (Frank et al., 2017; Larsen, 2018, pp. 249-251). Als Hochrisikofaktoren sind die koronare Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, schwere chronische Lungenerkrankungen, chronische und akute Niereninsuffizienz, insulinpflichtiger Diabetes Mellitus und cerebrovaskuläre Erkrankungen zu nennen (Boyd & Jackson, 2005; Lee et al., 1999; Sankar et al., 2015; Shoemaker et al., 1988). Aber auch erhöhtes Alter, Adipositas und Schlafapnoe gehören dazu (Walsh, 2018). Eine präoperative Echokardiographie kann über den hämodynamischen Status wertvolle Hinweise liefern. Allerdings ist sie aufgrund von Kosten und Mangel an Untersuchern nicht für jeden Patienten verfügbar (Rossi & Chiumello, 2014). Ebenfalls wird vermehrt die präoperative Messung von z. B. pro-BNP als Herzinsuffizienz-Marker diskutiert, da eine vielleicht noch nicht symptomatisch ausgeprägte kardiale Dekompensation das Operationsrisiko deutlich erhöht (Lurati Buse et al., 2011; Sankar et al., 2015).

Es müssen aber nicht nur patientenbezogene, sondern auch operationsbezogene Risikofaktoren berücksichtigt werden (Walsh, 2018). Hier haben thorax-, gefäß- und

allgemeinchirurgische Operationen das größte Risiko für z.B. intraoperative Hypotonien und Kreislaufinstabilität, Blutverluste oder postoperative Komplikationen (Book et al., 2017; Talmor & Kelly, 2017). Sie dauern häufig länger und haben als offene Operationen ein höheres Gewebetrauma. Aus all dem ergibt sich ein höheres Risiko für postoperative myokardiale Schädigungen oder akutes Nierenversagen (Sankar et al., 2015). Insgesamt trägt die Dringlichkeit der Operation und damit die Möglichkeit zur Vorbereitung und Optimierung stark zur Risikoerhöhung bei. Bei Notfalloperationen muss dies besonders berücksichtigt werden (Stonelake et al., 2015).

All diese Informationen über den Patienten können in verschiedenen Risiko-Scores bewertet werden. Daraus erhält man eine erste Einschätzung über das perioperative Risiko. Beispiele hierfür sind die ASA (American Society of Anesthesiology) Klassifikation oder der POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity) Score (Sankar et al., 2015). Zusammenfassend kann man sagen, dass ein Hochrisikopatient durch relevante Vorerkrankungen in Kombination mit einer risikoreichen Operation (OP) definiert werden kann (Sankar et al., 2015).

Die Hochrisikopatienten verbringen meist einen Teil ihres Aufenthaltes vor und/oder nach ihrer Operation auf einer Intensivstation, da sie erweiterte Therapie und Überwachung benötigen (Pearse et al., 2006). Häufig sind Betten auf Intensivstationen knapp bemessen, weshalb schon frühzeitig die postoperative Versorgung für diese Patienten geklärt werden muss (Pearse et al., 2005; Rossi & Chiumello, 2014). Hinzu kommt, dass ihr Krankenhausaufenthalt mit 16 Tagen im Durchschnitt auch ca. 5-fach länger als bei Patienten mit niedrigem oder moderatem Risiko ist. Oft werden Patienten aus Kapazitätsgründen früh auf die Normalstation verlegt, was wiederum ein Risiko für den weiteren Verlauf ist (Pearse et al., 2006).

Folglich müssen präoperative Risikofaktoren, funktioneller Status und Scores, aber auch weitere Komplikationen und Erkenntnisse aus dem klinischen Verlauf (Hämodynamik während der Operation, Blutverlust, OP-Ausmaß) beachtet werden, um diese Hochrisikopatienten von Aufnahme bis zur Entlassung einer auf sie angepassten Therapie zuzuführen (Bose & Talmor, 2018; Talmor & Kelly, 2017).

## 1.2 Physiologische Grundlagen der Hämodynamik

### Herz-Zeit-Volumen

Die basale Aufgabe des Herz-Kreislauf-Systems ist die Versorgung der Organe mit ausreichend Blut und damit verbunden Sauerstoff und Nährstoffen, um deren Stoffwechsel aufrecht zu erhalten. Das Herz wirft dabei mit jeder Kontraktion ein Schlagvolumen bei einer bestimmten Herzfrequenz aus und es ergibt sich ein Herzzeitvolumen (HZV) nach der Formel (Pape et al., 2018, p. 223):

$$\underline{\text{HZV} = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}}$$

Zur besseren Vergleichbarkeit wird das HZV auch als Herzindex angegeben, indem es auf die Körperoberfläche indiziert wird. Das durchschnittliche HZV eines gesunden Erwachsenen in Ruhe beträgt bei einer Herzfrequenz von 60-80/min ca. 5,6 l/min bzw. der Herzindex 3,4 l/min/m<sup>2</sup> (Pape et al., 2018, pp. 215, 223). Um die physiologischen Abläufe besser zu verstehen, muss man auch wichtige weitere Einflussfaktoren auf das Schlagvolumen berücksichtigen. Hier sind Vorlast, Nachlast und Kontraktilität des Herzens zu nennen (Vincent, 2008). Die Vorlast ist das Ausmaß der Dehnung bzw. der Wandspannung des Ventrikels in der Diastole. Als klinischer Messparameter wird meist das linksventrikuläre enddiastolische Volumen herangezogen (Larsen, 2018, pp. 169-170). Zusätzliche Flüssigkeitsgaben bzw. erhöhtes Blutvolumen erhöhen über den Frank-Starling-Mechanismus die Vorlast und somit das Schlagvolumen (Vincent, 2008). Über diesen Mechanismus ist die Vorlast stark mit der Kontraktilität verbunden, da mehr Füllung eine stärkere Dehnung der Herzmuskelfasern und somit eine stärkere nachfolgende Kontraktion bewirkt. Außerdem gibt es bei erhöhter Herzfrequenz und Aktivierung des Sympathikus über  $\beta_1$ -Rezeptoren auch eine inotrope Wirkung auf die Kontraktilität durch intrazelluläre Signalkaskaden. Sie ist klinisch schwer messbar, da viele variable Größen Einfluss darauf nehmen. Die Nachlast ist entsprechend die Wandspannung des Ventrikels in der Systole. Klinisch versucht man den Parameter über den systemischen Gefäßwiderstand und den diastolischen Blutdruck einzuschätzen. Dieser Widerstand bzw. Druck steht dem Auswurf des Herzens entgegen (Larsen, 2018, p. 170). Das durchschnittliche Schlagvolumen eines gesunden Erwachsenen in Ruhe liegt bei ca. 70-80ml. Da das Schlagvolumen und die

Herzfrequenz von so vielen Variablen, welche man beeinflussen kann, abhängig sind, kann sich das HZV kurzfristig stark ändern. Bei Belastung oder Stress kann es um das 3- bis 5-fache gesteigert werden, um den erhöhten Sauerstoffbedarf der Organe zu decken (Pape et al., 2018, p. 215). In Ruhe entfällt der größte Teil des HZV auf das Splanchnikusgebiet und die Skelettmuskulatur. Bei körperlicher Arbeit wird das Splanchnikusgebiet nur minimal versorgt und die Durchblutung in Skelettmuskulatur und Herzmuskel erheblich gesteigert. Die Blutversorgung des Gehirns soll bei intakten Regulierungsmechanismen konstant sein (Magder, 2016; Pape et al., 2018, pp. 226-227).

### Gefäßsystem

Ebenso wie das Herz hat auch das Gefäßsystem einen großen Einfluss auf das zirkulierende Blutvolumen. Sowohl Arterien als auch Venen können sich in vielen Bereichen des Körpers verschiedenen Situationen anpassen und ihr Lumen verändern bzw. die Durchblutung steuern. Generell wird zwischen dem arteriellen Hochdrucksystem, wo der messbare Blutdruck aufgebaut wird und dem venösen Niederdrucksystem, welches eher ein Volumenreservoir ist, unterschieden. Zusätzlich gibt es das Mikrozirkulationssystem, welches jenen beiden Systemen zwischengeschaltet ist und wo im Bereich der Kapillaren der Stoffaustausch mit dem Gewebe stattfindet. Alle Gefäße sind mit einer einschichtigen Endothelschicht ausgekleidet, über welche besonders im Bereich der Kapillaren per Diffusion, aktivem und passivem Transport Nährstoffe und Substrate mit dem Gewebe ausgetauscht und Metaboliten in die Blutbahn abgegeben werden. Außen sind die Gefäße von der Adventitia bedeckt, welche die Vasa vasorum führen (Pape et al., 2018, pp. 217-220). Die mittlere Wandschicht aus glatten Muskelzellen ist in kleinen Arterien und Arteriolen im Verhältnis zu ihrem Durchmesser am stärksten ausgeprägt und sorgt für die Kontraktion des Gefäßes. Sie sind maßgeblich für den peripheren Gefäßwiderstand verantwortlich. Kontraktionen sowie Relaxationen werden durch Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin) über  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren oder auch andere Transmitter (Stickstoffmonoxid aus dem Endothel) vermittelt (Pape et al., 2018, pp. 219-223). Durch diese Widerstände im Gefäßbaum verändert sich der pulsatile Fluss der Aorta bis zur Kapillare hin zu einem nahezu laminaren Fluss. Der Blutfluss kann so gesteuert werden und bestimmte Organe können selektiv mehr oder weniger vom

HZV erhalten (Pape et al., 2018, pp. 231-232). Bei vermindertem HZV oder Volumenverlust werden die lebenswichtigen Organe bevorzugt durchblutet, was im Extremfall bei starker Hypovolämie oder beim kardiogenen Schock als Zentralisation bezeichnet wird (Larsen, 2018, p. 738).

### Arterieller Blutdruck

Über das HZV wird ein arterieller Blutdruck im Gefäßsystem aufgebaut. Dieser schwankt in der Aorta pulsatil zwischen Systole und Diastole. Der systolische Druckwert wird maßgeblich vom Schlagvolumen beeinflusst. Der Gefäßwiderstand beeinflusst den systolischen sowie diastolischen Druckwert. Es entsteht eine arterielle Blutdruckkurve wie in Abbildung 1 gezeigt. Kurzfristig wird der Blutdruck physiologisch über Presso- und Barorezeptoren reguliert. Diese liegen am Karotissinus im Hochdrucksystem. Dort messen Zellen die aktuellen Blutdruckverhältnisse und nehmen Einfluss auf den Sympathikus und Parasympathikus und damit auf Gefäßtonus, Kontraktilität und Herzfrequenz. Bei niedrigem Druck wird der Sympathikus weniger gehemmt und bei erhöhtem Druck anders herum. So kann schnell auf Blutdruckschwankungen reagiert werden. Mittel- und langfristig sind hormonelle und renale Mechanismen beteiligt, welche aber erst nach Stunden bis Tagen greifen (Pape et al., 2018, pp. 238-242). Klinisch ist vor allem der arterielle Mitteldruck für die Perfusion der Organe wichtig. Vereinfacht kann die Beziehung des Mitteldrucks zu anderen Determinanten mit der Formel des Ohm'schen Gesetzes angegeben werden (Eberhart & Bein, 2017; Larsen, 2018, pp. 168-169):

$$\text{Arterieller Druck} = \text{HZV} \times \text{Gefäßwiderstand}$$



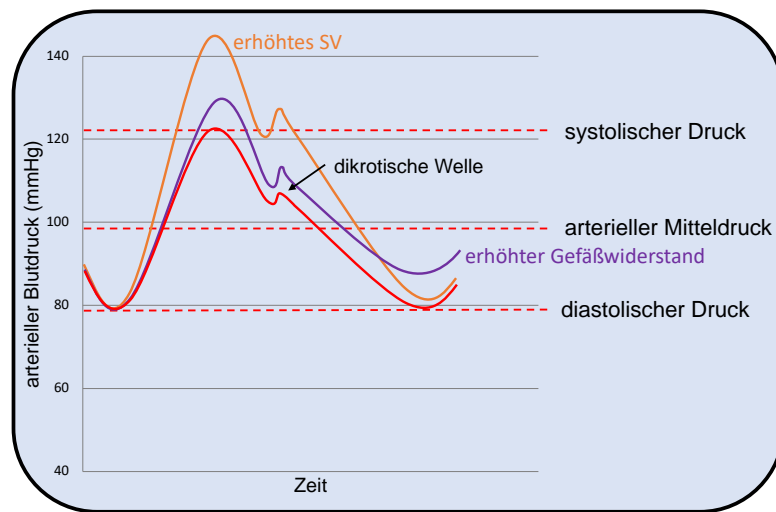


Abbildung 1: Arterielle Blutdruckkurve (modifiziert nach (Pape et al., 2018, p. 224, Abb. 6.9))

## Körperwasser und Blut

Das Wasser im menschlichen Körper ist zu 60% im intrazellulären und zu ca. 40% im extrazellulären Raum verteilt. Der Extrazellulärraum wird noch in ein intra- (20%) und extravasales (80%) Kompartiment unterteilt. Daher ist nur ein kleiner Teil des gesamten Körperwassers (ca. 8%) Teil des Plasmavolumens und damit an der Zirkulation beteiligt. Bei Störungen des Wasserhaushalts ist zunächst das extrazelluläre Kompartiment betroffen. Erst wenn die Störung stärker wird und evtl. auch Elektrolytverschiebungen bestehen, gibt es Ausgleichsströme per Diffusion von oder nach intrazellulär (Striebel, 2010, pp. 306-307). Es hängt außerdem besonders von intaktem Endothel mit seiner Barrierefunktion und von onkotisch wirksamen Plasmaproteinen ab, wie viel der Flüssigkeit sich intravasal befindet (Larsen, 2018, p. 622). Ein gesunder erwachsener Mann hat ein effektives Blutvolumen von ca. 5 Liter (69ml/kg KG), eine gesunde Frau ca. 3,6 Liter (65ml/kg KG). Dieses Volumen ist aus intravasalem Wasser, Proteinen und Zellen zusammengesetzt. Der Großteil des Blutes befindet sich in den Venen, da sie mit variablem Volumen ein guter Speicher sind (Larsen, 2018, p. 622; Pape et al., 2018, p. 249). Bis zu 20% Blutverlust können beim Gesunden mit normalem Blutvolumen durch kardiovaskuläre Anpassungen kompensiert werden. Bei Vorerkrankten ist diese Reserve mitunter weitaus niedriger (Striebel, 2010, p. 659).

