

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin:
Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Kommissarischer. Leiter Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Einfluss einer präemptiven, zielgerichteten und individualisierten Therapie der Hämodynamik auf den postoperativen Krankheitsverlauf aortokoronarer Bypasspatienten

Dissertation

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

vorgelegt von:

Janna Grützmacher
aus Hamburg

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 16.04.2014.

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. D. Reuter

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. H. Treede

**Für meine Mutter,
im liebevollen Gedenken.**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Stand des Wissens	9
2.1. Koronare Herzerkrankung	9
2.2. Aortokoronare Bypassoperation (ACB-Operation).....	10
2.3. Perioperative Komplikationen	10
2.3.1. Postaggressionsstoffwechsel.....	11
2.3.2. Entzündungsreaktionen und SIRS.....	12
2.3.3. Immunantwort und EKZ	12
2.3.4. Kardiovaskuläre Komplikationen.....	13
2.3.5. Pulmonale Komplikationen	14
2.3.6. Akute Nierenschädigung.....	15
2.3.7. Blutungskomplikationen	16
2.3.8. Neurologische Komplikationen.....	17
2.4. Konzepte und Monitoringverfahren zur Vorlastoptimierung und zur Verhinderung von Komplikationen.....	18
2.4.1. Grundlagen: Physiologie der Mikro- und Makrozirkulation.....	19
2.4.1.1. Physiologische Grundlagen zum Herzzeitvolumen (HZV).....	20
2.4.1.2. Physiologie der Herzmechanik: Frank-Starling-Mechanismus	20
2.4.2. Messmethoden und Monitoringverfahren zur Vorlastoptimierung.....	23
2.4.2.1. Die Rolle der zentralvenösen und gemischtvenösen Sauerstoffsättigung.....	24
2.4.2.2. Druckbasierte Messmethoden zur Vorlastbeurteilung: Zentralvenöser Druck und pulmonalarterieller Verschlussdruck.....	24
2.4.2.3. Echokardiografische Messmethoden zur Vorlastbeurteilung: Prinzip der transösophagealen Echokardiographie (TEE) und des Ösophagusdoppler	27
2.4.2.4. Volumetrische Messmethoden zur Vorlastbeurteilung: Transpulmonale Thermodilution	28
2.4.2.4.1. Prinzip der Thermodilutionsmethode	28
2.4.2.4.2. Messparameter der Transpulmonalen Thermodilution	30
2.4.2.5. Messmethoden zur Vorlastoptimierung anhand dynamischer Parameter: Arterielle Pulskonturanalyse	33
2.4.3. Interventionen zur hämodynamischen Optimierung.....	37
2.4.3.1. Infusionstherapie	38
2.4.3.1.1. Physiologie des Wasserhaushaltes	38
2.4.3.1.2. Kristalloide versus kolloidale Lösungen.....	39
2.4.3.2. Katecholamine und Vasopressoren.....	40
2.4.4. Therapiekonzepte: Anwendung der unterschiedlichen Parameter und Behandlungsmöglichkeiten	41
2.4.4.1. Konzept der <i>early goal-directed therapy</i>	41
2.4.4.2. <i>early goal-directed therapy</i> bei kardiochirurgischen Patienten.....	44
3. Material und Methoden	46
3.1. Fragestellung und Nullhypothese	46

3.2. Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien.....	46
3.3. Randomisierungsverfahren.....	47
3.4. Narkoseführung und hämodynamische Messverfahren.....	48
3.5. Hämodynamisches Management während der Operation.....	50
3.6. Chirurgisches Procedere	51
3.7. Kardiopulmonaler Bypass (CPB – <i>cardio pulmonary bypass</i>)	51
3.8. Hämodynamisches Management und Therapie auf der Intensivstation	52
3.9. Erhebung der Vasopressor- und Katecholamin-Mengen.....	53
3.10. Erhebung der Flüssigkeits- und Volumenbilanz.....	53
3.11. Laborparameter	54
3.12. Definition postoperativer Komplikationen.....	55
3.13. Definition der Entlassungskriterien für die Intensivstation und aus dem Krankenhaus.....	55
3.14. Primäre und sekundäre Zielparameter der Studie	56
3.15. Abbruchkriterien der Studie	56
4. Demographische Daten und Ergebnisse	57
4.1. Statistische Auswertung	57
4.2. Patienten und demographische Daten.....	57
4.3. Ergebnisse.....	59
4.3.1. Hämodynamik.....	59
4.3.2. Vasopressoren und Katecholamine	62
4.3.3. Flüssigkeitstherapie, Diurese, Blutverlust, Transfusionen und Flüssigkeitsbilanz.....	63
4.3.4. Mechanische Ventilation und EVLWI	65
4.3.5. Laborparameter	65
4.3.6. Postoperative Komplikationen.....	67
4.3.7. Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation, tatsächliche Dauer des Intensiv- Aufenthaltes und Kriterien zum Erreichen der Krankenhausentlassung und reale Krankenhausverweildauer	69
5. Diskussion.....	71
6. Zusammenfassung	80
7. Abkürzungsverzeichnis	81
8. Quellenverzeichnis.....	84
8.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	84
8.2 Literaturverzeichnis.....	84
9. Anhang	93
10.Danksagung.....	96
12.Eidesstattliche Versicherung.....	97

1. Einleitung

Für die Sauerstoffversorgung der peripheren Organsysteme im menschlichen Körper sind der Blutfluss und die Zahl der im Blut an Hämoglobin gebundenen und physikalisch gelösten Sauerstoffmoleküle entscheidend. In der Lunge wird das Hämoglobin mit Sauerstoff beladen - in peripheren Organen und Geweben werden diese Speicher zur Herstellung von ATP wieder entleert.

Die Zahl der transportierten Sauerstoffmoleküle, der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (CaO_2), ist bedeutsam für die Oxygenisierung der peripheren Gewebe und Organe.

Das für die Versorgung bereitstehende Sauerstoffangebot in den peripheren Geweben entspricht dem Produkt der beiden Größen Herzzeitvolumen (HZV) und Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (CaO_2) (1).

Das HZV und die myokardiale Funktion sind wiederum abhängig von einem adäquaten intravasalen Volumen und einer suffizienten myokardialen Kontraktilität (2). Je nach Grunderkrankung kann das erforderliche Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Gewebe und Organsysteme gestört sein. Die dadurch resultierende Gewebehypoxie kann verschiedenste pathophysiologische Mechanismen in Gang setzen, was Organschäden verursachen kann und im schlimmsten Fall auch zum Tode führt (3).

SHOEMAKER et al. berichteten bereits im Jahre 1988, dass durch Steigerung des kardialen Schlagvolumens und das Anstreben eines hoch-normalen Sauerstoffangebotes das Mortalitätsrisiko kritisch kranker Patienten gesenkt werden kann (4).

In der Behandlung von kritisch kranken Patienten spielt zusätzlich der Faktor Zeit eine entscheidende Rolle: Je schneller das hämodynamische Problem erkannt wird, die Symptome therapiert und möglicherweise reversible Ursachen behoben werden, desto günstiger ist die Prognose des Krankheitsverlaufes. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine präemptive Optimierung der Hämodynamik bei Hochrisikopatienten vor einsetzendem Organversagen oder einsetzenden Komplikationen die Mortalität erheblich reduziert (5; 6; 7).

Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben eine eingeschränkte kardio-vaskuläre Reserve. Während der aortokoronaren Bypassoperation (ACB-OP) ändern sich die intrathorakalen und arteriellen Druckverhältnisse durch Sternotomie und Retraktion des Thorax (8). Dies hat Volumenschwankungen mit Änderungen der ventrikulären Füllung und der Vorlast zur Folge (9; 10). Lediglich 65 % der kardiochirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) verlaufen komplikationslos (11). Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) kann pathophysiologische Mechanismen in Gang setzen, die mit dem chirurgischen Trauma, dem Kontakt des Blutes mit Fremdmaterial, der Ischämie, der Reperfusion und der Hypothermie

ursächlich zusammen hängen. Die dabei einsetzende, überschießende Zytokin-Expression verursacht eine Entzündungsreaktion (12), die mit einem relativen Volumenmangel einhergehen kann (13; 14)

Auch postoperativ auf der herzchirurgischen Intensivstation kann es zu unterschiedlichen kardialen Funktionsstörungen kommen. Neben Arrhythmien und erheblichen intravasalen Flüssigkeitsverschiebungen entwickeln viele der Patienten eine temporäre myokardiale Depression mit der Gefahr eines akuten *low-output* Syndroms (15). Bei einer derart reduzierten Pumpleistung des Herzens mit eingeschränktem Schlagvolumen kann das Sauerstoffangebot für wichtige Organsysteme in kritische Bereiche abfallen, womit ein fulminantes Multiorganversagen droht (16).

Die Herausforderung bei der optimalen Therapie zur Verhinderung intra- und postoperativer Komplikationen besteht darin, im Vorfeld das individuelle Patientenrisiko zu kalkulieren, Symptome schnell zu deuten und mit einer differenzierten Flüssigkeits- und adäquaten medikamentösen Therapie zu beginnen (17). Dabei ist eine optimale myokardiale Vorlast die Basis zur vollständigen Ausschöpfung der Kontraktilitätsreserven und gleichzeitig Voraussetzung für ein physiologisches Schlagvolumen, was wiederum Voraussetzung für Normovolämie und eine optimale Organperfusion ist (16; 17; 18). Dies kann mit der Flüssigkeitstherapie erreicht werden, was nicht selten zu einem Balanceakt zwischen Hypovolämie und gefährlicher Hypervolämie durch eine unnötige Flüssigkeitsgabe mit der Gefahr eines Lungenödems und weiterer Komplikationen werden kann (16; 18).

Häufig kommen im Zustand hämodynamischer Instabilität Katecholamine und/oder Vasopressoren zum Einsatz, die jedoch ihrerseits aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite Arrhythmien, Myokard- und andere Organschäden verursachen können und die Gefahr eines erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs und myokardialer Ischämie beinhalten (17; 19).

Klares Ziel in der perioperativen Phase von herzchirurgischen Patienten sollte es daher sein, nicht die Komplikation zu therapieren, sondern sie durch eine adäquate zielgerichtete hämodynamische Therapie zu reduzieren oder zu verhindern (17).

Die Bezeichnung *early goal-directed therapy* (eGDT) wurde in der Literatur im Kontext mit einem frühen und zielführenden Flüssigkeits- und Volumentherapie-Regime anhand physiologischer Messparameter bei Sepsis-Patienten und in der perioperativen Phase während und nach großen chirurgischen Eingriffen geprägt. Ziel dabei ist es, den individuellen Volumenbedarf zu erfassen, um ein optimales Schlagvolumen zu erreichen (20). Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation hat sich die GDT bewährt. In diesem Zusammenhang wird die Studie von RIVERS und Mitarbeitern häufig zitiert. Die Autoren konnten eindrucksvoll zeigen, dass ein früh beginnender, klar definierter Behandlungsalgorithmus die Komplikationsrate und Sterblichkeit von Sepsis-Patienten deutlich reduzieren kann (21). Folgestudien an kardiochirurgischen Patienten konnten mit Hilfe unterschiedlicher

Messparameter auch hier positive Effekte der GDT verzeichnen (22; 23; 24). Voraussetzung zur Durchführung einer suffizienten GDT mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer stabilen Herz-Kreislauffunktion sowie dem frühen Erkennen von hämodynamischen Instabilitäten ist ein valides Monitoring der hämodynamischen Vitalparameter (17).

MYTHEN und Mitarbeiter wiesen bereits 1995 nach, dass bei diesen Patienten eine perioperative Volumentherapie mit HES, hämodynamisch überwacht und gesteuert mittels ösophagealem Doppler, die Minderperfusion der gastralen Mukosa reduziert. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte damit auch die Liegezeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus verkürzt werden (25).

Zur Beurteilung des Volumenstatus, zur Bewertung der kardialen Funktion und zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie findet häufig der ZVD und, wenn notwendig, der PAK mit den entsprechenden hieraus abgeleiteten Druckparametern seine routinemäßige Anwendung auf deutschen herzchirurgischen Intensivstationen (26). Diese intravasal gemessenen Drücke korrelieren jedoch nicht mit dem linksventrikulären Schlagvolumen (27; 28) bzw. der Vorlast (29) und sind für die Erfassung dynamischer Volumenschwankungen ungeeignet.

Der Nutzen des PAK zur Diagnostik und Therapie der Hämodynamik bei Patienten mit ACB -OP und HLM ist strittig. Neuere Untersuchungen dazu lassen vermuten, dass mit dem PAK versorgte Patienten häufiger Komplikationen und ungünstige Krankheitsverläufe aufweisen als Patienten, bei denen andere diagnostische Verfahren der Hämodynamik angewandt worden sind (30). Zusätzlich lassen die Messparameter des PAK keine Beurteilung hinsichtlich der ventrikulären Reaktion auf infundierte Flüssigkeit (Volumenreagibilität) zu (28; 30; 31; 32; 33).

Bei Patienten mit eingeschränkter kardialer und pulmonaler Funktion kann eine inadäquate Flüssigkeitszufuhr unerwünschte Komplikationen auslösen. Daher ist bei kardiochirurgischen Interventionen kardial vorgeschädigter Patienten eine Vorhersage, ob die Volumengabe eine Optimierung der Hämodynamik bewirken kann, von grundsätzlicher Bedeutung. Messverfahren, die lediglich HZV und Schlagvolumen erfassen, ermöglichen keine Vorhersage, sondern lediglich eine Beurteilung des Therapieeffektes im Nachhinein. Mit Hilfe funktionaler Parameter der kardialen Vorlast, z.B. Pulsdruckvariation oder Schlagvolumenvariation, können Echtzeitmessungen durchgeführt und Antworten auf die Frage der individuellen Volumenreagibilität des Ventrikels gegeben werden (24; 34; 35; 36). Mit dem Parameter Schlagvolumenvariation lässt sich die Volumentherapie sinnvoll und valide steuern. Zur korrekten Anwendung dieses Parameters sind jedoch für valide Ergebnisse ein Sinusrhythmus und eine kontrollierte Beatmung erforderlich (37). Diese Anforderungen schränken seinen Nutzen ein, besonders postoperativ auf der Intensivstation, da die frühzeitige Wiederherstellung der Spontanatmung primäres therapeutisches Ziel ist.

Als Alternative hierzu stehen Verfahren der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) zur Verfügung, womit volumetrische Vorlastparameter, wie z.B. der global-enddiastolische

Volumenindex (GEDVI), bestimmt werden können. Hiermit sind eine valide Quantifizierung des Vorlastvolumens und die Erfassung entsprechender Veränderungen möglich. Eine konkrete Vorhersage der Volumenreagibilität ist jedoch auch durch diesen volumetrischen Parameter nicht sicher zu erreichen (38; 39; 40). Wegen großer Schwankungen, auch unter physiologischen Bedingungen, ist der Normalbereich für jeden Patienten individuell sehr variabel (41). Besonders bei Patienten mit Gefäß- oder Herzerkrankungen sind hier erhebliche Abweichungen von den veröffentlichten Normgrenzen zu beobachten (23; 42).

Diese Arbeit soll nunmehr der Fragestellung nachgehen, ob ein Behandlungsalgorithmus, welcher auf einer Kombination dynamischer und volumetrischer Vorlastparameter zum Erreichen eines individualisierten optimalen GEDVI als physiologische Zielgröße beruht, in der intra- und postoperativen Phase der Behandlung von aortokoronaren Bypasspatienten die Grundlage für ein frühes, zielorientiertes Behandlungskonzept sein kann, um den Bedarf an kreislaufunterstützenden Medikamenten zu reduzieren, die postoperative Komplikationsrate zu vermindern und damit die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung zu verkürzen.

2. Stand des Wissens

An dieser Stelle sollen die Grundlagen der Erkrankung im Zusammenhang mit der operativen Therapie, pathophysiologischen Prozessen und möglichen Komplikationen dargestellt werden, um den Hintergrund der wissenschaftlichen Fragestellung dieser Arbeit zu beleuchten.

2.1. Koronare Herzerkrankung

Dem Gesundheitsbericht des Robert Koch Institutes (RKI) aus dem Jahr 2006 zur Folge zählen Herz-Kreislaufkrankungen, mit der koronaren Herzerkrankung an der Spitze, in den Industrieländern zu den Haupttodesursachen der Erwachsenen. Nach einer „Gesundheit in Deutschland Aktuell“ - Studie (GEDA) des Robert Koch Institutes aus dem Jahre 2010 leiden 28 % der befragten Männer und 18 % der befragten Frauen in der Altersgruppe ab 65 Jahren an einer ärztlich diagnostizierten koronaren Herzerkrankung (KHK) (43).

In der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie wird als Definition der KHK die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien angegeben. Dadurch kann es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des Herzmuskels mit konsekutiver Ischämie kommen, womit Komplikationen, wie Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder Myokardinfarkt, verbunden sind (44).

Das gesunde Herz kann bei einem erhöhten Sauerstoffbedarf normalerweise die Koronarperfusion durch Vasodilatation um das 4 bis 5-fache des Ruhewertes steigern. Bei arteriosklerotisch verengten Koronargefäßen oder einem strukturell alterierten Myokard, z.B. aufgrund chronischer Volumenbelastung bei arterieller Hypertension oder einer Aortenklappenstenose, ist diese Reserve nicht im gleichen Maß verfügbar. Eine regionale Myokardhypoxie ist dann zu erwarten, wenn eine Koronarstenose mehr als 50 % des Gefäßinnendurchmessers einengt. Chronisch strukturelle Veränderungen der Koronargefäße können zu funktionellen Störungen mit konsekutiver linksventrikulärer myokardialer Insuffizienz und Minderung des linksventrikulären Schlagvolumens führen.

Der „Goldstandard“ zur Diagnosestellung einer KHK ist die Koronarangiographie. Nach Feststellung von interventionsbedürftigen Stenosen kann, wenn möglich, in der gleichen Sitzung eine Perkutane-Transluminare-Koronare-Angioplastie (PTCA) oder Perkutane-Koronare-Intervention (PCI) mit Ballondilatation und eventueller Gefäß-Stent-Einlage erfolgen. Die Indikation zur aortokoronaren Bypassoperation wird dann gestellt, wenn die medikamentöse Therapie versagt bzw. Symptome nicht verbessert werden und wenn die PTCA als weniger invasive Methode komplexe Stenosen nicht beheben kann bzw. gescheitert ist. Es erfolgt auch dann eine großzügige Indikationsstellung, wenn bereits eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung besteht (EF < 50%) sowie Begleiterkrankungen, wie z.B. ein Diabetes mellitus, vorliegen und die PTCA daher keine Verbesserung der Langzeitprognose verspricht.

Zu den absoluten Indikationen einer primär operativen Versorgung zählen eine signifikante Hauptstammstenose der linken Koronararterie (> 50 %), eine symptomatische Drei-Gefäßerkrankung mit komplexen Stenosen, symptomatische Zwei-Gefäßerkrankungen mit einem Hauptstammäquivalent, d.h. stammnahe Stenosen von Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX) oder Drei- und Zwei-Gefäßerkrankungen mit Beteiligung des proximalen RIVA (44).

2.2. Aortokoronare Bypassoperation (ACB-Operation)

Die isolierte aortokoronare Bypassoperation ist mit 47 % der Eingriffe die am häufigsten durchgeführte herzchirurgische Operation. Zur individuellen Einschätzung des perioperativen Risikos herzchirurgischer Eingriffe und deren Mortalität wird in Europa der Euroscore angewendet. Zur Kalkulation dieses Score´s werden 17 Risikofaktoren, welche auf der Basis von ca. 19.000 Patientendaten identifiziert worden sind, zu einen Gesamtrisiko-Score, in Hinblick auf die 30-Tage-Letalität kalkuliert (45). Die hierfür als Grundlage verwendete Datenbank wurde zwischenzeitlich aktualisiert und stützt sich nun auf 22.381 kardiochirurgisch behandelte Patienten aus 43 Ländern (46).

Die aortokoronare Bypassoperation erfolgt klassischer Weise nach einer medianen Sternotomie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) am asystolen Herzen. Im Standardverfahren wird ein autologes Transplantat (Vena saphena magna oder die Arteria radialis oder die Arteria thoracica (= mammaria interna), welches distal und proximal der Koronarstenose angeschlossen wird, als Bypass verwendet. Die Operation am offenen Herzen erfolgt unter Decarboxylierung und Oxygenierung des Blutes in der künstlichen Lunge (Oxygenator) der HLM.

