

# 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 Morbidität und Mortalität 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:

Maximilian Leistenschneider,  
geboren in Berlin

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.06.2023**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Marco Blessmann**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	4
1.1	Zielgerichtete hämodynamische Therapie .....	5
1.2	Physiologische Grundlagen .....	6
1.3	Pulskonturanalyse .....	11
1.4	Personalisierte vs. nicht personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie .....	13
1.5	Hypothese .....	13
2	Material und Methoden .....	13
2.1	Ethikvotum und Registrierung .....	14
2.2	Auswahl des Patientenkollektivs .....	14
2.3	Randomisierung .....	15
2.4	Präoperative Vorbereitung .....	16
2.5	Intraoperative Intervention .....	16
2.6	Primärer Endpunkt .....	19
2.7	Sekundäre Endpunkte .....	19
2.8	Erforderliche Fallzahl .....	21
2.9	Verblindung .....	21
2.10	Statistische Auswertung .....	21
3	Ergebnisse .....	22
3.1	Protokolladhärenz .....	25
3.2	Primärer Endpunkt .....	25
3.3	Sekundäre Endpunkte .....	27
4	Diskussion .....	30
4.1	Interpretation .....	30
4.2	Limitationen .....	31
4.3	Ausblick .....	34
5	Zusammenfassung/Abstract .....	36
6	Abkürzungsverzeichnis .....	37
7	Abbildungs- & Tabellenverzeichnis .....	38
7.1	Abbildungen .....	38
7.2	Tabellen .....	38
8	Literaturverzeichnis .....	39
9	Danksagung .....	43
10	Lebenslauf .....	44
11	Eidesstattliche Versicherung .....	45

## 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beruht auf den Ergebnissen der „TAPIR“ Studie (Targeting preoperatively Assessed Personal cardiac Index in major abdominal surgery patients) (1). Es mag auf den ersten Blick nicht offensichtlich sein, was die Studie und der Tapir gemeinsam haben – dabei liegt es auf der Hand: Sowohl die zielgerichtete hämodynamische Therapie (ZHT), die die Grundlage für die Studie bildet, als auch der Tapir sind in Deutschland nicht weit verbreitet.

In einer 2006 veröffentlichten Studie zeigte sich, dass es unter allen durchgeführten allgemeinchirurgischen Eingriffen im vereinigten Königreich eine Gruppe an Hochrisikopatienten gab, die 12,5 % aller Eingriffe aber 83,8 % aller Todesfälle ausmachten (2).

Diese Hochrisikogruppe umfasste Patienten, die ein höheres Lebensalter (im Durchschnitt 75 Jahre) aufwiesen, vorerkrankt waren und/oder sich einem komplexen (Notfall-)Eingriff unterzogen.

Eine weitere Studie befasste sich mit der Krankenhaussterblichkeit in Deutschland nach viszeralchirurgischen Eingriffen im Zeitraum 2009-2015. Die Krankenhaussterblichkeit lag insgesamt bei 1,9 %. Von allen durchgeführten Eingriffen entfiel nur ein Anteil von 4,5 % auf komplexe chirurgische Eingriffe (dazu zählen Eingriffe an Pankreas, Leber, Ösophagus sowie Magen). Innerhalb dieser Subgruppe stieg die Krankenhaussterblichkeit auf 8,5 %. Auf die gesamte Krankenhaussterblichkeit bezogen, machten sie jedoch einen Anteil von 20 % aus. Ein weiterer Endpunkt der Studie war die Komplikationsrate nach operativen Eingriffen. Diese ist nach komplexen, im Vergleich zu weniger komplexen operativen Eingriffen etwa um den Faktor 10 erhöht (3).

Die vorliegenden Zahlen zeigen deutlich, dass zum einen das individuelle Risiko des Patienten und zum anderen die Komplexität des durchgeführten Eingriffs die Krankenhaussterblichkeit und Komplikationsrate beeinflussen.

## 1.1 Zielgerichtete hämodynamische Therapie

Die Arbeitsgruppe um William C. Shoemaker untersuchte in den 80er-Jahren wie sich physiologische Variablen der Hämodynamik und des Sauerstofftransports nach allgemein chirurgischen Eingriffen veränderten. Da es zu einem stärkeren Anstieg dieser Variablen unter den Überlebenden im Vergleich zu den Nichtüberlebenden kam, schlossen sie daraus, dass auch eine iatrogene Steigerung zu einem verbesserten Überleben führen würde (4). Damit legten Sie den Grundstein für die zielgerichtete hämodynamische Therapie (ZHT). Eine auf Basis dieser Beobachtung durchgeführte Studie zeigte eine Reduktion der postoperativen Mortalität und postoperativer Komplikationen bei Patienten, die intraoperativ eine ZHT erhielten. Das Ziel lag damals in der Maximierung von Herzindex und Sauerstoffangebot. Zum Erreichen des Zielwertes wurden verschiedene Flüssigkeiten (Kristalloide, Kolloide oder Erythrozytenkonzentrate), Inotropika (Dobutamin) oder Vasopressoren (Noradrenalin) verwendet. (5) Auch wenn es seit diesen Anfängen in den 80er-Jahren bis heute zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien gegeben hat, ist es aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Ergebnisse bisher nicht gelungen, die ZHT flächendeckend in den klinischen Alltag zu integrieren.

Diese Heterogenität der Studien zur ZHT wird in einer Metaanalyse betont, in der sämtliche randomisiert-kontrollierte Studien zur ZHT bis 2016 inkludiert wurden. Vor dem Hintergrund der Frage nach Reduktion von Mortalität und Komplikationsrate wurden insgesamt 95 Studien eingeschlossen. In dieser Analyse konnte für einige Subgruppen eine Reduktion der Mortalität gezeigt werden. Außerdem wurde in von Autoren als „zeitgemäß“ definierten Studien eine Reduktion von Pneumonien, Länge des Krankenhausaufenthalts, Wundinfektionen und akuter Nierenschädigung (acute kidney injury/AKI) gezeigt (6). Die Bezeichnung „zeitgemäß“ bezieht sich hier auf die Verwendung von weniger invasiven Messmethoden als den Pulmonalarterienkatheter (wie z.B. transpulmonale Thermodilution, Pulskonturanalyse, Ösophagusdoppler und Echokardiografie).

Eine weitere kürzlich veröffentlichte Metaanalyse konnte erneut eine deutliche Reduktion pulmonaler Komplikationen (Pneumonie und Lungenödem) im Rahmen einer ZHT zeigen. Außerdem erwies sich die Kombination von Flüssigkeit mit Inotropika der alleinigen Verwendung von Flüssigkeit überlegen (7).

Saugel et al. haben auf Basis verschiedener Metaanalysen einen Leitfaden erarbeitet, der die Erfolgsaussichten einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie erhöhen kann: Neben dem Zeitpunkt der ZHT, welcher optimalerweise vor dem Beginn der Narkoseeinleitung liegen sollte, ist es wichtig, den geeigneten Parameter und Zielbereich je nach zugrunde liegender Pathophysiologie festzulegen (8).

Der von Shoemaker et al. ursprünglich propagierte Ansatz der Maximierung der Zielwerte (5) scheint einer Optimierung derselben unterlegen zu sein: Im Tiermodell wurden Auswirkungen einer Optimierung und Maximierung des Schlagvolumenindex im Rahmen einer systemischen Inflammation, am Beispiel einer akuten Pankreatitis, miteinander verglichen. Es zeigte sich eine signifikant stärkere Reduktion von Endothelschäden, peripankreatischen Ödemen und systemischer Entzündungsreaktionen in der Gruppe, welche einer optimierten personalisierten hämodynamischen Therapie unterzogen wurde. Optimierte bedeutete hier, dass präoperativ bei jedem Tier ein individueller Ausgangsschlagvolumenindex gemessen wurde, welcher dann intraoperativ als Zielwert für die ZHT verwendet wurde (9).

## 1.2 Physiologische Grundlagen

Im Rahmen operativer Eingriffe kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf im Organismus, bei gleichzeitiger verminderter Fähigkeit des Gewebes Sauerstoff aufzunehmen. Es kann sich also bei gestörten bzw. fehlenden Kompensationsmechanismen - wie im Rahmen von (v.a. pulmonalen und kardialen) Vorerkrankungen oder durch Medikamente (z.B. Anästhetika, Hypnotika) verursacht - eine Sauerstoffschuld entwickeln, welche wiederum zu Organdysfunktion und erhöhter Mortalität führen kann (10).

Eine Optimierung des Sauerstoffangebots senkt insbesondere bei Hochrisikopatienten die Komplikationsrate nach operativen Eingriffen (11). Das Sauerstoffangebot im menschlichen Körper lässt sich mit der folgenden Formel berechnen:

$$DO_2 = HZV \times (saO_2 \times Hb \times 1,34 \frac{ml}{g} + paO_2 \times \frac{0,0031}{mmHg} \times \frac{ml}{dl})$$

$$(DO_2 = \text{Sauerstoffangebot in } \frac{ml}{min}; HZV = \text{Herzzeitvolumen in } \frac{dl}{min};$$

$saO_2 =$  arterielle Hb Sauerstoffsättigung (Fraktion; %); Hb = Hämoglobingehalt in  $\frac{g}{dl}$ ;

$1,34 \frac{ml}{g} =$  Hüfner'sche Zahl (Sauerstoffbindungskapazität von 1 g Hämoglobin);

$paO_2 =$  arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg;

0,0031 = Bunsen Löslichkeitskoeffizient bzw. Anteil des im Blut physikalisch gelösten Sauerstoffs in  $\frac{1}{mmHg} \times \frac{ml}{dl}$

Vereinfacht handelt es sich hierbei um das Produkt des Herzzeitvolumens mit dem arteriellen Sauerstoffgehalt bzw. der Summe von physikalisch gebundenem und chemisch gelöstem Sauerstoff.

Dabei ist das Herzzeitvolumen (HZV) eine Variable, die während Hochrisikoperationen und/oder bei Hochrisikopatienten regelhaft überwacht wird. Es ist zudem die wichtigste Variable in unserem Studienalgorithmus. Das HZV setzt sich zusammen aus Schlagvolumen und Herzfrequenz:

$$HZV = SV \times HF$$

(SV = Schlagvolumen in ml, HF = Herzfrequenz in  $\frac{1}{min}$ )

Das HZV in Bezug zur Körperoberfläche wird als Herzindex bezeichnet. Da zur Berechnung der Körperoberfläche Größe und Gewicht der Patienten mit einbezogen werden, wird eine bessere interindividuelle Vergleichbarkeit als bei der Verwendung des HZVs erzielt (12).

$$HI = \frac{HZV}{KOF}$$

(HI = Herzindex in  $\frac{l}{min}$ , KOF = Körperoberfläche in  $m^2$ )

Das Schlagvolumen ist die Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem Volumen im linken Ventrikel und wird durch Vorlast, Nachlast und Inotropie beeinflusst (13).

$$SV = EDV - ESV$$

(EDV = enddiastolisches Volumen in ml, ESV = endsystolisches Volumen in ml)

Die Vorlast bezeichnet die enddiastolische Wandspannung im Ventrikel und wird maßgeblich durch den „Frank-Starling Mechanismus“ beeinflusst. Dieser beschreibt vereinfacht eine Kraftsteigerung der Herzmuskeln des linken Ventrikels bei Steigerung der Vordehnung. Laut aktueller Forschungsmeinung beruht diese auf einer dehnungsabhängigen Erhöhung der Kalziumsensitivität bestimmter

Proteine in den Kardiomyozyten, sowie einer verbesserten Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente (13).

Dieser Effekt ist in Abb. 1 nachzuvollziehen: Bei einer Vorlasterhöhung bzw. Volumenbelastung wird der Arbeitspunkt  $A_0$  auf der Ruhedehnungskurve nach rechts verschoben ( $A_1$ ). Von hier ausgehend wird nun ein erhöhtes Schlagvolumen ( $SV_1 > SV_0$ ) gegen einen gleichbleibenden Aortendruck (Ventrikeldruck bei Öffnung der Aortenklappe bleibt gleich:  $B_1 = B_0$ ) ausgeworfen.

Die Dehnung der Aktin- und Myosinfilamente ist jedoch durch die Sarkomerlänge begrenzt, sodass die Vorlastdehnung nur begrenzt gesteigert werden kann. Eine Erhöhung der Vordehnung bei bereits maximaler Sarkomerlänge führt zu einer Verschiebung der Muskelfasern untereinander (sog. *slippage*), welches wiederum in einer Abnahme des HZV resultiert (14). Dieser Effekt wird in Abb. 2 veranschaulicht.

Die Vorlast kann z.B. iatrogen durch Flüssigkeitszufuhr oder Noradrenalin gesteigert werden. Letzteres führt über eine Vasokonstriktion der venösen Gefäße zu einem vermehrten venösen Rückstrom und damit einer Zunahme des HZV (15).