### 1.3 Perioperative hämodynamische Therapie

Ein wichtiges Ziel der anästhesiologischen Überwachung und Therapie ist die perioperative Aufrechterhaltung der Vitalparameter des Patienten, welche bei jedem Eingriff im Standardmonitoring erfasst werden. Diese sind Surrogatparameter für den eigentlichen Zweck: Die Sicherstellung der Organperfusion. Nicht nur die Pharmakotherapie der Narkose selbst, sondern auch der chirurgische Eingriff, bestimmte Vorerkrankungen und Medikation der Patienten nehmen Einfluss darauf (Koppert, 2017). Die Grundsteine der hämodynamischen Therapie bei einer Narkose sind daher die Infusion von Elektrolytlösungen oder Transfusion von Blutprodukten sowie die medikamentöse Therapie mit Anästhetika und Katecholaminen (Larsen, 2018, pp. 400, 621).

#### Flüssigkeits- und Volumentherapie

Die Flüssigkeitstherapie hat das Ziel den Grundbedarf zu decken, Verluste auszugleichen und das Elektrolytgleichgewicht zu erhalten. Es gibt natürliche Verluste über Urinproduktion, Stuhlgang, Schwitzen und die sogenannte Perspiratio insensibilis, welche unbemerkte Verluste über Atemluft und Haut beschreibt (Larsen, 2018, p. 625). Bei kleinen Operationen und gesunden Patienten reicht ein Ersatz des Grundbedarfs mit 1,5-2,5ml/kg KG/h aus (Striebel, 2010, pp. 316-318). Zusätzlich muss bei großen Operationen der Blutverlust und die erhöhte Verdunstung bei großem Operationsgebiet z.B. bei offenem Abdomen bedacht werden. Hier kann bei einer eher liberalen Flüssigkeitsstrategie eine erhöhte Infusionsrate von bis zu 10ml/kg KG/h verabreicht werden. Heutzutage werden eher restriktivere Ansätze verfolgt, weshalb solch hohe Basalraten an Flüssigkeit selten verabreicht werden. Ebenso werden endokrine Prozesse wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, welches die Diurese vermindert (Larsen, 2018, pp. 625, 637-638). Durch präoperative Nüchternheit, Erbrechen, Durchfall und eventuelle Vorerkrankungen kann bei vorerkrankten Patienten ein Flüssigkeitsdefizit entstehen, welches zu Narkosebeginn bedacht und nach Möglichkeit noch vor der Operation ausgeglichen werden sollte (Striebel, 2010, pp. 316-319). Bei gesunden Patienten wird dieses eher überschätzt (Kendrick et al., 2019; Larsen, 2018, p. 637). Für den Körper ist ein akuter Verlust von Körperwasser weitaus schwerer zu kompensieren als ein Überschuss an zugeführter

Flüssigkeit (Larsen, 2018, p. 626). Allerdings kann eine iatrogene Hyperhydratation auch zu Lungen-, Hirn- oder Darmwandödem, Anastomoseninsuffizienz, Gerinnungsstörungen und Wundheilungsstörungen führen (Larsen, 2018, p. 637; Rewa & Bagshaw, 2015; Voldby & Brandstrup, 2016). Die Wahl der Infusionslösung sollte in Bewusstsein des Nebenwirkungsprofils und dem Bedarf des Patienten erfolgen (Larsen, 2018, p. 636; Pfortmueller et al., 2018).

### Infusionslösungen

Kristalloide Lösungen können hypoton, isoton oder hyperten in Bezug auf die Osmolarität des Blutes sein. Bekanntestes Beispiel ist die Kochsalzlösung (NaCl 0,9%), welche aber durch ihre Elektrolytbestandteile zwar isoton aber nicht dem Blutplasma entsprechend ist und in der Flüssigkeitstherapie nur noch einen kleinen Stellenwert besitzt (Marx, 2015; Striebel, 2010, p. 637). Im perioperativen Bereich werden zur basalen Flüssigkeitstherapie meist isotone balancierte kristalloide Vollelektrolytlösungen (z.B. Sterofundin®) verwendet, um den Grundbedarf des Patienten zu decken und Defizite aufzufüllen. Sie enthalten eine ausgeglichene Konzentration an Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Magnesium und Pufferbasen, welche der im Blut relativ ähnlich ist. Da diese Lösungen sich aber gleichmäßig im Extrazellulärraum verteilen und ungehindert diffundieren können, verbleiben nur ca. 20% des Volumens intravasal, wo es für den gewünschten Effekt wie Blutdruckanstieg benötigt wird (Miller et al., 2015; Striebel, 2010, p. 633). Bei größeren Blutverlusten oder erhöhten Infusionsvolumina während langer Operationen mit hämodynamischer Instabilität ist daher der alleinige Einsatz von kristalloiden Infusionslösungen oft nicht zielführend, da weitaus größere Mengen als der eigentliche Verlust infundiert werden müssten (Heringlake et al., 2012). Allerdings wird diese Denkweise in einigen aktuellen Studien in Frage gestellt und die richtige Wahl der intraoperativen Infusionslösung stark diskutiert (Bennett & Cecconi, 2017).

Im Gegensatz zu Kristalloiden sind Kolloide höhermolekular und üben einen onkotischen Druck im Gefäß aus. Daher können sie nicht so gut wegdiffundieren und verbleiben, je nach Molekülgröße und Abbau bzw. Ausscheidung, länger intravasal. Hauptsächlich werden mittelmolekulare Hydroxyethylstärkelelösungen (z.B. HES 6% 130/0,4) und Gelatinepräparate verwendet (Larsen, 2018, pp. 634-635). Diese sind das Mittel der Wahl bei akutem Blutverlust und perioperativer hämodynamischer

Instabilität, wenn die Zufuhr von Kristalloiden nicht ausreicht. Voraussetzung hierfür ist eine gute Nierenfunktion und intakte Endothelien (Miller et al., 2015). In manchen Untersuchungen wird Kolloiden auch ein negativer Einfluss auf die Blutgerinnung vorgeworfen (Rasmussen et al., 2016). In der S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen von 2014 ist die Verwendung von Hydroxyethylstärkelösungen bei kritisch kranken und Intensivpatienten stark eingeschränkt. Bei kurzfristiger intraoperativer Anwendung und Beachtung der Höchstdosis und geltenden Einschränkungen sei allerdings keine Nierenschädigung zu erwarten (Larsen, 2018, pp. 634-636; Marx, 2015).

### Blutprodukte

Während größerer Operationen kann es progredient oder akut zu starken Blutverlusten mit Abfall des Hämoglobin Wertes unter eine für den Patienten kritische Grenze kommen. Dies hat kardiopulmonale Symptome wie Tachykardie und Hypotension oder auch Kontraktionsstörungen des Herzens durch die anämische Hypoxie zur Folge (Larsen, 2018, pp. 647-648). Sollte eine Behandlung mit Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentraten nötig sein, hat dies im Umkehrschluss auch gegensätzliche Auswirkungen auf die Hämodynamik und behebt im besten Falle die Symptome der Anämie. Bei Volumenmangel mit Hypoalbuminämie (erst ab Verlust von ca. 50% des Blutvolumens) können auch Humanalbuminlösungen zur Erhöhung des intravasalen kolloidosmotischen Drucks erfolgen (Striebel, 2010, pp. 660-661).

### Katecholamine

Zur Therapie intraoperativer Hypotonie oder vermindertem HZV können verschiedene Katecholamine eingesetzt werden (Eberhart & Bein, 2017). Häufig werden Noradrenalin und/oder Dobutamin verwendet.

Noradrenalin wird in postganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems aus Dopamin synthetisiert und wirkt als Neurotransmitter. Es ist ein körpereigenes Katecholamin, welches auch als Medikament mit gleicher Wirkung zur Verfügung steht und zur Kreislauftherapie bei Patienten mit Hypotonie z.B. während einer Allgemeinanästhesie oder bei der Sepsis eingesetzt wird. Die Blutdrucksteigerung wird durch die starke Affinität zu postsynaptischen  $\alpha_1$ -Rezeptoren an den glatten

Muskelzellen der Gefäßwände von vornehmlich Arterien aber auch Venen und daraus folgender Steigerung des systemischen Gefäßwiderstands erreicht (Striebel, 2010, p. 606). Allerdings führt es durch progrediente periphere Gefäßkonstriktion bei progredienter Dauer und Dosis zu verminderter Durchblutung von zunächst Extremitäten und folgend auch anderen Organen wie Niere und Gastrointestinaltrakt zugunsten der Durchblutung von Herz und Gehirn. Über Barorezeptoren kann der Blutdruckanstieg konsekutiv zu einer Reflexbradykardie führen. Durch diese beiden Effekte kann das HZV sogar abfallen, auch wenn Noradrenalin eine geringe positive Wirkung am  $\beta_1$ -Rezeptor bei höheren Dosierungen hervorruft (Larsen, 2018, pp. 152-153). Meist wird Noradrenalin über Perfusoren verabreicht, da die Plasmahalbwertszeit 1-2 Minuten beträgt und daher der Effekt von einem Bolus nur kurz anhält (Eberhart & Bein, 2017).

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin. Überwiegend wirkt es am Herzen über  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren positiv inotrop und positiv chronotrop. Durch Wirkung an  $\beta_2$ -Rezeptoren bewirkt es zusätzlich einen Tonusverlust der glatten Muskulatur der Gefäßwand und führt so zum Abfall des systemischen Gefäßwiderstands und damit der Nachlast. Daher kann es bei höherer Dosierung zum Blutdruckabfall kommen. Bei längerer Therapie und höherer Dosierung kann die chronotrope Wirkung in einer Tachykardie münden, was ein limitierender Faktor ist. Außerdem sollte bedacht werden, dass durch die vermehrte Muskelarbeit der Sauerstoffverbrauch des Herzens erhöht wird (Striebel, 2010, pp. 605-606; Tote & Grounds, 2006). Es wird bei der Narkoseführung vorrangig zur Inotropiesteigerung bei kontrollierten Blutdruckverhältnissen eingesetzt, um das HZV und damit die Organperfusion zu erhöhen, aber auch bei septischen Patienten auf Intensivstationen (Dubin et al., 2017; Tote & Grounds, 2006).