2.3. Perioperative Komplikationen

Eine Reihe pathophysiologischer Abläufen können die aortokoronare Bypassoperation begleiten:

- die Induktion eines Postaggressionsstoffwechsels durch das operative Trauma (47).
- Immunologische (12) und hämodynamische (15) Folgen der extrakorporalen Zirkulation.
- Nebenwirkungen der Narkosemedikamente (47; 48).

Lediglich 65 % der kardiochirurgischen Operationen verlaufen völlig komplikationslos (11). Faktoren, wie das Alter des Patienten und Komorbiditäten (z.B. Obesitas, Diabetes mellitus, Hypertonus, Nierenerkrankungen etc.) erhöhen das Operationsrisiko (15). Auch die Tatsache, dass meist die Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kommt, trägt zur Entstehung von komplexen Verläufen bei (11).

Komplikationen mit anschließenden Organdysfunktionen können sein:

- die generalisierte systemische Inflammation (14),
- das *acute-low-output*-Syndrom (15),
- Blutverluste mit Abfall der Hämoglobinkonzentration im Blut und Hypoxie,
- Nierenfunktionsstörungen und Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes mit Entstehung von Organödemen (47),
- das Kapillarleck-Syndrom mit Gefahr eines Lungenödems (ARDS) (49),
- die prolongierte künstliche Beatmung am Respirator mit der potentiellen Gefahr von Lungenparenchymschädigungen (*acute lung injury* - ALI) durch ein Volutrauma und/oder Barotrauma (50),
- neurologische Komplikationen (postoperative Delir und die kognitive Dysfunktion) (51).

Die hier vorgestellte Studie befasst sich mit der Frage, ob durch ein zielorientiertes Behandlungskonzept derartige Komplikationen vermieden werden können.

Im Folgenden soll nun auf die Pathophysiologie des menschlichen Organismus während einer Operation, in diesem speziellen Fall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Einsatz der HLM und die Pathogenese häufig auftretender Komplikationen eingegangen werden.

2.3.1. Postaggressionsstoffwechsel

Große Operationen, wie die aortokoronare Bypassoperation, stellen für den menschlichen Körper eine schwere Belastungssituation dar. Auf den operativen Stress, der durch Schmerz, Hypoxie, Hypothermie, Toxine und Hypovolämie getriggert werden kann, entsteht aufgrund des erhöhten Energiebedarfs eine hypermetabole Stoffwechselsituation. Durch die anaerobe Glykolyse und die Glukoneogenese aus Laktat, die Proteolyse in der Muskulatur und die Lipolyse in den Fettdepots kommt es zur Katabolie. Durch die hyperthalamisch-hypophysäre Steuerungseinheit wird die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, Glukagon, Cortisol und Wachstumshormonen angeregt und gleichzeitig die Insulinsekretion supprimiert. Dadurch wird dem Körper zusätzlich Glukose als Hauptenergielieferant bereitgestellt. Es kommt zur Aktivierung des Renin–Angiotensin–Aldosteron-Systems mit Freisetzung von ADH zur Stabilisierung von Blutvolumen und Blutdruck, um die Durchblutung lebenswichtiger Organsysteme sicherstellen zu können. Dessen antidiuretische Wirkung durch Natrium- und Harnstoff-Retention mit renaler Wasserrückresorption (mit gleichzeitigen Kaliumverlusten) wirkt Volumenverlusten entgegen und steigert durch vasokonstriktorische Effekte den peripheren Gefäßwiderstand (47).

Durch das Gewebetrauma kommt es zu einer lokalen Freisetzung von Oxidantien, Proteasen und Entzündungsmediatoren. Gleichzeitig werden die pro-inflammatorischen Zytokine, wie das Interleukin-6, das Interleukin-8 und der Tumornekrosefaktor- α aus Monozyten systemisch freigesetzt und bedingen die Akutphase-Antwort auf den operativen Stress: Die Leber sezerniert Akute-Phase-Proteine (u.a. CRP), das Immunsystem wird stimuliert, es kommt zur Leukozytose und Verstellung des Sollwertes der Körperkerntemperatur im Hypothalamus (12).

2.3.2. Entzündungsreaktionen und SIRS

Neben dem operativen Stress sind chemische, physikalische oder bakterielle Ursachen Auslöser einer Entzündungsreaktion. In den meisten Fällen gelingt es dem Organismus, das inflammatorische Geschehen durch eine anti-inflammatorische Antwort lokal zu begrenzen. Sind diese Gegenmechanismen gestört, so kommt es zur systemischen Ausbreitung des inflammatorischen Prozesses (*systemic inflammatory response* - SIRS) (52).

Das Problem eines SIRS besteht darin, dass durch immunologische Prozesse die physiologische endogene Endothelregulation gestört wird. Dadurch entstehen Endothellücken, es treten intravaskuläres Wasser und Elektrolyte in das extravaskuläre Interstitium aus und der periphere Gefäßwiderstand nimmt ab (52; 53).

Die inflammatorischen Prozesse haben einen erhöhten Sauerstoffbedarf des Organismus zur Folge, was zunächst durch die Zunahme der Herzfrequenz mit Steigerung des HZV kompensiert werden kann (54). Bei unzureichender anti-inflammatorischer Regulation jedoch können die Kompensationsmechanismen zur Steigerung des HZV nicht lange aufrechterhalten werden. Infolge inadäquater Mediatorfreisetzung einerseits und hämodynamischer Insuffizienz andererseits kommt es im Verlauf zur Störung der Blutgerinnung, der Vasoregulation und der Endothelzellfunktion. Es drohen u.a. das pulmonale *capillary leakage* - Syndrom und die akute Nierenschädigung (*akute kidney injury* = AKI) bis hin zum ausgeprägten Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) und dem Multiorganversagen (MOV) (13; 14).

2.3.3. Immunantwort und EKZ

Die Inflammation stellt ein generelles Problem in der operativen Medizin dar. Nach herzchirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation (EKZ) wurde die Prävalenz einer SIRS-ähnlichen Inflammation mit 20 % beschrieben, wobei sich daraus in 2 bis 10 % der Fälle eine schwere SIRS mit Übergang in eine bakterielle Sepsis mit Organdysfunktionen und Multiorganversagen entwickeln kann (14). Ursächlich dafür ist die Aktivierung des Komplementsystems durch die direkte Exposition des Blutes zu den Fremdoberflächen der HLM und die Reperfusion ischämischer Gewebeareale (12). Es konnte eine enge Korrelation zwischen einer Interleukin(IL)-6-Erhöhung und dem Auftreten von SIRS-Fällen nach kardiochirurgischen Eingriffen unter EKZ gezeigt werden (55). Der Anstieg von IL-6 nach einer ACB-OP kann als prädiktiver Faktor für ein infektiöses Geschehen bei Patienten mit Störung

der linksventrikulären Funktion gesehen werden. Erhöhte präoperative IL-6 Werte weisen auf ein erhöhtes Risiko einer postoperativen Infektion hin (56).

Die Zytokin-induzierte Stimulation von Entzündungszellen mit Expression pro- und anti-inflammatorischer Immunmodulatoren wurde jedoch nicht nur bei Patienten nach extrakorporaler Zirkulation gemessen, sondern auch bei kardiochirurgischen Patienten welche ohne Einsatz der HLM operiert wurden (57).

2.3.4. Kardiovaskuläre Komplikationen

Die physiologischen Mechanismen, die für die Volumenregulation der intravaskulären und extra/intrazellulären Flüssigkeitskompartimente zuständig sind und die Regulierung und Aufrechterhaltung einer adäquaten Gewebe- und Organperfusion sichern, können perioperativ durch Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), die Folgen der zugrundeliegenden Herzerkrankung selbst und durch postoperative myokardiale Funktionsstörungen beeinträchtigt werden. Typischerweise kommt es in den ersten Stunden nach erfolgter ACB-OP zu einer Einschränkung von Kontraktilität und Compliance des Myokards (15) sowie gehäuft zu ventrikulären und supraventrikulären Herzrhythmusstörungen (58). Diese Tatsache stellt besonders bei Patienten mit einer vorbestehenden starken Einschränkung der kardialen Pumpleistung, d.h. mit einer präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 35 %, oder bei Patienten, die unmittelbar präoperativ oder intraoperativ ein Ischämie-Ereignis erleiden, eine besondere Herausforderung während der postoperativen Versorgung dar (15). Laborchemisch lässt sich eine myokardiale Zellschädigung durch das passagere Auftreten spezifischer Enzyme im Blut nachweisen. Dazu gehört die Kreatinkinase (CK), das myokardspezifische-Isoenzym (CK-MB) und das Troponin-T (Trop-T).

In einem Drittel der Fälle tritt postoperativ eine isolierte akute Einschränkung der myokardialen Aktivität mit einem verminderten Herzindex von $< 2,5 \text{ l/min/m}^2$ auf, die sich bis zum *low-cardiac-output*-Syndrome (LCOS) mit eingeschränkter Endorgan-Perfusion bei primär uneingeschränkter Herzfunktion verschlimmern kann. Patienten mit einer primär guten linksventrikulären Pumpfunktion zeigen dabei häufig in den ersten zwei bis vier Stunden nach Ankunft auf der Intensivstation einen Abfall ihrer EF von 10 - 15 % des Ausgangswertes. Im Gegensatz zur klassischen Herzinsuffizienz ist diese akute Funktionsstörung des Herzmuskels reversibel und verursacht in der Regel keine bleibende Schädigung: Nach 24 Stunden lassen sich meist wieder Pumpleistungen wie vor der Operation verzeichnen (15).

Die akut auftretende Einschränkung des Myokards wird auch *myocardial stunning* genannt. Die Ursache des "Stunnings" ist bisher nicht eindeutig geklärt, wahrscheinlich spielt die Dauer der Ischämie eine wichtige Rolle bezüglich des Schweregrades und der Reversibilität der myokardialen Einschränkung. Je nach Dauer des Eingriffs und der EKZ können freie Sauerstoffradikale und saure Metabolite in ischämischen Bereichen entstehen, eine lokale inflammatorische Reaktion triggern und je nach Art der myokardialen Vorschädigung, der Dauer

des induzierten Herzkreislaufstillstandes, der Suffizienz der Myokardprotektion und der Laufzeit der extrakorporalen Zirkulation auch Myokardnekrosen verursachen (59).

Die Gründe für ein postoperatives LCOS sind vielschichtig und umfassen neben Stunning nach kardioplegischem Herzstillstand auch die myokardiale Dysfunktion durch Ischämie-Reperfusionsschäden, die Aktivierung inflammatorischer und koagulatorischer Kaskaden, die Vasoplegie mit niedrigem systemischen Gefäßwiderstand und auch das Fortbestehen kardialer Vorschäden (18).

2.3.5. Pulmonale Komplikationen

Nach der aortokoronaren Bypassoperation ist die pulmonale Funktionsstörung in gewissem Ausmaß unvermeidbar. Insofern sind pulmonale Komplikationen im Zusammenhang mit der EKZ häufig, wobei deren Ursachen noch nicht vollständig geklärt werden konnten. Es gibt jedoch einige bekannte Faktoren, die pulmonale Komplikationen fördern. So bestehen bei herzchirurgischen Patienten häufig broncho-pulmonale Begleiterkrankungen (Rauchgewohnheiten, COPD, Obesitas,) die das Operationsrisiko erhöhen. Andererseits kann es durch die Sternotomie selbst, die Myokard-Protektion durch Kühlung, die Resektion der Arteria thoracica interna und die Immunantwort im Zusammenhang mit der EKZ postoperativ sowohl zur Störung der Atemmechanik als auch zum Lungenversagen mit pathologischem Gasaustausch kommen (60).

Die Gasaustauschstörung ist verknüpft mit einer Zunahme der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz, einer Änderung der mikrovaskulären Permeabilität der Lungen, einer Zunahme des pulmonal-arteriellen Strömungswiderstandes, dem Anstieg der pulmonalen Shunt-Fraktion und der intrapulmonalen Aggregation von Leukozyten und Thrombozyten (61).

Die Lungen sind der Filter des venösen Blutrückstroms, so dass alle aktiven bzw. aktivierten Substanzen und Zellen ihren Weg durch das Pulmonalgefäßsystem nehmen müssen. Während der EKZ sind die Lungen von der systemischen Zirkulation nahezu ausgeschlossen, das Blut verbleibt dort weitgehend statisch. Daher kann der Sauerstoffbedarf des Lungenparenchyms während der Zeit der EKZ nur zum Teil durch die Bronchialarterien gedeckt werden, es besteht die Gefahr eines hypoxischen Lungenparenchym-Schadens (62).

Nach Reperfusion kann die Ischämie - bedingte inflammatorische Reaktion der Lungen durch die EKZ-bedingte systemische Immunantwort verstärkt werden.

Das klinische Bild der pulmonalen Komplikationen wird durch die Folgen der Gasaustauschstörung und der eingeschränkten Atemmechanik geprägt. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Pleuraergüsse, Atelektasen, Paralyse des Nervus phrenicus und Pneumonien (61).

In einer Pubmed, medline und EMBASE gestützten Literaturrecherche stellten APOSTOLAKIS und Mitarbeiter Daten zum Thema pulmonale Dysfunktion nach kardio-pulmonalem Bypass (CPB) zusammen. Sämtliche pulmonale Strukturen, wie Alveolen, Kapillaren, Bronchialepithel, Interstitium und Thoraxwand können an den Auswirkungen der EKZ beteiligt sein und pathophysiologische Vorgänge aktivieren (49).

Eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion kann im Prinzip nach jedem großen operativen Eingriff auftreten, meistens bedingt durch atelektatische Lungenareale. Nachdem Operationstechniken für den ACB ohne EKZ (*off-pump*) entwickelt worden sind, ergab sich die Möglichkeit, die Auswirkung der EKZ auf die pulmonale Funktion gesondert zu untersuchen. Bei „*off-pump*-Patienten“ wäre eine im Vergleich zu „*on-pump*-Patienten“ abgeschwächte inflammatorische Reaktion zu erwarten, womit auch eine geringere pulmonale Funktionseinschränkung verbunden wäre. Dennoch kann dies nur anhand weniger prospektiver klinischer Studien mit primären oder sekundären pulmonalen Endpunkten, wie z.B. Gasaustausch, Dauer der Intubation mit mechanischer Ventilation und Pneumonie-Rate nachgewiesen werden (63). MONTES et al. hingegen konnten in einer nicht randomisierten Studie keine Unterschiede in Bezug auf die Zeit bis zur Extubation, die Ausprägung von Atelektasen und die OP-bedingte Abnahme der Lungenfunktionsmesswerte zwischen beiden Gruppen finden (64).

2.3.6. Akute Nierenschädigung

Der Anteil der Nierenperfusion beim Gesunden entspricht 20 % des Herzzeitvolumens. Dabei haben die einzelnen Nephronen einen hohen Sauerstoffbedarf mit maximaler Extraktion von Sauerstoff aus dem Blut. Aufgrund der geringen Sauerstoffreserve des Organs reagiert die Niere auf eine Minderperfusion, verursacht durch eine Hypotension, Hypovolämie und/oder Dehydration, besonders empfindlich: bei einem Abfall der Nierenperfusion von 40 - 50 % kommt es aufgrund der Hypoxämie zu akuten Nekrose der Nierentubuli (47), so dass eine Dysfunktion des Organs droht. Es kommt zu einem Abfall der Diurese und es kumulieren harnpflichtige Substanzen, wie Kreatinin und Harnstoff. Der prozentuale Anstieg des Kreatinins vom Ausgangswert gibt den Hinweis auf eine Schädigung. Ein normaler Kreatinin-Wert schließt jedoch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht aus. Eine geringgradige Nierenfunktionsstörung kann nur durch Bestimmung der Kreatinin-Clearance erkannt werden. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) liefert die wichtige Information über den Schweregrad der Funktionseinschränkung (47).

In einer Konsensentscheidung des *Acute Kidney Injury Network* wurde der Ausdruck akutes Nierenversagen 2007 durch den Ausdruck akute Nierenschädigung (AKI - *akute kidney injury*) ersetzt. Er ist definiert durch einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins von mehr als 0,3 mg/dl ($\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$), einen Anstieg des Serum-Kreatinins von mehr als 50 % (das 1,5-fache

des Ausgangswertes) und einer Verminderung der Urin-Ausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg/Std über mehr als sechs Stunden (65).

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung nach aortokoronarer Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine variiert zwischen einem und 15 %. Prädisponierende Faktoren dabei sind das Alter des Patienten (> 65 Jahre), Diabetes mellitus und lange Laufzeit der EKZ von mehr als drei Stunden (47). Es konnte jedoch weiterhin auch gezeigt werden, dass die Inzidenz des AKI nach aortokoronarer Bypassoperation unabhängig davon war, ob ein kardiopulmonaler Bypass angelegt wurde (*on-pump* - Methode) oder nicht (*off-pump* - Methode) (66). Die Ätiologie dieser Komplikation kann wohl nur durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren erklärt werden: Die Allgemeinanästhesie verändert die Hämodynamik, verursacht eine Vasodilatation und führt zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen, der Organismus befindet sich in einem Postaggressionsstoffwechsel durch den operativen Stress, ein inadäquates Volumenmanagement führt zu Elektrolytstörungen, Flüssigkeitsmangel oder/und Hämorrhagien etc.. Auch Medikamenteneinnahmen und -gaben können eine Rolle bei der Entstehung der AKI spielen. Zuvor langfristig eingenommene nicht-steroidale Antiphlogistika, bestimmte Antibiotika und Kontrastmittelgaben begünstigen eine AKI (47).

Auch andere Medikamente, die in der perioperativen Phase verabreicht werden, wie z.B. stärkehaltige Infusionslösungen, die jedoch mittlerweile in die Kritik geraten sind, können aufgrund ihrer kumulativen Wirkung potentiell zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen (67; 68).

2.3.7. Blutungskomplikationen

Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen nach kardiochirurgischen Operationen wird in der Literatur mit 20 % der operierten Patienten angegeben. In 2 - 6 % der Fälle muss eine operative Revision aufgrund von Blutungs-Komplikationen erfolgen. Nur in der Hälfte der Fälle kann dabei eine OP-bedingte Ursache gefunden werden, sodass in den verbleibenden Fällen eine Gerinnungsstörung unterstellt werden muss. Nachblutungen und die operative Revision verschlechtern die Prognose der betroffenen Patienten. So müssen sie häufig länger intensivmedizinisch behandelt werden, sind länger beatmungspflichtig, haben vermehrt Herzrhythmusstörungen und weisen eine erhöhte Infekt-Anfälligkeit auf (69).

Die Konzentration der Gerinnungsfaktoren sinkt während der EKZ ab, was nur teilweise mit der Hämodilution erklärt werden kann. Vielmehr geht man davon aus, dass ein Teil der Gerinnungsfaktoren durch Denaturierung bzw. Aktivierung an Blut-Luft-Grenzschichten des Kardiotomiesaugers und Oxygenators verbraucht wird. So ist während der kardiopulmonalen Bypass Operation trotz Heparinisierung eine ständige Thrombinproduktion nachzuweisen (69). Hypothermie und die EKZ können eine Thrombozyten-Aktivierung induzieren, wodurch es durch Thrombozytenaggregation zu Blutgerinnungsstörungen mit lebensbedrohlichen Thrombembolien kommen kann. In der Literatur werden eine Reihe von Maßnahmen

beschrieben, die eine Thrombozytenaktivierung während der EKZ vermindern sollen: kontrollierte Nutzung des Kardiotomiesaugers, Heparinbeschichtung der Oberflächen, Verwendung von Mikrofiltern und die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (69). Durch die prophylaktische Gabe von Anti-Fibrinolytika kann das Ausmaß der Gerinnungsstörung gemindert werden. Zur Behandlung von klinisch relevanten Gerinnungsstörungen ist die bedarfsweise Gabe von Blutprodukten und Plasmaderivaten etabliert.