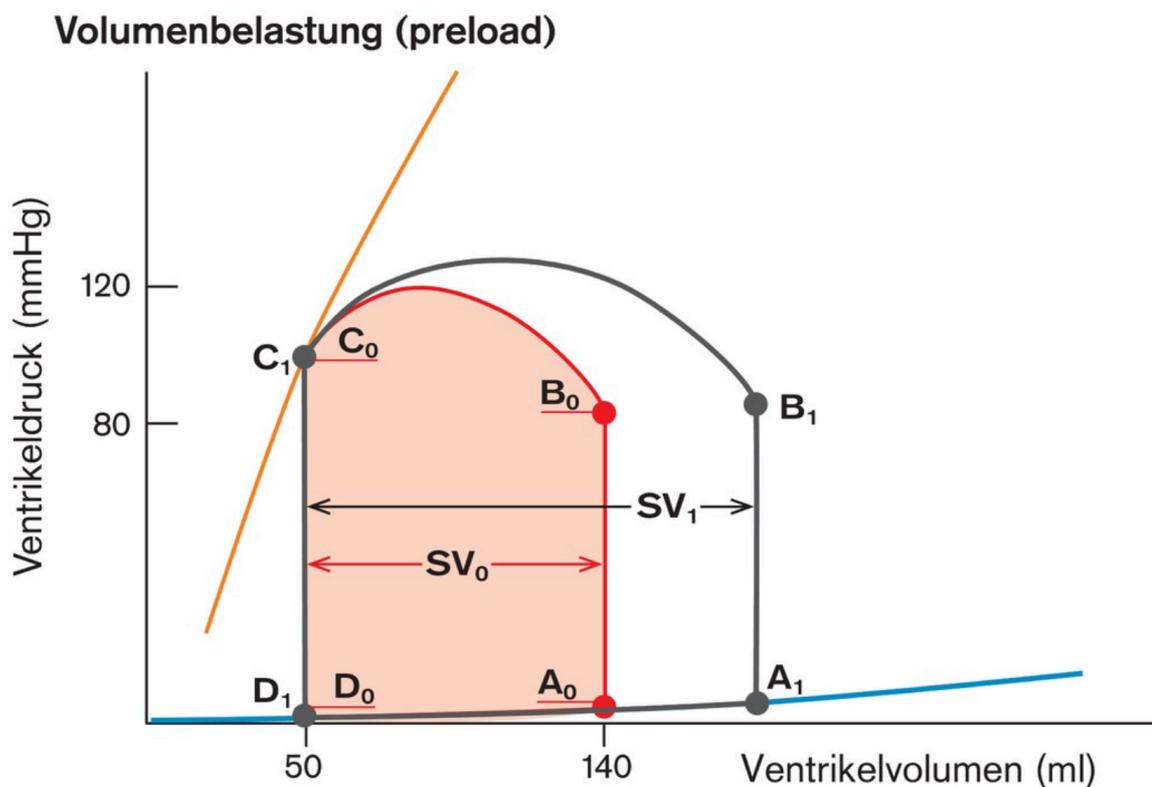
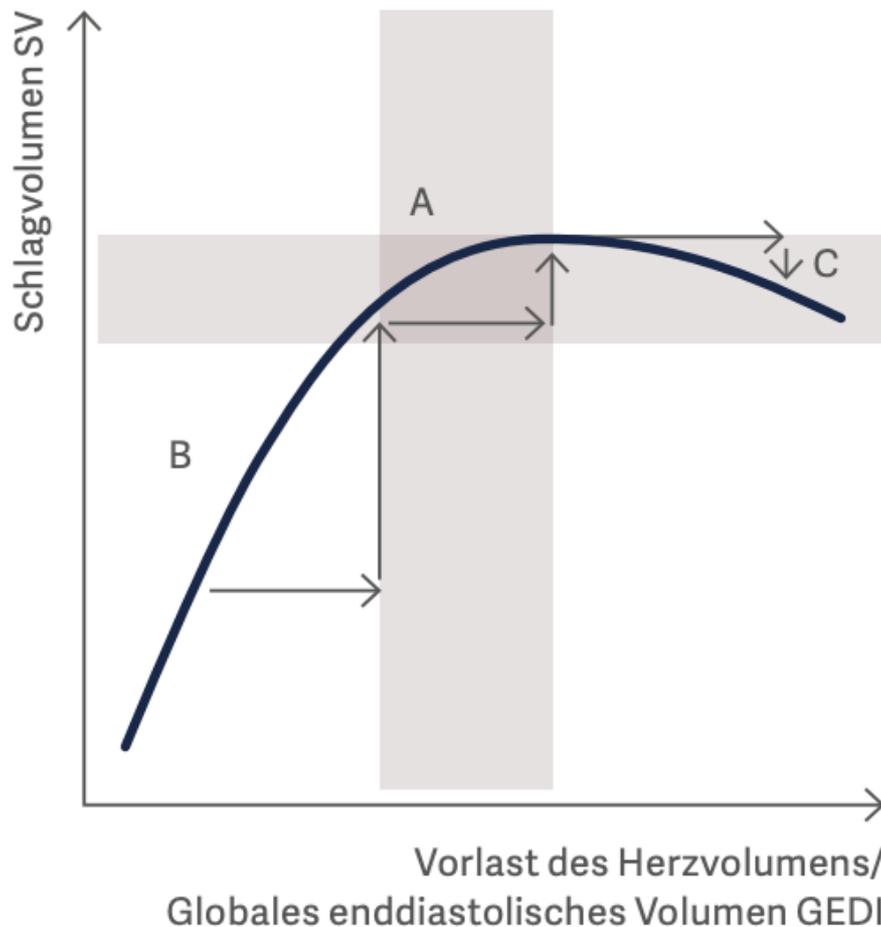


Abbildung 1: Veränderungen im Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels bei Vorlasterhöhung; A=Schluss der Mitralklappe, B=Öffnen der Aortenklappe, C=Schluss der Aortenklappe, D=Öffnen der

Mitralklappe;  $\overline{AB}$ =Anspannungsphase,  $\overline{BC}$ =Austreibungsphase,  $\overline{CD}$ =Entspannungsphase,  $\overline{DA}$ =Füllungsphase;  
gelb=endsystolische Druck-Volumenkurve; blau=Ruhedehnungskurve; Quelle: [13]



**Abbildung 2:** Frank Starling Mechanismus: Eine Zunahme der Vorlast führt in einem bestimmten Rahmen zu einer Zunahme des Schlagvolumens. Ist die Vordehnung jedoch zu stark, kommt es durch eine Überdehnung zu einer Abnahme des Schlagvolumens; A=optimale Vorlast, B=Volumenreagibel, C=Volumenüberladung; Quelle: Getinge

Die Nachlast beschreibt die Kraft, welche dem linken Ventrikel nach Öffnung der Aortenklappe entgegenwirkt. Sie entspricht unter physiologischen Bedingungen der systolischen Wandspannung des Ventrikels und wird maßgeblich durch den aortalen Blutdruck distal der Aortenklappe beeinflusst.

Bei gleichbleibendem Ausgangsvolumen ( $A_0 = A_1$ ) wird aufgrund des erhöhten aortalen Drucks ein erhöhter ventrikulärer Druck benötigt, um das Blut über die

Aortenklappe auszuwerfen ( $B_1 > B_0$ ). Dies führt im ersten Zyklus nach der Druckerhöhung zu einem verminderten Schlagvolumen ( $SV_1 < SV_0$ ). Damit verbleibt ein erhöhtes endsystolische Restvolumen ( $C_1 > C_0$ ) im Ventrikel. Dazu addiert sich im nächsten Zyklus wiederum das „normale“ Volumen zu einem insgesamt erhöhten enddiastolischen Ventrikelvolumen ( $A_2 > A_1$ ). Trotz erhöhter Nachlast wird nun aufgrund einer gesteigerten Vorlast im nächsten Zyklus wieder nahezu das Ausgangsschlagniveau ( $SV_0$ ) erreicht.

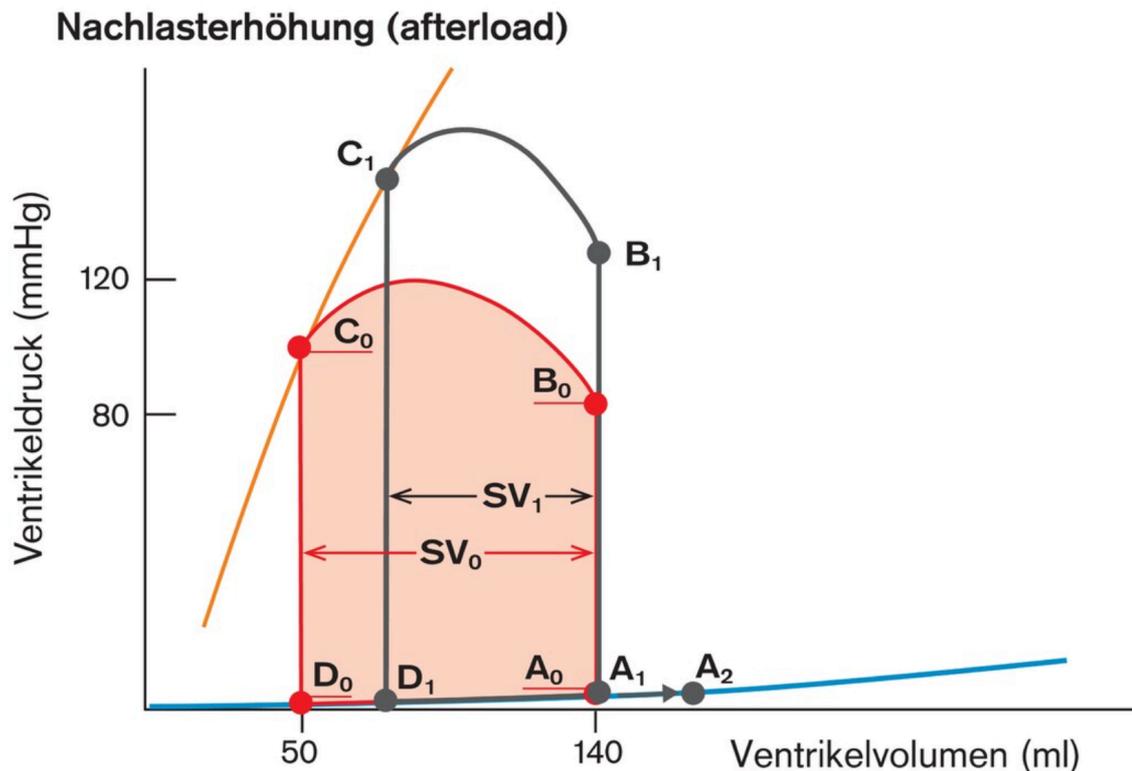
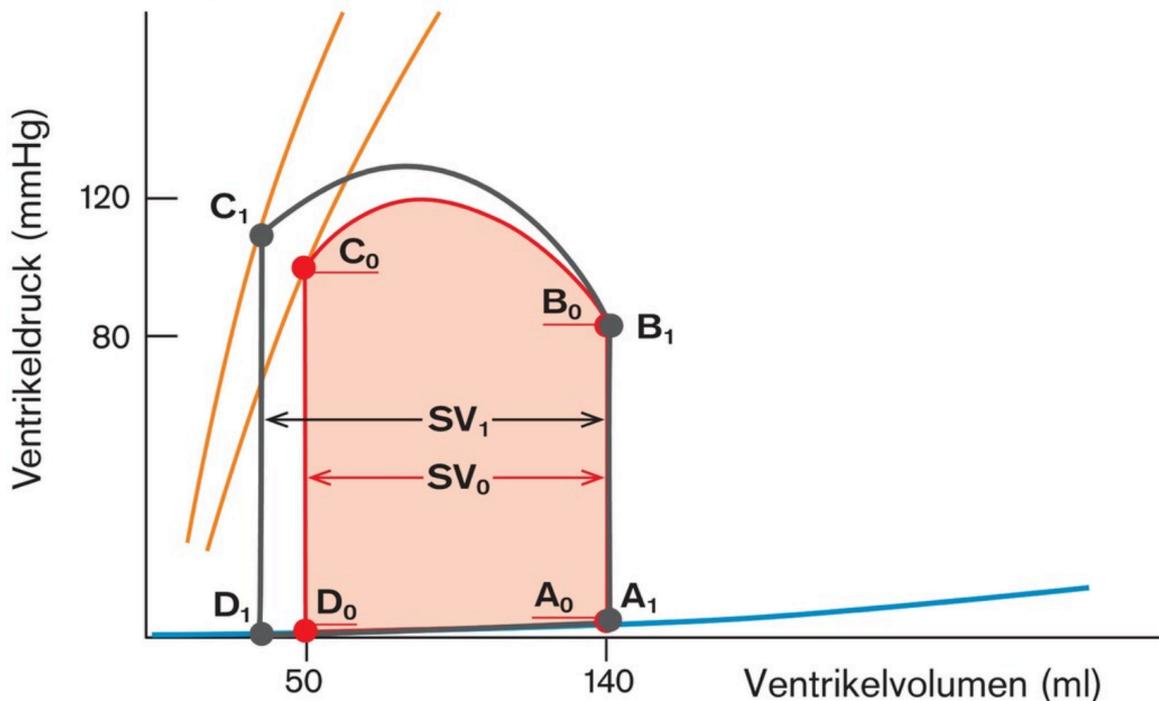


Abbildung 3: Veränderungen im Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels bei Nachlasterhöhung; Quelle: [13]

Eine Steigerung der Inotropie bewirkt eine größere Ejektionsfraktion ( $SV_1 > SV_0$ ) bzw. Druckerhöhung ( $C_1 > C_0$ ) bei gleicher Vordehnung ( $A_0 = A_1$ ). Die endsystolische Druck-Volumenkurve verläuft steiler. Eine Steigerung der Inotropie kann z.B. über eine Aktivierung des Sympathikus oder iatrogen mittels positiv inotroper Medikamente wie z.B. Dobutamin erfolgen.

## Erhöhung der Kontraktilität (Sympathikus)



**Abbildung 4:** Veränderungen im Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels bei Kontraktilitätserhöhung; Quelle: [13]

Darüber hinaus ist der Bowditch Effekt zu erwähnen, welcher eine Zunahme des HZVs bei Frequenzsteigerung beschreibt. Zurückzuführen ist er auf eine Akkumulation von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen innerhalb des sarkoplasmatischen Retikulums der Kardiomyozyten und einer damit verbundenen Erhöhung von Kontraktilität und Inotropie. (16)

Aus den beschriebenen Mechanismen ergeben sich verschiedene Möglichkeiten zur iatrogenen Steigerung des HZV. Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Flüssigkeit und Inotropika und/oder Vasopressoren dabei einer alleinigen Therapie mit Flüssigkeiten überlegen ist (6, 7, 17, 18).