#### **1.4 Perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapie**

Die perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapie (ZHT) ist immer noch eine innovative Strategie der anästhesiologischen Behandlung, um die kardiovaskulären Parameter zielgerichtet durch einen Algorithmus optimal aufrecht zu erhalten und die Organperfusion zu optimieren (Saugel & Reuter, 2018). Sie ist Gegenstand aktueller Forschung, da für die einzelnen Bestandteile der Strategie teilweise noch keine

bestmöglichen Ziele gefunden wurden (Saugel et al., 2019). Die ersten Versuche, eine zielgerichtete Therapie in die Anästhesie zu bringen, gab es vor ca. 30 Jahren (Shoemaker et al., 1988). Seitdem haben Forscher mit vielen Studien und Meta-Analysen versucht, bestmögliche Strategien zu finden, um die Morbidität und Mortalität von Patienten zu senken. Die Ergebnisse sind sehr heterogen, aber in Zusammenschau kann man annehmen, dass es Vorteile für die Patientenversorgung bringt, die ZHT weiter voranzubringen (Cecconi et al., 2013; Kaufmann et al., 2018; Pearse et al., 2014). Heutzutage wird die ZHT trotz der Datenlage immer noch wenig in klinischen Standards berücksichtigt und angewandt (Cecconi et al., 2013; Miller & Pearse, 2019). Um sie bestmöglich einzusetzen, sollte man 5 Teilbereiche beachten: Das Patientenkollektiv, den Zeitraum der Intervention, die Art der Behandlung, die Art des Zielparameters und dessen zu erreichenden Wert (Saugel et al., 2019).

Es wurde mehrfach gezeigt, dass die ZHT zwar ein nicht unwesentliches Maß an Mehraufwand bedeutet, aber ein besseres Outcome bringt, je höher das perioperative Risiko des Patienten durch vorbestehende Erkrankungen, Risikofaktoren und die Operation an sich ist. Die beste Zielgruppe sind Patienten, die wenig kardiopulmonale Reserven und Kompensationsmöglichkeiten haben (Brienza et al., 2019; Cecconi et al., 2013). Zusätzlich sollte bei der Operation das Risiko für größere Flüssigkeitsverschiebungen gegeben sein, damit die ZHT optimal greifen kann (Montenij et al., 2014; Talmor & Kelly, 2017).

Der Behandlungsalgorithmus der ZHT soll Flüssigkeiten (kristalloide und kolloidale Lösungen) zur Volumen- und Vorlastoptimierung enthalten. Außerdem sollen nach Möglichkeit vasoaktive Medikamente wie z.B. Noradrenalin zur Einstellung von Nachlast und Blutdruck sowie bei Bedarf Inotropika wie z.B. Dobutamin zur Kontraktilitätssteigerung genutzt werden (Cecconi et al., 2013; Giglio et al., 2019; Saugel et al., 2019).

Anfangs wurden grundlegende Vitalparameter (z.B. arterieller Blutdruck, Herzfrequenz oder zentralvenöser Blutdruck) als Hauptvariablen des ZHT Algorithmus genutzt, was sich jedoch als wenig zielführend für die Flüssigkeitstherapie gezeigt hat (Futier et al., 2017; Marik & Cavallazzi, 2013). Weiterhin wurden dynamische Parameter wie Pulsdruckvariation oder Schlagvolumenvariation genutzt, welche zwar das Patienten-Outcome verbesserten, aber auch ihre Limitationen und Nachteile hatten, da sie z.B. nur beim mechanisch ventilierten Patienten sinnvoll genutzt werden können (Montenij et al., 2014; Weinberg et al., 2019). Die besten Parameter, um Rückschlüsse auf

Volumenstatus sowie die Mikrozirkulation und die Sauerstoffversorgung der Organe zu ziehen, sind flussabhängige Variablen wie Herzindex, Sauerstoffverteilungsindex oder Schlagvolumen (Deng et al., 2018; Montenij et al., 2014; Pearse et al., 2014; Saugel et al., 2019; Tote & Grounds, 2006).

Den zu erreichenden Zielwert des genutzten Parameters zu finden, ist schwierig. All diese Parameter haben Normwerte auf Basis von Durchschnittswerten einer Population, welche man intraoperativ als Ziel erreichen oder übertreffen kann (Futier et al., 2017; Salzwedel et al., 2013).

### **1.5 Personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie**

Personalisierte Medizin ist in anderen Fachrichtungen, wie der Hämatonkologie, bereits Teil der täglichen Routine und in Standardbehandlungen implementiert (Turnbull, 2015). Wenn man für eine ZHT in der Anästhesie nun den Herzindex oder das Schlagvolumen als Ziel wählt, steht man vor dem Problem, dass sich die Werte dieser Parameter bei jedem Menschen stark unterscheiden können (Saugel et al., 2019). Vorerkrankungen und individuelle Faktoren haben pathophysiologisch Einfluss auf den hämodynamischen Grundstatus jedes Patienten (Saugel et al., 2017). Somit kann ein allgemeiner Zielwert bei einer Therapie nicht den individuellen Bedürfnissen entsprechen (Saugel et al., 2019). Die Weiterentwicklung und Innovation der ZHT besteht darin, die Zielwerte während einer Narkose nach den spezifischen Bedürfnissen des Patienten zu richten und nicht nach dem Durchschnittswert der ganzen Population (Funcke et al., 2018; Saugel et al., 2018). Mit neuen technischen Errungenschaften kann man individuelle hämodynamische Ausgangswerte schon vor einer Operation messen und als Ziel einer ZHT nutzen (Saugel et al., 2017).

### **1.6 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss eines personalisierten ZHT-Algorithmus auf die perioperative Gabe von Flüssigkeit und Medikamenten bei abdominalchirurgischen Hochrisikopatienten zu untersuchen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikvotum**

Das Ethik-Komitee hat der Durchführung der Studie (Nummer PV5018) und dem Studienprotokoll zugestimmt. Alle Patienten haben vor dem Studieneinschluss mündlich und schriftlich ihre Zustimmung gegeben.

### **2.2 Studiendesign und Studienorganisation**

Es wurde eine monozentrische prospektive randomisiert-kontrollierte klinische Studie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE) in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie durchgeführt. Alle Patienten erhielten chronologisch nach ihrem Einschlusszeitpunkt eine Identifikationsnummer (ID). Insgesamt wurden 188 Patienten eingeschlossen. Per Computeralgorithmus wurden eingeschlossene Patienten 1:1 in eine Interventionsgruppe, welche intraoperativ individuell nach dem Studienalgorithmus behandelt wurde, und eine Kontrollgruppe, welche intraoperativ nach Klinikstandards behandelt wurde, randomisiert. Es wurde untersucht, inwiefern sich eine personalisierte ZHT bei Hochrisikopatienten während großen elektiven abdominalchirurgischen Operationen auf die perioperative Behandlung in Bezug auf Flüssigkeits- und Medikamentengabe auswirkt und welche Unterschiede es bei den beiden Studiengruppen hierin und bei der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus gab.

Die Patienten waren verblindet. An der Studie direkt beteiligte Personen und auch die betreuenden Anästhesiologen der Studiengruppen-Patienten konnten aus organisatorischen Gründen nicht verblindet werden. Anästhesiologen, welche die Kontrollgruppenpatienten behandelt haben, wurden nicht über die Studienteilnahme informiert, um eine Versorgung nach Klinikstandards zu gewährleisten und einen Studien-Bias zu minimieren.



## 2.3 Patientenscreening und Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Patientenalter  $\geq 18$  Jahre
- OP-Dauer  $\geq 90$  Minuten oder erwarteter Blutverlust  $\geq 1000$ ml
- Offene abdominalchirurgische Operation

Zusammen mit mindestens einem der folgenden Hochrisikofaktoren:

- Akute oder chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin  $\geq 1,3$ mg/dl)
- Bestimmte Risikofaktoren für kardiale oder respiratorische Komplikationen:
  - Körperliche Belastbarkeit entspricht 4 oder weniger metabolischen Äquivalenten
  - Hinweis auf ischämische Herzerkrankung in der Anamnese des Patienten (Angina pectoris, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom)
  - Angiographisch gesicherte ischämische Herzerkrankung
  - Ejektionsfraktion  $< 30\%$  (in der Echokardiographie)
  - Moderate oder schwere Herzklappenerkrankung (Stenose oder Insuffizienz II°-IV°)
  - Eindeutige Hinweise in der Patientenanamnese oder klinische Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz (Notwendigkeit einer Medikamenteneinnahme, Ödeme, etc.)
  - Klinische Hinweise aus der Patientenanamnese oder Vorbefunden auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD): chronischer produktiver Husten für mindestens 3 Monate zweier aufeinanderfolgender Jahre, Medikamenteneinnahme, chronischer Zigarettenkonsum von  $\geq 60$  Packungsjahre
  - Durch Spirometrie nachgewiesene relevante Lungenfunktionseinschränkung (FEV1 oder FVC  $< 75\%$  vom Soll)
  - Radiologisch bestätigte Lungenerkrankung (Fibrose, COPD, u. a.)
- Vorliegende Immunschwäche aufgrund einer Therapie (z.B. Einnahme von Immunsuppressiva, Chemotherapie, Bestrahlung, Langzeit- oder Hochdosistherapie mit Steroiden)

- Vorliegende Immunschwäche aufgrund bestimmter Erkrankungen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion (histologisch gesicherte Leberzirrhose plus eines der folgenden Kriterien: portale Hypertension oder stattgehabte gastrointestinale Blutung a. e. durch portale Hypertension, vorangegangene Episoden akuten Leberversagens/hepatisches Koma, hepatische Enzephalopathie)
- Alter  $\geq$  80 Jahre

Hierzu wurde die elektronische Patientenakte von Patienten, welche die ersten drei Kriterien erfüllen, im Krankenhausinformationssystem (Cerner Soarian, Firma Siemens) auf Vorliegen von mindestens einem der genannten Hochrisikokriterien überprüft.

Informationen über kardiale, pulmonale, renale oder immunologische Vorerkrankungen des Patienten wurden aus alten Arztbriefen oder Berichten von ambulanten Arztbesuchen entnommen, welche in der elektronischen Patientenakte oder in vom Patienten mitgebrachten Unterlagen dokumentiert waren. Laborwerte von renalen, kardialen Markern wurden aus dem Aufnahmelabor oder möglichst aktuellen mitgebrachten externen Laborergebnissen entnommen. Informationen über Alter, Zigarettenkonsum, Ödeme und Medikamenteneinnahme wurden primär vom Patienten eingeholt. Die Belastbarkeit in Form von metabolischen Äquivalenten und auch weitere Information über den präoperativen Status wurden zusätzlich aus dem Narkoseaufklärungsprotokoll entnommen. Waren alle Voraussetzungen erfüllt, erfolgte der Studieneinschluss.

## **2.4 Ausschlusskriterien**

Folgende Ausschlusskriterien galten:

- Alter <18 Jahre
- Schwangerschaft

- Chirurgischer Eingriff mit palliativer Intention
- Notfalleingriff
- Keine Patienteneinwilligung oder Patient nicht einwilligungsfähig
- Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie/Teilnahme am „enhanced recovery after surgery“ Programm

Darüber hinaus wurden Operationen mit extremen Lagerungsmanövern wie Trendelenburglagerung oder Seitenlagerung nicht eingeschlossen, da sie zu starke Auswirkungen auf die Hämodynamik und deren Überwachung haben, welche im Algorithmus nicht berücksichtigt werden (Larsen, 2018, pp. 1108, 1125).

Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits präoperativ akute hämodynamische Instabilität, Anzeichen für eine Sepsis oder ein bekanntes Vorhofflimmern hatten.

## **2.5 Studieneinschluss und präoperatives Management**

### Prozedere des Studieneinschlusses und präoperative Vorbereitungen

In Frage kommende Patienten wurden mindestens einen Tag vor geplantem OP-Datum mündlich über Ziele, Ablauf und mögliche Risiken und Vorteile der Studie aufgeklärt. Bei Einwilligung wurde diese schriftlich in einer Einverständniserklärung festgehalten.

Nach Studieneinschluss wurde noch vor Randomisierung der Herzindex mittels „Vascular Unloading Technik“ (Hahn et al., 2012; Wagner et al., 2016) per kontinuierlicher nichtinvasiver arterieller Druckmessung ermittelt (CNAP® Monitor, Firma CNSystems). Dies wurde im Liegen nach mehrminütiger Ruhephase über 5 Minuten am Tag vor der Operation durchgeführt. Der Mittelwert aus dieser Messung wurde als persönlicher Zielwert der ZHT in der Studiengruppe genutzt. Außerdem wurden biometrische Daten wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht für die Kalibrierung der intraoperativen Messung erhoben.

Nach Abschluss dieser Vorbereitungen wurden die Patienten in eine der Studiengruppen randomisiert und erhielten eine Studien-ID.