2.3.8. Neurologische Komplikationen

Das zentrale Nervensystem kann von einer Vielzahl unerwünschter Folgeerkrankungen nach herzchirurgischen Eingriffen betroffen sein. Der Schlaganfall als Folge von Mikroembolien, Thrombosen oder intrazerebralen Blutungen gilt mit einer Inzidenz von 1 - 6 % als eine erhebliche und schwerwiegende Komplikation mit direkter Organschädigung (51). Neuropsychologische Komplikationen werden klinisch eher vernachlässigt, haben aber ein weitaus häufigeres Aufkommen und tragen maßgeblich zu den Behandlungskosten bei (70). Bei kardiochirurgischen Eingriffen zeigt sich eine Inzidenz neuropsychologischer Störungen von 50 bis 70 % in der frühen postoperativen Periode (erste postoperative Woche). In 30 – 50 % der Fälle treten die Symptome allerdings erst nach sechs Wochen auf, in 20 - 40 % sogar erst nach einem Jahr (51).

Anhand der Symptome müssen Kurzzeitdefizite und Langzeitdefizit unterschieden werden (48). Das postoperative Delir (PD) ist ein Kurzzeitdefizit und tritt innerhalb von 24 - 72 Stunden postoperativ in Erscheinung, wobei sich die Symptome in Einzelfällen auch über Wochen und Monate halten können (71). Es ist durch eine vielschichtige Veränderung des mentalen Status gekennzeichnet, wie z.B. ein unstrukturiertes Denken, fehlende Aufmerksamkeit, Bewusstseinsveränderungen, Angst, Halluzinationen, Fluktuationen und Störungen des Schlaf-Wachzyklus sowie psychomotorische Störungen (48). Pathophysiologisch kommt es beim Delir zu einer diffusen kortikalen Dysfunktion mit einer Reduktion der Hintergrundaktivität im Elektroenzephalogramm. Hinzu kommen Störungen im Neurotransmittersystem, vor allem der cholinergen Transmission (71). Als Risikofaktoren dafür werden das Alter, die Nebenwirkung eingesetzter Narkotika, u.a. Opioide, Benzodiazepine, Anticholinergika, die Art der Operation, das Vorhandensein von zerebralen Vorerkrankungen, eine mögliche Entzündungsreaktion oder eine Dehydratation angesehen (48). Die Inzidenz des PD beträgt bei älteren Patienten nach einer Allgemeinanästhesie 5 – 15 % (72). Die Erfassung des postoperativen Delirs ist aufgrund des variablen klinischen Bildes schwierig. Es wurden eine Reihe von Tests erprobt, u.a. die *Nursing Delirium Screening* Skala (NuDESC), der die reine Beobachtung des Patienten beinhaltet und als sensitives Erfassungsinstrument für das Erkennen eines postoperativen Delirs gilt (73).

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) zeigt sich als ein eigenständiges Krankheitsbild. Sie zählt zu den Langzeitfolgen neuropsychologischer Komplikationen nach

Herzoperationen unter Einsatz der Herz–Lungen-Maschine. Im Unterschied zum postoperativen Delir stellen sich die Symptome in der Regel erst nach Wochen bis Monaten ein und persistieren teilweise über Jahre, wenn nicht sogar ein lebenslang. Bei 40 % der Patienten ist eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Leistung auch noch fünf Jahre nach dem Eingriff festzustellen (51). Das postoperative Delir bildet sich hingegen meist folgenlos zurück (48).

Das gehäufte Aufkommen von kognitiven Störungen nach herzchirurgischen Operationen wird mit der extrakorporalen Zirkulation in Verbindung gebracht. Die regionale Hypoperfusion und zerebrale Mikroembolien werden für die neuropsychologische Störung verantwortlich gemacht (70). SIEPE und Mitarbeiter überprüften in einer Fall-Kontrollstudie, ob sich ein Perfusionsdruck von 80 – 90 mmHg während der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zu einem niedrigeren Perfusionsdruck von 60 – 70 mmHg positiv auf das Ausbleiben eines PD oder POCD auswirkt. In der Gruppe mit hohem Perfusionsdrücken konnten signifikant weniger neuropsychologische Komplikationen beobachtet werden (70).

Komplikationen sind unerwünschte Folgen großer Operation und entscheiden über das klinische Outcome des Patienten und die Krankenhausverweildauer. Um pathophysiologische Prozesse frühzeitig zu erkennen und die Komplikationen zu verhindern ist es essentiell verfügbare diagnostische Ressourcen heranzuziehen und deren Nutzen individuell abzuwägen. Neben dem klinischen Bild und laborchemischen Tests dient dazu ein valides Monitoringverfahren zur Überwachung der Hämodynamik um die Vorlast zu optimieren und optimale Voraussetzungen zur Vermeidung von Komplikationen zu schaffen.

Im Folgenden sollen die Grundlagen, die Methodik und die aktuelle Studienlage zu den jeweiligen Monitoringverfahren der myokardialen Vorlast dargestellt werden.

2.4. Konzepte und Monitoringverfahren zur Vorlastoptimierung und zur Verhinderung von Komplikationen

Ein inadäquates Sauerstoffangebot nach herzchirurgischen Operationen und die sich daraus ergebenden Komplikationen (akute Organschäden und das multiple Organversagen) sind die Hauptursachen für eine prolongierte intensivmedizinische Behandlung und Krankenhausverweildauer (22; 74), sie steigern die Morbidität und sind potentiell vermeidbar (7).

Das therapeutische Ziel vor, während und nach der aortokoronaren Bypassoperation sollte sein, die Balance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch zu halten, um Komplikationen nicht zu therapieren, sondern diese zu vermeiden (17). Dabei spielt die Steuerung der Determinanten des Sauerstoffangebotes eine wesentliche Rolle, wozu die Ausschöpfung aller möglichen Ressourcen, wie die Anwendung valider Monitoringverfahren

sowie die Interpretation der gemessenen Parameter und deren Korrektur durch sinnvolle therapeutische Konzepte notwendig ist.

Zum besseren Verständnis wird im Folgenden auf die einzelnen Aspekte kurz eingegangen, beginnend mit den physiologischen Grundlagen von Sauerstoffangebot und –verbrauch.

2.4.1. Grundlagen: Physiologie der Mikro- und Makrozirkulation

Das Sauerstoffangebot (DO_2) errechnet sich aus dem Produkt von arteriellem Sauerstoffgehalt (CaO_2) und Herzzeitvolumen (HZV):

$$\text{Formel 1: } DO_2 = CaO_2 \cdot HZV$$

Der arterielle Sauerstoffgehalt entspricht, unter Vernachlässigung des physikalisch gelösten Sauerstoffs, dem Produkt von Hämoglobin (Hb) und der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2):

$$\text{Formel 2: } CaO_2 = Hb \cdot SaO_2 \cdot 1,34$$

Damit ist

$$\text{Formel 3: } DO_2 = CaO_2 \cdot HZV = Hb \cdot SaO_2 \cdot 1,34 \cdot HZV$$

1,34 = Hüfner Zahl, die angibt, wie viel ml O_2 an 1g Hb gebunden werden kann

Der Sauerstoffverbrauch (VO_2) ergibt sich aus dem Produkt von HZV und der Differenz aus arteriellem (CaO_2) und venösem Sauerstoffgehalt (CvO_2):

$$\text{Formel 4: } VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \cdot HZV$$

Ein wesentlicher Parameter, der über den Sauerstoffverbrauch Auskunft gibt, ist die Differenz aus der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung (SvO_2):

$$\text{Formel 5: } VO_2 = (CaO_2 - CvO_2) \cdot HZV = HZV \cdot Hb \cdot 1,34 \cdot (SaO_2 - SvO_2)$$

Bei einem gesteigerten Sauerstoffbedarf durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch werden Kompensationsmechanismen des Organismus aktiv, die beispielsweise durch Anhebung des HZV das Sauerstoffangebot (4) verbessern.

Je nach Schweregrad der Funktionseinschränkung kann die Balance zwischen Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2) gestört sein. Nimmt das Sauerstoffangebot ab, wird bis zu einem gewissen Grad die Sauerstoffextraktionsrate (O_2ER) gesteigert, so dass der Sauerstoffverbrauch (VO_2) zunächst weiterhin gedeckt werden kann. Nimmt das Sauerstoffangebot dennoch weiter ab, kann die Extraktionsrate nicht mehr weiter gesteigert werden. Ab diesem kritischen Punkt wird der Sauerstoffbedarf des Gewebes auch bei maximaler Sauerstoffausschöpfung nicht mehr gedeckt, es kommt es zur Gewebshypoxie.

Die einzelnen Determinanten des Sauerstoffangebotes lassen sich auf unterschiedliche Weise therapeutisch beeinflussen. Neben der Erhöhung des Herzzeitvolumens kann bei einer

kritischen Anämie der Hämoglobingehalt des Blutes durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gesteigert werden. Beim Vorliegen einer Hypoxämie kann die arterielle Sauerstoffsättigung bis zu einem gewissen Grad durch die Anhebung der

inspiratorischen Sauerstofffraktion gesteigert werden.

2.4.1.1. Physiologische Grundlagen zum Herzzeitvolumen (HZV)

Um das Sauerstoffangebot sicher zu stellen, ist ein ausreichendes Herzzeitvolumen erforderlich. Das HZV ist definiert als die pro Minute vom linken Ventrikel ausgeworfene Blutmenge und errechnet sich aus der Multiplikation von Herzfrequenz und Schlagvolumen. Beim gesunden, ruhenden Menschen beträgt das HZV ca. 4,5 – 5 l/min.

Auf das HZV haben drei Faktoren Einfluss: Die Vorlast des Herzens, die Kontraktilität des Myokards und die Nachlast im arteriellen Stromgebiet. Die Nachlast entspricht hierbei dem systemischen Gefäßwiderstand (SVR).

Das HZV lässt sich pharmakologisch durch den Einsatz von positiv inotropen Substanzen und Vasopressoren sowie durch Volumen- und Flüssigkeitssubstitution beeinflussen. Zur Optimierung der kardialen Vorlast, welche eine wesentliche Determinante des HZV darstellt, werden entsprechende Mengen an Volumen- und/oder Flüssigkeit substituiert (Infusionstherapie).

2.4.1.2. Physiologie der Herzmechanik: Frank-Starling-Mechanismus

Unter der kardialen Vorlast ist die enddiastolische Wandspannung zu verstehen, d.h. die unmittelbar vor der Systole bestehende, enddiastolische Dehnung der myokardialen Sarkomere. Sie ist abhängig von dem enddiastolischen ventrikulären Volumen. Die optimale Länge der Sarkomere und die Spannung innerhalb der Aktin- und Myosin-Filamente sind hierbei wesentliche Determinanten der myokardialen Kontraktionskraft.

Im klinischen Alltag lässt sich die enddiastolische Wandspannung beim Patienten nicht direkt messen. Da sie jedoch eng mit dem enddiastolischen Volumen der Ventrikel korreliert, kann dieser Parameter zur Beurteilung von Veränderungen der myokardialen Vorlast genutzt werden.

Im Jahr 1926 hat Starling an Hundeherzen zeigen können, dass auch nach Durchtrennung der Herznerven bei konstanter Herzfrequenz eine Anpassung der Herzarbeit möglich ist (75). Dieser so genannte *Frank-Starling-Mechanismus* beschreibt die Zusammenhänge zwischen der Füllung und der Auswurfleistung des Herzens: Bei eingeschränkter linksventrikulärer Füllung ist die Kontraktionskraft des Ventrikels herabgesetzt. Um ein ausreichendes HZV zur Versorgung der Endorgane aufrechterhalten zu können, ist eine entsprechende optimale Vordehnung der myokardialen Aktin- und Myosinfilamente notwendig. Dies ist mit einer adäquaten Ventrikelfüllung assoziiert. Ein optimales venöses Angebot und das damit verbundene optimale

enddiastolische Volumen (Füllung) bzw. Vorlast, führt zu einer Längenzunahme der Herzmuskelfasern und befähigt sie durch die daraus resultierende Vorspannung zu einer stärkeren Kontraktion. Reagiert der Ventrikel auf die vermehrte Vordehnung mit einer Steigerung des Schlagvolumens um 10 - 15% resultiert daraus eine Erhöhung des HZV. Diesen Zustand bezeichnet man als Volumenreagibilität (s. Abbildung 1) (*“fluid responder“*) (20; 76):

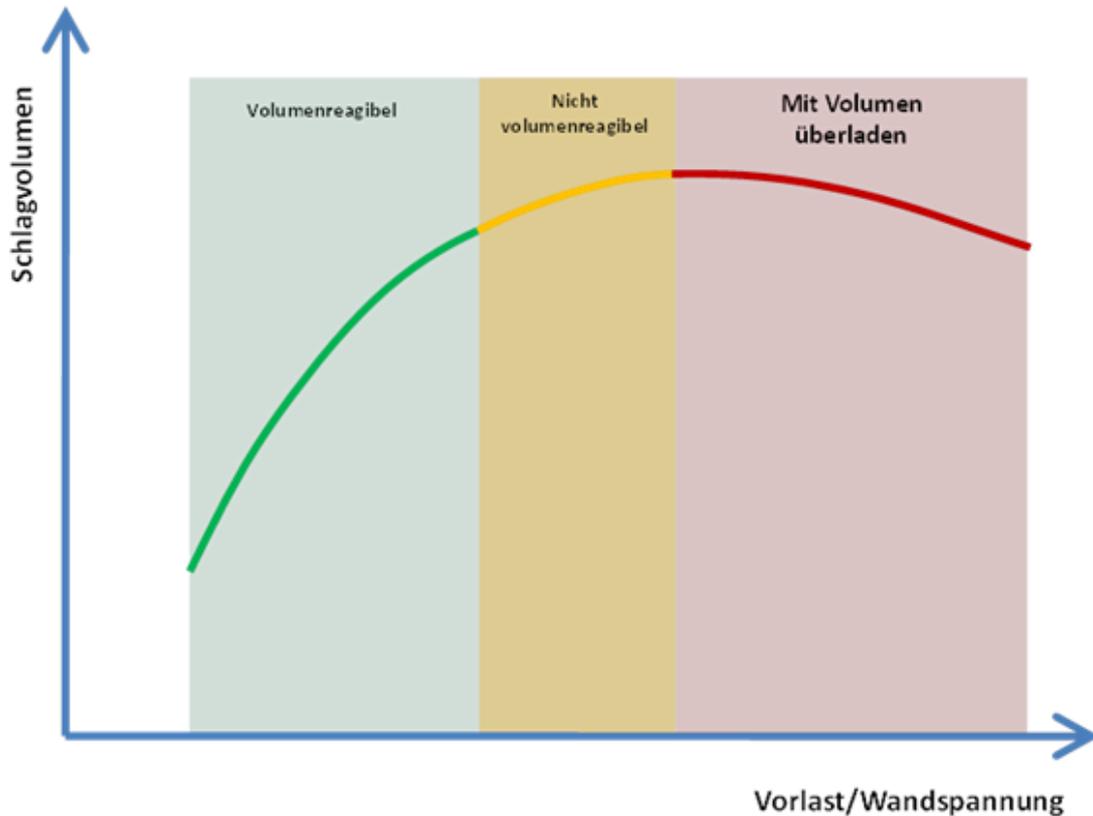


Abbildung 1: Verlauf der Frank-Starling-Kurve und Einfluss der Vorlast (x-Achse) auf das Schlagvolumen (y-Achse). Im steilen, aufsteigenden Schenkel der Kurve (grüner Abschnitt) führt eine Volumengabe (Steigerung der Vorlast) zu einem gesteigerten Schlagvolumen (Volumenreagibel; „Responder“). Auf Höhe des Plateaus (gelber Abschnitt) ist die optimale Vorlast erreicht, das Myokard profitiert dann nicht mehr von einer Volumengabe (nicht volumenreagibel; „Non-Responder“). Das Schlagvolumen bleibt annähernd konstant. Eine weitere Steigerung der Vorlast führt dann zu einer Volumenüberladung und schränkt die myokardiale Leistung wieder ein (roter Teil der Kurve). Die Grafik wurde freundlicherweise von Dr. med. M.S. Göpfert aus seiner Habilitationsschrift 2014 zur Verfügung gestellt.

Die Funktionskurve zeigt, dass die Volumenzufuhr lediglich im steilen Teil der Kurve zu einer Steigerung des Schlagvolumens führt, der Ventrikel also volumenreagibel ist. Im weiteren Verlauf jedoch ist durch eine zusätzliche Volumengabe mit Vergrößerung des enddiastolischen Volumens keine weitere Zunahme des Schlagvolumens zu erzielen. Dieser Bereich der Kurve kennzeichnet die volumenunabhängige Ventrikelfunktion und entspricht dem Zustand der Normovolämie.

Ob ein Patient von der Volumentherapie profitiert ist nicht nur davon abhängig auf welchem Teil der Frank-Starling-Kurve er sich befindet. Neben der kardialen Nachlast ist auch die myokardiale Kontraktionskraft selbst von entscheidender Bedeutung (76; 34; 77).

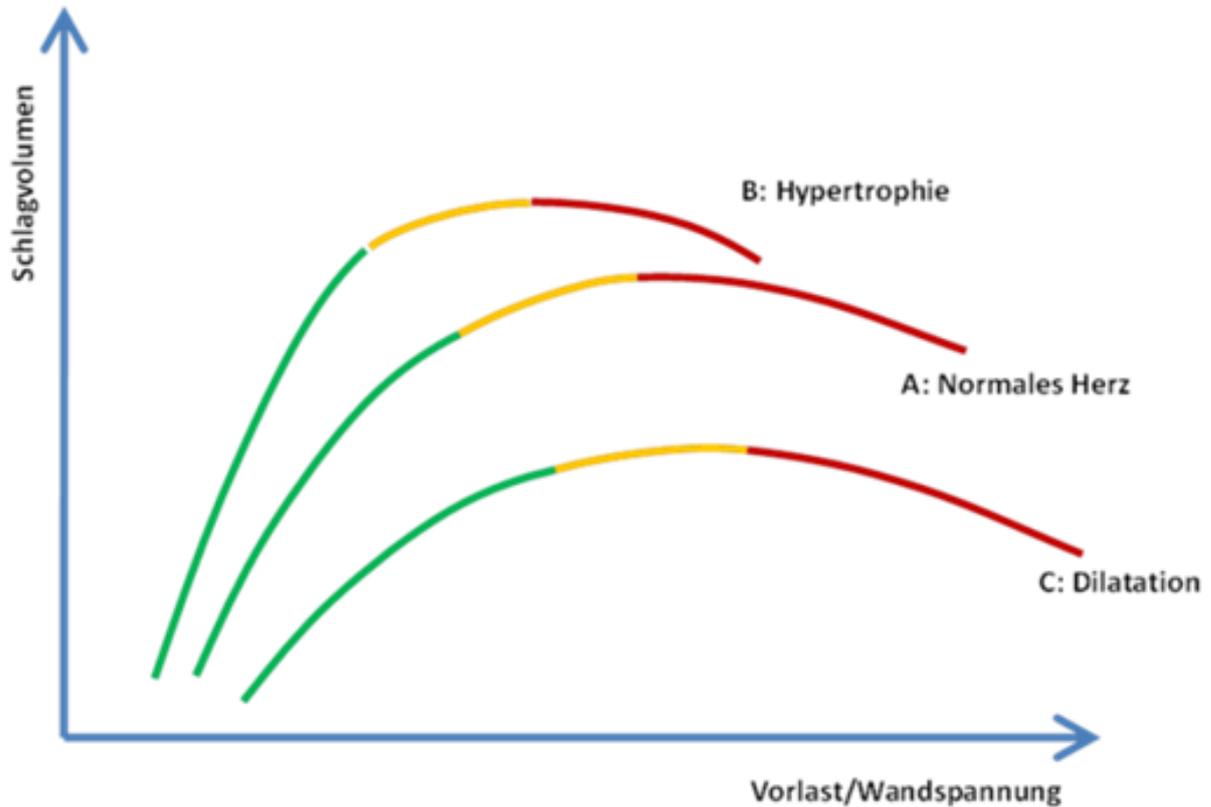


Abbildung 2: Einfluss der Vorlast (x-Achse) auf das Schlagvolumen (y-Achse) beim Herzgesunden (A), bei myokardialer Hypertrophie (B) und bei dilatativer Kardiomyopathie (D). Die hypertrophierte Herzmuskulatur (B) benötigt weniger intraventrikuläres Volumen um die optimale Wandspannung zu erreichen (grüner Bereich) und hat im Vergleich zum normalen Herz (A) bei geringerer Vorlast das maximale Schlagvolumen erreicht. Im gelben Teil der Frank-Starling-Kurve ist dieses Herz auf seinem optimalen individuellen Plateau angekommen und nicht mehr volumenreagibel („Non-Responder“). Eine weitere Vorlaststeigerung führt zur Abnahme des Schlagvolumens (roter Teil). Die dilatierte Herzmuskulatur (C) profitiert hingegen im Vergleich zum normalen Herzen (A) von einer gesteigerten Vorlast („Responder“) und bleibt länger volumenreagibel. Das Plateau (gelber Teil) ist erst nach höherer Füllung erreicht, das Schlagvolumen kann dadurch jedoch nur minimal gesteigert werden. (Diese Grafik wurde freundlicherweise von Dr. med. M.S. Göpfert aus seiner Habilitationsschrift 2014 zur Verfügung gestellt.)