### 1.3 Pulskonturanalyse

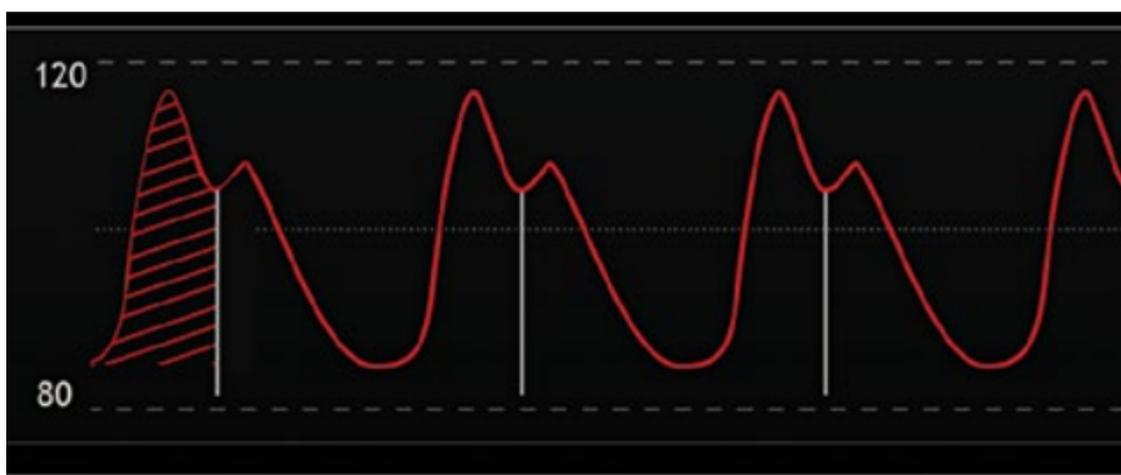
Die Pulskonturanalyse ermöglicht die Einschätzung von hämodynamischen Parametern wie dem Schlag- bzw. HZV anhand der arteriellen Blutdruckkurve. Die Ableitung der Druckkurve kann hierbei invasiv oder nicht-invasiv erfolgen.

Die Form der arteriellen Druckkurve (s. Abb. 5) lässt über charakteristische Merkmale auf die Dauer der Systole schließen: Am Ende der Diastole bzw. der Füllungsphase ist der Druck innerhalb des linken Ventrikels am niedrigsten. Mit

dem Beginn der ventrikulären Kontraktion wird die Systole eingeleitet und es kommt zu einem Druckanstieg. Ab einem gewissen Druck kommt es zur Öffnung der Aortenklappe, wodurch der Druck wieder absinkt. Die dikrotische (von gr.: Doppelschlag) Kerbe signalisiert mit dem Schluss der Aortenklappe das Ende der Auswurfphase und damit der Systole. Das Integral der systolischen Druckkurve (s. schraffierte Fläche in Abb. 5) ist dabei proportional zu dem ausgeworfenen Schlagvolumen (19).

Die Herzfrequenz ist, insofern ein Sinusrhythmus vorliegt, proportional zur Pulsfrequenz, sodass diese über die jeweils größten Amplituden der Druckkurve abgeleitet werden kann. Aus dem Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen kann somit das HZV errechnet werden. Das erste Modell der Pulskonturanalyse wurde bereits 1899 von Otto Frank beschrieben (20).

Die Ableitung der Druckkurve im Rahmen der invasiven Messung erfolgt über einen arteriellen Katheter. Bei der autokalibrierten Pulskonturanalyse auf Basis des PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) Algorithmus (Pulsion, Feldkirchen, Deutschland) wird zunächst ausgehend von Größe, Gewicht, Alter und biologischem Geschlecht der Patienten aus einer internen Datenbank ein Ausgangs HZV festgelegt. Über eine anschließende Analyse der Druckkurve wird ein interner Kalibrierungsfaktor festgelegt. Das daraus errechnete HZV wird fortlaufend über die letzten 12s gemittelt und sekundlich aktualisiert. (19, 21, 22, 23).



*Abbildung 5: Schematisches Bild einer arteriellen Druckkurve über die Zeit: Die schraffierte Fläche entspricht dem während der Systole ausgeworfenen Blutvolumen; Quelle: Getinge*

Eine nicht invasive Pulskonturanalyse kann auf Basis des sog. *vascular unloadings* durchgeführt werden (24): Hierbei wird zunächst neben einer Blutdruckmanschette am proximalen Oberarm eine Manschette über zwei benachbarte Finger desselben Arms geführt (s. Abb. 6). In dieser Manschette befinden sich Druckkissen und Infrarotsensoren.

Da Hämoglobin das Infrarotlicht zu einem bestimmten Anteil absorbiert, kann über einen Sensor die Veränderung des Lichtsignals gemessen werden. Über ein Aufpumpen des Luftkissens wird Druck auf die entsprechenden Fingerarterien (Aa. *digitatae propriae*) ausgeübt. Ab einem bestimmten Druck wird aus der normalerweise turbulenten eine laminare Strömung. Diese kann wiederum mittels Infrarotsensor gemessen werden. Der für die Erzeugung eines laminaren Flusses notwendige Druck korrespondiert hierbei direkt mit dem arteriellen Druck. Dieses erstmals von Peñáz beschriebene Prinzip erlaubt somit ebenfalls die Ableitung einer arteriellen Druckkurve. Diese lässt wiederum mit Hilfe von Pulskonturanalyse die Berechnung von u.a. HZV und Herzindex (25). Die Messmethode wurde gegen die invasive HZV Messung mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) validiert (26).

#### **1.4 Personalisierte vs. nicht personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie**

Bei der Wahl von Zielwerten im Rahmen der bisherigen Studien zu zielgerichteter hämodynamischer Therapie wurde größtenteils nicht auf personalisierte Zielwerte, sondern auf Durchschnittswerte aus Querschnittsstudien zurückgegriffen (27). Beim Betrachten der großen interindividuellen Unterschiede zwischen physiologischen Messgrößen scheint es jedoch sinnvoll, einen personalisierten Ansatz zu verfolgen (28, 29). Ein entsprechender Algorithmus um den Zielwert zu erreichen kann dann sinnvoll genutzt werden, wenn er auf den Patienten und die klinische Situation abgestimmt ist (30).

#### **1.5 Hypothese**

Unsere Hypothese ist, dass ein personalisiertes hämodynamisches Management mit einem personalisierten HZV-Zielwert postoperative Morbidität und Mortalität bei Patienten, die sich einem abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriff unterziehen, im Vergleich zum Routine-Management reduziert.

## **2 Material und Methoden**

In dieser Arbeit wird ein präoperativ in Ruhe individuell gemessener Herzindex als persönlicher Zielwert für die intraoperative zielgerichtete hämodynamische

Therapie verwendet und die Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität untersucht: Von Mai 2016 bis Juni 2017 führten wir eine prospektive, monozentrische, randomisierte, kontrollierte Studie in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg durch.

## **2.1 Ethikvotum und Registrierung**

Ein positives Ethikvotum wurde durch die Ethik-Kommission Hamburg erteilt (Registrierungsnummer PV5081). Die Studie wurde im Mai 2016 auf ClinicalTrials.gov registriert (NCT02834377). Alle teilnehmenden Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und haben in die Studienteilnahme schriftlich eingewilligt.

## **2.2 Auswahl des Patientenkollektivs**

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach Durchsicht der geplanten Operationen für die nächsten Tage. Es wurde auf die Einschlusskriterien Patientenalter >18 Jahre, geplante Operationsdauer >90min und erwarteter Blutverlust >1 Liter geachtet. Sobald ein Eingriff geeignet war, wurde die digitale Patientenakte nach Hochrisikokriterien durchsucht. Als Hochrisikokriterien wurden folgende definiert:

- akute oder chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin  $\geq 1,3$  mg/dl)
- Risikofaktor für kardiale oder respiratorische Komplikationen:
  1. Körperliche Belastbarkeit entspricht 4 oder weniger Metabolischen Äquivalenten (MET; definiert entsprechend der ACC/AHA Leitlinien)
  2. Hinweis auf ischämische Herzerkrankung in der Anamnese der Patienten (Angina pectoris, Akutes Koronarsyndrom/Myokardinfarkt)
  3. Angiographisch gesicherte ischämische Herzerkrankung
  4. Echokardiografisch nachgewiesene Ejektionsfraktion  $\leq 30$  %
  5. Moderate oder schwere Herzklappenerkrankung ( $\geq$ II°)
  6. Eindeutige Hinweise in der Anamnese oder klinische Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz (Notwendigkeit einer Medikamenteneinnahme, Ödeme, etc.)

7. Klinische Hinweise auf eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), das heißt chronischer produktiver Husten für mind. 3 Monate zweier aufeinanderfolgender Jahre
  8. Durch Spirometrie nachgewiesene relevante Lungenfunktionseinschränkung (FEV1 oder FVC <75 % Soll)
  9. Radiologisch bestätigte chronische Lungenerkrankung (Fibrose, COPD etc.)
- Iatrogene Immunschwäche (z.B. durch Immunsuppressiva, Chemotherapie, Bestrahlung, Langzeit- oder Hochdosistherapie mit Glucocorticosteroiden)
  - Krankheitsbedingte Immunschwäche (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)
  - Schwere Einschränkung der Leberfunktion, d.h. histologisch gesicherte Leberzirrhose plus eines der folgenden Kriterien:
    1. Portale Hypertension oder stattgehabte obere gastrointestinale Blutung a.e. durch portale Hypertension
    2. Vorangegangene Episoden akuten Leberversagens/hepatischer Enzephalopathie/hepatischen Kommas
  - Alter ≥80 Jahre

Parallel wurde nach Ausschlusskriterien gesucht. Diese umfassten:

- Vorliegen einer Schwangerschaft
- Geplanter Eingriff mit palliativer Intention
- Notfalleingriff
- Teilnahme an anderer Interventionsstudie

### **2.3 Randomisierung**

Nach Studieneinwilligung und präoperativer Herzindexmessung wurden die Patienten der Kontroll- oder Studiengruppe zugewiesen. Die Randomisierung wurde umschlagbasiert durchgeführt. D.h., dass im Vorhinein 188 durchnummerierte Umschläge angefertigt wurden, in welchen mittels computergenerierter zufälliger Reihenfolge die Gruppenzugehörigkeit festgelegt wurde. Das Studienpersonal wusste vor der Ziehung des Umschlages nicht, welche

Zuweisung er beinhalten würde. Den Teilnehmern wurde nach Reihenfolge des Studieneinschlusses in aufsteigender Abfolge der entsprechend nummerierte Umschlag zugewiesen.

## 2.4 Präoperative Vorbereitung

Es wurde daraufhin bei allen Patienten eine personalisierte präoperative Herzindexmessung durchgeführt. Sie befanden sich dabei vor der Messung mind. 10 Minuten in liegender Position. Die Messung wurde mittels des CNAP®-Systems (CNAP®, CN Systems Holding AG, Graz, Österreich), auf Basis der nicht-invasiven Pulskonturanalyse durchgeführt (s. Abb. 6). Nach 5 Minuten Messung wurde der Mittelwert des Herzindex über diesen Zeitraum gebildet, welcher dann als Zielwert für die spätere intraoperative Intervention verwendet wurde.



*Abbildung 6:* CNAP® System mit angelegter Finger- und Blutdruckmanschette, sowie CNAP® Monitor zur Darstellung der abgeleiteten hämodynamischen Parameter; Quelle: CNSystems Medizintechnik GmbH

## 2.5 Intraoperative Intervention

Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten im Rahmen der kontinuierlichen Blutdrucküberwachung einen arteriellen Katheter (Punktionsort: A. radialis), an dem

der ProAQT® Sensor (Getinge, Getinge, Schweden) zur intern-kalibrierten Pulsconturanalyse angeschlossen wurde (s. Abb. 7 & 8). Dieses war notwendig, um die intraoperative Herzindex-Messung durchzuführen und unserem Algorithmus entsprechend zu reagieren. Diese kontinuierliche Blutdruckmessung gehört bei derartigen Eingriffen zum Klinikstandard und wäre in allen Fällen auch ohne Studienteilnahme erfolgt.



Abbildung 7: ProAQT Sensor, welcher mit dem System für die arterielle Druckmessung verbunden wird; Quelle: Getinge



Abbildung 8: PulsioFlex Monitor für die Darstellung der mittels ProAQT abgeleiteten Werte; Quelle: Getinge

Es erfolgte eine Dauerinfusion von Sterofundin® (B.Braun, Meisungen, Deutschland) mit 6 ml/kg/h mittels Infusomat® Space (B.Braun, Meisungen, Deutschland) zum Ausgleich des basalen Flüssigkeitsverlustes (Urinproduktion und Perspiratio insensibilis).

Unser Algorithmus sah vor, dass erstmalig zu OP-Beginn (erster chirurgischer Reiz) und dann alle 30 Minuten der aktuelle Herzindex mit dem Zielwert verglichen wurde (s. Abb. 9). Lag er darüber oder auf gleichem Niveau, erfolgte keine Intervention.

Sobald der Herzindex zum Messzeitpunkt niedriger als der Zielwert war, wurde zunächst ein Volumen von 500 ml über einen Zeitraum von 10 Minuten infundiert. Nach erfolgter Infusion wurden erneut Herzindex und Zielwert miteinander verglichen. War der gemessene Wert größer als der Zielwert, wurde nicht interveniert. Wenn er trotz adäquaten Anstiegs ( $\geq 15\%$  des Ausgangswertes) noch nicht größer als der gewünschte Wert war, wurde ein erneuter Flüssigkeitsbolus (500 ml über 10 Minuten) verabreicht. Zeigte sich nach der Infusion keine Veränderung des Herzindex oder ein Abfall, wurde mittels einer Spritzenpumpe (Perfusor® Space, B.Braun, Meisungen, Deutschland) Dobutamin appliziert. Die Startdosis lag bei  $2,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Verlangte der Algorithmus nach einer Dosissteigerung, erfolgte diese in  $0,5\mu\text{g}$  Schritten. Die Maximaldosis waren  $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Sobald die Herzfrequenz  $120/\text{min}$  überstieg, wurde die Infusion gestoppt. Zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks zwischen 65 und 90 mmHg wurde Noradrenalin mit einer kontinuierlichen Laufrate nach Bedarf eingesetzt. Die Applikation erfolgt unabhängig vom Algorithmus.