## Vascular Unloading Technik

Der Goldstandard einen kontinuierlichen Blutdruck zu messen erfolgt über die Kanülierung einer peripheren Arterie und die direkte Messung über einen Katheter. In den letzten Jahren wurde die Möglichkeit einer nichtinvasiven Methode entwickelt, welche nach der sogenannten „Vascular Unloading Technik“ funktioniert. Erstmals beschrieben vom tschechischen Physiologen Jan Peňáz (Penaz et al., 1976). Dabei wird eine kleine Druckmanschette am Grundglied eines Fingers angelegt und zur Kalibrierung eine normale Blutdruckmanschette am Oberarm der gleichen Seite (Hahn et al., 2012). In dieser Druckmanschette am Finger sind zusätzlich ein Infrarotsensor und -quelle wie bei einem Pulsoxymeter integriert. Dieser Sensor misst den Blutfluss im Finger mit jedem Herzschlag. Die Manschette am Finger reagiert darauf, indem sie durch pulsatile Druckänderung den Blutfluss so beeinflusst, dass der gemessene Blutfluss im Finger nahezu konstant ist. In der Systole wird der Druck höher und weniger Blut gelangt in den Finger, in der Diastole ist es anders herum. Somit ist der Blutdruck im Finger reziprok des angelegten Drucks in der Manschette und kann so mit jedem Herzschlag kontinuierlich mit einem Manometer gemessen werden (Meidert et al., 2019). Der gemessene Druck wird noch mit Feedbackschleifen und Algorithmen kontrolliert, um Artefakte durch Bewegung und Vasomotorik zu minimieren (Fortin et al., 2006). Es entsteht eine kontinuierliche arterielle Blutdruckkurve, deren Pulsdruckwerte, wenn sie kalibriert ist, dem einer oszillometrischen Messung entsprechen. Weiterführend kann man heute durch die Pulskonturanalyse dieser arteriellen Blutdruckkurve auch weitere hämodynamische Parameter wie das HZV errechnen (Meng & Heerdt, 2016; Rogge et al., 2019). Die Vascular Unloading Technik wurde sowohl für den gemessenen arteriellen Blutdruck (Wagner et al., 2015) als auch für die Berechnung des HZV per Pulskonturanalyse gegen invasive Techniken mit transpulmonaler und pulmonalarterieller Thermodilution getestet und für kardiopulmonal stabile Patienten ohne hyperdynamie Kreislaufsituation validiert. (Wagner et al., 2016; Wagner et al., 2018).

## **2.6 Intraoperatives Management**

### Alle Patienten

Alle Patienten wurden mit einer Allgemeinanästhesie eingeleitet. In der zentralen Einleitung wurden alle vorgesehenen Überwachungsgeräte angeschlossen und benötigte Zugänge und Katheter angelegt. Nach Einleitung wurden die Patienten in den OP-Saal transferiert und dort gelagert.

### Kontrollgruppe

Bei Patienten der Kontrollgruppe wurden die Narkose und Kreislauftherapie nach Standards der Klinik für Anästhesiologie und „Standard Operating Procedures“ durchgeführt. Dies beinhaltete aufgrund der vorliegenden Komorbiditäten meist eine invasive kontinuierliche Blutdruckmessung mit arteriellem Katheter und meist einen zentralen Venenkatheter. Es wurde nicht standardmäßig ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Systemen zur Überwachung von HZV und anderen Parametern genutzt. Es war allerdings auf Wunsch des Anästhesiologen verfügbar. Alle Entscheidungen über Therapie und Monitoring wurden unabhängig von der Studie durch die behandelnden Ärzte getroffen. Ihnen war nicht bekannt, dass die Patienten an einer Studie teilnehmen. Es war niemand aus dem Studienteam bei diesen Operationen anwesend und es wurde kein Einfluss auf die Behandlung genommen. Für die weitere Datenerhebung wurde das endgültige Narkose- und Aufwachraumprotokoll genutzt.

### Interventionsgruppe

Der Interventionszeitraum begann mit dem ersten Hautschnitt und damit dem Beginn der Operation und endete mit Abschluss der letzten Hautnaht. Jeder intraoperativ durchgeführte Schritt und erhobene Daten wurden auf einem Protokoll festgehalten. Alle Patienten aus der Interventionsgruppe erhielten bei der Narkoseeinleitung zusätzlich zum Standard mit invasiver arterieller Blutdruckmessung ein erweitertes hämodynamisches Monitoring während der Operation. Hierfür wurde das ProAQT® System (Firma: Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) verwendet,

wobei ein zusätzliches Zwischenstück am arteriellen Katheter angeschlossen und mit einem Pulsioflex Monitor konnektiert wurde. Damit wurden per Pulskonturanalyse weitere hämodynamische Parameter, wie der für die Studie als Zielparameter wichtige Herzindex, ermittelt.

Mit Beginn des Interventionszeitraums (erster Hautschnitt) wurde die personalisierte ZHT nach dem Studienalgorithmus (Abb. 2) begonnen, wobei sich der Zyklus immer 30 Minuten nach dem Ende des vorigen wiederholte. War der persönliche Herzindex-Zielwert aus der präoperativen Ruhemessung unterschritten, wurde zunächst die Flüssigkeitsresponsivität mit einem Bolus, der sogenannten „fluid challenge“, getestet. Hierfür wurde nach Ermessen des Anästhesiologen und aktueller OP-Situation 500ml kristalloide Lösung (Sterofundin®; Firma B. Braun) oder 500ml kolloidale Lösung (HydroxyethylstärkeLösung: Voluven®6%; Firma Fresenius Kabi) schnell über 10 Minuten infundiert. Stieg der Herzindex um mindestens 15% zum Ausgangswert des Zyklus, wurde von einer Flüssigkeitsresponsivität ausgegangen. Diese Bolusgabe wiederholte sich bis der Herzindex den Zielwert erreicht hat oder der Patient nicht mehr responsiv auf Volumen reagierte. Stieg folglich der Herzindex nach einem 500ml Bolus nicht mehr adäquat an, begann die Dobutamintherapie zur Steigerung der Inotropie. Die Startdosis war bei jedem Patienten 2,5µg/kg KG/min. Wenn im Verlauf der Operation erneut eine Inotropiesteigerung die Konsequenz war, wobei Dobutamin aber schon appliziert wurde, wurde die Dosis schrittweise bis zu einem Maximum von 10µg/kg KG/min erhöht. Begrenzend für diese Therapie waren die Nebenwirkungen des Dobutamins. Bei einer Herzfrequenz >120/min, wurde keine weitere Dosissteigerung vorgenommen und die Applikation pausiert. Zu jedem Messzeitpunkt des Herzindex wurden im intraoperativen Protokoll ergänzend auch systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck sowie die Herzfrequenz protokolliert.

Eventuelle Protokollverletzungen durch abweichende Flüssigkeitsbehandlung des Anästhesiologen oder in Notfallsituationen wurden genau mit Zeitpunkt und Menge der Medikamente und Flüssigkeiten, die außerhalb des Algorithmus gegeben bzw. ausgelassen wurden, protokolliert. Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma oder Humanalbumin konnten außerhalb des Algorithmus gegeben werden. Auch dies wurde im Protokoll mit Zeitpunkt vermerkt.

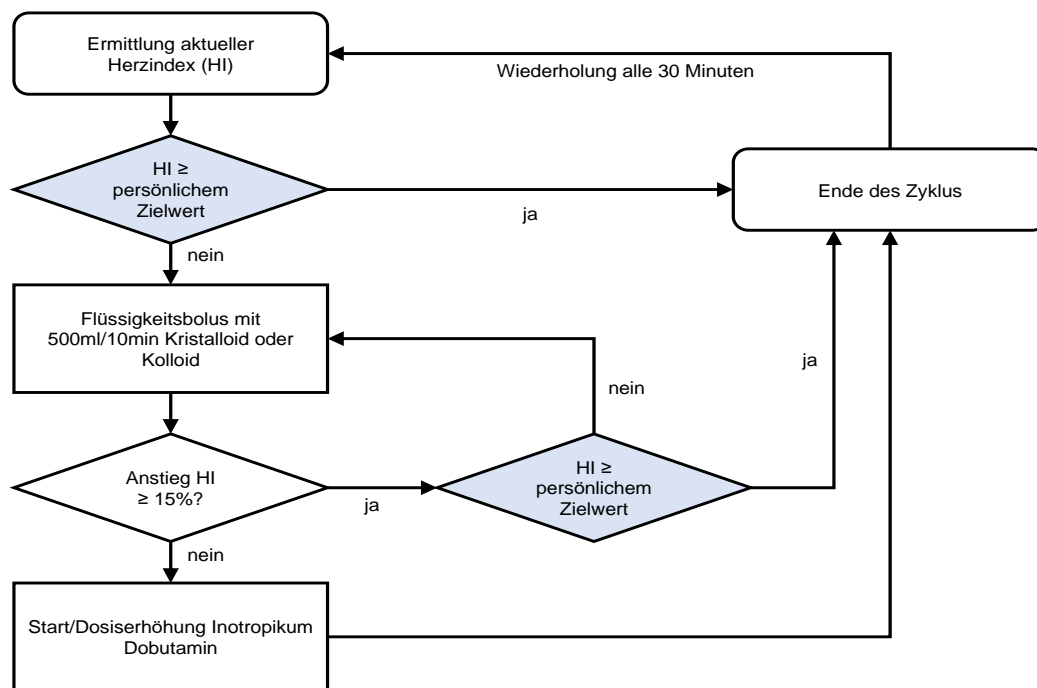


Abbildung 2: Algorithmus ZHT Interventionsgruppe (modifiziert nach: (Nicklas et al., 2020))

Zusätzlich zum Studienzyklus erhielt jeder Patient eine basale Flüssigkeitsrate per Infusomat von 6ml/kg KG/h Sterofundin zur Deckung des Grundbedarfs. Zum Erhalt eines mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen 65 und 90 mmHg wurde die hämodynamische Therapie zusätzlich um Noradrenalin und bei Bedarf weitere vasoaktive Substanzen ergänzt.

### Pulskonturanalyse

Bei der Pulskonturanalyse wird die Form und das Integral unter der arteriellen Blutdruckkurve analysiert. Dies bringt dem Kliniker mit wenig zusätzlichem technischen Aufwand weitere hilfreiche hämodynamische Parameter, wo einfache Messungen wie Blutdruck und Herzfrequenz nicht ausreichen (Michard, 2007; Reisner, 2016). Die Form der Kurve wird grundsätzlich aus dem ausgeworfenen Schlagvolumen und dem nachfolgenden Gefäßwiderstand erzeugt, dennoch wird sie durch viele physiologische Faktoren beeinflusst. Hierzu gehören die Kontraktilität des Herzens, die Compliance der Gefäße (Windkesselfunktion) und der periphere Gefäßwiderstand (Grensemann, 2018; Saugel & Reuter, 2018). Die einfachste ist die unkalibrierte Methode, welche nur eine integrierte Kalibrierung aus biometrischen

Daten von großen Studienpopulationen erfordert. Dabei wird nur ein arterieller Katheter mit einem zusätzlichen Device oder eine nichtinvasive Methode benötigt, um eine Blutdruckkurve zu erzeugen. Die Pulskonturanalyse ist durch ihre niedrige Invasivität und gute Ergebnisse in der klinischen Praxis etabliert (Michard et al., 2017; Reisner, 2016). Man kann die Genauigkeit der Analyse durch transpulmonale Lithium- oder Thermodilutionsverfahren, Echokardiographie oder einen ösophagealen Doppler noch erhöhen (Grensemann, 2018; Monnet & Teboul, 2017; Sakka et al., 2012; Saugel & Reuter, 2018). Der Patient darf keine kardialen Arrhythmien vorweisen und das Gerät muss die dikrotische Welle erkennen, um den systolischen Abschnitt zuordnen zu können. (Grensemann, 2018; Miller & Cohen, 2015, pp. 1391-1392; Saugel & Reuter, 2018). Als Ergebnis erhält man aus der Analyse hämodynamische Parameter wie das Schlagvolumen und daraus folgend das HZV sowie unter kontrollierter Beatmung weitere Parameter wie die Schlagvolumenvariation und die Pulsdruckvariation (Miller & Cohen, 2015, p. 1361; Saugel & Reuter, 2018).

#### Interventions- und Kontrollgruppe

Zum Vergleich der intraoperativen Therapie der beiden Gruppen wurden von jedem Patienten die entsprechenden Informationen aus dem endgültigen Narkoseprotokoll erhoben:

- Art des operativen Eingriffs
- ASA-Klassifikation und Dauer der Narkoseeinleitung
- Instrumentierung des Patienten (Atemwegssicherung, Gefäßzugänge, Katheter, etc.)
- Menge und Art applizierter Medikamente während der Einleitung (Anästhetikum, Hypnotikum, Muskelrelaxans, Katecholamine)
- Narkoseführung (balanciert, total intravenös)
- Ob der Patient nach der Operation extubiert werden konnte
- Aufenthaltsdauer im anästhesiologischen Aufwachraum
- Blutverlust und Urinausscheidung während der Operation
- Postoperative Station (Normal, Intermediate Care, Intensive Care)
- OP-Dauer



- Gesamtdosis verabreichter Flüssigkeiten bzw. Blutprodukte (kristalloid, kolloid, Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma, Humanalbumin)
- Gesamtdosis applizierter Medikamente (Noradrenalin, Dobutamin, Periduralkatheter-Mischung, Opioide, etc.)