Die unterschiedlichen Verläufe der Frank-Starling Kurven B und C in Abbildung 2 zeigen, dass je nach Eigenschaft des Herzmuskels sich die Volumengabe unterschiedlich auf das Schlagvolumen auswirkt: während sich das hypertrophierte Herz nach Volumengabe bereits im Bereich der Volumenunabhängigkeit befindet, braucht das dilatierte Herz weitere Volumina zur Optimierung des Schlagvolumens.

Gerade in der Herzchirurgie bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve und evtl. eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sollte sowohl eine Hypovolämie als auch eine Volumenüberladung vermieden werden, wozu ein adäquates Monitoring der Hämodynamik benötigt wird

2.4.2. Messmethoden und Monitoringverfahren zur Vorlastoptimierung

Die Detektion einer **Hypovolämie** ist durch die alleinige Messung einfacher hämodynamischer Basisparameter wie arterieller Blutdruck und Herzfrequenz schwierig. Die klassischen Schocksymptome (Hypotension und Tachykardie) treten bei größeren Volumenverlusten aufgrund der kompensatorischen peripheren Vasokonstriktion zeitlich versetzt auf. Durch den Anstieg der Herzfrequenz wird die verminderte kardiale Auswurfraction kompensiert, womit zunächst ein ausreichendes HZV aufrechterhalten wird. Dieser Mechanismus zeigt sich allerdings zeitlich versetzt, tritt erst bei größeren intravasalen Volumenverlusten, eventuell sogar erst im finalen Stadium auf (54) und spiegelt auch nicht den quantitativen Volumenverlust wieder (20).

Bereits im Jahr 1966 konnten PRICE und Mitarbeiter zeigen, dass bei Blutverlusten zwischen 15 - 20 % das Blutvolumen im Splanchnikusgebiet kompensatorisch um bis zu 40 % abnimmt. Als Folge davon bleiben der systemische periphere Gefäßwiderstand, der Blutdruck und die Herzfrequenz unverändert und sind somit keine zuverlässigen Prädiktoren einer Hypovolämie (78). In einer späteren Studie wiesen HAMILTON-DAVIS et al. nach, dass auch metabolische Hypoxämie-Parameter zusätzlich zu einfach gemessenen hämodynamischen Werten keine zuverlässige Aussage über den Volumenstatus nach Blutverlusten von mehr als 25 % zulassen (79).

Auch die frühzeitige Detektion einer **Hypervolämie** ist durch ein nicht-invasives Monitoring Verfahren kaum möglich. Die daraus resultierenden möglichen Komplikationen, z.B. die Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens, ein Lungenödem oder das Rechtsherzversagen können einen fatalen Verlauf nehmen (20).

Bei herzchirurgischen Patienten nehmen intraoperativ sowohl Ko-Morbiditäten, wie z.B. eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion oder renale und/oder pulmonale Störungen (46), aber auch Medikamente oder Lagerungs- und Operations-bedingte Faktoren Einfluss auf die hämodynamische Situation. Bei eingeschränkter kardialer und pulmonaler Reserve kann sowohl die Hypotension bei relativer oder absoluter Hypovolämie, als auch die Volumenüberladung eine fatale Auswirkung auf die Sauerstoffversorgung der Organsysteme haben. Deshalb ist für die frühe und zielorientierte Therapie der Aortokoronaren-Bypass-Patienten das Monitoring von validen hämodynamischen Parametern zur Beurteilung der Quantität der Vorlast und Einschätzung der Qualität der Volumentherapie bezogen auf die Volumenreagibilität des Ventrikels in der perioperativen Phase von zentraler Bedeutung (76).

Die Möglichkeiten des erweiterten hämodynamischen Monitorings und die Erfassung von Parametern sind mittlerweile umfangreich. Jedoch wird nach heutigem Stand der Wissenschaft das eine oder andere Verfahren kritisch hinterfragt.

2.4.2.1. Die Rolle der zentralvenösen und gemischtvenösen Sauerstoffsättigung

Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) ist ein zentraler Parameter zur Einschätzung eines adäquaten Sauerstoffangebotes und der Sauerstoffausschöpfung. Sie kann aber nur über einen pulmonalarteriellen Katheter gemessen werden (Sauerstoffsättigung des pulmonalarteriellen Blutes). Alternativ dazu kann die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) aus dem zentralen Venenkatheter bestimmt werden. Dieser erfasst nur das Blut aus der oberen Körperhälfte (Vena cava superior), zeigt jedoch in der klinischen Routine eine gute Korrelation zur SvO_2 (80). Die $ScvO_2$ reagiert sehr schnell und dient der frühzeitigen Erkennung von Störungen des kardiozirkulatorischen Systems mit Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe.

Die Bedeutung der $ScvO_2$ als Parameter für den Grad der Sauerstoffausschöpfung zeigt sich auch an der guten inversen Korrelation mit der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz: Je höher die Differenz zwischen arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt, also die Sauerstoffausschöpfung, desto niedriger die $ScvO_2$ (81). In vielen bereits erwähnten Studien (21; 22) erfolgte die Therapie und die Kontrolle des Therapieerfolges unter der Verwendung der $ScvO_2$.

Eine erniedrigte $ScvO_2$ spricht für erhöhte Sauerstoffausschöpfung, jedoch bedeutet eine normale $ScvO_2$ nicht immer auch gute Sauerstoffversorgung. Beim Krankheitsbild SIRS oder bei der Sepsis kann es zu Mikrozirkulationsstörungen kommen, die die Sauerstoffextraktion und -verwertung im Gewebe beeinträchtigen. Folge ist eine scheinbar normale oder sogar erhöhte $ScvO_2$, obwohl die Sauerstoffversorgung des Gewebes inadäquat ist. Die $ScvO_2$ ist in diesen Fällen falsch hoch und erlaubt keine verlässliche Aussage über den Sauerstoffhaushalt im Gewebe. Demnach ist beim kritisch kranken herzchirurgischen Patienten ein erweitertes Monitoring zum Erfassen der Vorlast und kardialen Pumpleistung notwendig.

2.4.2.2. Druckbasierte Messmethoden zur Vorlastbeurteilung: Zentralvenöser Druck und pulmonalarterieller Verschlussdruck

Neben dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) kommen Messungen des zentralen Venendruckes (ZVD) und des pulmonalen (post-)kapillären Verschlussdruckes (*pulmonary capillary wedge pressure*; PCWP) über den Pulmonalarterien-Katheter (PAK) zur Steuerung der Volumentherapie während und nach herzchirurgischen Eingriffen routinemäßig zum Einsatz (26).

Der ZVD misst den Druck in der oberen Hohlvene, idealer Weise knapp oberhalb des rechten Atriums. Es handelt sich um eine indirekte Messmethode volumetrischer Parameter, der z.B. den Änderungen des rechtsventrikulären enddiastolischen Volumens unter mechanischer Beatmung nicht folgt. Der intravasale Druck ist nicht nur vom intravasalen Volumen abhängig, sondern auch gleichzeitig vom Gefäßwandtonus, der rechts- bzw. linksventrikulären Compliance, dem peripheren Gefäßwiderstand und dem intrathorakalen Druck (82).

Der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP), in der Literatur wird auch häufig das Synonym PAOP verwendet (*pulmonary artery occlusion pressure* = PAOP), basiert auf dem Prinzip der *kommunizierenden Röhren*. Demnach entspricht der PCWP unter idealen Bedingungen näherungsweise dem pulmonalen Kapillardruck bzw. dem Druck im linken Vorhof in der Diastole. Statisch gemessene Drücke erfassen keine Volumina und unterliegen insbesondere unter mechanischer Beatmung mit positivem end-expiratorischen Druck (PEEP) externen Einflussfaktoren. Hinzu kommen bei kardial vorerkrankten Patienten rechts- und/oder linksventrikuläre Funktionseinschränkungen und/oder Klappenvitien, die die Messwerte verfälschen (83).

SAKKA et al. zeigten 1999 bei kontrolliert maschinell beatmeten Patienten mit Sepsis, dass weder der ZVD noch der PCWP noch deren Veränderung nach Volumengabe mit einer Änderung des kardialen Schlagvolumenindex (SVI) korreliert (84).

KUMAR et al. überprüften bei gesunden Freiwilligen, ob der ZVD und der PCWP nach Infusion von 3 Liter Kochsalzlösung die Veränderung des kardialen Auswurfes widerspiegeln kann: Weder die absolute Höhe des ZVD (Abbildung 3, linke Darstellung) noch Veränderungen des ZVD (Abbildung 3, rechte Darstellung) korrelierten in dieser Untersuchung mit dem Schlagvolumen oder dessen Veränderung.

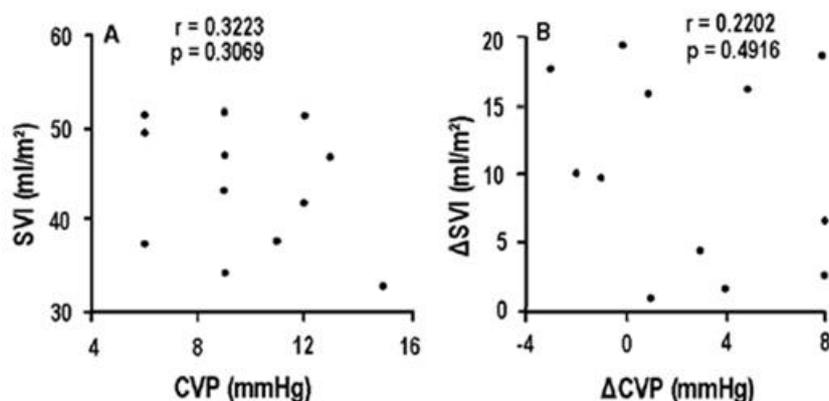


Abbildung 3: Korrelation des ZVD mit dem kardialen Auswurf

CVP (engl.: central venous pressure) = ZVD, SVI= Schlagvolumenindex. Aus (28)

Der PCWP bzw. dessen Veränderung korrelierten ebenfalls nicht mit dem kardialen Auswurf (Abbildung 4).

Die Untersuchungen von KUMAR et al. beweisen somit, dass diese Messmethoden die Wirkung der Volumengabe auf die kardiale Vorlast zur Optimierung der kardialen Leistung nicht vorhersagen (28).

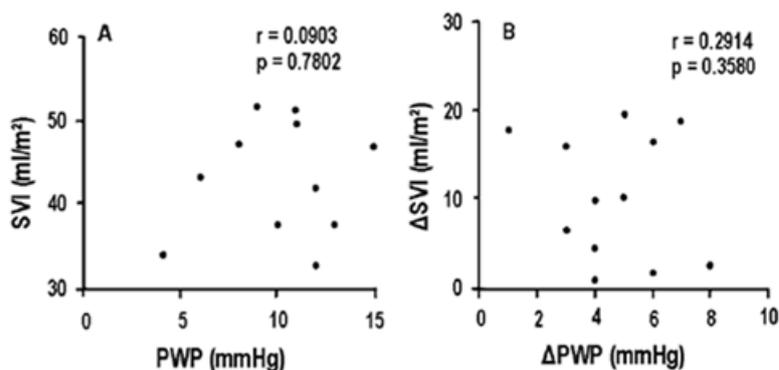


Abbildung 4: Korrelation des PAOP mit dem kardialen Auswurf

PWP (engl.: pulmonary wedge pressure) entspricht PCWP (=PAOP); Δ PWP=Veränderung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes nach Kochsalzinfusion. Aus (28)

Dennoch war lange Zeit der Pulmonalarterienkatheter trotz hoher Invasivität und Risiko-Nutzen Kontroverse das am häufigsten genutzte Instrument zum erweiterten hämodynamischen Monitoring in der Kardioanästhesie (26). Der Wert der PAK-Messung in der perioperativen Versorgung wurde von RESANO und Mitarbeitern untersucht. Sie konnten anhand einer retrospektiven Analyse von 2.400 „low risk“ Patienten, die eine koronare Revaskularisations-Operation ohne HLM erhielten (*off-pump coronary surgery* - OPCAB), zeigen, dass das hämodynamische Monitoring über den PAK dem Monitoring mit dem ZVK weder in Bezug auf die Rate der intraoperativen Komplikationen, noch in Bezug auf den cardiac output und die Menge der benötigten inotropen Medikamente überlegen ist (85).

Den Nutzen des hämodynamischen Monitorings mit dem PAK während der aortokoronaren Bypassoperation mit HLM untersuchte die Arbeitsgruppe um SCHWANN et al. Es handelte sich um eine große prospektive Beobachtungsstudie an über 5000 Patienten, bei der die Indikationsstellung zur Anlage des PAK im Studienprotokoll nicht vorbeschrieben war. Die Arbeitsgruppe konnte für diejenigen Patienten, die mit einem PAK instrumentiert worden waren, keinen damit verknüpften Nutzen feststellen. Im Gegenteil: es wurde eine signifikant höhere Komplikationsrate mit Einschränkungen von Organfunktionen, ein höherer Bedarf an positiv inotropen Substanzen und zu infundierendem Volumen, sowie ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (30).

Zusammenfassend existieren überzeugende Daten, dass Druckparameter keine valide Aussage über den Volumenbedarf eines Patienten liefern und eine Volumentherapie mit diesen Parametern nicht optimal gesteuert werden kann (28; 38; 40).

2.4.2.3. Echokardiografische Messmethoden zur Vorlastbeurteilung: Prinzip der transösophagealen Echokardiographie (TEE) und des Ösophagusdoppler

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist als Ergänzung zum erweiterten hämodynamischen Monitoring in der Herzchirurgie standardisiert (26). Der geübte Untersucher erhält in der perioperativen Phase neben morphologischen und funktionellen Informationen, wie Klappenfehler, Kontraktilitätsstörungen, Schlagvolumen und Ejektionsfraktion (20), auch Informationen über den Volumenstatus und die quantitative Veränderung der Vorlast nach Volumenzufuhr (76). Im transgastralen Kurzachsenschnitt auf Höhe beider Papillarmuskeln lässt sich in einer zweidimensionalen Messung die linksventrikuläre enddiastolische Fläche (LVEDA) bestimmen. Die LVEDA korreliert mit der Zunahme des Schlagvolumens nach Volumengabe (76), so dass der Einsatz des TEE und dessen Messungen die Therapieentscheidung Volumen vs. Katecholamin, sowie die Entscheidung zur Therapieveränderung beeinflusst (20).

Die Bestimmung des Blutflusses mit dem Dopplereffekt des Ultraschalls wurde bereits in den 60iger Jahren klinisch genutzt. Zwischenzeitlich stehen Geräte mit dünnen ösophagealen Sonden zur Verfügung, mit denen z.B. die linksventrikuläre Ejektionszeit (flow time - FT) und die Fließgeschwindigkeit der aortalen Blutsäule in der deszendierenden Aorta thorakalis gemessen werden kann. Die mit der Herzfrequenz korrigierte FT ermöglicht die Kalkulation der myokardialen Vorlast. In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die sich mit dem Monitoring der hämodynamischen Therapie mit Hilfe des ösophagealen Dopplers befassten.

McKENDRY und Mitarbeiter untersuchten den Nutzen des erweiterten hämodynamischen Monitoring mit ösophagealem Doppler zur Steuerung der intravenösen Flüssigkeits- und Katecholaminegabe in den ersten vier Stunden nach der Herz-Operation. Ziel war ein SVI über 35 ml/m^2 . Sie wiesen nach, dass die so behandelten Patienten eine signifikant kürzere Krankenhausliegezeit hatten als die Patienten der Kontrollgruppe (86).

Die transösophageale Dopplersonographie erfordert jedoch ein hohes Maß an Erfahrung des behandelnden Arztes und die Ergebnisse variieren je nach Untersucher. Daher erweisen sich diese Verfahren im klinischen Alltag, insbesondere während der Therapie auf der Intensivstation, als problematisch.

2.4.2.4. Volumetrische Messmethoden zur Vorlastbeurteilung: Transpulmonale Thermodilution

Als weitere Alternative zur Beurteilung der Vorlastsituation und der myokardialen Funktion steht die transpulmonale Thermodilution (TPTD) zur Verfügung. Dieses Messverfahren ist weniger invasiv als der PAK und liefert vergleichbar valide Messergebnisse des HZV und Schlagvolumens. Zusätzlich liefert das Verfahren volumetrische Vorlastparameter, wie das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das global-enddiastolische Volumen (GEDV), bzw. die entsprechenden Indexparameter. Beide Parameter stellen ein valides Maß der Vorlast dar und korrelieren eng mit Veränderungen des Schlagvolumens nach Volumengabe (10; 27; 32; 87). Als weiterer Parameter zur Steuerung der Volumentherapie wird bei der TPTD das extravasale Lungenwasser (EVLW), bzw. dessen Index, errechnet, womit eine Überwässerung und ein drohendes Lungenödem angezeigt werden kann (88).

SMETKIN und Mitarbeiter wiesen nach, dass in einem Patientenkollektiv mit OPCAB ein Algorithmus-basiertes hämodynamisches Monitoring in einer Kombination mit transpulmonaler Thermodilution und ZVK (ScvO₂) dem Standard-Monitoring überlegen ist. Die Algorithmus-Gruppe erhielt frühzeitiger und häufiger Flüssigkeit und Dobutamin als die Kontrollgruppe, wodurch ein Anstieg der ScvO₂, des Herzindex (HI) und des Sauerstoffangebotes erzielt werden konnte. Die Algorithmus-Patienten benötigten des Weiteren weniger Katecholamine und konnten die Intensivstation und das Krankenhaus früher verlassen als die der Kontrollgruppe (89).

2.4.2.4.1. Prinzip der Thermodilutionsmethode

Entwickelt wurde die Methode der Thermodilution initial zur Berechnung des HZV. Bei der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmethode wird über einen Pulmonalarterienkatheter (PAK) ein Bolus kalter Kochsalzlösung mit definiertem Volumen und definierter Temperatur in den rechten Vorhof injiziert. Das kalte Injektat mischt sich mit dem nachgeschalteten Blutvolumen des rechten Vorhofes und der rechten Kammer und kühlt es ab. In der A. pulmonalis wird über einen Thermistor an der Spitze des PAK die folgende Temperaturänderung des Blutflusses gemessen. Durch Integration der Temperaturverlaufskurve kann nach der *Stewart-Hamilton*-Methode ein dem Herzzeitvolumen entsprechendes Volumen berechnet werden:

$$\text{Formel 6: } \quad \text{HZV} = [(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K] : \left[\int \Delta T_b \cdot (t) dt \right]$$

Stewart- Hamilton Gleichung

T_b: Bluttemperatur vor Injektion des Bolus, T_i: Temperatur des Kältebolus, V_i: Injektatvolumen, ∫ΔT_bdt: Fläche unter der Thermodilutionskurve,
K: Korrekturkonstante, die sich aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat zusammensetzt

Bei der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) wird ein Kältebolus über einen ZVK injiziert. Am Applikatorschenkel befindet sich ein Temperatursensor, der den Kältebolus am Injektionsort registriert. Im Gegensatz zur Messmethode mittels PAK durchströmt der Kältebolus nicht nur

das rechte Herz, sondern nimmt seinen Verlauf durch den pulmonalen Kreislauf (transpulmonal) in das linke Herz und stromabwärts über die thorakale und abdominelle Aorta.

Das zurzeit am meisten genutzte Messsystem ist der PiCCO[®]-Monitor der Firma Pulsion Medical Systems (90). Über einen PiCCO[®]-Katheter mit integrierter Temperatursonde wird in der Arteria femoralis die Temperaturverlaufskurve (Thermodilutionskurve) registriert (Abbildung 5), gleichzeitig ist eine invasive arterielle Blutdruckmessung sowie eine Pulskonturanalyse möglich.