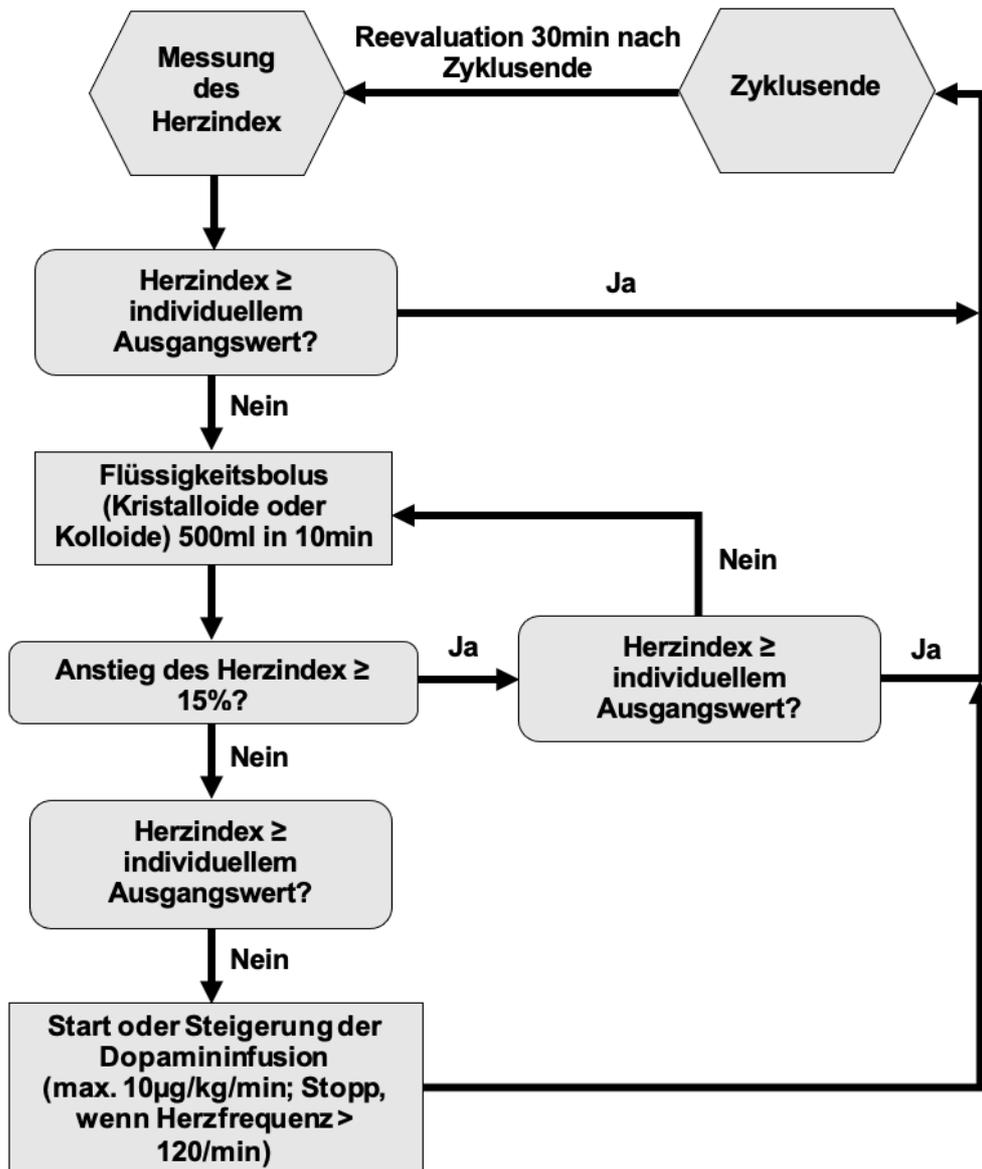


Abbildung 9: Übersicht über den Studienalgorithmus

## 2.6 Primärer Endpunkt

Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste das Auftreten von schweren Komplikationen definiert nach den „European perioperative clinical outcome definitions“ (31) oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem operativen Eingriff. Wir ergänzten die Liste der schweren Komplikationen um Myokardischämie – welche auch ohne Diagnose eines Myokardinfarkts auftreten kann, sowie Ischämie einer Extremität und Mesenterialinfarkt (32).

## 2.7 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte umfassten die Folgenden:

1. Postoperative Komplikationen an Tag 3, 7, 14 und 30 definiert nach der „Postoperative Morbidity Survey“ (POMS) (33) und erhoben mit elektronischer Patientenakte oder telefonischer Kontaktaufnahme.
2. Mortalität an Tag 90: Ermittelt durch Telefonkontakt mit Studienteilnehmern, Angehörigen oder Hausarzt.

Die Kriterien der POMS waren:

1. Pulmonal: Neuauftretener Bedarf an Sauerstoff oder respiratorischer Unterstützung (z.B. CPAP)?
2. Infektion: Erhält der Patient momentan Antibiotika oder hatte der Patient in den letzten 24 h eine Temperatur  $\geq 38$  °C?
3. Renal:
  - 3.1 Oligurie (Ausscheidung  $< 500$  ml/d)?
  - 3.2 Kreatininanstieg ( $>30$  % des Prä-OP Wertes)?
  - 3.3 Dauerkatheter in situ (nicht-chirurgische Indikation)?
4. Gastrointestinal:
  - 4.1 Keine enterale Ernährung (oral/via Magensonde) möglich?
  - 4.2 Leidet der Patient unter Übelkeit, Erbrechen oder Völlegefühl?
5. Kardiovaskulär: Erfolgte in den letzten 24 Stunden Diagnostik oder Therapie aufgrund
  - 5.1 eines Myokardinfarkts oder einer Ischämie?
  - 5.2 einer Hypotension (Flüssigkeitsgabe  $> 200$  ml/h oder medikamentöse Therapie)?
  - 5.3 einer Arrhythmie (Vorhofflimmern, /-flattern, ventrikulär)?
  - 5.4 eines Lungenödems?
  - 5.5 eines Thrombotischen Ereignis?
6. Neurologie: Leidet der Patient an neu aufgetretener geistiger Verwirrtheit, Delir, fokalen Defizit oder Koma?
7. Wundheilungsstörung: Trat eine Wunddehiszenz auf, die eine chirurgische Intervention oder Drainage von Eiter/Wundsekret erforderlich machte?

8.. Hämatologisch: Erhielt der Patient:

8.1 Transfusionen?

8.2 Erythrozytenkonzentrate?

8.3 Thrombozytenkonzentrate/Fresh Frozen Plasma/Gerinnungsfaktoren?

9. Schmerz: Leidet der Patient an Wundschmerzen, die die parenterale Verabreichung von Opioiden erfordern?

## **2.8 Erforderliche Fallzahl**

Bei ca. 50 % der Patienten treten nach chirurgischen Hochrisikoeingriffen Komplikationen auf (30). Für eine Power von 80 %, bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer erwarteten Reduktion der Komplikationsrate von 20 % (von 50 % auf 30 %) wurden 94 Patienten pro Gruppe benötigt.

## **2.9 Verblindung**

Im Gegensatz zu den Studienteilnehmern war die Gruppeneinteilung dem an der Operation beteiligten Personal sowie dem aufsichtsführenden Studienpersonal bekannt.

## **2.10 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mittels parametrischer und nicht parametrischer Testung. Sie wurde nach dem *Intention-to-treat* Prinzip durchgeführt.

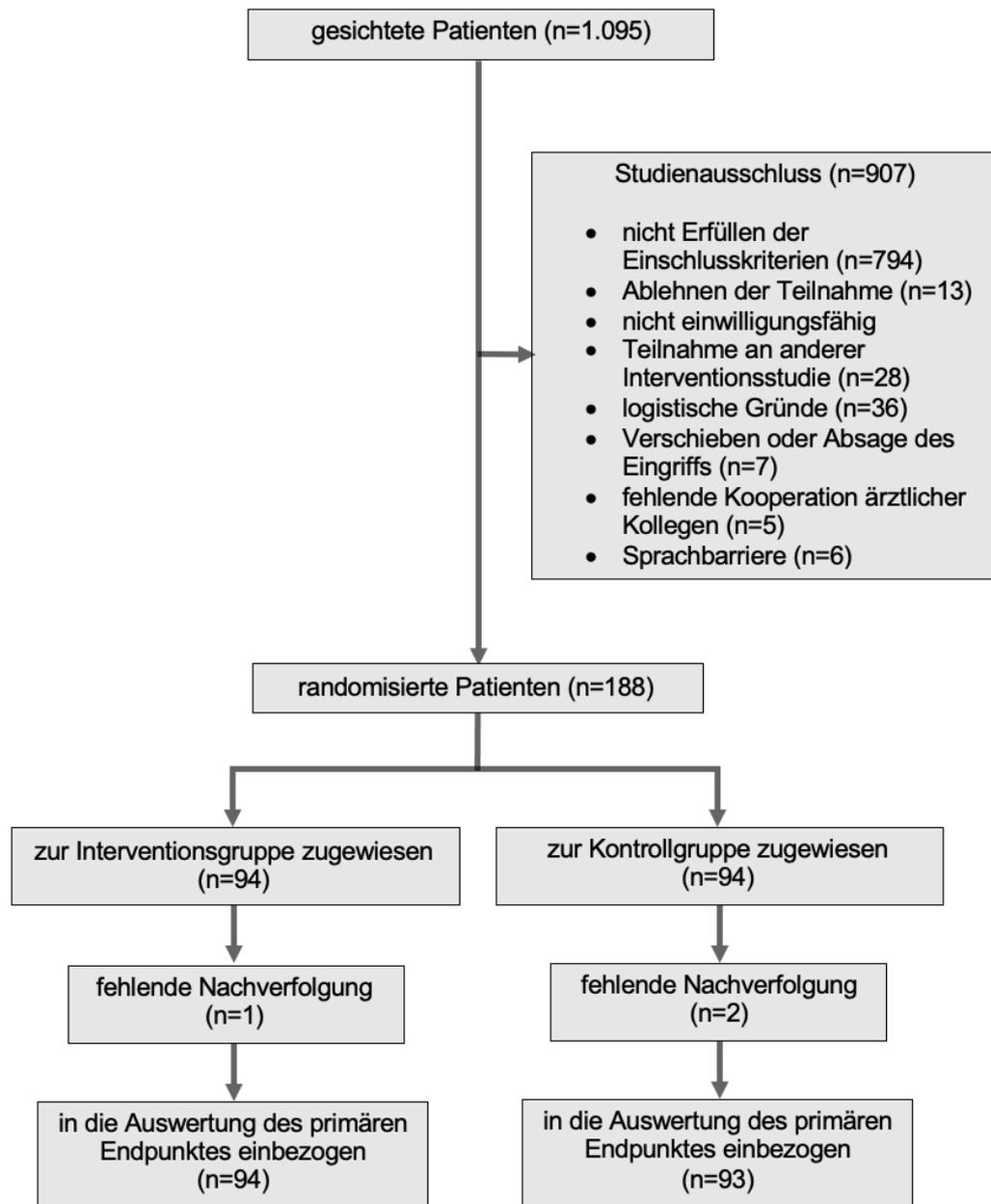
Um die kategorischen Ergebnisse des primären Endpunktes zu vergleichen, wurde ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Die sekundären Endpunkte wurden mit parametrischen und nicht parametrischen Tests für kontinuierliche Daten erfasst, sowie dem  $\chi^2$ -Test für kategorische Daten.

Die Kaplan-Meier Methode wurde genutzt, um die Mortalität bis zum Tag 90 zu veranschaulichen. Die Signifikanz wurde mit dem log-rank Test überprüft.

Kontinuierliche Ergebnisse werden im Folgenden bei Normalverteilung mit Mittelwert und Standardabweichung und bei Nicht-Normalverteilung mit Median und Inter-Quartils-Abständen angegeben. Kategorische Daten werden mit Anzahl und Prozentzahl angegeben.