## **2.7 Postoperatives Follow-up**

Die perioperativen Daten wurden aus den Narkoseprotokollen gewonnen. Darüber hinaus wurde die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bis zur Entlassung oder Verlegung in andere medizinische Einrichtungen, sowie Aufenthalt auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station erfasst. Die Informationen wurden entweder durch Visite beim Patienten gesammelt oder aus der Patientenakte entnommen.

## **2.8 Statistische Auswertung**

Die gesammelten Daten wurden in Excel digitalisiert. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Softwareprogramm R Version 3.1.2 durchgeführt. Dabei wurde nach dem „intention-to-treat“ Prinzip vorgegangen. Insgesamt wurden 188 Patienten 1:1 in beide Gruppen randomisiert, um eine statistische Power von 80% zu erreichen. Hiervon gingen 187 Datensätze (94 Interventionsgruppe, 93 Kontrollgruppe) in die Analyse ein. Es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.

Grundsätzlich wurden statistische Tests für unabhängige Stichproben genutzt. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Die deskriptiven Ergebnisse wurden mit Anzahl und Prozentsatz angegeben. Für kontinuierliche Daten, welche einer Normalverteilung unterliegen, wurde der Mittelwert mit Standardabweichung errechnet. Dagegen wurde für nicht-normalverteilte Daten ein Median mit Interquartilsabständen errechnet. Die Variablen, welche in den beiden Gruppen beobachtet wurden, wurden mittels T-Test bzw. Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientenrekrutierung**

Die Patientenrekrutierung begann am 18.05.2016 und endete am 29.06.2017. Im OP-Plan wurden insgesamt 1095 Patienten bzw. Operationen überprüft. 794 potentielle Operationen, welche vom Ausmaß der Operation in Frage gekommen wären, fielen raus, da die Patienten nicht zur Hochrisikogruppe gehörten. 36 Patienten konnten nicht eingeschlossen werden, da kein Mitglied des Studienteams anwesend war, um die Operation zu betreuen. Nachträglich wurde kein Patient ausgeschlossen oder hat seine Teilnahme an der Studie widerrufen.

In die Interventionsgruppe wurden 94 Patienten randomisiert und intraoperativ nach dem Studienalgorithmus mit einem personalisierten hämodynamischen Management behandelt. Die 94 Patienten, welche in die Kontrollgruppe randomisiert wurden, wurden nach den Standards der Klinik für Anästhesiologie behandelt.

Von einem Patienten der Interventionsgruppe und zwei Patienten der Kontrollgruppe konnten keine Daten nach dem Krankenhausaufenthalt eruiert werden. Von diesen wurde allerdings nur ein Patient der Kontrollgruppe nicht nach dem intention-to-treat Prinzip ausgewertet, da bei diesem kein Narkoseprotokoll mehr vorlag und so keine Informationen aus der Operation gewonnen oder Rückschlüsse gezogen werden konnten. Der gesamte Patientenfluss ist in Abbildung 3 dargestellt:

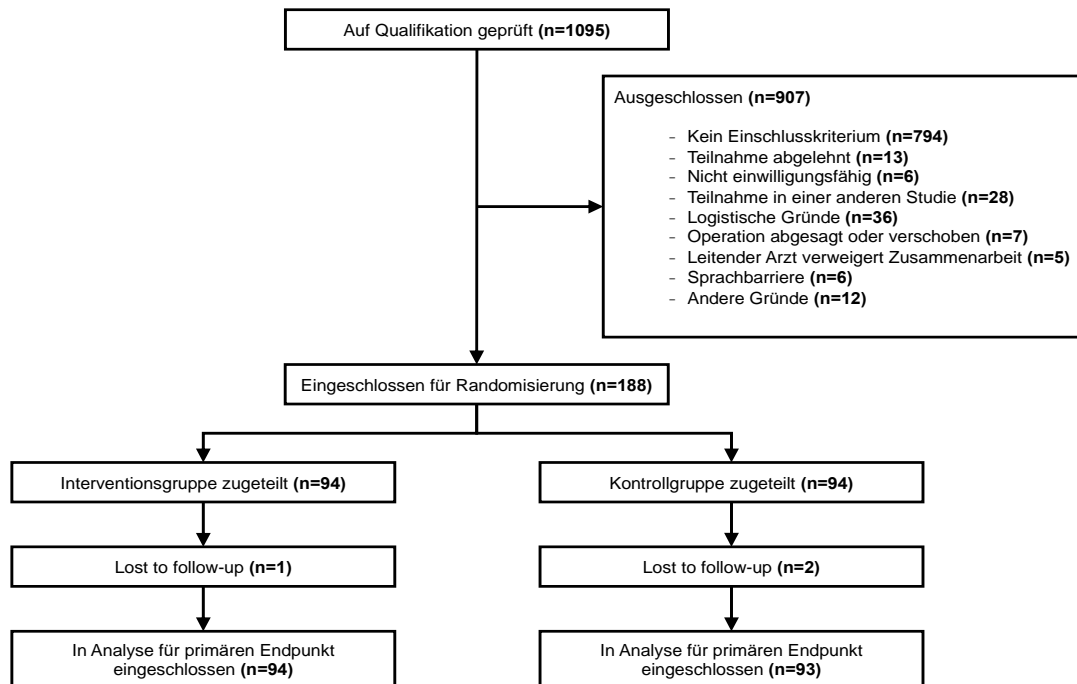


Abbildung 3: Flussdiagramm der Patientenrekrutierung, -randomisierung und Ausschlüsse (modifiziert nach: (Nicklas et al., 2020))

### 3.2 Merkmale der Gruppen

Die Ausgangsmerkmale in beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tab. 1). Der präoperativ in Ruhe gemessene Herzindex reicht in der Interventionsgruppe von 1,97 bis 5,27 l/min/m<sup>2</sup> (2,98 ± 0,66 l/min/m<sup>2</sup>) und in der Kontrollgruppe von 1,95 bis 4,99 l/min/m<sup>2</sup> (3,05 ± 0,58 l/min/m<sup>2</sup>). Der überwiegende Anteil der Patienten wurde ASA 3 oder 4 eingestuft.

Biometrische und klinische Merkmale der Patienten *			
Charakteristikum	Gesamt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
	n=188; außer bei ASA-Klassifikation	n=94	n=94
<b>Alter</b>			
Mittleres Alter (SD) in Jahren	63 (14)	63 (14)	63 (14)
Alter <65 Jahre	94 (50)	45 (48)	49 (52)

Alter >65 Jahre	94 (50)	49 (52)	45 (48)
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	114 (61)	54 (57)	60 (64)
Weiblich	74 (39)	40 (43)	34 (36)
<b>Mittlere Größe (SD) in cm</b>	173,2 (9,2)	173,4 (9,9)	172,9 (8,4)
<b>Mittleres Gewicht (SD) in kg</b>	76,1 (17,9)	76,1 (18,8)	76,2 (17,1)
<b>Mittlerer präoperativer Herzindex (SD) in l/min/m<sup>2</sup></b>	3,01 (0,62)	2,98 (0,66)	3,05 (0,58)
<b>Ausgangs-Risikofaktoren #</b>			
Niereninsuffizienz	47 (25)	22 (23)	25 (27)
kardiale oder pulmonale Erkrankung	92 (49)	45 (48)	47 (50)
Immunsuppression	90 (48)	45 (48)	45 (48)
Leberinsuffizienz	3 (2)	1 (1)	2 (2)
Alter > 80 Jahre	13 (7)	7 (7)	6 (6)
<b>Abteilung der chirurgischen Intervention</b>			
Allgemein- und Viszeralchirurgie	117 (62)	59 (63)	58 (62)
Urologie	22 (12)	6 (6)	16 (17)
Gynäkologie	24 (13)	16 (17)	8 (9)
Gefäßchirurgie	25 (13)	13 (14)	12 (13)
<b>American Society of Anesthesiology (ASA) Grad (n=186)</b>			
2	25 (13)	11 (12)	14 (15)
3	136 (73)	69 (73)	67 (73)
4	25 (13)	14 (15)	11 (12)
# Patienten können mehr als einen Risikofaktor haben; Gesamtsumme der Risikofaktoren übersteigt die Anzahl der Patienten			

Tabelle 1: Ausgangsmerkmale der Patienten (modifiziert nach: (Nicklas et al., 2020))

Tabelle 2 gibt einen detaillierten Überblick über die durchgeführten Operationen der eingeschlossenen Patienten:

<b>Operativer Eingriff, Anzahl Patienten (%)</b>			
	<b>Gesamt</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
	<b>n=188</b>	<b>n=94</b>	<b>n=94</b>
Prothesenimplantation bei abdominellem Aortenaneurysma	23 (12)	13 (7)	10 (5)
Zystektomie mit Conduit	20 (11)	6 (3)	14 (7)
Duodenektomie	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Gastrektomie	6 (3)	3 (2)	3 (2)
Intraabdominelle Sarkomresektion	5 (3)	2 (1)	3 (2)
Offene Nephrektomie	6 (3)	2 (1)	4 (2)
Pankreatektomie und Splenektomie	3 (2)	2 (1)	1 (1)
Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion	5 (3)	3 (2)	2 (1)
Leberteilresektion	19 (10)	11 (6)	8 (4)
Rektumresektion	9 (5)	5 (3)	4 (2)
Tumorebulking bei Ovarialkarzinom	29 (15)	18 (10)	11 (6)
Tumoroperation bei/nach kolorektalem Karzinom	49 (26)	23 (12)	26 (14)
Whipple'sche Operation	12 (6)	5 (3)	7 (4)

Tabelle 2: Art der operativen Eingriffe (modifiziert nach: (Nicklas et al., 2020))

### 3.3 Perioperative Phase

Die grundlegenden Verfahren der Narkoseführung waren in beiden Gruppen vergleichbar. Bei den Gesamtmengen an infundierten Infusionslösungen und Blutkomponenten sowie Blutverlust, Urinausscheidung gab es keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3). Ebenso war es bei selten genutzten vasoaktiven Substanzen wie Adrenalin, Clonidin oder Nitroglycerin. In beiden Gruppen war bei 99% der

Patienten die Nutzung eines Noradrenalinperfusors zur Blutdrucksteuerung nötig. Die applizierte Menge war in beiden Gruppen ähnlich. Lediglich Dobutamin wurde in der Interventionsgruppe signifikant häufiger appliziert als in der Kontrollgruppe (38% vs. 11%,  $p < 0,001$ ). Die Kumulativdosis über den OP-Zeitraum war mit einem Median von 27mg in der Interventionsgruppe zwar höher als der Median von 18mg in der Kontrollgruppe, allerdings nicht mehr signifikant ( $p = 0,596$ ) (Tab. 3).

In der Interventionsgruppe wurden >99% der Patienten mit einem Herzindex Monitoring des ProAQT® Systems ausgestattet. In der Kontrollgruppe wurde das Monitoring zur erweiterten hämodynamischen Überwachung bei 20% der Patienten eingesetzt (Tab.3). Der Herzindex entsprach bei 43% der Patienten der Interventionsgruppe zu OP-Beginn ihrem Ruhewert oder lag darüber. Außerdem konnte bei 85% der Patienten für >90% der OP-Dauer der Herzindex über dem Zielwert gehalten werden. Die Vorgaben des Studienprotokolls wurden bei 8 Patienten (9%) zeitweise missachtet. Dies geschah meist durch zusätzliche Flüssigkeitsgaben durch den behandelnden Anästhesiologen, obwohl der Ziel-Herzindex bereits erreicht war. Seltener wurden Flüssigkeitsboli ausgelassen. Die Dauer der Operationen der Kontrollgruppe war mit 271 Minuten (SD  $\pm 109$ ) signifikant länger als mit 222 Minuten (SD  $\pm 85$ ) in der Interventionsgruppe (Tab. 3).