Das HZV wird auch hierbei durch die Analyse der Thermodilutionskurve nach einer modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung bestimmt. Die von dem Kältebolus durchflossenen intrathorakalen Kompartimente können als Mischkammern angesehen werden, in denen sich der Indikator verteilt (intrathorakales Thermovolumen (ITTV), bzw. intrathorakales Blutvolumen (ITBV)). Dabei entsteht das größte Mischvolumen in der Lunge (pulmonales Thermovolumen (PTV)).

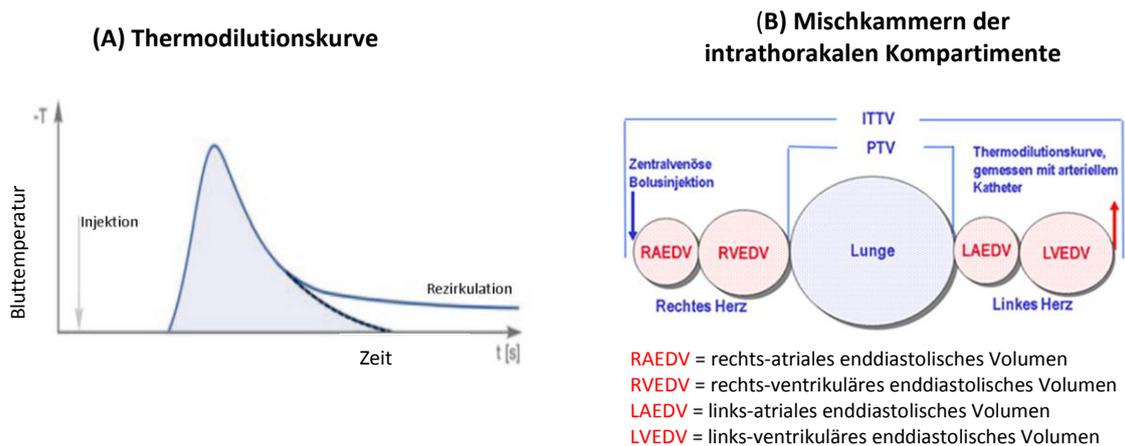


Abbildung 5 : (A) Thermodilutionskurve und (B) Mischkammern der intrathorakalen Kompartimente
 In (A) ist der stromabwärts resultierende Verlauf der Bluttemperatur (y - Achse) nach Injektion eines definierten Bolus kalter Flüssigkeit gegen die Zeit (x - Achse) aufgetragen. In (B) sind die Mischkammern der intrathorakalen Kompartimente, die der Kältebolus während dieser Zeit durchläuft, dargestellt. Modifizierte Darstellung der Grafiken aus Referenz (91).

Der sich nach der Kälte-Injektion stromabwärts ergebene Temperaturverlauf ist abhängig vom Fluss und dem von der Indikatorwelle durchlaufenen Volumen. Die klassische Thermodilutionskurve (Abbildung 5 und 6) stellt die Konzentration des Kälte-Indikators am Messort im zeitlichen Verlauf dar. Durch Extrapolation der Kurve (gestrichelte Linie) werden eventuelle Rezirkulations-Phänomene ausgeschlossen. Die untere Kurve in Abbildung 6 ist eine logarithmische Darstellung, mit der die mittlere Durchgangszeit (MTt) und die Auswaschzeit (DSt) des Indikators bestimmt werden können:

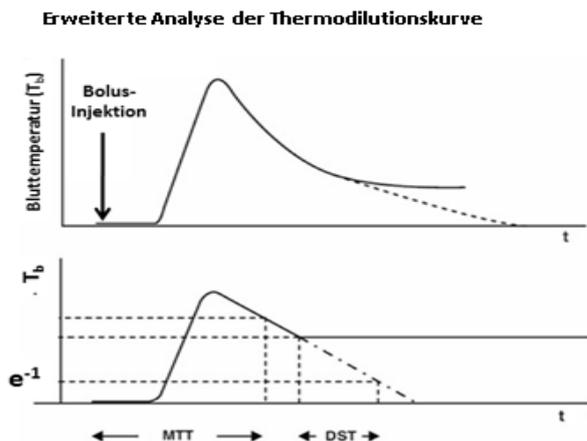


Abbildung 6: Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve

MTt = mittlere Durchgangszeit; DSt = Auswaschzeit des Indikators. Aus (92)

Das ITTV wird mit folgender Formel berechnet:

Formel 7: $ITTV = HZV \cdot MTt \text{ (ml)}$

Hierbei handelt es sich um das Blutvolumen, welches sich zwischen den beiden Messpunkten befindet. Es setzt sich zusammen aus dem rechten enddiastolischen Vorhofvolumen, dem enddiastolischen Volumen des rechten Ventrikels, dem pulmonalen Blutvolumen, dem enddiastolischen linken Vorhofvolumen und dem enddiastolischen linksventrikulären Volumen. Unter der Annahme, dass der Abfall der Thermodilutionskurve in einem System mehrerer hintereinander geschalteter Mischkammern mit identischem Fluss maßgeblich durch das größte Kompartiment bestimmt wird, wird das pulmonale Thermodilutionsvolumen (PTV) berechnet:

Formel 8: $PTV \text{ (ml)} = DSt \cdot HZV \text{ (ml)}$

Neben dem HZV lassen sich das globale enddiastolische Volumen (GEDV) als volumetrischer Parameter für die Vorlast (38) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) als Korrelat des pulmonalen Ödems bestimmen (93). Die Differenz zwischen ITTV und PTV entspricht dem globalen enddiastolischen Volumen:

Formel 9: $GEDV \text{ (ml)} = ITTV \text{ (ml)} - PTV \text{ (ml)} = HZV \text{ (ml)} \cdot (MTt - DSt)$

2.4.2.4.2. Messparameter der Transpulmonalen Thermodilution

(A) Intrathorakales Blutvolumen (ITBV) und Globales Enddiastolisches Volumen (GEDV):

Die Messungen des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) werden mit Hilfe der Doppel-Indikatordilutionsmethode seit über 30 Jahren routinemäßig durchgeführt. Es entspricht dem Volumen in allen vier Herzkammern während eines Thermodilutionszyklus, zuzüglich des Volumens in der Lungenstrombahn. Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) setzt sich aus den enddiastolischen Volumina aller vier Herzkammern während eines Thermodilutionszyklus zusammen. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) ist in der Regel um

25 % höher als das GEDV. Studien konnten belegen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht (94), so dass auch ohne Farbstoff als Doppelindikator das ITBV valide abgeschätzt werden kann.

Formel 10: $ITBV (ml) = 1,25 \cdot GEDV (ml)$

MICHARD und Mitarbeiter erkannten eine deutliche Überlegenheit des Parameters GEDV gegenüber dem ZVD und PCWP (= PAOP) hinsichtlich der Beurteilbarkeit des kardialen Auswurfes bei Patienten, welche an einer Sepsis erkrankt waren (38). Nach Infusion von Flüssigkeit und Gabe von Dobutamin stellten sie eine enge Korrelation zwischen der Veränderung des GEDV-Index und der Veränderung des Schlagvolumenindex fest ($r = 0.72$, $p < 0.001$). Für den ZVD konnte in dieser Untersuchung keine valide Korrelation mit der Veränderung des Schlagvolumenindex bewiesen werden (Abbildung 7).

Das GEDV reflektiert den Füllungszustand des Herzens und ist im Gegensatz zu den Füllungsdrucken ein verlässlicher Parameter der kardialen Vorlast (38). Die Deutsche Sepsisgesellschaft bestätigt in ihren offiziellen Leitlinien aus dem Jahr 2010, dass zur Beurteilung der kardialen Vorlast bei Sepsispatienten volumetrische Parameter den klassischen Füllungsdrucken überlegen sind (95).

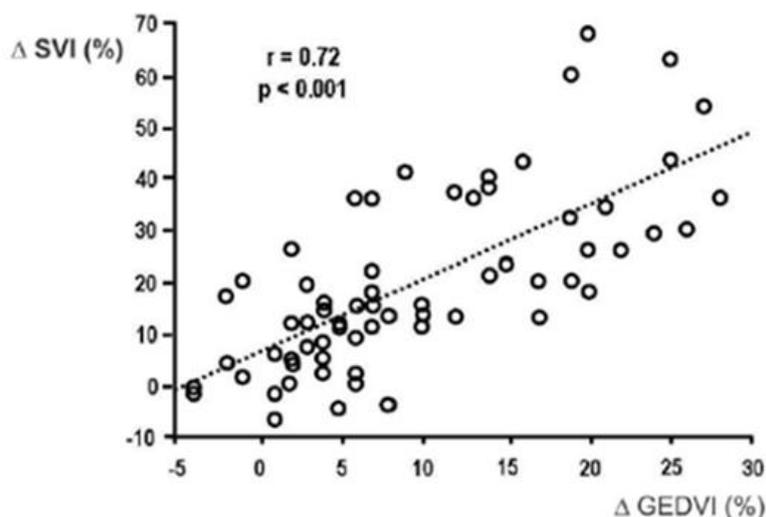


Abbildung 7: Korrelation zwischen der Veränderung (= Δ) des GEDVI mit der Veränderung (= Δ) von SVI. Aus (38)

Auch in der Herzchirurgie wurden diese Parameter oft auf ihre Validität untersucht. Hier zeigte sich übereinstimmend, dass die Vorlast durch volumetrische Parameter besser erfasst werden kann als durch die klassischen Druckparameter (29; 40).

Der Referenzbereich der „normalen“ Messwerte des GEDVI basiert auf Expertenmeinungen bezüglich gesunder Probanden und überspannt einen relativ weiten Bereich. An herzgesunden Patienten wurde bereits gezeigt, dass der „Normwert“ des GEDVI hinsichtlich Alter und

Geschlecht stark variiert (41). Es ist anzunehmen, dass Patienten mit kardialer Einschränkung zur Optimierung ihres Schlagvolumens gegebenenfalls ein GEDVI benötigen, welches außerhalb des vom Hersteller angegebenen Referenzbereiches liegt (42). Besonders Sepsis-Patienten zeigen ein erhebliches Abweichen der für eine Vorlastoptimierung erforderlichen GEDVI-Werte, die den Referenzbereich teilweise unter, aber auch weit überschreiten (84). Die Bestimmung eines individuellen und für den Patienten optimal titrierten GEDVI erscheint somit als Basis für die weitere Therapieentscheidung kritisch kranker Patienten sinnvoll.

(B) Extravasales Lungenwasser (EVLW):

Der Extravasale Lungenwasserindex ist im engeren Sinne kein Vorlastparameter, ist aber zur Steuerung der Volumentherapie von großer Bedeutung. Unter dem EVLW wird die gesamte Flüssigkeit der Lungen außerhalb der pulmonalen Gefäße verstanden. Dieses umfasst das extravasale Plasma, intrazelluläres Wasser, Lymphflüssigkeit und Surfactant, also interstitielle und alveolare Flüssigkeitsvolumina.

Die pathologische Zunahme des Lungenwassers wird entweder durch einen Anstieg des hydrostatischen Druckes, z.B. beim kardialen Lungenödem verursacht oder ist die Folge einer gesteigerten endothelialen oder epithelialen Permeabilität, wie z.B. bei der Pneumonie oder dem akuten respiratory distress Syndrome (ARDS). Wenn beide Faktoren gleichzeitig wirksam sind (Permeabilitätsstörung plus erhöhter hydrostatischer Druck) kann die Menge des EVLW weiter steigen (96). Die gebräuchlichste Untersuchungsmethode zur Beurteilung des Lungenödems ist die Thorax-Radiographie. Sie hat jedoch den Nachteil, dass eine leichte bis mittelschwere Zunahme des EVLW um ca. 35 % des Ausgangswertes nicht hinreichend genau erkannt werden kann (97; 98) und Begleiterkrankungen, wie z.B. COPD oder Pleuraergüsse die Interpretation erschweren. Eine bessere Beurteilung wäre mit der thorakalen Computertomographie möglich (99), welche jedoch bettseitig nicht zur Verfügung steht.

Klinische bettseitige Messungen des EVLW sind mit der transpulmonalen Thermodilutionsmethode möglich. Das EVLW entspricht dem Verteilungsraum des Kälteindikators, in dem er während der pulmonalen Zirkulation verdünnt wird. Zur Berechnung des Extravaskulären Lungenwassers aus den Parametern der transpulmonalen Thermodilution wird das bereits zuvor beschriebene intrathorakale Thermovolumen (ITTV) benötigt. Das ITTV setzt sich zusammen aus dem GEDV und dem pulmonalen Thermovolumen (PTV):

Formel 11:
$$\text{ITTV (ml)} = \text{GEDV (ml)} + \text{PTV (ml)}$$

Wie ebenfalls zuvor ausgeführt, besteht eine lineare Korrelation zwischen GEDV und dem intrathorakalen Blutvolumen (ITBV) (94). Daher kann das ITBV aus dem GEDV unter Verwendung eines spezifischen Koeffizienten berechnet werden (siehe oben).

Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) ergibt sich nun aus der Differenz von ITTV und ITBV und kann mit einer einzigen Messung der Thermodilutions-Technik bestimmt werden.

Formel 12: $EVLW = ITTV \text{ (ml)} - ITBV \text{ (ml)}$

Wird das EVLW auf das Körpergewicht bezogen, erhält man den Extravasalen Lungenwasser-Index (EVLWI) (94).

Für das mit der Thermodilutionsmethode gemessene Volumen des EVLW konnte eine gute Übereinstimmung mit den gravimetrisch gemessenen Befunden im Tierversuch bewiesen werden. Dies war sowohl für die gesteigerte Gefäßwandpermeabilität als auch für das hydrostatische Lungenödem möglich (100). Auch andere experimentelle Untersuchungen an hirntoten Patienten zeigten, dass der mit der Thermodilutionsmethode gemessene EVLWI gut mit dem gravimetrisch bestimmten EVLWI korrelierte. STURM stellte eine sehr gute Übereinstimmung der beider Messwerte direkt vor und nach Lungenexplantation fest (101). Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich von VENKATESWARAN und Mitarbeitern im Zusammenhang mit zur Transplantation vorgesehenen Spenderlungen berichtet (102).

2.4.2.5. Messmethoden zur Vorlastoptimierung anhand dynamischer Parameter:

Arterielle Pulskonturanalyse

Mit Hilfe der arteriellen Pulskonturanalyse können Echtzeit-Messungen von Blutdruck, kontinuierlichem Herzzeitvolumen und Schlagvolumenvariation durchgeführt werden, womit Antworten auf die Frage der myokardialen Kontraktilität, des Volumenstatus des Patienten und der individuellen Volumenreagibilität des Ventrikels gegeben werden können (36).

Die Form der arteriellen Druckkurve einer herznahen Arterie resultiert aus dem linksventrikulären Schlagvolumen, elastischen Veränderungen der Aorta mit Speicherungs- und Entspeicherungsvorgängen, sowie den Widerständen des nachgeschalteten Gefäßsystems.

Das Prinzip der arteriellen Pulskonturanalyse zur Messung des HZV ist schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben worden (103). Grundlage war die Erkenntnis, dass eine direkte Beziehung zwischen dem zeitlichen Verlauf der arteriellen Blutdruckkurve und dem gleichzeitig bestehenden arteriellen Blutfluss besteht. Die Frank'sche Windkessel-Theorie beschreibt die Aorta und die proximalen Anteile des arteriellen Gefäßsystems als Kammer, die während der Systole des Herzens mit Schlagvolumen gefüllt wird und sich während der Systole und Diastole wieder entleert. Der arterielle Fluss ist dabei abhängig vom Gesamt-Widerstand des Gefäßsystems. Aus der Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve und dem Widerstand (Impedanz) der Aorta kann auf das linksventrikuläre Schlagvolumen rückgeschlossen werden (104).

Formel 13: $SV = A_{\text{sys}} : Z_{A0}$

A_{sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve, Z_{A0} = Impedanz der Aorta

Das Frank'sche Modell stellte sich jedoch für den Kreislauf des Menschen als unzureichend heraus. Im erweiterten Modell von WESSELING (105) werden daher das Alter und der mittlere arterielle Druck berücksichtigt. Damit können druckabhängige nicht-lineare Veränderungen des Aortendurchmessers und die (altersabhängigen) Herzfrequenzschwankungen ausgeglichen werden.

Formel 14:
$$HZV_{pc} = HF \cdot A_{sys} : Z_{Ao}$$

HZV_{pc} = Pulskontur-HZV

Formel 15:
$$Z_{Ao} = a : (b + (c \cdot MAD) + (d \cdot HF))$$

a,b,c,d = altersabhängige Faktoren

Durch die Weiterentwicklung des Wesseling- Algorithmus und eine Computer-gestützte automatische Kalkulation ist es möglich kontinuierlich und nahezu in Echtzeit das linksventrikuläre Schlagvolumen und das HZV zu messen. Diese „online“- Messungen wurden in mehreren klinischen Studien evaluiert und mit der pulmonalarteriellen Thermodilution als Referenzmethode verglichen (90; 106; 107). Da sich Größe und Widerstand der Aorta und peripherer Arterien individuell unterscheiden, muss für jeden einzelnen Patienten zur Validierung der Messergebnisse der Pulskonturanalyse das HZV mit Hilfe der Thermodilutionsmethode individuell bestimmt werden, womit ein Patienten-spezifischer Kalibrationsfaktor errechnet wird (Abbildung 8).

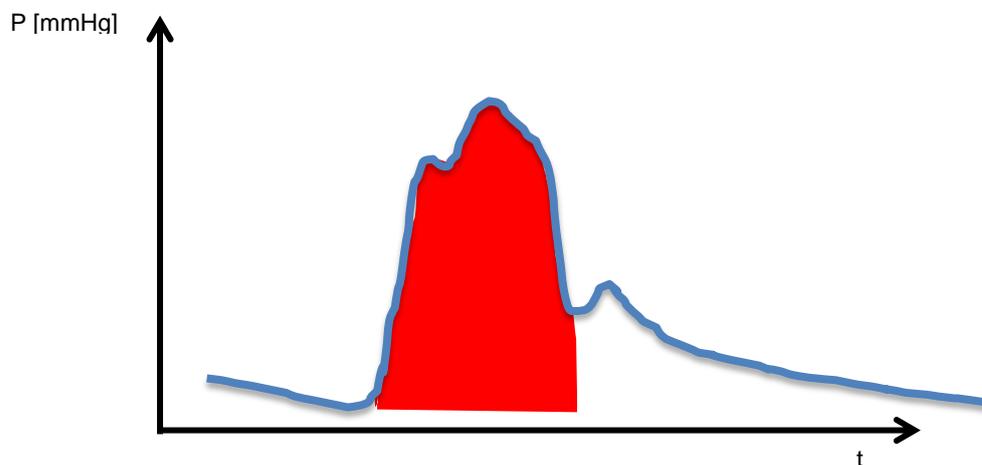


Abbildung 8: Prinzip der arteriellen Pulskonturanalyse

Das Schlagvolumen (SV) wird durch Integration über eine Pulsperiode oder über die Systole gemäß folgender Gleichung berechnet (Zeit t, Druck p, systemischer Gefäßwiderstand SVR):

Formel 16:
$$SV = cal \cdot HF \cdot \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \cdot \frac{dp}{dt} \right) dt$$

cal = Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor – mit Thermodilution bestimmt;

$\frac{P(t)}{SVR}$ = Fläche unter der Druckkurve; C(p) = Compliance der Aorta; $\frac{dp}{dt}$ = Form der Druckkurve

Auch unter Veränderungen der Hämodynamik, des Gefäßtonus oder bei Gabe von vasoaktiven Substanzen in klinischen Dosierungen konnte eine valide Messung des Herzzeitvolumens mittels Pulsconturanalyse nachgewiesen werden. Im Falle einer Arrhythmie, bei der sich die Herzfrequenz und das HZV ständig ändern kann, ist eine „beat-to-beat“-Kalkulation des Schlagvolumens mit dieser Methodik möglich - unter der Voraussetzung einer fehlerfreien arteriellen Druckmessung (87; 108).