Zur Auswertung wurde das Programm „R“ in der Version 3.1.2 verwendet (R Core Team [2014]; R: A language and environment for statistical computing; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

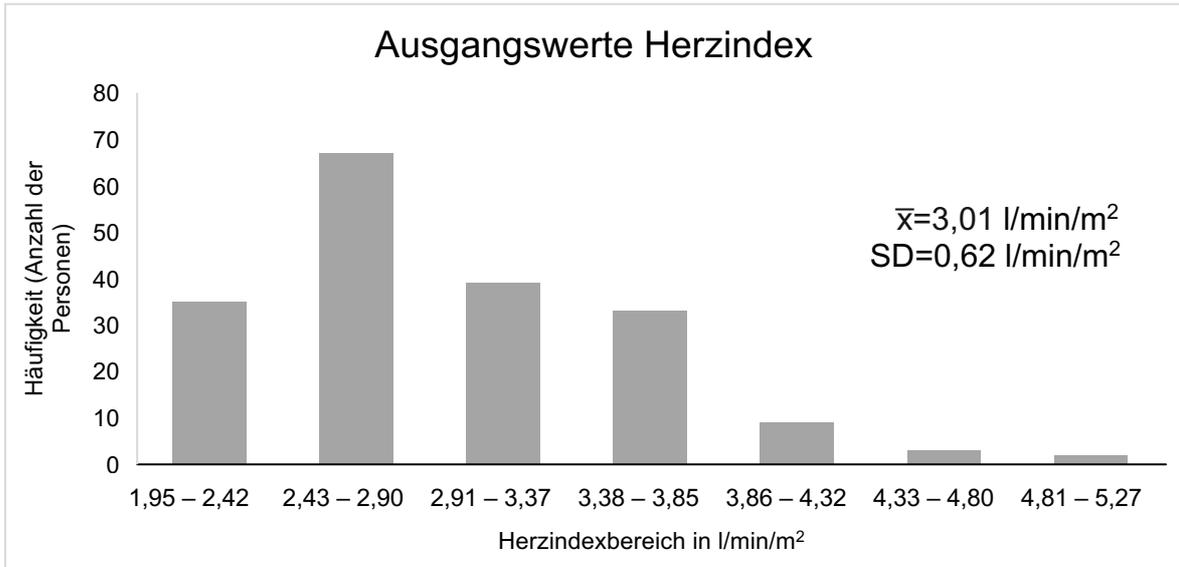
### 3 Ergebnisse



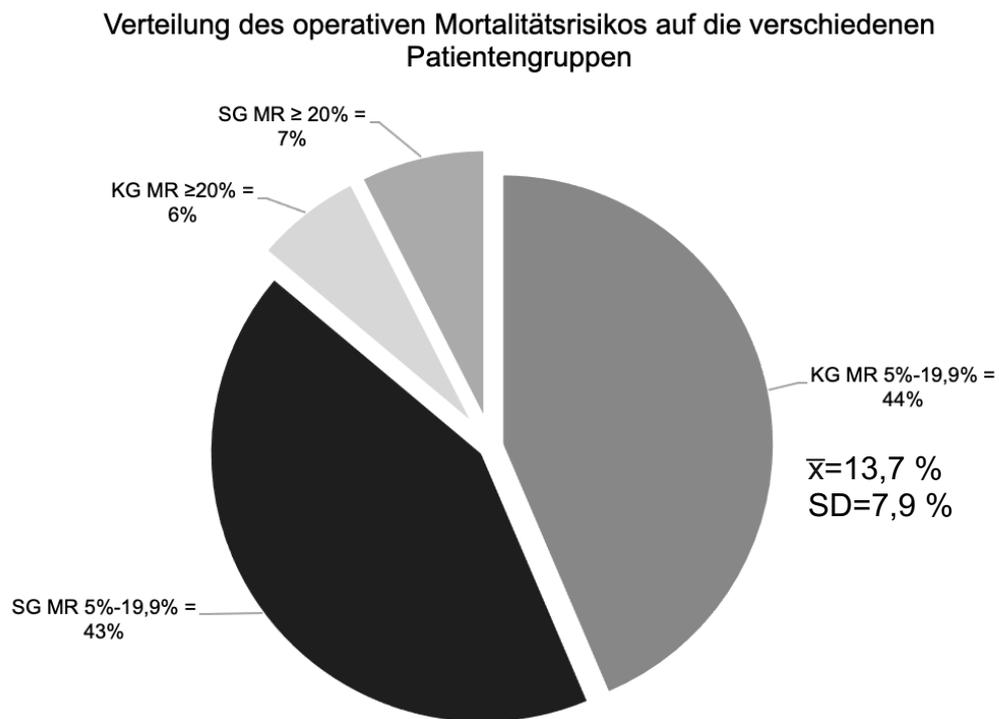
*Abbildung 10: Flussdiagramm zur Übersicht des Auswahl- und Einschlussprozesses (nach CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) (34))*

**Tabelle 1:** Übersicht über Eigenschaften der Kontroll- und Studiengruppe

<b>Eigenschaft</b>	<b>Total (n=188)</b>	<b>SG</b>	<b>KG</b>
Alter, Mittelwert (SD), Jahre	63 (14)	63 (14)	63 (14)
<b>Alter (Jahre)</b>			
<65	94 (50)	45 (48)	49 (52)
≥65	94 (50)	49 (52)	45 (48)
<b>Geschlecht</b>			
männlich	114 (61)	54 (57)	60 (64)
weiblich	74 (39)	40 (43)	34 (36)
Größe, Mittelwert (SD), cm	173,2 (9,2)	173,4 (9,9)	172,9 (8,4)
Gewicht, Mittelwert (SD), kg	76,1 (17,9)	76,1 (18,8)	76,2 (17,1)
präoperativer Herzindex. Mittelwert (SD), L/min./m <sup>2</sup>	3,01 (0,62)	2,98 (0,66)	3,05 (0,58)
<b>Ausgangsrisikofaktoren</b>			
Nierenfunktionseinschränkung	47 (25)	22 (23)	25 (27)
Risikofaktor für kardiale oder pulmonale Erkrankung	92 (49)	45 (48)	47 (50)
Immunsuppression	90 (48)	45 (48)	45 (48)
Leberfunktionseinschränkung	3 (2)	1 (1)	2 (2)
Alter ≥80 Jahre	13 (7)	7 (7)	6 (6)
<b>Kategorie des abdominalchirurgischen Eingriffs</b>			
Allgemeinchirurgie	117 (62)	59 (63)	58 (62)
Urochirurgie	22 (12)	6 (6)	16 (17)
Gynäkochirurgie	24 (13)	16 (17)	8 (9)
Aorten Chirurgie	25 (13)	13 (14)	12 (13)
<b>ASA Klassifikation</b>			
2	25 (13)	11 (12)	14 (15)
3	136 (73)	69 (73)	67 (73)
4	25 (13)	14 (15)	11 (12)



**Abbildung 11:** Übersicht über die gemessenen, präoperativen, individuellen Herzindexwerte;  $\bar{x}$ =Mittelwert;  $SD$ =Standardabweichung



**Abbildung 12:** Übersicht über das anhand des P-POSSUM Scores ermittelte postoperative Mortalitätsrisiko und dessen Verteilung auf die unterschiedlichen Patientengruppen. SG=Studiengruppe; KG=Kontrollgruppe; MR=Mortalitätsrisiko;  $\bar{x}$ =Mittelwert;  $SD$ =Standardabweichung

### **3.1 Protokolladhärenz**

Die intraoperative Messung des Herzindex erfolgte bei >99 % (n=93) der Patienten der Interventions- und bei 20 % (n=20) der Kontrollgruppe.

Bei 85 % (n=80) der Eingriffe in der Studiengruppe konnte der Herzindex für >90 % der Operationsdauer auf oder über dem persönlichen Zielwert gehalten werden.

In 9 % (n=8) kam es zu einer Abweichung vom Studienprotokoll, welche zumeist auf einer – trotz ausreichendem Herzindex – zusätzlichen Flüssigkeitsgabe durch den behandelnden Anästhesisten beruhte.

### **3.2 Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt (schwere Komplikation und/oder Tod bis Tag 30 nach der OP) trat bei 29.8 % (n=28) der Studiengruppe und 55.3 % (n=52) der Kontrollgruppe auf (relatives Risiko = 0.54 [95 % CI, 0.38-0.77]; absolute Risikoreduktion = -25.5 % [95 % CI, -39.2 % bis -11.9 %];  $P < 0.001$ ), (s. Tabelle 2).

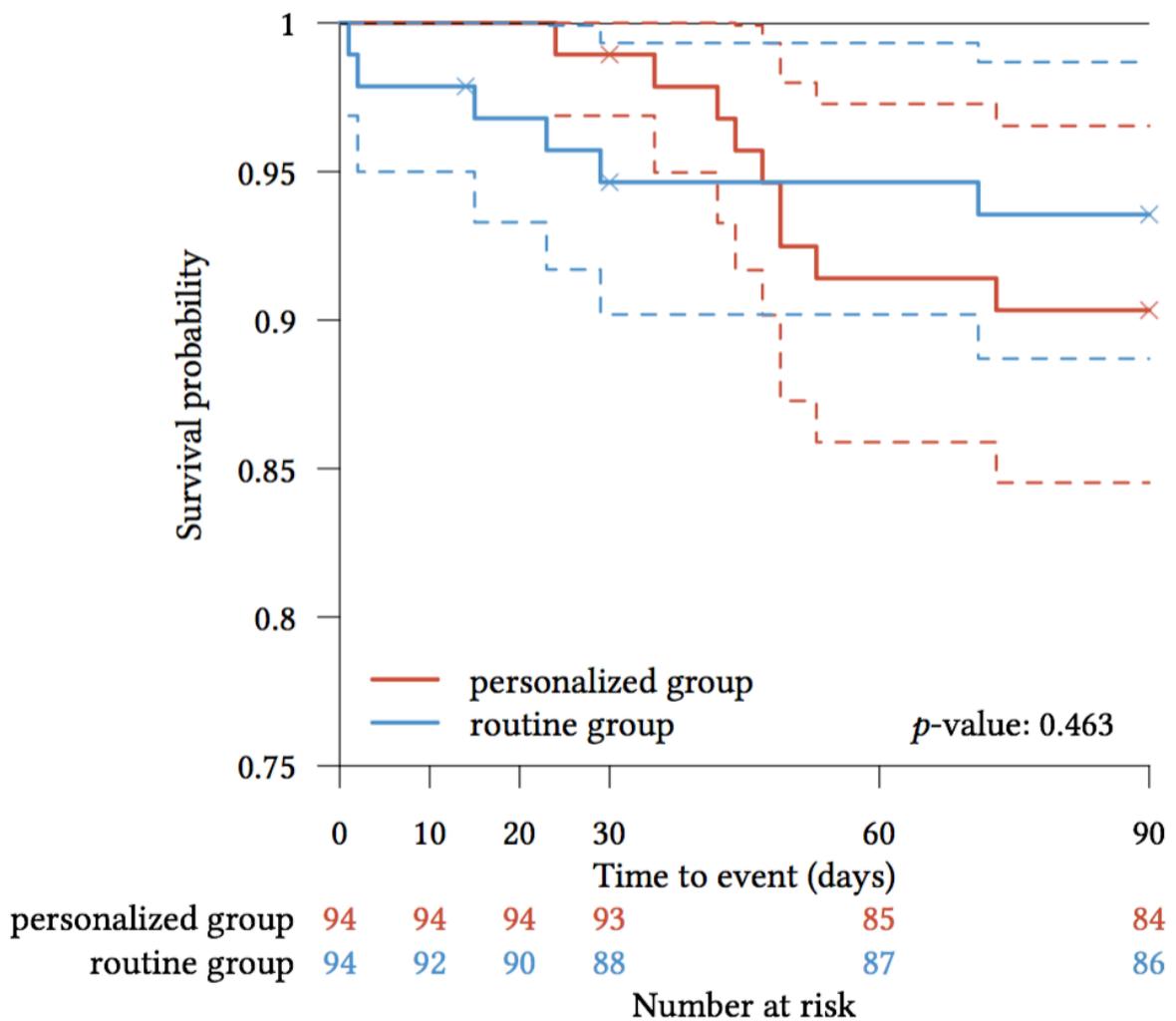
Zwei schwere Komplikationen traten an Tag 30 in der Studiengruppe statistisch signifikant ( $p \leq 0,05$ ) seltener auf: Wundinfektionen (14 % (n=13) vs. 26 % (n=24),  $p=0,036$ ) und Harnwegsinfekte (1 % (n=1) vs. 8 % (n=7),  $p=0,028$ ), (s. Tabelle 2).

Die Sterblichkeit der Patienten wurde an Tag 14, 30 und 90 erfasst.

Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der Mortalität ( $p=0,463$ ), (s. Tabelle 2 und Abb. 13).

**Tabella 2:** Übersicht über die Ergebnisse des kombinierten primären Endpunktes: schwere Komplikationen und/oder Tod (bis 30 Tage nach OP), sowie der einzelnen schweren Komplikationen; SG = Studiengruppe; KG = Kontrollgruppe; MC = schwere Komplikation; ARDS = acute, signifikante Ergebnisse sind markiert

<b>Endpunkt</b>	<b>Total, n (%) (n=188)</b>	<b>SG, n (%) (n=94)</b>	<b>KG, n (%) (n=94)</b>
<i>kombinierter primärer Endpunkt:</i>			
<b>MC und/oder Tod bis Tag 30***</b>	80 (43)	28 (30)	52 (55)
<i>MC bis Tag 30:</i>			
Tod	6 (3)	1 (1)	5 (5)
Myokardinfarkt /-ischämie	0	0	0
Arrhythmie	7 (4)	3 (3)	4 (4)
Herzstillstand	5 (3)	2 (2)	3 (3)
Durchblutungsstörung der Extremitäten	1 (1)	1 (1)	0
kardiogenes Lungenödem	1 (1)	0	1 (1)
tiefe Beinvenenthrombose	0	0	0
Lungenarterienembolie	2 (1)	2 (2)	0
ARDS	1 (1)	0	1 (1)
gastrointestinale Blutung	1 (1)	1 (1)	0
Mesenterialinfarkt	0	0	0
Anastomoseninsuffizienz	7 (4)	4 (4)	3 (3)
paralytischer Ileus	2 (1)	0	2 (2)
Akute Nierenschädigung	15 (8)	5 (5)	10 (11)
Infektion unklarer Genese	5 (3)	2 (2)	3 (3)
Delir	13 (7)	5 (5)	8 (9)
<b>Harnwegsinfekt*</b>	8 (4)	1 (1)	7 (8)
<b>Wundinfektion*</b>	37 (20)	13 (14)	24 (26)
Bakteriämie	11 (6)	6 (6)	5 (5)
stationär erworbene Pneumonie	17 (9)	10 (11)	7 (8)
postoperative Blutung	3 (2)	2 (2)	1 (1)
Schlaganfall	2 (1)	0	2 (2)
*** = p<0,001; relatives Risiko = 0,54; 95% KI = 0,38-0,77			
* = p<0,05			



**Abbildung 13:** Kaplan Meyer Plot zur Überlebenswahrscheinlichkeit in Kontroll- und Studiengruppe, die gestrichelte Linie beschreibt jeweils die Grenze des 95 % Konfidenzintervalls;  $p$ -Wert mit Log-Rank-Test ermittelt; Quelle: (1)

### 3.3 Sekundäre Endpunkte

Die Ergebnisse der POMS zeigten insgesamt („POMS Gesamt“) eine statistisch signifikante Reduktion von Komplikationen in der Studiengruppe an Tag 3 und 7 nach dem Eingriff, welcher sich an Tag 14 und 30 nicht mehr ableiten ließ (s. Tabelle 4).