<b>Klinische Parameter während perioperativer Phase</b>			
<b>Parameter</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
	<b>n=188</b>	<b>n=94</b>	<b>n=94</b>
<b>Anästhesieverfahren, Anzahl (%)</b>			
Balancierte Anästhesie <sup>#</sup>	175 (94)	87 (93)	88 (95)
Total intravenöse Anästhesie <sup>°</sup>	12 (6)	7 (7)	5 (5)
Nur Allgemeinanästhesie	60 (32)	30 (32)	30 (32)
Allgemeinanästhesie + Periduralkatheter	127 (68)	64 (68)	63 (67)
<b>OP-Dauer, Mittelwert (<math>\pm</math>SD) in Minuten *</b>	246 (101)	222 (85)	271 (109)
<b>Herzindex Monitoring, Anzahl (%) *</b>	112 (59)	93 (99)	19 (20)

<b>Infusionen/ Flüssigkeiten, Median (Interquartilsabstand) in ml</b>			
Kristalloide	2888 (2000-3883)	2730 (2000-3580)	3000 (2000-4000)
Kolloide	1000 (500-1500)	1000 (500-1500)	1000 (500-1500)
Kristalloide + Kolloide	3250 (2182-4568)	3110 (2054-4408)	3500 (2500-5000)
Erythrozytenkonzentrate	840 (560-1120)	840 (560-1120)	840 (560-1120)
Gefrorenes Frischplasma	1320 (880-1760)	1540 (1100-4070)	1320 (880-1760)
Thrombozytenkonzentrate	300 (200-500)	500 (350-650)	300 (200-400)
Humanalbumin in g	25 (25-50)	25 (25-25)	31 (25-50)
Gesamtvolumen	6000 (4090-8570)	5552 (4100-7438)	6000 (4080-9280)
Blutverlust	600 (200-1100)	500 (200-1000)	700 (300-1350)
Urinausscheidung	435 (240-700)	450 (200-690)	420 (250-700)
<b>Vasopressoren und Inotropika</b>			
Nutzung Noradrenalin, Anzahl (%)	186 (99)	93 (99)	93 (99)
Stündlicher Median (Interquartilsabstand) der Noradrenalinosis in µg/kg KG/min	0,12 (0,07-0,19)	0,11 (0,06-0,18)	0,14 (0,09-0,19)
Nutzung Dobutamin, Anzahl (%) <sup>*</sup>	46 (25)	36 (38)	10 (11)
Median Kumulativdosis (Interquartilsabstand) Dobutamin in mg	27 (17-43)	27 (19-43)	18 (14-39)
* P-Wert < 0,001			
# mit Sevofluran und Sufentanilboli			
° mit Propofol und Sufentanilboli			

Tabelle 3: perioperative Phase (modifiziert nach: (Nicklas et al., 2020))

### 3.4 Postoperative Überwachung und Krankenhausaufenthalt

Postoperativ und nach Beendigung des Interventionszeitraums wurden die meisten Patienten auf einer Intermediate-Care Station oder Intensivstation für mindestens einen Tag überwacht und weiterbehandelt. Nur wenige konnten nach der Operation direkt auf die Normalstation verlegt werden. Hierbei gab es keine signifikanten Unterschiede. Ebenso verhielt es sich beim Vergleich der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf Intensivstationen, welche sich nicht signifikant unterschieden (Tab. 4).

<b>Ort der postoperativen Überwachung, Anzahl Patienten (%)*</b>			
<b>Station</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
	<b>N=188</b>	<b>N=94</b>	<b>N=94</b>
Aufwachraum und Normalstation	31 (16)	13 (14)	18 (19)
Intermediate-Care Level 1	57 (30)	30 (32)	27 (29)
Intermediate-Care Level 2	66 (35)	34 (36)	32 (34)
Intensivstation	34 (18)	17 (18)	17 (18)
<b>Postoperative Aufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen, Median (Interquartilsabstand)*</b>			
	<b>Gesamt</b>	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
auf einer Intensivstation oder IMC			
• Alle Patienten	1 (1-4)	1 (1-4)	2 (1-5)
• Überlebende	1 (1-4)	1 (1-4)	2 (1-4)
• Nicht-Überlebende	3 (1-14)	6 (2-14)	3 (1-13)
Gesamtaufenthaltsdauer			
• Alle Patienten	15 (11-23)	16 (11-25)	14 (10-20)
• Überlebende	15 (11-22)	16 (11-25)	14 (10-20)
• Nicht-Überlebende	18 (12-29)	14 (6-23)	18 (14-33)
*kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen			

Tabelle 4: postoperative Überwachung und Krankenhausaufenthalt (modifiziert nach: (Nicklas et al., 2020))



## 4 Diskussion

Wir führten eine prospektive randomisiert-kontrollierte klinische Studie mit 188 eingeschlossenen Patienten durch, welche die Auswirkungen eines personalisierten hämodynamischen Behandlungsalgorithmus auf die perioperative Therapie untersucht hat.

Es zeigte sich, dass in der Kontrollgruppe signifikant weniger erweiterte hämodynamische Überwachung durchgeführt wurde und die OP-Zeiten länger waren als in der Interventionsgruppe. Bei Menge und Art der verabreichten Infusionslösungen gab es keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man die Gabe von Inotropika, wurde Dobutamin jedoch in der Interventionsgruppe häufiger und mit höheren Dosen eingesetzt.

Als individuelles Ziel des Algorithmus nutzten wir den präoperativ in Ruhe gemessenen Herzindex jedes einzelnen Patienten. Hierbei gab es beachtliche interindividuelle Unterschiede. So variierte der Herzindex der Patienten in beiden Gruppen von  $<2$  l/min/m<sup>2</sup> bis ca. 5 l/min/m<sup>2</sup>. Dies zeigt, wie unterschiedlich der kardiale Status bei Hochrisikopatienten pathophysiologisch beeinflusst ist und man diesen nicht aus Anamnese und körperlicher Untersuchung abschätzen kann. Es stützt die Hypothese, dass Therapieziele nicht rein aus demographischen und biometrischen Durchschnittswerten einer Population übernommen werden sollten, da sie nicht die individuellen Bedürfnisse widerspiegeln (Bernard et al., 2017; Caballero et al., 2015; Chahal et al., 2012). Man kann stattdessen mit neuartigen nichtinvasiven Techniken, wie der in unserer Studie genutzten CNAP<sup>®</sup>-Technologie in Verbindung mit der Pulskonturanalyse, eine validierte Möglichkeit nutzen, um auch erweiterte hämodynamische Parameter präoperativ, schmerzfrei und am wachen Patienten zu messen (Kim et al., 2014; Meidert et al., 2019). Diese Techniken kann man bei bestimmten Patientengruppen auch für einen kurzen Check der kardialen Funktion nutzen oder als Übergang von einer kontinuierlichen invasiven zu einer intermittierenden nichtinvasiven Überwachung (Saugel et al., 2015; Wagner & Saugel, 2015). In der Praxis hat die Nutzung von Systemen mit nicht- oder wenig invasiv kalibrierter Pulskonturanalyse ein hohes Potential, da das Aufwand-Nutzen Verhältnis gut ist, wenn man die Limitationen bedenkt (Grensemann, 2018). Im klinischen Alltag ist die Wahl des richtigen Monitoring-Verfahrens nicht immer einfach und man muss je

nach Situation und Patient abwägen, welches man nutzt (Saugel & Vincent, 2018). Hinzu kommt, dass die neuen nicht- oder wenig invasiven Verfahren noch nicht weit in deutschen Kliniken verbreitet sind. In Zukunft könnte beispielsweise die nichtinvasive Pulskonturanalyse bei kurzen Interventionen in der Radiologie und Endoskopie (Saugel et al., 2015) oder auch intraoperativ bei Operationen mit moderatem Risiko genutzt werden, wie es Studien bei bariatrischen Operationen oder bei Schilddrüseneingriffen mit besonderer Lagerung gezeigt haben (Rogge et al., 2019; Wagner & Saugel, 2015).

Die Gesamtmenge an verabreichter Infusionslösung war in der Interventionsgruppe zwar geringer als in der Kontrollgruppe, aber ohne signifikanten Unterschied. Auch andere Studien zu ZHT hatten ähnliche Ergebnisse mit einem Trend zu weniger Flüssigkeit in der Interventionsgruppe mit ZHT. Allerdings war das Patientenkollektiv teils abweichend oder auch das perioperative Management (Calvo-Vecino et al., 2018; Futier et al., 2017; Reuter & Kalman, 2018). Dies zeigt, dass die Variationen und Möglichkeiten eines Algorithmus zur hämodynamischen Therapie sehr breit sind. In der aktuellen Literatur gibt es Vorschläge, dass sich der Trend wieder weg vom restriktiven Flüssigkeitsmanagement, den es traditionell bei manchen Operationen wie z.B. Leberoperationen gab, hin zum personalisierten Management wandeln sollte (Reuter & Kalman, 2018; Weinberg et al., 2019). Allerdings ist die Menge an infundierter Flüssigkeit bei Studien im Zeitverlauf der letzten Jahre auch, unabhängig von einer „restriktiven“ oder „liberalen“ Gruppe, zurückgegangen. So waren Mengen, die heutzutage bei Gruppen mit hohen Flüssigkeitsraten auftreten, vergleichbar mit denen restriktiver Gruppen in früheren Studien von z.B. Brandstrup aus dem Jahr 2003 (Miller & Pearse, 2019).

Der signifikante Unterschied bei der Nutzung von Dobutamin von 38% in der Interventionsgruppe zu 11% in der Kontrollgruppe lässt sich vor allem durch die Vorgabe im Studienalgorithmus erklären, allerdings zeigt es auch, wie viele Patienten auf alleinige zusätzliche Flüssigkeit als Therapie des niedrigen Herzindex nicht ansprechen. Bei diesen Studienpatienten war eine zusätzliche inotrope Therapie notwendig, um den Herzindex auf den persönlichen Zielwert zu steigern. Ein vorheriger Flüssigkeitsbolus, die sogenannte „fluid challenge“, ist wichtig, um die Flüssigkeitsresponsivität zu eruieren und kann mit verschiedenen Volumina und hämodynamischen Messparametern analysiert werden (Kendrick et al., 2019; Miller et al., 2015). Da bei jedem Patienten viele individuelle Faktoren zu beachten sind, gibt

es noch keine optimale Methode, die Messparameter zu interpretieren und eine adäquate Behandlung vorzunehmen (Reuter & Kalman, 2018). In anästhesiologischen Routinebehandlungen bei Hochrisikoperationen werden Inotropika seltener genutzt, obwohl in Studien der Nutzen der Kombination mit vasoaktiven Substanzen und Flüssigkeit bei ZHT gezeigt wurde (Giglio et al., 2019; Saugel et al., 2019). Allerdings ist hierfür ein erweitertes Monitoring hilfreich, welches besser als eine arterielle Kurve allein zeigt, dass das HZV mit Inotropika gesteigert werden kann.

Als Stärke der Studie ist die engagierte Unterstützung der beteiligten Anästhesiologen und auch Chirurgen zu nennen. Auch die Zustimmung der gescreenten Patienten war hoch. Dies lag nicht zuletzt auch an den einfach zu implementierenden Messmethoden, wie der HZV Messung per Pulskonturanalyse mittels nichtinvasiver CNAP®-Technik und intraoperativ über einen einfachen arteriellen Zugang, welche ohne großen Aufwand oder weitere Invasivität wertvolle hämodynamische Werte lieferten. Die Adhärenz an unser Studienprotokoll war mit 90% sehr hoch. Es gab unter den 94 Patienten der Interventionsgruppe nur in 9 Fällen Protokollverletzungen, welche zumeist zusätzliche Infusionsgaben waren. Insbesondere bei gefäßchirurgischen Implantationen von Aortenprothesen wurde mehrfach zusätzliche Flüssigkeit gegeben, obwohl der Algorithmus dies nicht vorsah. Dies passierte meist gegen Ende dieser Operationen bei hämodynamischer Instabilität. Es wurde trotz eines ausreichenden Herzindex zusätzliches Volumen gegeben, da die Noradrenalinosis nicht weiter gesteigert werden sollte, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Außerdem gab es sehr wenige Ausschlüsse von Patienten aus organisatorischen Gründen oder aufgrund fehlender oder fehlerhafter Daten.