Nach einer wissenschaftlichen Erprobungsphase haben sich die Pulsconturanalyse und die transpulmonale Thermodilution als valides Monitoring-Verfahren alternativ zum PAK während der Behandlung herzchirurgischer Patienten auf der Intensivstation bewährt (10; 87; 108)

Die Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) haben sich als Messparameter zur Beurteilung der Volumenreagibilität bei kritisch kranken Patienten bewährt (34; 35; 36). Sie werden daher als dynamische und funktionelle Parameter der Vorlast gesehen (76). Die Ursache für die SVV und die PPV ist die Interaktion von Herz und Lungen unter maschineller Beatmung (109). Bereits 1966 fanden MORGAN et al. heraus, dass eine maschinelle Ventilation mit kontinuierlich positivem Druck zyklische Schwankungen auf die intrathorakalen Gefäße ausübt und damit direkt Einfluss auf das Schlagvolumen des Herzen nimmt (110).

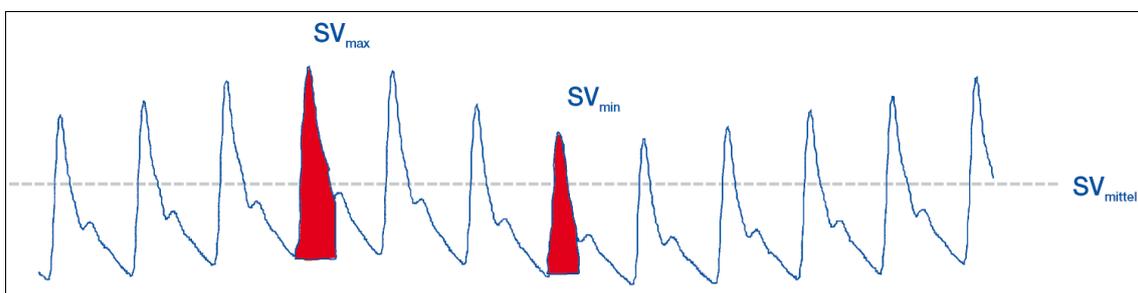


Abbildung 9: Schlagvolumenvariation bei mechanischer Beatmung:

Vorlastunterschiede zwischen Inspiration und Expiration, ausgelöst durch mechanische Beatmung, führen zu verschiedenen Schlagvolumina. SV_{max} = maximales Schlagvolumen, SV_{min} = minimales Schlagvolumen, SV_{mitte} = mittleres Schlagvolumen. Die zyklischen Schwankungen der Schlagvolumina während der mechanischen Ventilation werden Schlagvolumenvariation (SVV) genannt. Grafik entnommen aus Referenz (91).

In der frühen Inspirationsphase kommt es zu einer Zunahme des Lungenvolumens und der intrathorakale Druck steigt. Dadurch werden u.a. die Lungengefäße komprimiert, die linksventrikuläre diastolische Füllung nimmt zu und die Vorlast steigt an. Folglich kommt es zu einem gesteigerten linksventrikulären Schlagvolumen und einer Erhöhung des systolischen arteriellen Blutdruckes. In der späten Inspiration nehmen der intrathorakale Druck und dann auch der intraabdominelle Druck weiter zu. Das Füllungsvolumen des rechten Ventrikels sinkt, sodass es mit einer leichten zeitlichen Versetzung auch zu einer Abnahme der linksventrikulären Füllung und des Schlagvolumens kommt (111; 76).

Der positive Druck der Beatmung wirkt sich umso stärker auf die Füllung der Ventrikel aus, je geringer deren Blutvolumen ist (76). Die Vorlastunterschiede zwischen In- und Expiration nehmen Einfluss auf das Schlagvolumen (111). Dies ist jedoch davon abhängig, auf welchem Bereich der ventrikulären Funktionskurve sich das Herz des Patienten befindet (76).

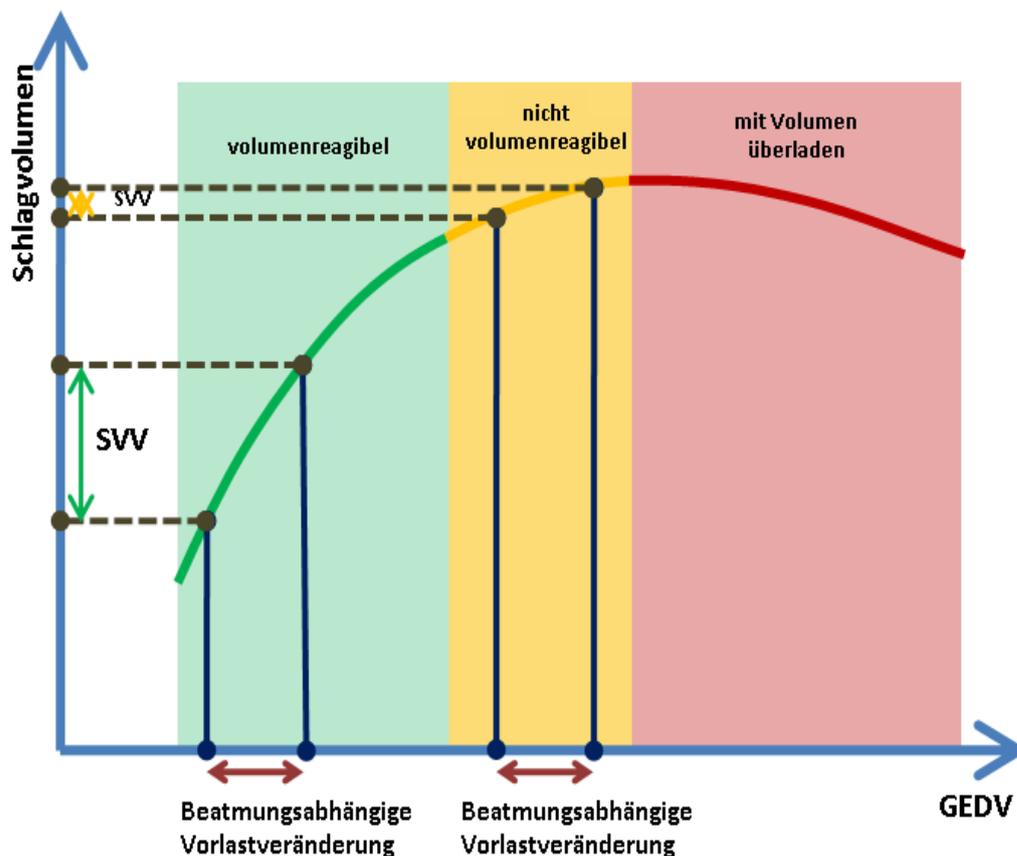


Abbildung 10: Einfluss der Ventilator-induzierten Vorlastveränderung auf die SVV auf den jeweiligen Abschnitten der der Frank-Starling-Kurve.

Die Grafik wurde freundlicherweise von Dr. med. M.S. Göpfert aus seiner Habilitationsschrift 2014 zur Verfügung gestellt.

Bei einer Hypovolämie resultiert eine deutliche Variation des Schlagvolumens (s. Abbildung 10) mit konsekutiven Schwankungen des arteriellen Blutdruckes und einem Undulieren der Druckkurve (112).

Nur 40 – 72 % der kritisch kranken Patienten reagieren mit einem Anstieg des Schlagvolumens nach Flüssigkeits- oder Volumengabe (113). BERKENSTADT et al. konnten zeigen, dass die SVV zur Abschätzung der Volumenreagibilität eine erheblich höhere Sensitivität und Spezifität aufweist als der ZVD. Die Wahrscheinlichkeit, mit dem ZVD die Volumenreagibilität korrekt vorherzusagen betrug nur ca. 50 % (114).

Es herrscht nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft Einigkeit darüber, dass die SVV beim beatmeten Patienten als valider Parameter zur Beurteilung von Erfolg oder Misserfolg einer Volumengabe auch bei kardiochirurgischen Patienten herangezogen werden kann (24; 36). Jedoch können hohe Beatmungsdrücke und Veränderungen an den Einstellungen am Beatmungsgerät Einfluss auf die Messungen nehmen und müssen bei der Interpretation der Hämodynamik berücksichtigt werden (20). REUTER et al. untersuchten bei 20 Patienten in der frühen postoperativen Phase nach elektiver aortokoronarer Bypassoperation den Einfluss der Größe des Tidalvolumens auf die Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) in Hypo- und Normovolämie beim kontrolliert beatmeten Patienten. Dafür wurden die Patienten vor und nach einer Volumengabe mit unterschiedlichen Atemzugvolumina (5, 10 und 15 ml/kg Körpergewicht) und einem PEEP von 5 mmHg beatmet. Es zeigte sich, dass eine Veränderung des Tidalvolumens eine signifikante Änderung der SVV-Werte, besonders nach Volumengabe bei Normovolämie (das Herz ist in dieser Phase nicht Volumenreagibel), nach sich zieht. Ein niedriges Tidalvolumen (5 ml/kg KG) korrelierte mit einer niedrigen SVV, ein hohes Tidalvolumen (15 ml/kg KG) korrelierte mit einer hohen SVV. Daraus lässt sich schließen, dass die klinisch üblicherweise benutzten Tidalvolumina von 8-10ml pro kg des idealen Körpergewichtes (IBW) (50) während der vollständig kontrollierten Beatmung erforderlich sind, um valide Ergebnisse zur Volumenreagibilität der Patienten zu erhalten (37).

2.4.3. Interventionen zur hämodynamischen Optimierung

Wenn durch das verwendete Monitoringverfahren ein hämodynamisches Problem erkannt werden kann, kommen unterschiedliche Therapeutika in Frage, die die hämodynamische Situation optimieren. Die S3-Leitlinie zur Behandlung von herzchirurgischen Patienten auf der Intensivstation empfiehlt, dass erst nach Versagen einer adäquaten Flüssigkeits- und/oder Volumentherapie Herzkreislauf-aktive Medikamenten zum Einsatz kommen sollten (17).

Im Folgenden wird darauf eingegangen, wann die Infusionstherapie allein ausreichend sein kann zur Stabilisierung des Herz-Kreislaufsystems und wann vasoaktive Substanzen zusätzlich notwendig sind.

2.4.3.1. Infusionstherapie

Das primäre Ziel zur Sicherstellung der Mikrozirkulation ist das frühzeitige Erkennen und die adäquate Korrektur einer Hypovolämie ohne dabei den Sauerstofftransport durch Hämodilution einzuschränken.

Die Infusionstherapie kann die Herzarbeit optimieren und zu einer Steigerung des Schlag- und Herzzeitvolumens führen und damit das Sauerstoffangebot durch eine verbesserte Organperfusion sichern. Sie hat sich in der perioperativen Phase aortokoronarer Bypass-Patienten in Hinblick auf ein verbessertes klinisches Outcome bewährt (25). Sie stellt jedoch eine tag-tägliche Herausforderung in der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Behandlung dieser Patienten dar. Entscheidend dabei ist die Differenzierung zwischen Volumen- und Flüssigkeitstherapie (worauf später noch im Detail eingegangen wird) und die Frage, wann der Einsatz von Fremdblutprodukten notwendig wird. Denn die Kombination aus der kardialen Grunderkrankung und der eingeschränkten Koronarreserve der Patienten mit der hohen Komplexität des chirurgischen Eingriffes, Blutverlusten, Volumenbelastung durch das Prime-Volumen der EKZ und der Kardioplegielösung, der Immunreaktion sowie den Besonderheiten während und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei Hypothermie mit Flüssigkeitsverschiebungen nach Extrazellulär setzen ein differenziertes Behandlungskonzept voraus (115). Die intraoperative Gabe großer Flüssigkeitsmengen bei herzchirurgischen Operationen kann eine hoch-positive Flüssigkeitsbilanz verursachen, die mit einem Anstieg der Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten in Verbindung gebracht wird (116). So droht bei „Überwässerung“ eine Herzdekompensation mit konsekutivem Lungenödem (76).

2.4.3.1.1. Physiologie des Wasserhaushaltes

Der Körper des Erwachsenen besteht zu etwa 60 % aus Wasser, 1/3 davon befindet sich extrazellulär. Diese Flüssigkeit verteilt sich in etwa zu 1/4 auf den Intravasalraum und zu 3/4 auf das Interstitium.

Nach der konventionellen Starling'schen Theorie nahm man an, dass der hydrostatisch-onkotische Druckgradient das Gleichgewicht des Flüssigkeitsaustausches zwischen Intravasalraum und Interstitium aufrechterhält. Man betrachtete das Gefäßendothel als semipermeable Membran, durch die zwar Wasser, aber keine Proteine durchtreten können. Damit wurde die Tatsache erklärt, dass das Interstitium nahezu proteinfrei und der Intravasalraum proteinreich ist (117). Neuere Erkenntnisse zur mikroanatomischen Struktur der Gefäßwand zeigen, dass auf der Endothel-Oberfläche eine Schicht aus membrangebundenen Glykoproteinen und Proteoglykanen liegt. Diese so genannte endotheliale Glykokalyx verbindet sich mit Plasmabestandteilen, die durch den hydrostatischen Druck in Richtung Gefäßwand, zur endothelialen „*surface layer*“ (ESL), gedrängt werden. Unter physiologischen Bedingungen bindet die ESL ca. 800 ml Plasma, sodass das Plasmavolumen in einen gebundenen und einen zirkulierenden Teil getrennt werden kann (53). Ein kleiner Spalt zwischen ESL und zellulärer

Oberfläche der Gefäße ist nahezu proteinfrei. Durch „Poren“ innerhalb der Epithellinie kann dieser Raum Flüssigkeit mit dem Interstitium austauschen. Die konventionelle Starlings'sche Theorie musste nach dieser Erkenntnis modifiziert werden: Nicht das (vaskuläre) Endothel sondern die ESL ist für die physiologische Barriere-Funktion verantwortlich und schließt das Gefäßlumen mit einer Doppelbarriere ab (117). Die anästhesiologisch bedingte Vasodepression, das chirurgische Trauma mit entsprechender Immunantwort, eine lokale und generalisierte Inflammation oder andere Störungen der Mikroperfusion sind potenzielle Risiken einer Schädigung der endothelialen Oberfläche (118). Die bei immunologischen Prozessen freigesetzten Noxen, der oxydative Stress und die systemische inflammatorische Antwort auf Gewebhypoxie durch Expression von TNF- α , Zytokinen, Proteasen und Heparanasen aus aktivierten Mastzellen können die Dicke der endothelialen Glykokalyx reduzieren und damit die endotheliale Gefäßwand-Permeabilität erhöhen (119; 53).

2.4.3.1.2. Kristalloide versus kolloidale Lösungen

Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungskinetik der zugelassenen Produkte ist es sinnvoll, je nach Indikation und der Kalkulation von unerwünschten Nebenwirkungen, zwischen Flüssigkeitssubstitution und Volumentherapie zu unterscheiden.

Freies Wasser (z.B. 5%-ige Glukoselösung) verteilt sich gleichmäßig in alle Kompartimente ohne zelluläre Barriere. Isotonische Kristalloide (Kochsalzlösung oder Vollelektrolytlösung) „respektieren“ die vaskuläre Grenzschicht. Ein großer Teil diffundiert in kurzer Zeit von intravasal in das Interstitium und nur 20 % verbleiben intravasal. Aufgrund dieses geringen Volumeneffektes spricht man bei der Verwendung beider Formen von einer Flüssigkeitstherapie.

Isoonkisches Kolloid oder Protein (z.B. 6 %-ige Hydroxyethylstärke oder 5 % Humanalbumin in isotonischer Grundlösung) werden von der nicht geschädigten vaskulären Barriere effektiv zurück gehalten. Bei akuten Blutverlusten erreichen diese daher einen Volumeneffekt von annähernd 100 %, die kardiale Vorlast kann somit erhalten werden. Bei einer Schädigung der vaskulären Barriere nimmt jedoch der Volumeneffekt ab, der Einsatz von kolloidaler Lösung zum Erhalt der kardialen Vorlast gelingt nur zum Preis eines interstitiellen Ödems.

Hypertone Kristalloide und hyperonkisches Kolloid (z.B. 10 % -ige Hydroxyethylstärke, Hyper-HES) sind in der perioperativen Volumentherapie nicht indiziert (117).

Schon früh wurde festgestellt, dass kolloidale Lösungen im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen die kardiale Vorlast und damit das Schlagvolumen während einer akuten Hypovolämie und im Schock schnell und effektiv steigern können und damit die Sauerstoffversorgung der Organe verbessern (120). Die Volumengabe in Form von kolloidaler Lösungen kann die Vorlast optimieren, dadurch die Herzarbeit verbessern und das Schlag- und

Herzzeitvolumens steigern (121). Kolloidale Lösungen stehen jedoch in der Kritik, da sie potentiell und dosisabhängig eine Nierenschädigung hervorrufen (67; 122).

Die Diskussion über den Nutzen von kolloidalen Lösungen zur Stabilisierung der Hämodynamik kritisch kranker Patienten bleibt kontrovers (123). Nach aktueller Studienlage zeigt die langfristige Therapie mit Kolloiden gegenüber der Therapie mit kristalloiden Lösungen keinen Überlebensvorteil (68).

Dennoch waren kolloidale Lösungen auf deutschen herzchirurgischen Intensivstationen in der frühen postoperativen Phase lange Zeit Mittel der ersten Wahl zur Korrektur von Volumenschwankungen und Optimierung der kardialen Vorlast (26).

2.4.3.2. Katecholamine und Vasopressoren

In der Praxis hat sich gezeigt, dass die Übergänge von der Volumen- bzw. Flüssigkeitstherapie zu Medikamentengaben meist fließend sind (26). Dies liegt sicherlich daran, dass die Kreislaufinstabilität kein Warten auf den Volumen- und Flüssigkeitseffekt zulässt, andererseits fehlt es auch an einheitlichen Konzepten, um durch ein frühzeitiges und zielorientiertes Behandeln einer Hypo- oder Hypervolämie vorzubeugen.

Kann mit der Flüssigkeits- und Volumentherapie allein kein ausreichendes HZV und kein ausreichender arterieller Mitteldruck erreicht werden oder ist die kardiale Auswurfleistung des Herzens zu gering, um ein adäquates Sauerstoffangebot zu gewährleisten, kommen Medikamente, wie Katecholamine und Vasopressoren zum Einsatz, evtl. sogar bereits in der frühen perioperativen Phase (17).

Viele der bisher publizierten Studien haben sich mit der Auswirkung von positiv inotropen Substanzen wie die Katecholamine Adrenalin und Dobutamin auf das klinische Outcome herzchirurgischer Patienten beschäftigt. SHAHIN und Kollegen überprüften, ob die Anwendung von positiv inotropen Substanzen, hier die Katecholamine Adrenalin und Dobutamin sowie der Phosphodiesterase-3-Hemmer Milrinon, Auswirkungen auf die Krankenhaussterblichkeit und das neue Auftreten von Nierenschäden bei kardiochirurgischen Patienten hatte. Sie konnten in ihren Ergebnissen zeigen, dass die Krankenhausmortalität in der Patientengruppe, die mit positiv inotropen Substanzen therapiert werden musste, signifikant höher war, als in der Gruppe ohne Einsatz dieser Medikamente. Ähnliche Ergebnisse lagen auch für den Zielparameter Nierenschädigung vor (124).

Das Erreichen eines ausreichenden Perfusionsdruckes wird nach erfolgreicher Vorlastoptimierung durch einen Vasopressor erreicht. Zur Korrektur einer durch die Allgemeinanästhesie verursachten Vasodilatation mit konsekutivem Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes wird am häufigsten der Vasopressor Norepinephrin eingesetzt. Während kardiochirurgischer Eingriffe, wie auch postoperativ auf der Intensivstation, werden eine Reihe

von Faktoren für eine Vasopressor-Abhängigkeit verantwortlich gemacht: der oxidative Stress, NO-Wirkung am Gefäßendothel, Zytokin-Liberation, Leukozyteninvasion, Gefäßleckage und Störung des Kalziumstoffwechsels (111). Norepinephrin ist ein natürlicher Transmitter postganglionärer sympathischer Nervenendigungen. Es bindet u.a. an periphere α -Rezeptoren was eine arterioläre und venöse Konstriktion zur Folge hat. Dadurch kann der Blutdruck bei einem erniedrigten Gefäßwiderstand angehoben werden. Durch die Stimulation von β 1-Rezeptoren am Herzen wirkt es ähnlich wie das Adrenalin, positiv inotrop und chronotrop und steigert den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Diese Wirkung wird jedoch durch die Gegenregulation der Barorezeptoren mit einer Reflexbradykardie überlagert, wodurch das HZV sogar noch weiter absinken kann

Die Hauptgefahr der Norepinephringabe besteht jedoch in der durch Vasokonstriktion verursachten Ischämie der Niere und des Splanchnikusgebietes. Bei einer manifesten Hypovolämie sollte der Einsatz von Vasopressoren vermieden werden, da durch die Vasokonstriktion der renale Blutfluss zusätzlich gefährdet wird (47).