**Tabelle 3:** Übersicht über den sekundären Endpunkt postoperative Morbidität (1/2); erhoben mittels postoperative morbidity survey; SG=Studiengruppe, KG=Kontrollgruppe, v=valide (erfasst), m=missing (entlassen/verstorben)

Postoperative Morbidität (nach POMS)	Gesamt				SG				KG			
	0	(%)	1	(%)	0	(%)	1	(%)	0	(%)	1	(%)
<b>1. Pulmonal</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	135	73,0%	50	27,0%	77	81,9%	17	18,1%	58	63,7%	33	36,3%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	131	82,9%	27	17,1%	69	89,6%	8	10,4%	62	76,5%	19	23,5%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	71	82,6%	15	17,4%	32	82,1%	7	17,9%	39	83,0%	8	17,0%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	22	78,6%	6	21,4%	9	64,3%	5	35,7%	13	92,9%	1	7,1%
<b>2. Infektion</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	123	66,5%	62	33,5%	69	73,4%	25	26,6%	54	59,3%	37	40,7%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	85	53,8%	73	46,2%	43	55,8%	34	44,2%	42	51,9%	39	48,1%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	33	17,8%	152	82,2%	17	43,6%	22	56,4%	16	11,0%	130	89,0%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	16	8,6%	169	91,4%	7	50,0%	7	50,0%	9	5,3%	162	94,7%
<b>3. Renal</b>												
<i>3.1 Oligurie</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	183	98,9%	2	1,1%	94	100,0%	0	0,0%	89	97,8%	2	2,2%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	155	98,1%	3	1,9%	77	100,0%	0	0,0%	78	96,3%	3	3,7%
Tag 14 (v: 85, m: 103 (SG=56, KG=47))	83	97,6%	2	2,4%	38	100,0%	0	0,0%	45	95,7%	2	4,3%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	26	92,9%	2	7,1%	13	92,9%	1	7,1%	13	92,9%	1	7,1%
<i>3.2 Kreatininanstieg</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	171	92,4%	14	7,6%	88	93,6%	6	6,4%	83	91,2%	8	8,8%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	146	92,4%	12	7,6%	73	94,8%	4	5,2%	73	90,1%	8	9,9%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	76	88,4%	10	11,6%	35	89,7%	4	10,3%	41	87,2%	6	12,8%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	19	67,9%	9	32,1%	9	64,3%	5	35,7%	10	71,4%	4	28,6%
<i>3.3 Blasenkatheter</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	83	44,9%	102	55,1%	50	53,2%	44	46,8%	33	36,3%	58	63,7%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	108	68,4%	50	31,6%	59	76,6%	18	23,4%	49	60,5%	32	39,5%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	56	65,1%	30	34,9%	27	69,2%	12	30,8%	29	61,7%	18	38,3%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	17	60,7%	11	39,3%	6	42,9%	8	57,1%	11	78,6%	3	21,4%
<b>Renal gesamt</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	79	42,7%	106	57,3%	48	51,1%	46	48,9%	31	34,1%	60	65,9%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	105	66,5%	53	33,5%	58	75,3%	19	24,7%	47	58,0%	34	42,0%
Tag 14 (v: 85, m: 103 (SG=56, KG=47))	53	62,4%	32	37,6%	24	63,2%	14	36,8%	29	61,7%	18	38,3%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	14	50,0%	14	50,0%	5	35,7%	9	64,3%	9	64,3%	5	35,7%
<b>4. Gastrointestinal</b>												
<i>4.1 orale Kost</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	178	96,2%	7	3,8%	93	98,9%	1	1,1%	85	93,4%	6	6,6%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	158	100,0%	0	0,0%	77	100,0%	0	0,0%	81	100,0%	0	0,0%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	83	96,5%	3	3,5%	37	94,9%	2	5,1%	46	97,9%	1	2,1%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	28	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%
<i>4.2 Übelkeit</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	146	78,9%	39	21,1%	78	83,0%	16	17,0%	68	74,7%	23	25,3%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	132	83,5%	26	16,5%	69	89,6%	8	10,4%	63	77,8%	18	22,2%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	79	91,9%	7	8,1%	36	92,3%	3	7,7%	43	91,5%	4	8,5%
Tag 30 (v: 27, m: 161 (SG=81, KG=80))	23	85,2%	4	14,8%	12	92,3%	1	7,7%	11	78,6%	3	21,4%
<b>Gastrointestinal gesamt</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	143	77,3%	42	22,7%	77	81,9%	17	18,1%	66	72,5%	25	27,5%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	132	83,5%	26	16,5%	69	89,6%	8	10,4%	63	77,8%	18	22,2%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	76	88,4%	10	11,6%	34	87,2%	5	12,8%	42	89,4%	5	10,6%
Tag 30 (v: 28, m: 161 (SG=81, KG=80))	23	82,1%	5	17,9%	12	92,3%	1	7,7%	11	73,3%	4	26,7%
<b>5. Kardiovaskulär</b>												
<i>5.1 Myokardischämie</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	184	99,5%	1	0,5%	94	100,0%	0	0,0%	90	98,9%	1	1,1%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	158	100,0%	0	0,0%	77	100,0%	0	0,0%	81	100,0%	0	0,0%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	83	96,5%	3	3,5%	37	94,9%	2	5,1%	46	97,9%	1	2,1%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	28	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%
<i>5.2 Hypotension</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	166	89,7%	19	10,3%	88	93,6%	6	6,4%	78	85,7%	13	14,3%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	149	94,3%	9	5,7%	75	97,4%	2	2,6%	74	91,4%	7	8,6%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	79	91,9%	7	8,1%	35	89,7%	4	10,3%	44	93,6%	3	6,4%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))*	24	85,7%	4	14,3%	10	71,4%	4	28,6%	14	100,0%	0	0,0%
<i>5.3 Arrhythmie</i>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	179	96,8%	6	3,2%	91	96,8%	3	3,2%	88	96,7%	3	3,3%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	152	96,2%	6	3,8%	76	98,7%	1	1,3%	76	93,8%	5	6,2%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	83	96,5%	3	3,5%	39	100,0%	0	0,0%	44	93,6%	3	6,4%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	28	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%

\* = p<0,05

**Tabella 4:** Übersicht über den sekundären Endpunkt postoperative Morbidität (2/2); erhoben mittels postoperative morbidity survey; SG=Studiengruppe, KG=Kontrollgruppe, v=valide (erfasst), m=missing (entlassen/verstorben)

Postoperative Morbidität (nach POMS)	Gesamt				SG				KG			
	0	(%)	1	(%)	0	(%)	1	(%)	0	(%)	1	(%)
<b>5.4 Lungenödem</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	183	98,9%	2	1,1%	94	100,0%	0	0,0%	89	97,8%	2	2,2%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	157	99,4%	1	0,6%	77	100,0%	0	0,0%	80	98,8%	1	1,2%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	86	100,0%	0	0,0%	39	100,0%	0	0,0%	47	100,0%	0	0,0%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	28	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%
<b>5.5 Thrombose/Antikoagulation</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	184	99,5%	1	0,5%	93	98,9%	1	1,1%	91	100,0%	0	0,0%
Tag 7 (v: 157, m: 31 (SG=17, KG=14))	157	100,0%	0	0,0%	77	100,0%	0	0,0%	80	100,0%	0	0,0%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	85	98,8%	1	1,2%	38	97,4%	1	2,6%	47	100,0%	0	0,0%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	28	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%
<b>Kardiovaskulär gesamt</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	161	87,0%	24	13,0%	84	89,4%	10	10,6%	77	84,6%	14	15,4%
Tag 7 (v: 157, m: 31 (SG=17, KG=14))	145	92,4%	12	7,6%	74	96,1%	3	3,9%	71	88,8%	9	11,3%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	76	88,4%	10	11,6%	34	87,2%	5	12,8%	42	89,4%	5	10,6%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))*	24	85,7%	4	14,3%	10	71,4%	4	28,6%	14	100,0%	0	0,0%
<b>6. Neurologisch</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	174	94,1%	11	5,9%	89	94,7%	5	5,3%	85	93,4%	6	6,6%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	148	93,7%	10	6,3%	71	92,2%	6	7,8%	77	95,1%	4	4,9%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	76	88,4%	10	11,6%	35	89,7%	4	10,3%	41	87,2%	6	12,8%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	25	89,3%	3	10,7%	12	85,7%	2	14,3%	13	92,9%	1	7,1%
<b>7. Wundheilungsstörung</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	179	96,8%	6	3,2%	93	98,9%	1	1,1%	86	94,5%	5	5,5%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	142	89,9%	16	10,1%	73	94,8%	4	5,2%	69	85,2%	12	14,8%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	71	82,6%	15	17,4%	32	82,1%	7	17,9%	39	83,0%	8	17,0%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	22	78,6%	6	21,4%	11	78,6%	3	21,4%	11	78,6%	3	21,4%
<b>8. Hämatologisch</b>												
<b>8.1 Transfusion</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	158	85,4%	27	14,6%	85	90,4%	9	9,6%	73	80,2%	18	19,8%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	153	96,8%	5	3,2%	76	98,7%	1	1,3%	77	95,1%	4	4,9%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	81	94,2%	5	5,8%	37	94,9%	2	5,1%	44	93,6%	3	6,4%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	26	92,9%	2	7,1%	12	85,7%	2	14,3%	14	100,0%	0	0,0%
<b>8.2 Erythrozytenkonzentrate</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	158	85,4%	27	14,6%	85	90,4%	9	9,6%	73	80,2%	18	19,8%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	153	96,8%	5	3,2%	76	98,7%	1	1,3%	77	95,1%	4	4,9%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	81	94,2%	5	5,8%	37	94,9%	2	5,1%	44	93,6%	3	6,4%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	25	89,3%	3	10,7%	11	78,6%	3	21,4%	14	100,0%	0	0,0%
<b>8.3 TK/FFP/Faktoren</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))	182	98,4%	3	1,6%	94	100,0%	0	0,0%	88	96,7%	3	3,3%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	158	100,0%	0	0,0%	77	100,0%	0	0,0%	81	100,0%	0	0,0%
Tag 14 (v: 85, m: 102 (SG=56, KG=47))	83	97,6%	2	2,4%	38	100,0%	0	0,0%	45	95,7%	2	4,3%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	28	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%	14	100,0%	0	0,0%
<b>Hämatologisch gesamt</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	157	84,9%	28	15,1%	85	90,4%	9	9,6%	72	79,1%	19	20,9%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))	153	96,8%	5	3,2%	76	98,7%	1	1,3%	77	95,1%	4	4,9%
Tag 14 (v: 85, m: 103 (SG=56, KG=47))	80	94,1%	5	5,9%	36	94,7%	2	5,3%	44	93,6%	3	6,4%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	25	89,3%	3	10,7%	11	78,6%	3	21,4%	14	100,0%	0	0,0%
<b>9. Schmerz</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	67	36,2%	118	63,8%	42	44,7%	52	55,3%	25	27,5%	66	72,5%
Tag 7 (v: 158, m: 30 (SG=17, KG=13))*	129	81,6%	29	18,4%	70	90,9%	7	9,1%	59	72,8%	22	27,2%
Tag 14 (v: 86, m: 102 (SG=55, KG=47))	74	86,0%	12	14,0%	35	89,7%	4	10,3%	39	83,0%	8	17,0%
Tag 30 (v: 28, m: 160 (SG=80, KG=80))	21	75,0%	7	25,0%	9	64,3%	5	35,7%	12	85,7%	2	14,3%
<b>POMS gesamt</b>												
Tag 3 (v: 185, m: 3 (SG=0, KG=3))*	28	15,1%	157	84,9%	21	22,3%	73	77,7%	7	7,7%	84	92,3%
Tag 7 (v: 157, m: 31 (SG=17, KG=14))*	46	29,3%	111	70,7%	30	39,0%	47	61,0%	16	20,0%	64	80,0%
Tag 14 (v: 84, m: 104 (SG=57, KG=47))	18	21,4%	66	78,6%	10	27,0%	27	73,0%	8	17,0%	39	83,0%
Tag 30 (v: 27, m: 161 (SG=81, KG=80))	3	11,1%	24	88,9%	3	23,1%	10	76,9%	0	0,0%	14	100,0%

\* = p<0,05

## **4 Diskussion**

### **4.1 Interpretation**

In der von uns durchgeführten randomisierten Studie an Hochrisikopatienten, welche sich einem großen abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen, konnte mit einer personalisierten ZHT eine Reduktion von postoperativen Komplikationen und/oder Tod in den ersten 30 Tagen nach dem operativen Eingriff im Vergleich zu der Kontrollgruppe erreicht werden. Die ZHT orientierte sich dabei an einem präoperativ in Ruhe gemessenen Herzindex und umfasste eine Algorithmus-basierte intraoperative Applikation von Flüssigkeit und Dobutamin.

Die von uns gemessenen interindividuellen Unterschiede zwischen den präoperativ ermittelten Herzindices (s. Abb. 11) unterstreichen die Notwendigkeit eines personalisierten Ansatzes. Diese ausgeprägten Unterschiede wurden bereits in mehreren Studien nachgewiesen (28, 29).

Der von uns angewandte klar definierte Algorithmus sowie die intraoperativ einfach durchzuführende Messung mittels intern-kalibrierter Pulskonturanalyse führten zu einer hohen Protokolladhärenz in der Studiengruppe. So wurde in nur 9 % der Fälle eine Abweichung vom Studienprotokoll – meistens im Sinne einer zusätzlichen Flüssigkeitsgabe bei bereits erreichtem Herzindex-Zielwert – beobachtet.

Unter den im primären Endpunkt enthaltenen schweren Komplikationen traten Wundinfektionen und Harnwegsinfekte in der Studiengruppe signifikant weniger auf.