Allerdings sind einige Limitationen der Studie zu nennen. Die Studie wurde monozentrisch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt, sodass die Ergebnisse nicht einfach auf eine Population und den Durchschnitt der deutschen oder internationalen Kliniken übertragen werden können. Aus organisatorischen Gründen konnten Personen, die an der direkten Therapie der Studienpatienten im perioperativen Zeitraum beteiligt waren, nicht verblindet werden. Durch Beobachtungen während der Operationen der Interventionsgruppe in unserer Studie lässt sich vermuten, dass die betreuenden Anästhesiologen häufiger Kristalloide und seltener Kolloide als Infusion für den Flüssigkeitsbolus gewählt haben, wenn sie den Herzindex gesehen hatten und diesen als ausreichend für den Patienten erachteten. So könnten die Arten und Mengen an Infusion dadurch verzerrt sein, dass in der

Kontrollgruppe diese Möglichkeit der Herzindexmessung nur selten gegeben war und die Art der „fluid challenge“ nicht im Studienalgorithmus festgelegt war. Die Nutzung von Noradrenalin war in beiden Gruppen sehr ähnlich und war bei nahezu allen Operationen notwendig. Ebenso war der Einsatz von Noradrenalin im Studienalgorithmus nicht festgelegt, sondern konnte frei vom Anästhesiologen gesteuert werden, was ein unkontrollierter Einflussfaktor auf Herzindex und Hämodynamik war. Außerdem ist nicht geklärt, ob der persönliche Ruhewert des Herzindex das beste Ziel im Algorithmus bei solchen Patienten ist, da die Anästhesie den Bedarf an Herzminutenvolumen senkt, allerdings durch das OP-Trauma eine zusätzliche Inflammation mit vermehrtem Bedarf an HZV induziert wird. Da in der Kontrollgruppe unserer Studie nur bei 20% der Patienten ein erweitertes hämodynamisches Monitoring auf eigene Initiative der Anästhesiologen genutzt wurde, ist es schwer, die intraoperative Hämodynamik der Gruppen im Detail zu vergleichen und kritische Phasen auszumachen. Es zeigt aber auch, dass ein erweitertes Monitoring noch kein Standard bei Hochrisikopatienten ist, auch wenn dies oft dem Mangel an teuren Geräten und organisatorischen Gründen geschuldet ist. Im besten Fall sollte der Studienzeitraum schon vor der eigentlichen Operation beginnen und bis in die Nachbetreuung im Aufwachraum bzw. der Intensivstation reichen, da während der Narkoseeinleitung und -ausleitung kritische Phasen und Dekompensationen drohen, welche sich auf den Gesamtverlauf auswirken können (Saugel et al., 2019; Saugel et al., 2018). Patienten sollen schon mit bestmöglichem kardiovaskulärem Status in die Operation starten (Brienza et al., 2019). Die OP-Zeit war in der Interventionsgruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe. Man kann annehmen, dass möglicherweise die Optimierung der Hämodynamik bessere chirurgische Bedingungen unterstützt hat. Auf der anderen Seite kann man es auch so auslegen, dass die Operationen der Interventionsgruppe nicht derart groß und aufwendig waren und somit eine Schwäche in der Vergleichbarkeit der OP-Prozeduren entstand und weitere Ergebnisse verzerrt sein könnten. So könnte die Menge an Volumen in der Interventionsgruppe in Relation zur mittleren OP-Zeit höher sein als bei der Kontrollgruppe. Bei vielen Patienten, die als Einschlussfaktor eine zurückliegende Chemotherapie hatten, lag diese schon lange zurück und diese Patienten waren im Allgemeinen sehr fit und belastbar. Hier kann man anmerken, dass die Screeningkriterien für den Patienteneinschluss kritischer gesehen werden könnten. Die von uns genutzte ASA-Klassifikation ist sehr subjektiv und hat große Variabilität,

wenn man die Einteilung durch unterschiedliche Anästhesiologen vergleicht. Die Grade III und IV werden im Allgemeinen als Risikopatienten für elektive Operationen angesehen. (Mak et al., 2002). Weitere Scores für die Risikoprädiktion von Patienten sind z.B. der POSSUM Score (verschiedene Versionen) oder die Clavien-Dindo Klassifikation und viele weitere, welche aber bisher noch selten angewendet werden (Stonelake et al., 2015; Talmor & Kelly, 2017; Teeuwen et al., 2011).

Zusammenfassend ist gezeigt worden, dass eine personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie bei abdominalen Hochrisikoperationen zu einer höheren Rate an erweitertem hämodynamischem Monitoring führt und durch einen konsequent durchgeführten Therapiealgorithmus mehr Patienten Dobutamin zur Inotropiesteigerung des Herzens erhalten. Die Menge an infundierter Flüssigkeit und Vasopressoren unterscheidet sich nicht im Vergleich zur anästhesiologischen Standardtherapie, ebenso wie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus.

Bei weiteren Folgestudien mit höheren Patientenzahlen und multizentrischer Durchführung wäre ein längerer Studienzeitraum und eine verdeckte Aufzeichnung erweiterter hämodynamischer Daten bei Kontrollgruppenpatienten hilfreich. Zusätzlich sollte weiter untersucht werden, welche personalisierten Zielparameter für welchen Patienten sinnvoll sind. Zuletzt sollten Infusionslösungen, Vasopressoren sowie Inotropika im Algorithmus Beachtung finden.

## 5 Zusammenfassung

Wir führten eine randomisiert-kontrollierte klinische Studie mit 188 Patienten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durch, um den Einfluss eines personalisierten zielgerichteten hämodynamischen Managements auf die perioperative Therapie bei abdominalchirurgischen Hochrisikopatienten zu untersuchen. Präoperativ wurde der persönliche Herzindex in Ruhe bei allen Patienten nichtinvasiv gemessen. Intraoperativ wurde bei Patienten der Studiengruppe ein personalisierter zielgerichteter hämodynamischer Studienalgorithmus angewendet, um mit Flüssigkeitsboli und ggf. Dobutamin den persönlichen Herzindex der Patienten zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Die Kontrollgruppe wurde intraoperativ nach Klinikstandard behandelt. Es wurde gezeigt, dass in der Studiengruppe signifikant häufiger erweitertes hämodynamisches Monitoring und Dobutamin genutzt wurden und die Operationszeit signifikant kürzer war als in der Kontrollgruppe. Die Menge an infundierter Flüssigkeit und transfundierter Blutprodukte sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer unterschieden sich nicht signifikant.

---

We conducted a randomised controlled clinical trial with 188 patients at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf to investigate the influence of a personalised goal-directed haemodynamic management on the perioperative therapy of high risk abdominal surgery patients. We measured non-invasive cardiac index at rest preoperatively. Intraoperatively we applied a goal-directed haemodynamic algorithm in the study group to achieve and maintain the personal cardiac index with fluid challenges and dobutamine if necessary. The control group received clinical standard therapy intraoperatively. We showed that in the study group advanced haemodynamic monitoring and dobutamine were used significantly more often and the duration of surgery was shorter than in the control group. The amount of administered fluid and blood products as well as hospital length of stay had no significant difference.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

- ASA: (engl.) American Society of Anesthesiology
- CNAP<sup>®</sup>: (engl.) continuous noninvasive arterial pressure
- COPD: (engl.) chronic obstructive pulmonary disease
- HZV: Herzzeitvolumen
- ID: Identifikationsnummer
- OP: Operation
- SD: (engl.) standard deviation
- UKE: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- ZHT: zielgerichtete hämodynamische Therapie

## 7 Literaturverzeichnis

### Publikationszitate:

1. Bennett, V. A., & Cecconi, M. (2017). Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes. *Indian Journal of Anaesthesia*, 61(8), 614-621. doi:10.4103/ija.IJA\_456\_17
2. Bernard, A., Addetia, K., Dulgheru, R., Caballero, L., Sugimoto, T., Akhaladze, N., Lancellotti, P. (2017). 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 18(4), 475-483. doi:10.1093/ehjci/jew284
3. Book, M., Jelschen, F., & Weyland, A. (2017). Intraoperative Hypotonie: Pathophysiologie und klinische Relevanz. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 52(1), 16-27. doi:10.1055/s-0042-106052
4. Bose, S., & Talmor, D. (2018). Who is a high-risk surgical patient? *Current Opinion in Critical Care*, 24(6), 547-553. doi:10.1097/mcc.0000000000000556
5. Boyd, O., & Jackson, N. (2005). How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Critical Care (London, England)*, 9(4), 390-396. doi:10.1186/cc3057
6. Brienza, N., Biancofiore, G., Cavaliere, F., Corcione, A., De Gasperi, A., De Rosa, R. C., Tritapepe, L. (2019). Clinical guidelines for perioperative hemodynamic management of non cardiac surgical adult patients. *Minerva Anestesiologica*. doi:10.23736/s0375-9393.19.13584-5
7. Caballero, L., Kou, S., Dulgheru, R., Gonjilashvili, N., Athanassopoulos, G. D., Barone, D., Lancellotti, P. (2015). Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(9), 1031-1041. doi:10.1093/ehjci/jev083
8. Calvo-Vecino, J. M., Ripolles-Melchor, J., Mythen, M. G., Casans-Frances, R., Balik, A., Artacho, J. P., Asuero de Lis, S. (2018). Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *British Journal of Anaesthesia*, 120(4), 734-744. doi:10.1016/j.bja.2017.12.018



9. Cecconi, M., Corredor, C., Arulkumaran, N., Abuella, G., Ball, J., Grounds, R. M., Rhodes, A. (2013). Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical Care (London, England)*, 17(2), 209. doi:10.1186/cc11823
10. Chahal, N. S., Lim, T. K., Jain, P., Chambers, J. C., Kooner, J. S., & Senior, R. (2012). Population-based reference values for 3D echocardiographic LV volumes and ejection fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 5(12), 1191-1197. doi:10.1016/j.jcmg.2012.07.014
11. Deng, Q. W., Tan, W. C., Zhao, B. C., Wen, S. H., Shen, J. T., & Xu, M. (2018). Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Critical Care (London, England)*, 22(1), 298. doi:10.1186/s13054-018-2251-2
12. Dubin, A., Lattanzio, B., & Gatti, L. (2017). The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*, 29(4), 490-498. doi:10.5935/0103-507x.20170068
13. Eberhart, L. H., & Bein, B. (2017). Intraoperative Hypotonie: Therapie. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 52(1), 45-54. doi:10.1055/s-0042-106074
14. Fortin, J., Marte, W., Grullenberger, R., Hacker, A., Habenbacher, W., Heller, A., Skrabal, F. (2006). Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Computers in Biology and Medicine*, 36(9), 941-957. doi:10.1016/j.combiomed.2005.04.003
15. Frank, P., Ilies, C., Schmidt, R., & Bein, B. (2017). Intraoperative Hypotonie: Bedeutung und Monitoring in der klinischen Praxis. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 52(1), 29-44. doi:10.1055/s-0042-107915
16. Funcke, S., Saugel, B., Koch, C., Schulte, D., Zajonz, T., Sander, M., Haas, S. A. (2018). Individualized, perioperative, hemodynamic goal-directed therapy in major abdominal surgery (iPEGASUS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1), 273. doi:10.1186/s13063-018-2620-9
17. Futier, E., Lefrant, J. Y., Guinot, P. G., Godet, T., Lorne, E., Cuvillon, P., Jaber, S. (2017). Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients

- Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(14), 1346-1357. doi:10.1001/jama.2017.14172
18. Giglio, M., Dalfino, L., Puntillo, F., & Brienza, N. (2019). Hemodynamic goal-directed therapy and postoperative kidney injury: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *Critical Care (London, England)*, 23(1), 232. doi:10.1186/s13054-019-2516-4
19. Grensemann, J. (2018). Cardiac Output Monitoring by Pulse Contour Analysis, the Technical Basics of Less-Invasive Techniques. *Front Med (Lausanne)*, 5, 64. doi:10.3389/fmed.2018.00064
20. Hahn, R., Rinosl, H., Neuner, M., & Kettner, S. C. (2012). Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAP<sup>®</sup> 500) during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 108(4), 581-585. doi:10.1093/bja/aer499
21. Heringlake, M., Heinze, H., & Brauer, K. (2012). [Fluid management - which fluid for what type of patients?]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 47(7-8), 482-488; quiz 489. doi:10.1055/s-0032-1323570
22. Kaufmann, T., Clement, R. P., Scheeren, T. W. L., Saugel, B., Keus, F., & van der Horst, I. C. C. (2018). Perioperative goal-directed therapy: A systematic review without meta-analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 62(10), 1340-1355. doi:10.1111/aas.13212
23. Kendrick, J. B., Kaye, A. D., Tong, Y., Belani, K., Urman, R. D., Hoffman, C., & Liu, H. (2019). Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 35(Suppl 1), S29-s34. doi:10.4103/joacp.JOACP\_26\_18
24. Kim, S. H., Lilot, M., Sidhu, K. S., Rinehart, J., Yu, Z., Canales, C., & Cannesson, M. (2014). Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 120(5), 1080-1097. doi:10.1097/aln.0000000000000226
25. Koppert, W. (2017). Intraoperative Hypotonie: Werden Sie Homöostatiker! *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 52(1), 14-15. doi:10.1055/s-0042-121853
26. Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E. F., . . . Goldman, L. (1999). Derivation and prospective validation