In ihrem Studienkollektiv von ca. 1600 Patienten konnten WEIS und Mitarbeiter zeigen, dass eine prolongierte Norepinephrin-Pflichtigkeit nach herzchirurgischen Eingriffen mit einer erhöhten Inzidenz postoperativen Nierenversagens assoziiert war und zu einer verlängerten invasiven Beatmung und einer verlängerten Verweildauer auf der Intensivstation führte (125; 124).

2.4.4. Therapiekonzepte: Anwendung der unterschiedlichen Parameter und Behandlungsmöglichkeiten

Im Vorangegangenen wurden die Grundlagen der Herzphysiologie und Hämodynamik, die Möglichkeiten der Überwachung nach aktueller Studienlage sowie die Beeinflussung durch medikamentöse Therapie dargestellt. Im Folgenden werden Behandlungskonzepte aufgezeigt, die die einzelnen Aspekte zusammenfügen.

2.4.4.1. Konzept der *early goal-directed therapy*

In den 80iger Jahren beobachteten SHOEMAKER und Mitarbeiter, dass die Überlebenden eines chirurgischen Hoch-Risiko-Eingriffs deutlich höhere Werte für Herzindex (HI), Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffverbrauch (VO_2) aufwiesen, als Patienten, die den Eingriff nicht überlebten. Im Jahre 1988 publizierten sie die Ergebnisse einer prospektiven klinischen Studie, die der Hypothese nachging, ob die Mortalitätsrate von kritisch kranken nicht-kardiochirurgischen Patienten durch die Steigerung des kardialen Outputs und des Sauerstoffangebotes in der perioperativen Phase gesenkt werden kann. Anzumerken sei, dass hier laut Studienprotokoll alle herzinsuffizienten, bzw. per se kardial vorerkrankten Patienten ausgeschlossen wurden. Zielgrößen der Studie waren HI, DO_2I und VO_2I , wobei die Zielwerte

der Studiengruppe im hoch-normalen Bereich ($HI > 4,5 \text{ l/min/m}^2$, $DO_2I > 600 \text{ ml/min/m}^2$, $VO_2I > 170 \text{ ml/min/m}^2$) und die Zielwerte der Kontrollgruppe im normalen physiologischen Bereich ($HI 3,8 - 3,55 \text{ l/min/m}^2$, $DO_2I 400 - 550 \text{ ml/min/m}^2$, $VO_2I 120 - 140 \text{ ml/min/m}^2$) definiert waren. Zum Erreichen dieser Zielwerte erhielten die Patienten beider Gruppen die Infusions- und Transfusionstherapie oder positiv inotrope Substanzen (Dopamin) oder Vasodilatoren (Nitroprussid oder Nitroglycerin) oder Vasopressoren (Dopamin und Norepinephrin) nach Bedarf. Um den HI und andere Determinanten des Sauerstoffangebotes messen zu können wurden alle Patienten der Studiengruppe präoperativ mit einem PAK versorgt. Die Kontrollgruppe wurde, je nach Risikoprofil und Indikation, mit einem ZVK oder einem PAK instrumentiert und mit den gleichen Therapiemitteln behandelt wie die Studiengruppe. Der einzige Unterschied der Therapie von Studien- und Kontrollpatienten lag in den Zielen, auf die die Behandlung ausgerichtet war. Nach Durchführung der Studie und Auswertung der Messergebnisse zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Studiengruppe und der PAK-Kontrollgruppe (4 % vs. 33 %) sowie zwischen der Studiengruppe und der mit ZVK versorgten Kontrollgruppe (4 % vs. 23 %) (4).

Seit Veröffentlichung dieser Studie wurden Shoemaker et al im Zusammenhang mit dem Begriff *Goal-directed Therapy* (GDT) in der Literatur häufig zitiert. Viele Arbeitsgruppen folgten Shoemakers Ergebnissen und überprüften die GDT bei verschiedenen Erkrankungen mittels unterschiedlicher Monitoringverfahren, verschiedener definierter Zielparameter und eingesetzter Therapiemittel in Hinblick auf das klinische Outcome (7; 126; 127; 128).

Die GDT, also die zielorientierte Therapie anhand hämodynamischer Messparameter, ist eine valide Strategie eines perioperativen Therapiekonzeptes zur Optimierung der kardialen Vorlast, der Nachlast und der Kontraktilität, womit das Gleichgewicht zwischen dem systemischen Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffverbrauch bei kritisch kranken Patienten hergestellt werden kann.

In einer klinische Studie von GUTIERREZ et al. wurde eine zusätzliche, für die GDT bedeutsame Komponente, evaluiert. Sie wiesen nach, dass die erwünschten Zielwerte für das Sauerstoffangebot nur dann Wirkung auf die Langzeit-Mortalität hatten, wenn die GDT vor dem Eintreten des Organversagens begonnen wurde (129).

Der Frage nach der Wirkung einer frühzeitigen GDT im Vergleich zur Standardtherapie bei Sepsis-Patienten gingen RIVERS et al. nach. In Ihrer Studie wurde die Effizienz der GDT, die bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation begonnen wurde, untersucht. Dazu wurden Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock bereits vor Verlegung auf eine Intensivstation über sechs Stunden entweder mit der Standardtherapie (Kontrollgruppe) oder mit GDT (Protokollgruppe) versorgt. Innerhalb des Protokolls erhielten die Patienten zusätzlich zum üblichen Monitoring (zentraler Venendruck, arterielle Druckmessung, Urinausscheidung) einen ZVK mit der Möglichkeit der kontinuierlichen Messung der zentralvenösen Sättigung. Als zusätzliches hämodynamisches Ziel wurde in der Studiengruppe eine $ScvO_2$ von $> 70 \%$

definiert. Primäre Zielgröße war die Krankenhaussterblichkeit, die sekundäre Zielgröße die Anzahl der Komplikationen. In der Protokollgruppe lag die Krankenhaussterblichkeit bei 30,5 %, in der Kontrollgruppe bei 46,5 % ($p = 0,009$). In dem Untersuchungszeitraum von 72 Stunden hatten die Patienten mit GDT eine signifikant höhere mittlere zentralvenöse Sauerstoffsättigung, niedrigere Laktat-Konzentrationen, ein geringeres Basendefizit und einen höheren pH als die der Standard-Therapie zugewiesenen Patienten. Die Scores, mit denen schwere Funktionsstörungen von Organsystemen erfasst wurden (Komplikationen, die sich aus der Diagnose ergaben, z.B. Reanimationen, Organdysfunktionen und Gerinnungsstörungen), waren in der GDT-Gruppe mit frühzeitigem Beginn signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (21).

Für die Umsetzung der frühzeitigen GDT ist das Monitoring von hämodynamischen und/oder biochemischen Parametern notwendig. Die hämodynamischen Messwerte und ihre physiologischen Zielgrößen dienen als Instrument zur Steuerung der Infusionstherapie und/oder der Gabe von positiv inotropen und vasoaktiven Medikamenten. Die Ziel-orientierte Therapie sollte frühzeitig, am besten vor Operationen oder dem Eintritt etwaiger Komplikationen beginnen (126; 21).

In einer 2011 publizierten Metaanalyse gingen HAMILTON und Mitarbeiter der Fragestellung nach, in wie weit das frühzeitige hämodynamische Monitoring mit therapeutischer Intervention in der perioperativen Phase bei Risikopatienten das postoperative Outcome verbessern kann. Dazu wurden mit einem differenzierten Auswahlverfahren randomisierte Studien eingeschlossen, die im Zeitraum von 1993 bis 2008 publiziert worden sind. Es wurden diejenigen Studien berücksichtigt, die die Krankenhausmortalität als primäre Zielgröße definiert hatten. Die hämodynamische Therapie musste aus einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und/oder der Gabe inotrop wirkender Substanzen bestehen. Die hämodynamische Intervention musste frühzeitig, d.h. 24 Stunden präoperativ, intraoperativ oder bis zu 24 Stunden postoperativ gestartet worden sein. Diese Meta-Analyse sämtlicher die Auswahlkriterien erfüllende Studien ergab eine signifikante Reduktion der Mortalität in der Protokoll-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Eine Subgruppenanalyse ergab zusätzlich eine signifikante Abnahme der Gesamt-Komplikations-Rate (OR 0,43). Es zeigte weiterhin, dass die Nutzung des PAK zum hämodynamischen Monitoring der GDT hochsignifikant mit der Reduktion der Mortalität und Morbidität verknüpft war (OR 0,35). Das gleiche Ergebnis wurde jedoch auch für die neueren Monitoring-Systeme zur Erfassung von HI oder Sauerstoffangebot (OR 0,38) gefunden (7).

Nach Studienlage besteht Einigkeit darüber, dass die frühzeitige GDT die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten in der perioperativen Phase senken kann, jedoch konnte bisher noch kein standardisiertes Verfahren bezogen auf einheitliche Monitoring-Verfahren und Messgrößen etabliert werden.

2.4.4.2. *early goal-directed therapy* bei kardiochirurgischen Patienten

Hauptziel der anästhesiologischen Therapie bei der ACB-Operation ist die Stabilisierung und Wiederherstellung der hämodynamischen Balance, die durch die Auswirkung der anästhesiologischen Medikamente selbst, die chirurgischen Manipulationen am Herzen, myokardiale Ischämie, HLM und Reperfusion gestört sein kann (130; 131).

Kommt es zu intravasalen Flüssigkeitsverlusten wird dies bei gesunden Patienten mit geringem Risiko durch Steigerung der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität sowie durch Kreislauf-Zentralisation kompensiert. Zusätzlich kann durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems Natrium und Wasser retiniert und die Diurese reduziert werden. Dieser physiologische Vorgang hat zum Ziel, die Folgen des chirurgischen Traumas auszugleichen. Dennoch können die Kompensationsmöglichkeiten die Versorgung der Endorgane bei kardiochirurgischen Patienten häufig nicht aufrechterhalten.

Die Wirkung der GDT bei kardiochirurgischen Patienten wurde erstmalig von PÖLÖNEN und Mitarbeitern untersucht. Sie überprüften in einem homogenen Patientenkollektiv, ob durch die Verbesserung des Sauerstoffangebotes sofort nach herzchirurgischen Eingriffen eine Verkürzung der Liegezeit auf der Intensivstation und des Krankenhausaufenthaltes erreicht werden kann. Neben den üblichen Therapiezielen wie MAD 60 – 90 mmHg und einem Herzindex grösser $2,5 \text{ l/min/m}^2$ wurde in der Studiengruppe eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von mehr als 70%, sowie ein Serum-Laktat von weniger als 2 mmol/l zu Behandlungszielen erklärt. Das Monitoring der Hämodynamik wurde mit einem PAK (HZV/SV) und einem Katheter in der Arteria radialis (MAD) durchgeführt. Das Behandlungsziel sollte durch Volumengabe und inotrope Substanzen erreicht werden. Diese Studie zeigte, dass mit einer zielgerichteten Therapie zur Normalisierung von Sauerstoffangebot und Laktat bei kardiochirurgischen Patienten eine Verbesserung der Morbiditäts- und Mortalitätsrate erreicht werden kann (22).

Die zielgerichtete Algorithmus-gesteuerte Therapie beeinflusst die Entscheidungen zur Infusion von Flüssigkeit sowie die Gabe inotrop oder vasoaktiv wirkender Medikamente und kann den Behandlungserfolg der mit HLM operierten kardiochirurgischen Patienten verbessern. Dies zeigten GOEPFERT und Mitarbeiter in einer Studie zur Wirkung eines Algorithmus für das perioperative hämodynamische Management durch Messung von GEDVI, EVLWI, HI, MAD und HF mittels TPTD Technik, wobei der GEDVI Leitparameter der Vorlast-Optimierung durch die GDT war. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verkürzte das frühzeitige, bereits während der Narkoseeinleitung begonnene hämodynamische Management die Dauer der maschinellen Beatmung ($p = 0,002$) und die Zeit bis zum Erreichen der Kriterien zur Beendigung der intensivmedizinischen Behandlung ($p = 0,03$). Die kumulative Dosis an verabreichten Katecholaminen war im GDT-Kollektiv signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$), während die Menge an substituierter Flüssigkeit im Studienkollektiv signifikant über dem der Kontrollgruppe lag ($p < 0,001$) (23).

Eine Metaanalyse von GIGLIO und Mitarbeitern hatte zum Ziel, die Literatur zu Effekten der perioperativen GDT bei erwachsenen kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zur Standard-Therapie in Hinblick auf postoperative Komplikationen zu untersuchen. Lediglich fünf Studien entsprachen den Evaluierungs-Kriterien: die Studie sollte randomisiert und kontrolliert durchgeführt worden sein, die Mortalitäts- und Morbiditätsrate war als primäres und sekundäres Studienziel Voraussetzung. Es wurde in dieser Untersuchung kein Effekt der GDT in Bezug auf die Mortalität der Patienten gefunden, die Zahl der postoperativen kardiovaskulären Komplikationen hingegen war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der GDT Gruppe (132). Die Autoren heben große Unterschiede in der Art des hämodynamischen Monitorings hervor. So wurde in einer Studie das PiCCO[®]- System und in zwei weiteren des FloTrac-System und die transösophageale Echokardiographie, in einigen Studien der PAK genutzt.

AYA und Mitarbeiter publizierten unlängst die Ergebnisse einer weiteren Metaanalyse über die Wirkung der perioperativen GDT in Hinblick auf die Mortalität und Komplikationsrate bei kardiochirurgisch behandelten Patienten (133). Als Einschlusskriterien für diese Metaanalyse galten, dass es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handelte, die Mortalitätsrate primäres Studienziel war und eine präemptive Therapie der Hämodynamik erfolgte. Dazu wurden nahezu 5000 Studien herangezogen, von denen aber nur fünf (ca. 700 Patienten) alle Einschlusskriterien erfüllten. Die Analyse hatte zum Ergebnis, dass die GDT bei kardiochirurgischen Patienten die Rate der postoperativen Komplikationen und die Dauer der stationären Behandlung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant verringerte, keinen Einfluss jedoch auf die Mortalität hatte (133).

3. Material und Methoden

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Projekt Nr. 2509). Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, verblindete Fall-Kontroll-Studie.

3.1. Fragestellung und Nullhypothese

In der vorliegenden Arbeit soll bei kardiochirurgischen Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypassoperation überprüft werden, ob durch eine präemptive Therapie mit Hilfe eines Behandlungsalgorithmus, basierend auf individualisierter Optimierung der Vorlast (optGEDVI), der SVV, des Herzindex und des EVLWI, im Vergleich zur konventionellen, leitlinienkonformen Therapieform eine Verkürzung der effektiven Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und eine Verkürzung der Zeit bis zur Erfüllung von Entlassungskriterien aus der intensivmedizinischen Behandlung (primäre Zielparameter) erzielt werden kann. Zusätzlich soll untersucht werden, ob damit auch eine Reduktion der kumulativen Dosis an kreislaufstützenden Substanzen Norepinephrin und Epinephrin sowie eine Abnahme postoperativer Komplikationen verbunden ist (sekundäre Zielparameter).

Null-Hypothese:

Durch eine präemptive, zielgerichtete und individualisierte Therapie der Hämodynamik, basierend auf einem standardisierten Behandlungs-Algorithmus, lässt sich bei Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypassoperation keine Verkürzung der Liegezeit auf der Intensivstation, keine Dosisreduktion vasoaktiver Medikamente und keine Reduktion der therapiebedingten Komplikationen erreichen.

3.2. Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum zwischen 2006 und 2008 wurden insgesamt 100 herzchirurgische Patienten eingeschlossen, bei denen unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine eine elektive aortokoronare Bypassoperation oder ein operativer Aortenklappenersatz oder ein Kombinationseingriff, bestehend aus einer aortokoronaren Bypassoperation und einem Aortenklappenersatz, durchgeführt werden sollte. Diese Arbeit konzentriert sich dabei auf die Analyse einer Patientenuntergruppe innerhalb dieses Gesamtkollektives, bei denen eine isolierte aortokoronare Bypassoperation mit Anwendung der Herz-Lungenmaschine durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden alle weiblichen und männlichen Patienten über 18 Jahre mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von mehr als 30 %, ohne ein behandlungsbedürftiges oder hämodynamisch relevantes Klappenvitium.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten unter 18 Jahre, Schwangere und Patienten, die nicht zur Studie einwilligten oder die bereits in eine andere Untersuchung eingeschlossen waren. Weitere Ausschlusskriterien waren Herzklappenvitien größer Grad II, ein vorbestehendes Vorhofflimmern sowie die chronische Niereninsuffizienz ab einer Serum-Kreatinin-Konzentration von mehr als 1,6 mg/dl präoperativ und/oder eine stattgehabte Nierentransplantation. Patienten, bei denen die Katheterisierung einer Femoralarterie aufgrund lokaler Infektionen oder massiver Arteriosklerose und/oder nach Implantation einer Gefäßprothese nicht möglich war, konnten nicht eingeschlossen werden. Als Ausschlusskriterium galt zusätzlich ein operativ versorgtes/unversorgtes Bauchaortenaneurysma.

3.3. Randomisierungsverfahren

Alle Patienten wurden präoperativ visitiert, die vorliegende Befunde geprüft und unter Berücksichtigung der gegebenen Einschlusskriterien ausgewählt. Es erfolgte eine genaue Aufklärung über das Procedere und die Ziele der Studie. Die Patienten wurden daraufhin nach unterschriebener Einwilligungserklärung in die Studie eingeschlossen.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte direkt vor Narkoseeinleitung durch das Öffnen eines verschlossenen Umschlages in dem die Zuordnung zur jeweiligen Therapie-Gruppe (Kontrollgruppe vs. Studiengruppe) festgelegt war. Die Zuteilung im Randomisierungsverfahren des Gesamtkollektives in die Studienprotokollgruppe (SG) bzw. Kontrollgruppe (KG) erfolgte via Losverfahren im Verhältnis 1:1, wobei eine Blockbildung von jeweils 10 Patienten erfolgte (fünf SG- und fünf KG-Patienten pro Block). Innerhalb des 100 Patienten umfassenden Gesamtkollektives befanden sich 64 Patienten, bei denen aufgrund einer isolierten koronaren Herzkrankheit die Indikation zur singulären aortokoronaren Bypassoperation gestellt wurde. Die Patienten der Subgruppenanalyse wurden hierbei keinem gesonderten Randomisierungsverfahren unterzogen. In dieser Subgruppe wurde das leitliniengerechte, konventionelle kardioanästhesiologische und kardiochirurgisch - intensivmedizinische Standardverfahren (17) (Kontrollgruppe; KG) mit einem alternativen Verfahren (Studiengruppe; SG) verglichen. Bei beiden Patientenkollektiven wurden identische hämodynamische Messmethoden angewandt und die gleichen Kalkulationen durchgeführt. Die erhobenen hämodynamischen Messwerte der Kontrollgruppe blieben dem behandelnden Arzt verborgen und konnten daher nicht für die Therapieführung genutzt werden.

Die Observationsphase umfasste die Zeit von Beginn der Narkoseeinleitung bis zum Entlassen des Patienten aus dem Krankenhaus. Die studienspezifischen Messverfahren und die hämodynamische Therapieführung wurden in der perioperativen Phase bis zum Erreichen der Entlassungskriterien von der Intensivstation erhoben und angewendet.