Die Reduktion der Wundinfektionen in der Studiengruppe könnte auf eine verbesserte Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung zurückzuführen sein. Eine ausreichende Sauerstoffkonzentration im Gewebe fördert die Immunantwort und Wundheilung (35, 36).

Vor allem Makrophagen und neutrophile Granulozyten sind hierbei auf einen adäquaten Sauerstoffpartialdruck angewiesen (37).

In Kombination mit dem eingangs beschriebenen erhöhten Sauerstoffbedarf im Rahmen großer operativer Eingriffe ergibt sich hier die Notwendigkeit einer Optimierung des Sauerstoffangebots ( $DO_2$ ) und -verbrauchs ( $VO_2$ ), zumal weiterhin beschrieben ist, dass niedrige Sauerstoffpartialdrücke im Gewebe per se einen Risikofaktor für Wundinfektionen darstellen (38).

Reduzierter Blutfluss führt darüber hinaus zu einer Minderperfusion der Darmbarriere und damit zu einer gestörten Immunantwort derselben, sodass es Bakterien erleichtert wird, in den Blutstrom überzusiedeln (39).

Eine Optimierung des Blutflusses im Rahmen einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie kann die Wahrscheinlichkeit einer Minderperfusion mit ihren möglichen negativen Konsequenzen reduzieren (40).

## **4.2 Limitationen**

### **Auswahl des Patientenkollektivs bzw. der Operationen**

Eine Reduktion der Mortalität im Rahmen einer ZHT ist vor allem bei Patienten mit einer Krankenhausmortalität >20 % zu beobachten (17).

Im Anschluss an die Studie wurde eine auf dem *P-POSSUM* Score basierende retrospektive Einschätzung der postoperativen Mortalität (s. Abb. 12) durchgeführt (41). Dabei ergab sich nur bei 14 % aller Eingriffe eine erwartete Mortalität von >20 %. Der Mittelwert lag bei 13,7 %, mit einer Standardabweichung von  $s=7,9$  %.

Die in unserem Fall fehlende, signifikante, alleinige Reduktion der Mortalität könnte darauf zurückzuführen sein. Eine strengere Auswahl von Patienten anhand des geschätzten operativen Mortalitätsrisiko z.B. anhand des *P-POSSUM* Scores könnte bei der Auswahl behilflich sein.

### **Einfluss der Operationsdauer**

Die durchschnittliche Operationsdauer der gesamten Studienpopulation lag bei 246,2 min. Bei der Differenzierung von Studien- vs. Kontrollgruppe zeigte sich ein Unterschied von 222 min in der Studiengruppe zu 270,5 min in der Kontrollgruppe und somit eine 21,8 % längere Operationsdauer. Bei Patienten mit Wundinfektionen an Tag 30 lag die durchschnittliche Operationsdauer bei 264,7 min.

Es ist nachgewiesen, dass eine längere Operationsdauer mit einer höheren Rate an Wundinfektionen korreliert (42). Warum sich die Operationsdauer zwischen beiden Gruppen so unterscheidet, bleibt unklar. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte der Einfluss der Operationsdauer nicht herausgerechnet werden.

### **Verteilung der Fachgebiete**

Harnwegsinfekte (n=7) in der Kontrollgruppe traten zu 57 % (n=4) bei urologischen Operationen auf.

Dabei ist auffällig, dass es in der Kontrollgruppe einen größeren Anteil urologischer Operationen im Vergleich zur Interventionsgruppe gibt (16 vs. 7). Ob bei einer homogenen Verteilung der Fachgebiete eine ähnliche Komplikationsrate aufgetreten wäre, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

### **Statistische Signifikanz vs. Klinische Relevanz**

Das 95 % Konfidenzintervall der schweren Komplikation Harnwegsinfekt erstreckt sich von 0,02 bis 1,1. Das heißt, dass es nicht auszuschließen ist, dass eine Intervention in einigen Fällen ein höheres Risiko für Harnwegsinfekte als die Behandlung nach klinischem Standard mit sich bringt. Die klinische Relevanz des Ergebnisses kann daher mit den von uns erzeugten Ergebnissen nicht eindeutig belegt werden, auch wenn das Ergebnis bei einem  $p$ -Wert  $< 0,05$  statistisch signifikant ist.

### **Observer Bias**

Eine weitere Limitation der Studie könnte eine mögliche Beobachtungsverzerrung (sog. *observer bias*) sein. Diese wäre getriggert durch die Anwesenheit der Studienbeauftragten im Operationssaal, welche zusätzlich zur Behandlung nach Studienprotokoll zu einer anderen (besseren) Behandlung als der Standardbehandlung führen würde (43).

### **Validierung und Wahl des Messverfahrens**

Beide von uns verwendeten Messverfahren, die nicht invasive und die invasive intern-kalibrierte Pulskonturanalyse, sind jeweils gegen die Referenzmethode der transpulmonalen Thermodilution validiert (26, 44). Es gibt bisher nur eine Studie, welche nicht-invasives und minimal-invasives hämodynamisches Monitoring miteinander verglichen hat. Dies geschah jedoch im Rahmen laparoskopischer bariatrischer Eingriffe. Zudem wurden andere Geräte als in unserer Studie verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass beide Verfahren untereinander nicht austauschbar sind (45). Inwieweit diese Ergebnisse aufgrund des sehr spezifischen Settings und anderer Geräte auf unser Setting übertragbar sind, ist fraglich.

### **Makro- vs. Mikrozirkulation**

Mit der Optimierung des Herzzeitvolumens wird eine Verbesserung der Makrozirkulation erzielt. Um in der Konsequenz Sauerstoffangebot und Perfusionsdruck in den Endorganen zu optimieren, wird jedoch ebenfalls eine adäquate Mikrozirkulation benötigt. Unter physiologischen Bedingungen würde eine

Verbesserung der Makrozirkulation auch mit einer Verbesserung der Mikrozirkulation einhergehen.

Die Notwendigkeit, Mikro- und Makrozirkulation zu überwachen, wurde bisher vor allem für intensivmedizinische Fragestellungen gesehen (46, 47). Bisher gibt es nur wenige Studien, welche die Veränderungen der Mikrozirkulation im nicht septischen Setting untersuchten (48, 49).

Diese und weitere Studien suggerieren jedoch, dass es bei kritisch kranken Patienten (inkl. im Rahmen großer operativer Eingriffe) zu einer Entkopplung von Mikro- und Makrozirkulation kommt (50, 51, 52). Um letzten Endes den erwünschten Effekt (Optimierung des Sauerstoffangebots) unseres Therapieansatzes unmittelbar nachzuweisen, sollte daher ein Monitoring der Mikrozirkulation in Betracht gezogen werden (53).

Veränderungen der Mikrozirkulation lassen sich bereits auf verschiedenen Wegen direkt messen:

Mithilfe der Dunkelfeld Mikroskopie (incident dark field illumination) gelingt es die sublinguale Mikrozirkulation am Patientenbett unmittelbar darzustellen (54), um somit auf etwaige Veränderungen dieser reagieren zu können.

Es konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass es einen starken Zusammenhang zwischen einer Veränderung des peripheren Perfusionsindex und der postoperativen Komplikationsrate nach abdominalchirurgischen Risikoeingriffen gibt (55).

Eine weitere Methode ist die gastrale Tonometrie. Diese ermöglicht eine Berechnung des pH-Wertes der Ösophagusschleimhaut und lässt somit einen Rückschluss auf die Oxygenierung des Gewebes zu. In einer aktuellen Metaanalyse wurde eine signifikante Reduktion der Mortalität unter Intensivpatienten unter Einbeziehung dieses Parameters in die hämodynamische Therapie beobachtet. Es ist jedoch zu beachten, dass die einbezogenen Studien große Heterogenität in Bezug auf Patientenkollektiv und Rahmenbedingungen aufweisen. Des Weiteren weisen sie allesamt geringe Fallzahlen auf, sodass es auch hier weiterer Studien bedarf, um eine endgültige Aussage über die Relevanz des Verfahrens treffen zu können (56, 57).

Auch eine Messung der thorakalen Bioimpedanz bzw. -reaktanz könnte eine Beurteilung der Mikrozirkulation ermöglichen (58).

### **Einfluss hypotensiver Phasen**

Mögliche hypotensive Phasen, welche ebenfalls zu den von uns beobachteten postoperativen Komplikationen – insbesondere Wundinfektionen - führen können (59, 60) haben wir nicht ausreichend erfasst, um einen Einfluss dieser auf das Outcome ausschließen zu können.

### **Einfluss des Randomisierungsverfahrens**

Auch das von uns gewählte Randomisierungsverfahren mittels versiegelter Umschläge birgt das Risiko eines Selection Bias, sodass hier ein zentraler Ansatz zu bevorzugen ist (61). Es ist jedoch hervorzuheben, dass ungeachtet dieses Risikos die Charakteristika beider Gruppen in unserer Studie keine relevanten Unterschiede aufweisen.

### **4.3 Ausblick**

Es ist anzunehmen, dass das Auftreten von Komplikationen in einem bestimmten Patientenkollektiv durch eine präoperativ eingeleitete personalisierte, zielgerichtete hämodynamische Therapie mit kombiniertem Einsatz von Flüssigkeit und Inotropika verringert werden kann. Das genaue Ausmaß muss jedoch im Rahmen von weiteren multizentrischen Studien mit ausreichenden Fallzahlen ermittelt werden.

Es erscheint außerdem sinnvoll, im weiteren Verlauf mit einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie eine personalisierte ZHT mit einer nicht personalisierten ZHT zu vergleichen.

Trotz der genannten Limitationen ist unsere Studie ein wichtiger Baustein auf dem Weg zur Entwicklung eines personalisierten, zielgerichteten Therapiealgorithmus.

Es laufen derzeit zwei multizentrische Studien zur Evaluation der ZHT im operativen Setting. Zum einen die Floela („Fluid Optimisation in Emergency LAparatomy“) Studie (62), die im Vereinigten Königreich mit ca. 8000 Patienten durchgeführt wird. Hier wird eine ZHT bei Notfallaparotomien eingesetzt. Der Algorithmus sieht vor, dass die Therapie anhand der Schlagvolumenvariabilität (SVV) gesteuert und je nach Wert Volumen infundiert wird. Die Verwendung von vasoaktiven Substanzen bzw. Inotropika ist im Algorithmus nicht vorgesehen. Als primärer Endpunkt wird die 90 Tage Mortalität betrachtet.

Ein personalisierter Ansatz fehlt. Trotz der nachgewiesenen Überlegenheit einer Kombination von Inotropika und Flüssigkeit wird hier nur Flüssigkeit ohne Inotropikum appliziert.

Zum anderen läuft die international angelegte Optimise II Studie, welche postoperative Wundinfektion als primären Endpunkt behandelt und einen Einschluss von 2502 Patienten plant (63). Therapeutisch wird hier im Rahmen des Algorithmus auf eine Maximierung des HZV durch Volumenzufuhr und niedrig dosiertem Inotropikum (Dopexamin oder Dobutamin) zurückgegriffen. Letzteres wird hierbei in einer fixen Rate kontinuierlich appliziert.

Ein personalisierter Ansatz ist auch in dieser Studie nicht vorgesehen: Bei einem jeweils >2500 Patienten umfassenden Kollektiv wird in beiden auf einen „one-fits-all“ Algorithmus zurückgegriffen.

Die von uns durchgeführte Studie bleibt somit vorerst die einzige Studie mit personalisiertem Ansatz für einen intraoperativ angewandten Algorithmus. Was uns zur letzten Gemeinsamkeit von Tapir und TAPIR bringt – beide sind Einzelgänger.

## 5 Zusammenfassung/Abstract

Trotz einer großen Anzahl an Studien zu zielgerichteter hämodynamischer Therapie fehlt es nach wie vor an optimalen Therapiealgorithmen für Patienten, die sich einem abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriff unterziehen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Fragestellung, ob eine personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie orientiert an dem individuellen Herzindex in Ruhe die postoperative Mortalität sowie die Morbidität im Vergleich zur Standardtherapie verringern kann. In einer von uns durchgeführten prospektiv randomisiert kontrollierten klinischen Studie wurden 188 Patienten entweder einer Gruppe mit Standardtherapie oder einer Gruppe mit zielgerichteter hämodynamischer Therapie zugeteilt. Letztere umfasste eine Algorithmus-basierte Applikation von Flüssigkeit und ggf. Dobutamin. Der kombinierte primäre Endpunkt beinhaltete das Auftreten von schweren Komplikationen sowie Tod innerhalb von 30 Tagen nach Operation. Die sekundären Endpunkte umfassten die postoperative Morbidität und Tod innerhalb von 90 Tagen nach dem Eingriff. Der kombinierte primäre Endpunkt trat in der personalisierten Gruppe bei 29,8 % (28/94) Patienten auf, verglichen mit 55,3 % (52/94) Patienten in der Kontrollgruppe (relatives Risiko: 0,54 bei einem 95 % Konfidenzintervall: 0,38 bis 0,77; absolute Risikoreduktion: - 25,5 %, 95 % Konfidenzintervall: -39,2 % bis -11,9 %;  $p < 0,001$ ). Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem operativen Eingriff gab es einen Todesfall in der Interventions-, verglichen mit fünf in der Kontrollgruppe. Unter den sekundären Endpunkten gab es keine klinisch relevanten Unterschiede. Es konnte gezeigt werden, dass sich eine personalisierte hämodynamische Therapie positiv auf einen kombinierten Endpunkt aus schweren Komplikationen und Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff auswirkt.