- of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 100(10), 1043-1049. Retrieved from <https://escholarship.org/content/qt845640mb/qt845640mb.pdf?t=owtym0>
27. Lurati Buse, G. A., Koller, M. T., Burkhart, C., Seeberger, M. D., & Filipovic, M. (2011). The predictive value of preoperative natriuretic peptide concentrations in adults undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*, 112(5), 1019-1033. doi:10.1213/ANE.0b013e31820f286f
  28. Magder, S. (2016). Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Critical Care (London, England)*, 20, 271. doi:10.1186/s13054-016-1438-7
  29. Mak, P. H., Campbell, R. C., & Irwin, M. G. (2002). The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. American Society of Anesthesiologists. *Anaesthesia and Intensive Care*, 30(5), 633-640.
  30. Marik, P. E., & Cavallazzi, R. (2013). Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Critical Care Medicine*, 41(7), 1774-1781. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a25fd
  31. Marx, G. (2015). Neue AWMF-S3-Leitlinie Volumentherapie. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 110(2), 108-109. doi:10.1007/s00063-015-0004-4
  32. Meidert, A. S., Briegel, J., & Saugel, B. (2019). Grundlagen und Fallstricke der arteriellen Blutdruckmessung. *Der Anaesthetist*, 68(9), 637-650. doi:10.1007/s00101-019-0614-y
  33. Meng, L., & Heerdt, P. M. (2016). Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution. *British Journal of Anaesthesia*, 117(suppl 3), iii3-iii17. doi:10.1093/bja/aew363
  34. Michard, F. (2007). Pulse contour analysis: fairy tale or new reality? *Critical Care Medicine*, 35(7), 1791-1792. doi:10.1097/01.Ccm.0000269351.38762.B9
  35. Michard, F., Giglio, M. T., & Brienza, N. (2017). Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods: impact on fluid management and postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia*, 119(1), 22-30. doi:10.1093/bja/aex138

36. Miller, T. E., Roche, A. M., & Mythen, M. (2015). Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Canadian Journal of Anaesthesia*, *62*(2), 158-168. doi:10.1007/s12630-014-0266-y
37. Miller, T. E., & Pearse, R. M. (2019). Perioperative fluid management: moving toward more answers than questions—a commentary on the RELIEF study. *Perioper Med (Lond)*, *8*, 2. doi:10.1186/s13741-019-0113-3
38. Monnet, X., & Teboul, J. L. (2017). Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Critical Care (London, England)*, *21*(1), 147. doi:10.1186/s13054-017-1739-5
39. Monteni, L., de Waal, E., Frank, M., van Beest, P., de Wit, A., Kruitwagen, C., Scheeren, T. (2014). Influence of early goal-directed therapy using arterial waveform analysis on major complications after high-risk abdominal surgery: study protocol for a multicenter randomized controlled superiority trial. *Trials*, *15*, 360. doi:10.1186/1745-6215-15-360
40. Nicklas, J. Y., Diener, O., Leistenschneider, M., Sellhorn, C., Schön, G., Winkler, M., Saugel, B. (2020). Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*, *125*(2), 122-132. doi:10.1016/j.bja.2020.04.094
41. Pearse, R., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R. M., & Bennett, E. D. (2005). Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Critical Care (London, England)*, *9*(6), R687-693. doi:10.1186/cc3887
42. Pearse, R., Harrison, D. A., James, P., Watson, D., Hinds, C., Rhodes, A., . . . Bennett, E. D. (2006). Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Critical Care (London, England)*, *10*(3), R81. doi:10.1186/cc4928
43. Pearse, R., Harrison, D. A., MacDonald, N., Gillies, M. A., Blunt, M., Ackland, G., . . . Rowan, K. (2014). Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*, *311*(21), 2181-2190. doi:10.1001/jama.2014.5305

44. Penaz, J., Voigt, A., & Teichmann, W. (1976). [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete*, 31(24), 1030-1033.
45. Pfortmueller, C. A., Kabon, B., Schefold, J. C., & Fleischmann, E. (2018). Crystalloid fluid choice in the critically ill : Current knowledge and critical appraisal. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 130(7-8), 273-282. doi:10.1007/s00508-018-1327-y
46. Rasmussen, K. C., Secher, N. H., & Pedersen, T. (2016). Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(31), e4498. doi:10.1097/md.0000000000004498
47. Reisner, A. (2016). Academic assessment of arterial pulse contour analysis: missing the forest for the trees? *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 733-736. doi:10.1093/bja/aew110
48. Reuter, D. A., & Kalman, S. (2018). From 'goal-directed haemodynamic therapy' to 'individualised perioperative haemodynamic management'. *British Journal of Anaesthesia*, 120(4), 615-616. doi:10.1016/j.bja.2018.01.001
49. Rewa, O., & Bagshaw, S. M. (2015). Principles of Fluid Management. *Critical Care Clinics*, 31(4), 785-801. doi:10.1016/j.ccc.2015.06.012
50. Rogge, D. E., Nicklas, J. Y., Schon, G., Grothe, O., Haas, S. A., Reuter, D. A., & Saugel, B. (2019). Continuous Noninvasive Arterial Pressure Monitoring in Obese Patients During Bariatric Surgery: An Evaluation of the Vascular Unloading Technique (Clearsight system). *Anesthesia and Analgesia*, 128(3), 477-483. doi:10.1213/ane.0000000000003943
51. Rossi, M., & Chiumello, D. (2014). The high-risk patient: a challenge to be overcome. *Current Opinion in Critical Care*, 20(4), 408-410. doi:10.1097/mcc.0000000000000118
52. Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 26(5), 347-353. doi:10.1007/s10877-012-9378-5
53. Salzwedel, C., Puig, J., Carstens, A., Bein, B., Molnar, Z., Kiss, K., Reuter, D. A. (2013). Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center,

- prospective, randomized study. *Critical Care (London, England)*, 17(5), R191. doi:10.1186/cc12885
54. Sankar, A., Beattie, W. S., & Wijeyesundera, D. N. (2015). How can we identify the high-risk patient? *Current Opinion in Critical Care*, 21(4), 328-335. doi:10.1097/mcc.0000000000000216
55. Saugel, B., Cecconi, M., Wagner, J. Y., & Reuter, D. A. (2015). Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 114(4), 562-575. doi:10.1093/bja/aeu447
56. Saugel, B., Vincent, J. L., & Wagner, J. Y. (2017). Personalized hemodynamic management. *Current Opinion in Critical Care*, 23(4), 334-341. doi:10.1097/mcc.0000000000000422
57. Saugel, B., Michard, F., & Scheeren, T. W. L. (2018). Goal-directed therapy: hit early and personalize! *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(3), 375-377. doi:10.1007/s10877-017-0043-x
58. Saugel, B., & Reuter, D. A. (2018). Perioperative Goal-Directed Therapy Using Invasive Uncalibrated Pulse Contour Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 5, 12. doi:10.3389/fmed.2018.00012
59. Saugel, B., & Vincent, J. L. (2018). Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Current Opinion in Critical Care*, 24(3), 165-172. doi:10.1097/mcc.0000000000000492
60. Saugel, B., Kouz, K., & Scheeren, T. W. L. (2019). The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), 103-107. doi:10.1016/j.bja.2019.04.048
61. Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B., Waxman, K., & Lee, T. S. (1988). Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 94(6), 1176-1186. Retrieved from [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)31299-5/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)31299-5/fulltext)
62. Stonelake, S., Thomson, P., & Suggett, N. (2015). Identification of the high risk emergency surgical patient: Which risk prediction model should be used? *Ann Med Surg (Lond)*, 4(3), 240-247. doi:10.1016/j.amsu.2015.07.004
63. Talmor, D., & Kelly, B. (2017). How to better identify patients at high risk of postoperative complications? *Current Opinion in Critical Care*, 23(5), 417-423. doi:10.1097/mcc.0000000000000445

64. Teeuwen, P. H., Bremers, A. J., Groenewoud, J. M., van Laarhoven, C. J., & Bleichrodt, R. P. (2011). Predictive value of POSSUM and ACPGBI scoring in mortality and morbidity of colorectal resection: a case-control study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 15(2), 294-303. doi:10.1007/s11605-010-1354-0
65. Tote, S. P., & Grounds, R. M. (2006). Performing perioperative optimization of the high-risk surgical patient. *British Journal of Anaesthesia*, 97(1), 4-11. doi:10.1093/bja/ael102
66. Turnbull, A. K. (2015). Personalized medicine in cancer: where are we today? *Future Oncology (London, England)*, 11(20), 2795-2798. doi:10.2217/fon.15.204
67. Vincent, J. L. (2008). Understanding cardiac output. *Critical Care (London, England)*, 12(4), 174. doi:10.1186/cc6975
68. Voldby, A. W., & Brandstrup, B. (2016). Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *J Intensive Care*, 4, 27. doi:10.1186/s40560-016-0154-3
69. Wagner, J. Y., Negulescu, I., Schöfthaler, M., Hapfelmeier, A., Meidert, A. S., Huber, W., Saugel, B. (2015). Continuous noninvasive arterial pressure measurement using the volume clamp method: an evaluation of the CNAP device in intensive care unit patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 29(6), 807-813. doi:10.1007/s10877-015-9670-2
70. Wagner, J. Y., & Saugel, B. (2015). When should we adopt continuous noninvasive hemodynamic monitoring technologies into clinical routine? *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 29(1), 1-3. doi:10.1007/s10877-014-9619-x
71. Wagner, J. Y., Grond, J., Fortin, J., Negulescu, I., Schöfthaler, M., & Saugel, B. (2016). Continuous noninvasive cardiac output determination using the CNAP system: evaluation of a cardiac output algorithm for the analysis of volume clamp method-derived pulse contour. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(4), 487-493. doi:10.1007/s10877-015-9744-1
72. Wagner, J. Y., Körner, A., Schulte-Uentrop, L., Kubik, M., Reichenspurner, H., Kluge, S., Saugel, B. (2018). A comparison of volume clamp method-based continuous noninvasive cardiac output (CNCO) measurement versus intermittent pulmonary artery thermodilution in postoperative cardiothoracic

surgery patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(2), 235-244.  
doi:10.1007/s10877-017-0027-x

73. Walsh, M. T. (2018). Improving outcomes in ambulatory anesthesia by identifying high risk patients. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(6), 659-666. doi:10.1097/aco.0000000000000653
74. Weinberg, L., Ianno, D., Churilov, L., McGuigan, S., Mackley, L., Banting, J., Christophi, C. (2019). Goal directed fluid therapy for major liver resection: A multicentre randomized controlled trial. *Ann Med Surg (Lond)*, 45, 45-53. doi:10.1016/j.amsu.2019.07.003
75. Weiser, T. G., Haynes, A. B., Molina, G., Lipsitz, S. R., Esquivel, M. M., Uribe-Leitz, T., Gawande, A. A. (2015). Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*, 385 Suppl 2, S11. doi:10.1016/s0140-6736(15)60806-6

#### Buchzitate:

1. Larsen, R. (2018). *Anästhesie* (11., überarbeitete Auflage ed.). München, Deutschland: Elsevier.
2. Miller, R. D., & Cohen, N. H. (2015). *Miller's Anesthesia* (8. ed. ed.). Philadelphia, Pa.: Elsevier, Saunders.
3. Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klinke, R., Brenner, B., Burckhardt, G., . . . Rothenburger, A. (Eds.). (2018). *Physiologie* (8., unveränderte Auflage ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
4. Striebel, H. W. (2010). *Die Anästhesie : Grundlagen und Praxis* ([2.-3. Aufl.] ed.). Stuttgart: Schattauer.



## 8 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mich auf dem Weg dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Bernd Saugel und meiner Betreuerin Dr. med. Julia Nicklas, die mir die Chance gaben, an der TAPIR Studie mitzuarbeiten, die bei Fragen oder Problemen immer erreichbar waren und mich über so lange Zeit mit Rat und Tat hervorragend unterstützt haben. Diese gute Betreuung hat mich stets angespornt.

Außerdem möchte ich der gesamten Klinik für Anästhesiologie am UKE mit allen Ärzten und Pflegekräften danken, die durch Kooperation und Hilfe im OP-Saal die Durchführung der Studie möglich gemacht haben.

Weiterhin danke ich meinen Freunden und meinen TAPIR-Kollegen, insbesondere Maximilian Leistenschneider und Christina Sellhorn, für entspannte Zeit im Studienbüro, vielfaches Korrekturlesen und Austausch, gemeinsame Tage in der Bibliothek und lustige Abende danach.

Darüber hinaus gilt großer Dank meiner Freundin sowie meinen Eltern und Geschwistern, die mich in Höhen und Tiefen während des Studiums und auch danach begleitet und unterstützt haben und gelegentlich Motivation zum Weitermachen gegeben haben.

## **9 Lebenslauf**

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## **10 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

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

Unterschrift: .....