Despite a large number of studies on goal-directed hemodynamic therapy, there is still a lack of optimal therapy algorithms for patients undergoing high-risk abdominal surgery. The present study addresses the question whether personalized targeted hemodynamic therapy based on the individual cardiac index at rest can reduce postoperative lethality as well as morbidity compared to standard therapy. In a prospective randomized controlled clinical trial conducted by us, 188 patients were assigned to either a group receiving standard therapy or a group receiving targeted hemodynamic therapy. The latter included algorithm-based application of fluid and dobutamine when appropriate. The combined primary end point included the occurrence of so-called major complications, as well as death within 30 days after surgery. Secondary endpoints included postoperative morbidity, and death within 90 days after surgery. The combined primary end point occurred in 29.8 % (28/94) patients in the personalized group compared with 55.3 % (52/94) patients in the control group (relative risk: 0.54 with 95 % confidence interval: 0.38 to 0.77; absolute risk reduction: -25.5 %, 95 % confidence interval: -39.2 % to -11.9 %;  $p < 0.001$ ). Within the first 30 days after surgery, there was one death in the intervention group compared to five in the control group. There were no clinically relevant differences among the secondary end points. Personalized hemodynamic therapy was shown to have a positive effect on a composite end point of major complications and death within the first 30 days after surgery.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
Aa.	<i>Arteriae</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASA	<i>American Society Of Anaesthesiology</i>
COPD	<i>Chronical Obstructive Pulmonary Disease</i>
DO <sub>2</sub>	<i>Sauerstoffangebot</i>
FEV <sub>1</sub>	<i>Einsekundenkapazität („forced expiratory volume in 1 second“)</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>
KG	<i>Kontrollgruppe</i>
MC	<i>schwere Komplikationen („Major Complications“)</i>
MET	<i>metabolisches Äquivalent („Metabolic Equivalent of Task“)</i>
MR	<i>Mortalitätsrisiko</i>
PAK	<i>Pulmonalarterienkatheter</i>
POMS	<i>Postoperative Morbidity Survey</i>
SG	<i>Studiengruppe</i>
VO <sub>2</sub>	<i>Sauerstoffverbrauch</i>
ZHT	<i>zielgerichtete hämodynamische Therapie</i>

## 7 Abbildungs- & Tabellenverzeichnis

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Veränderungen im Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels bei Vorlastserhöhung .....	8
Abbildung 2: Frank Starling Mechanismus .....	9
Abbildung 3: Veränderungen im Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels bei Nachlastserhöhung .....	10
Abbildung 4: Veränderungen im Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels bei Kontraktilitäts-erhöhung.....	11
Abbildung 5: Schematisches Bild einer arteriellen Druckkurve über die Zeit .....	12
Abbildung 6: CNAP® System mit angelegter Finger- und Blutdruckmanschette, sowie CNAP® Monitor zur Darstellung der abgeleiteten hämodynamischen Parameter .....	16
Abbildung 7: ProAQT Sensor, welcher mit dem System für die arterielle Druckmessung verbunden wird.....	17
Abbildung 8: PulsioFlex Monitor für die Darstellung der mittels ProAQT abgeleiteten Werte .....	17
Abbildung 9: Übersicht über den Studienalgorithmus .....	19
Abbildung 10: Flussdiagramm zur Übersicht des Auswahl- und Einschussprozesses.....	22
Abbildung 11: Übersicht über die gemessenen, präoperativen, individuellen Herzindexwerte .....	24
Abbildung 12: Übersicht über das anhand des P-POSSUM Scores ermittelte postoperative Mortalitätsrisiko und dessen Verteilung auf die unterschiedlichen Patientengruppen.....	24
Abbildung 13: Kaplan Meyer Plot zur Überlebenswahrscheinlichkeit in Kontroll- und Studiengruppe.....	27

### 7.2 Tabellen

Tabelle 1: Übersicht über Eigenschaften der Kontroll- und Studiengruppe .....	23
Tabelle 2: Übersicht über die Ergebnisse des kombinierten primären Endpunktes: schwere Komplikationen und/oder Tod (bis 30 Tage nach OP).....	26
Tabelle 3: Übersicht über den sekundären Endpunkt postoperative Morbidität (1/2) .....	28
Tabelle 4: Übersicht über den sekundären Endpunkt postoperative Morbidität (2/2) .....	29

## 8 Literaturverzeichnis

1. Nicklas JY, Diener O, Leistenschneider M, Sellhorn C, Schon G, Winkler M, et al. Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):122-32.
2. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care.* 2006;10(3):R81.
3. Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer CT, et al. Mortality and Complications Following Visceral Surgery: A Nationwide Analysis Based on the Diagnostic Categories Used in German Hospital Invoicing Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(44):739-46.
4. Bland RD, Shoemaker WC. Common physiologic patterns in general surgical patients: hemodynamic and oxygen transport changes during and after operation in patients with and without associated medical problems. *Surg Clin North Am.* 1985;65(4):793-809.
5. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988;94(6):1176-86.
6. Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(7):469-83.
7. Dushianthan A, Knight M, Russell P, Grocott MP. Goal-directed haemodynamic therapy (GDHT) in surgical patients: systematic review and meta-analysis of the impact of GDHT on post-operative pulmonary complications. *Perioper Med (Lond).* 2020;9:30.
8. Saugel B, Michard F, Scheeren TWL. Goal-directed therapy: hit early and personalize! *J Clin Monit Comput.* 2018;32(3):375-7.
9. Wodack KH, Poppe AM, Tomkötter L, Bachmann KA, Strobel CM, Bonk S, et al. Individualized early goal-directed therapy in systemic inflammation: is full utilization of preload reserve the optimal strategy? *Crit Care Med.* 2014;42(12):e741-51.
10. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest.* 1992;102(1):208-15.
11. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandao PG, Froes A, Cunrath GS, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care.* 2011;15(5):R226.
12. Lapp Hea. 12.4 Herzzeitvolumen, Herzindex. 2014. In: *Das Herzkatheterbuch* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; [132].
13. Gödecke A, Schrader J, Kelm M. Druck-Volumen-Veränderungen während des Herzzyklus. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage* ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
14. Piper W. *Innere Medizin. 2.* Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 81-2.
15. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3146-53.

16. Bowditch HP. Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt zu Leipzig*. 1871;139-76.
17. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*. 2013;17(2):209.
18. Foss NB, Kehlet H. Perioperative haemodynamics and vasoconstriction: time for reconsideration? *Br J Anaesth*. 2019;123(2):100-3.
19. Grensemann J. Cardiac Output Monitoring by Pulse Contour Analysis, the Technical Basics of Less-Invasive Techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:64.
20. Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. *Mathematische Analyse. Zeitschrift für Biologie*. 1899;37:485-526.
21. Bernards J, Mekeirele M, Hoffmann B, Peeters Y, De Raes M, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 2--Non-calibrated techniques. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(5):501-16.
22. Rozental O, Thalappillil R, White RS, Tam CW. To Swan or Not to Swan: Indications, Alternatives, and Future Directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(2):600-15.
23. Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(1):6-17.
24. Penaz J. [Current photoelectric recording of blood flow through the finger]. *Cesk Fysiol*. 1975;24(4):349-52.
25. Wagner JY, Grond J, Fortin J, Negulescu I, Schoffthaler M, Saugel B. 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. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(4):487-93.
26. Wagner JY, Korner A, Schulte-Uentrop L, Kubik M, Reichensperner H, Kluge S, et al. A comparison of volume clamp method-based continuous noninvasive cardiac output (CNCO) measurement versus intermittent pulmonary artery thermodilution in postoperative cardiothoracic surgery patients. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(2):235-44.
27. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):334-41.
28. Cattermole GN, Leung PY, Ho GY, Lau PW, Chan CP, Chan SS, et al. The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep*. 2017;5(6).
29. Bernard A, Addetia K, Dulgheru R, Caballero L, Sugimoto T, Akhaladze N, et al. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):475-83.
30. Saugel B, Kouz K, Scheeren TWL. The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):103-7.
31. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(2):88-105.
32. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311(21):2181-90.

33. Grocott MP, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, Hamilton MA, et al. The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(9):919-28.
34. Suvarna V. 'Consort 2010: a standard for reporting clinical trials revised anew? *Perspect Clin Res.* 2010;1(3):87-9.
35. Jonsson K, Jensen JA, Goodson WH, 3rd, Scheuenstuhl H, West J, Hopf HW, et al. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg.* 1991;214(5):605-13.
36. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, 3rd, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997;132(9):997-1004; discussion 5.
37. Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg.* 1997;132(9):991-6.
38. Govinda R, Kasuya Y, Bala E, Mahboobi R, Devarajan J, Sessler DI, et al. Early postoperative subcutaneous tissue oxygen predicts surgical site infection. *Anesth Analg.* 2010;111(4):946-52.
39. Holland J, Carey M, Hughes N, Sweeney K, Byrne PJ, Healy M, et al. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis. *Am J Surg.* 2005;190(3):393-400.
40. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009;37(6):2079-90.
41. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg.* 1998;85(9):1217-20.
42. Cheng H, Chen BP, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18(6):722-35.
43. Mahtani K, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Catalogue of bias: observer bias. *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(1):23-4.
44. Smetkin AA, Hussain A, Kuzkov VV, Bjertnaes LJ, Kirov MY. Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):1024-31.
45. Lorenzen U, Pohlmann M, Hansen J, Klose P, Gruenewald M, Renner J, et al. Perioperative non-invasive versus semi-invasive cardiac index monitoring in patients with bariatric surgery - a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):196.
46. Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, Wagner JY, Reuter DA. Hemodynamic management of septic shock: is it time for "individualized goal-directed hemodynamic therapy" and for specifically targeting the microcirculation? *Shock.* 2015;43(6):522-9.
47. Molnar Z, Szabo Z, Nemeth M. Multimodal individualized concept of hemodynamic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(2):171-7.
48. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(5):444-52.
49. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(3):250-4.

50. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006;34(2):403-8.
51. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F, Jr., Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care*. 2009;13(3):R92.
52. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1961-6.
53. Wollborn J, Jung C, Gobel U, Bruno RR. [Evaluation of the microcirculation in critically ill patients : Relevance, practical possibilities and scientific evidence]. *Anaesthesist*. 2020;69(10):753-7.
54. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(1):40.
55. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJ, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care*. 2014;18(3):R114.
56. Zhang X, Xuan W, Yin P, Wang L, Wu X, Wu Q. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:22.
57. Mythen MG. Does gastric tonometry-guided therapy reduce total mortality in critically ill patients? *Crit Care*. 2015;19:172.
58. Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML. Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest*. 2003;123(6):2028-33.
59. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. 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*. 2017;318(14):1346-57.
60. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):706-21.
61. Kennedy ADM, Torgerson DJ, Campbell MK, Grant AM. Subversion of allocation concealment in a randomised controlled trial: a historical case study. *Trials*. 2017;18(1):204.
62. Rand J. A clinical trial of blood flow optimisation for patients who have emergency bowel surgery. 2020.
63. Edwards MR, Forbes G, MacDonald N, Berdunov V, Mihaylova B, Dias P, et al. Optimisation of Perioperative Cardiovascular Management to Improve Surgical Outcome II (OPTIMISE II) trial: study protocol for a multicentre international trial of cardiac output-guided fluid therapy with low-dose inotrope infusion compared with usual care in patients undergoing major elective gastrointestinal surgery. *BMJ Open*. 2019;9(1):e023455.

## **9 Danksagung**

Zuerst möchte ich PD Dr. Julia Nicklas und Prof. Bernd Saugel für die Möglichkeit zur Promotion, die sehr gute Betreuung und das entgegengebrachte Vertrauen während der Studiendurchführung danken. Vielen Dank ebenso an Oliver Diener, welcher mich auf die Arbeitsgruppe aufmerksam gemacht hat. Mein Dank gilt ebenso der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter Leitung von Prof. Christian Zöllner und allen Kollegen und weiteren Personen, die bei der Studiendurchführung unterstützend tätig waren.

Vielen Dank an alle Patienten für die Bereitschaft zur Studienteilnahme.

Auch den Firmen Getinge und CNSystems Medizintechnik GmbH möchte ich für die Bereitstellung der Messgeräte und Bilder danken.

Ich danke meinen Eltern, die mir während der Zeit moralisch und finanziell den Rücken gestärkt haben.

Zu guter Letzt ein großes Dankeschön allen Freunden, die mir zum einen motivierend zur Seite standen, aber zum anderen auch von Zeit zu Zeit geholfen haben, meine Gedanken auf andere Themen zu lenken.

## 10 Lebenslauf

Name	Maximilian Leistenschneider
Geburtsdatum, -ort	11.04.1994, Berlin
Berufserfahrung <i>seit 04/2021</i>	Assistenzarzt der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Alexianer St. Hedwig Klinikum, Berlin
<i>01/2016 - 06/2020</i>	Werkstudent (Peri Anaesthesia Care Unit) <i>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg</i>
<i>12/2019 - 04/2020</i>	Student im Praktischen Jahr (Klinik für Innere Medizin) <i>Salzkammergut Klinikum Bad Ischl, Bad Ischl, Österreich</i>
<i>09/2019 - 12/2019</i>	Student im Praktischen Jahr (Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin) <i>Westküstenklinikum Heide, Heide</i>
<i>07/2019 - 09/2019</i>	Student im Praktischen Jahr (Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie) <i>Katholisches Marienkrankenhaus, Hamburg</i>
<i>05/2019 - 07/2019</i>	Student im Praktischen Jahr (Klinik für Unfallchirurgie) <i>Krankenhaus der Stadt Dornbirn, Dornbirn, Österreich</i>
Akademische Ausbildung <i>10/2016 - heute</i>	Promotion Doktorvater: Prof. Dr. med. Bernd Saugel Betreuerin: PD Dr. med. Julia Nicklas <i>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>
<i>10/2012 - 06/2020</i>	Studium der Humanmedizin <i>Universität Hamburg, Hamburg</i>
Schulische Ausbildung <i>08/2004 - 06/2012</i>	Abitur (Durchschnitt: 1.0 (sehr gut)) <i>Otto Nagel Gymnasium, Berlin</i>

## 11 Eidesstattliche Versicherung

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: ..... *M. Leistenschneider* .....