Material und Methoden

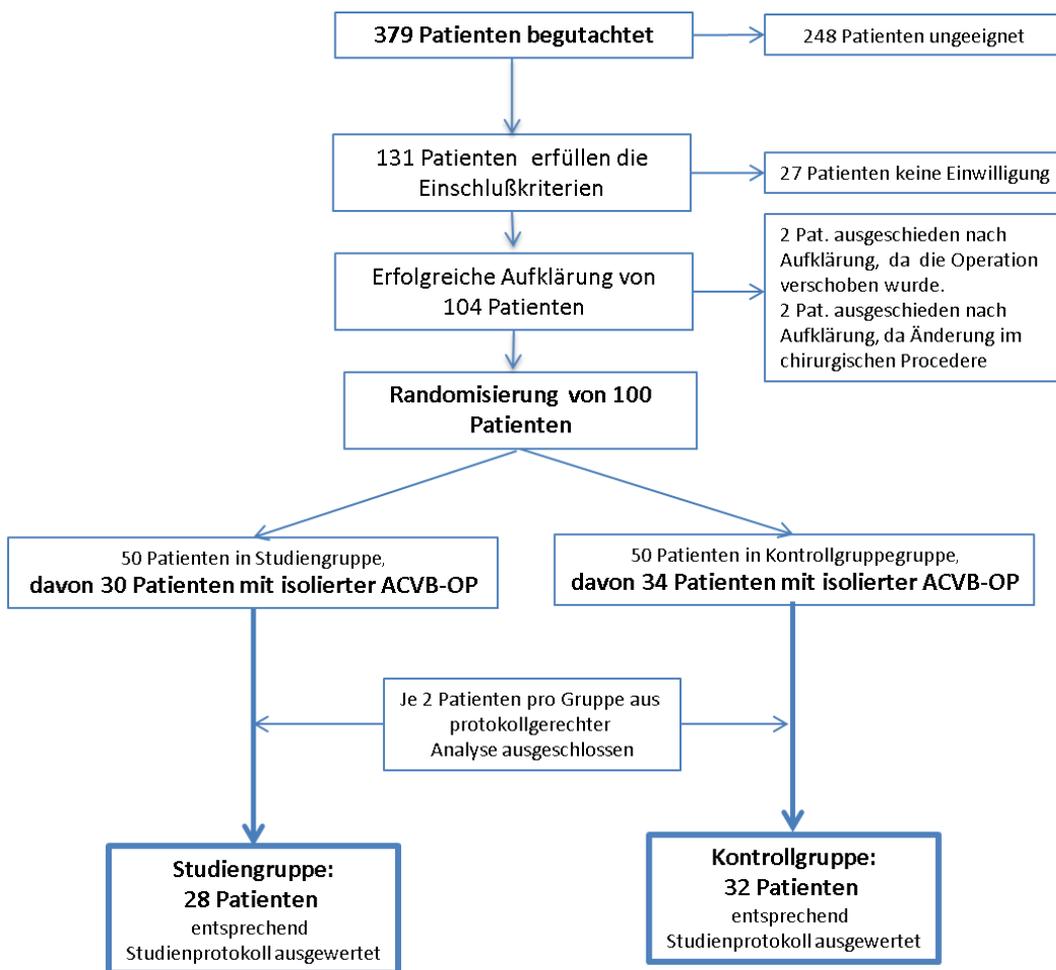


Abbildung 11: Randomisierungsverfahren des Gesamtkollektives. Die 64 Patienten dieser Subgruppenanalyse wurden keinem gesonderten Randomisierungsverfahren unterzogen.

3.4. Narkoseführung und hämodynamische Messverfahren

Alle Patienten wurden eine Stunde präoperativ auf der Station mit 7,5-15 mg Midazolam oral prämediziert.

Vor Narkoseeinleitung wurden die Patienten beider Untersuchungskollektive an einen Standardmonitor mit 5 – Kanal – EKG - Ableitung, einen Sensor zur Messung der peripheren Sauerstoffsättigung und eine Blutdruckmanschette (zur Blutdruckmessung nach RivaRocci) angeschlossen. Weiterhin wurde eine peripher - venöse Venenverweilkanüle und sowie unter Lokalanästhesie ein arteriellen Katheter zur Messung des invasiven Blutdrucks in die Arteria femoralis installiert.

Ein wichtiger Bestandteil der Methodik war dabei die Erfassung hämodynamischer Werte durch den PiCCO[®] plus - Monitor der Firma Pulsion Medical Systems aus München (das hier benutzte Modell: PC8100). Der PiCCO[®] - 5F - Thermodilutionskatheter (PV2025 L20, Pulsio cath; Pulsion

Medical Systems, München, Deutschland) wurde bei allen eingeschlossenen Patienten in ein großes Aorten-nahes arterielles Gefäß, hier ausnahmslos in die Femoralarterie, via Seldingertechnik gelegt. Bei einer Katheterlänge von 16 cm lag die Katheterspitze etwa im Bereich der distalen Aorta abdominalis.

Die Narkose wurde mit 0,7 µg/kgKG Sufentanil, 0,1 mg/kgKG Etomidate und 0,1 mg/kgKG Pancuronium eingeleitet. Nach Narkoseinduktion erfolgte die endotracheale Intubation. Zur Messung des zentralen Venendruckes wurde ein drei-lumiger zentralvenöser Katheter (ZVK) in eines der großen venösen Halsgefäße, bevorzugt die rechte Vena jugularis interna, platziert. An das distale Lumen des ZVK wurde ein Injektat-Sensor zur Detektion der für die Thermodilutionsmessungen erforderlichen Injektat-Temperatur und zur Detektion des Injektionszeitpunktes angeschlossen. Die arterielle Blutdruckmessung erfolgte über einen in die Femoralarterie eingebrachten 5F-Katheter an dessen Spitze ein Thermistor zur Messung der Bluttemperaturänderungen während der Thermodilution angebracht war. Der Injektat-Sensor und das arterielle Thermistor-Signal wurden mit den *PiCCO*[®]-Monitor konnektiert. Alle Druckaufnehmer wurden in Höhe der mittleren Axillarlinie positioniert und mit dem atmosphärischen Druck auf „Null“ abgeglichen.

Zur Erfassung der Diurese wurde ein Blasendauerkatheter in die Urethra eingeführt.

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte in Sinne der balancierten Anästhesie mit inspiratorischer Zufuhr von 1,3-1,6 Vol% Sevofluran und intravenöser Applikation von 0,1 mg/kg/h Midazolam sowie 0,8 µg/kg/h Sufentanil. Die maschinelle Beatmung war volumenkontrolliert (*Zeus IE, Dräger Medizintechnik, Lübeck Deutschland*), die Tidalvolumina wurden für alle Patienten auf 8 - 10 ml pro kg des idealen Körpergewichtes festgelegt. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) wurde mit bei 5 – 7 mmHg eingestellt. Die inspiratorische Sauerstoffzufuhr und die Atemfrequenz wurden auf Normoxämie und Normokapnie angepasst.

Das HZV wurde mit transpulmonaler Thermodilution (TPTD) durch die Analyse der Thermodilutionskurve nach einem modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus bestimmt. Für die dazu notwendige Kalibration des Systems wurde ein Kältebolus von 20 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung zentralvenös über den Injektat-Sensor am ZVK injiziert. Mit der in dem arteriellen *PiCCO*[®]-Katheter integrierten Temperatursonde wurde die Temperaturverlaufskurve (Thermodilutionskurve) in der Arteria femoralis registriert (Prinzip der transpulmonalen Thermodilution s. auch Kapitel 2.4.2.4.1.), womit auch das globale - enddiastolische Volumen (GEDV) als Korrelat der kardialen Vorlast (38) und das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) als Korrelat des pulmonalen Ödems (93) bestimmt werden konnte.

Die kontinuierliche Messung des Herz-Zeit-Volumens (HZV) und des Schlagvolumens (87) (106) sowie die Ventilator induzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation (SVV) erfolgte durch eine kalibrierte Pulscontouranalyse (107). Mit der transpulmonalen Thermodilution wurde der patientenspezifische Kalibrationsfaktor berechnet und die patientenindividuelle aortale

Compliance bestimmt. Durch diese Werten war der Pulskonturalgorithmus in der Lage aus der Herzfrequenz und der Fläche unter der aortalen Druckkurve das Herzzeitvolumen in Echtzeit zu erfassen (s. auch Kapitel 2.4.2.5.). Aus dem Verhältnis von Messwert zur Körperoberfläche wurde der jeweilige Herzindex (HI), der Schlagvolumenindex (SVI) und der globalenddiastolische–Volumenindex (GEDVI) errechnet. Der extravaskuläre Lungenwasserindex (EVLWI) bezog sich auf das Körpergewicht.

Intraoperativ wurde zum Ausschluss von bisher unentdeckten und höhergradigen Klappenvitien und zur Kontrolle des Operationsergebnisses eine transösophageale Echokardiographie vom Anästhesisten durchgeführt. Im Fall einer akuten hämodynamischen Instabilität diente diese Methode auch zur schnellen Ursachenfindung.

3.5. Hämodynamisches Management während der Operation

Die studienspezifischen Messungen wurden präoperativ unmittelbar nach Narkoseeinleitung, vor der HLM und nach der HLM unter kontrollierter maschineller Beatmung während vollständiger neuromuskulärer Blockade durchgeführt und zusätzlich im Fall einer hämodynamischen Instabilität. Mit Hilfe der Therapieschritte in den vordefinierten Behandlungsalgorithmen wurde die Hämodynamik unmittelbar nach den Messungen optimiert, um die studienspezifischen hämodynamischen Ziele zu erreichen.

In der Studiengruppe wurde die hämodynamische Situation durch Messungen von SVV, GEDVI, EVLWI, HI und MAD erfasst. Die SVV wurde zur Optimierung der kardialen Vorlast genutzt. Es wurde so lange Volumen verabreicht, bis eine SVV von weniger als 10 % gemessen werden konnte. Nach Optimierung der Vorlast (SVV < 10%) wurde durch TPTD der GEDVI gemessen und als der patientenspezifische **optimale** GEDVI bewertet (s. Abbildung 18 im Anhang). Der individuell titrierte **optGEDVI** diente als hämodynamischer Zielparameter zur Vorlastoptimierung in klinischen Situationen, in denen die Messung der SVV nicht durchführbar war, z.B. bei Herzrhythmusstörungen, Spontanatmung oder Bewegungsartefakten. Die erhobenen Werte des jeweiligen Messzeitpunktes wurden in einem Verlaufsprotokoll dokumentiert und verblieben bei dem Patienten.

Um ein Lungenödem oder eine Überwässerung zu erkennen wurde parallel zum GEDVI der EVLWI bestimmt. Ein EVLWI über 12 ml/kg führte zur sofortigen Beendigung weiterer Flüssigkeitszufuhr.

Bei einem Abfall des HI unter $2,0 \text{ l/min/m}^2$ trotz Vorlastoptimierung kamen Katecholamine (Epinephrin) zum Einsatz. Bei einem MAD unter 65 mmHg wurde Norepinephrin gegeben. Die Herzfrequenz wurde zwischen 50 und 110 /min durch epikardiale elektrische Stimulation oder pharmakologische Intervention, Bluttransfusion oder Anpassung der Narkosetiefe gehalten, sofern notwendig (s. Abbildung 19 im Anhang).

Die hämodynamischen Ziele in dem Behandlungsalgorithmus wurden entsprechend der Empfehlungen (S3-Leitlinie) der DGAI und DGTHG zur intensivmedizinischen Behandlung herzsurgischer Behandlung mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitorings definiert (17).

In der Kontrollgruppe blieben die Messungen der TPTD dem behandelnden Anästhesiologen verborgen. Das Management der Hämodynamik erfolgte durch Messungen des ZVD, MAD und der Herzfrequenz (s. Algorithmus 3 im Anhang) entsprechend der S3-Leitlinie zum Monitoring der Hämodynamik bei herzsurgischen Patienten (17): Bei einem ZVD unter 8 mmHg wurde Volumen bis zum Erreichen des Zielwertes verabreicht und ein MAD unter 65 mmHg wurde mit Katecholaminen oder Vasopressoren (Epinephrin, bzw. Norepinephrin) therapiert. Wie in der Studiengruppe wurde die Herzfrequenz in der Kontrollgruppe durch die bereits beschriebenen Interventionen zwischen 50 - 100 /min gehalten (s. im Anhang: Abbildung 20).

In beiden Gruppen wurde zur Volumentherapie Hydroxyethylstärke 6 % 130/0,4 (Fresenius Kabi, Bad Homburg) bis zur empfohlenen Maximaldosis von 2 g/kg Körpergewicht pro Tag beim Nierengesunden angewendet. Zum Ausgleich interstitieller oder renaler Flüssigkeitsverluste wurde Ringer-Lactat Lösung gegeben. Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten war bei einem Hämoglobin-Wert unter 7,5 mg/dl und/oder einem Hämatokrit (Hkt)-Wert unter 22 % gegeben. Zur Stabilisierung des MAD war Norepinephrin Mittel der ersten Wahl, bis andere Maßnahmen des Behandlungsalgorithmus die gewünschten Ergebnisse erzielten. Die Herzfrequenz wurde zwischen 50 und 110 /min durch epikardiale elektrische Stimulation, pharmakologische Intervention, Bluttransfusion oder Anpassung der Narkosetiefe gehalten.

3.6. Chirurgisches Procedere

Die Operation erfolgte nach Längsschnitt-Sternotomie und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am asystolen Herzen. Im Standardverfahren wurde ein autologes Transplantat (meist die Vena saphena magna oder die Arteria radialis und/oder die linke Arteria mammaria interna), welches proximal an die Aorta und distal hinter der Koronarstenose angeschlossen wurde, als Bypass verwendet.

3.7. Kardiopulmonaler Bypass (CPB – cardio pulmonary bypass)

Die aortokoronaren Bypassoperationen erfolgten unter Decarboxylierung und Oxygenierung des Blutes in der künstlichen Lunge (Oxygenator) der Herz-Lungen-Maschine (HLM) über einen kardiopulmonalen Bypass (CPB). Vor der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wurde Sevoflurane pausiert und die Anästhesie mit 2,5 mg/kg/h Propofol, 0,1 mg/kg/h Midazolam und 0,8 µg/kg/h Sufentanil fortgesetzt. Zur EKZ erfolgte erneut die neuromuskuläre Blockade mit 0,05 mg/kg Körpergewicht Pancuronium.

Um die Bildung von Blutgerinnseln am Filter des Oxygenators und den Fremdoberflächen zu vermeiden wurde Gewichts-adaptiert Heparin (300 mg/kg Körpergewicht) bis zum Erreichen einer *activated coagulation time* (ACT) von mehr als 480 Sekunden verabreicht.

Das Flüssigkeitsmanagement während der EKZ wurde entsprechend der Einschätzung des Kardiotechnikers durchgeführt. Hier wurde im Studienprotokoll kein Procedere festgelegt. Die Herz-Lungen-Maschine wurde vor Beginn der EKZ mit einem Priming - Volumen gefüllt, um Luftembolien zu vermeiden. Die HLM wurde mit einer Flussrate von 2,5 l/min/m² gestartet. Bei einem Abfall des MAD auf 50 mmHg wurde Norepinephrin verabreicht. Ab einem Hkt von < 22 % wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Um den Sauerstoffbedarf der Gewebe zu senken erfolgte die kontrollierte, milde Hypothermie (31 – 32 °C) des Patienten. Zur Myokardprotektion während der Myokardischämie im Herzkreislaufstillstand wurden zusätzlich eine pharmakologisch induzierte Kardioplegie und eine Myokardhypothermie angewendet. Hierzu wurde eine kalte Kardioplegielösung antegrad in die Koronararterien infundiert, was unverzüglich die elektrische und mechanische Aktivität der Kardiomyozyten unterbrach. Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde die Heparinisierung mit Protamin medikamentös antagonisiert bis eine physiologische ACT erreicht wurde.

3.8. Häodynamisches Management und Therapie auf der Intensivstation

Auf der Intensivstation wurden die Patienten mit einer intermittierenden Überdruckbeatmung zunächst weiter beatmet, um eine Normoxämie und Normokapnie zu erreichen. Falls es notwendig war wurden die Patienten mit 1-1,5 mg/kg/min Propofol sediert. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde 7,5 mg Piritramid in repetitiven Boli sowie Paracetamol-Kurzinfusionen bis einschließlich des dritten postoperativen Tages verabreicht.

Die Kalibration der PiCCO[®] - Messeinheit und Erhebung aller Studienparameter erfolgte direkt nach Aufnahme auf der Intensivstation (ICU), sechs und 12 Stunden nach Beendigung der Hautnaht (*end of surgery* – EOS) sowie alle weitere 12 Stunden bis zum Erreichen der Kriterien für die Entlassung von der Intensivstation bzw. zu jedem Zeitpunkt einer häodynamischen Instabilität. Falls erforderlich wurde eine Behandlung entsprechend dem jeweiligen Behandlungsalgorithmus eingeleitet, bis die vordefinierten häodynamischen Ziele erfüllt wurden (s. Abbildung 19 im Anhang). Ein interstitielles Flüssigkeitsdefizit wurde durch die Infusion von Ringer´s Lactat Lösung ausgeglichen. Das intravasale Volumendefizit bei okkulten Blutungen oder Blutverlusten über die Drainagen wurden durch Infusion von HES 6 % 130/4 kompensiert. War die Tagesmaximaldosis für HES erreicht (bei uneingeschränkter GFR 2 g/Kg Körpergewicht in 24 Stunden oder 33 ml/kg Körpergewicht in 24 Stunden) erhielten die Patienten bei fortbestehendem Volumenmangel 5 % - iges Humanalbumin oder Ringer Lactat-Lösung. Erythrozytenkonzentrate wurden ab einem Hkt-Wert < 22 % transfundiert, bei

erhöhtem Blutverlust und einem zeitgleichen Quickwert < 60 % wurden Plasmakonzentrate und/oder andere Gerinnungsfaktoren verabreicht.

In der Studienprotokoll-Gruppe wurde HES 6 % 130/4 für die Algorithmus - getriggerte Optimierung der Vorlast angewendet, um das patientenspezifische optGEDVI zu erzielen. Die SVV war zur Detektion von Volumenschwankungen und der Volumenreagibilität nur bei Patienten im Sinusrhythmus und unter kontrollierter mechanischer Beatmung verwendbar (37).

3.9. Erhebung der Vasopressor - und Katecholamin - Mengen

In beiden Gruppen war, entsprechend der vorgegebenen Algorithmen, Norepinephrin das Medikament der ersten Wahl zur Stabilisierung des MAD und Epinephrin das Medikament der ersten Wahl bei einer nicht ausreichenden Pumpleistung des Herzens.

Es wurden für den Zeitraum von Narkoseinduktion bis zur HLM, während der HLM-Laufzeit und nach der HLM bis zur Aufnahme auf der Intensivstation alle applizierten Norepinephrin- und Epinephrin-Gaben kumulativ in µg/kg dokumentiert. Daraus ergab sich dann die Gesamtmenge von Norepinephrin bzw. Epinephrin während der OP-Phase von Beginn der Narkoseeinleitung bis zum Ende der Operation.

Auf der Intensivstation wurde die kumulative Berechnung der Medikamente ausgehend vom Zeitpunkt Op.-Ende fortgesetzt: Aufnahmezeitpunkt, nach sechs und 12 Stunden, dann im Intervall von 12 Stunden bis zum Erfüllen der Entlassungskriterien. Zusätzlich wurde die kumulative Menge, die nur auf ICU verabreicht wurde, berechnet.

3.10. Erhebung der Flüssigkeits- und Volumenbilanz

Die Mengen an intraoperativ infundierten kolloidalen und kristalloiden Lösungen wurden zunächst getrennt bewertet und in der weiteren Kalkulation gleichwertig in die Summe der gesamten Einfuhr am Ende der Operation eingerechnet. Der Gesamt-Einfuhr während der Operation wurde das HLM-Priming-Flüssigkeitsvolumen und das Restvolumen aus der HLM, welches nach Beendigung der EKZ dem Patienten wieder infundiert wurde, addiert. Die Ausfuhr ergab sich aus der Gesamt-Diurese am Ende der OP und dem im EKZ-System zurückgebliebenen Restvolumen nach Abstellen der HLM.

Auf der Intensivstation (ICU) wurde die Einfuhr von kristalloiden und kolloidalen Lösungen initial erneut getrennt betrachtet und floss dann als Summe in die Gesamt-Einfuhr nach Erfüllung der ICU-Entlassungskriterien ein. Zusätzlich wurde noch die oral aufgenommene Trinkmenge des Patienten eingerechnet. Für die Ausfuhr wurden Blutverluste über die Drainagen dokumentiert und die Diurese bestimmt. Die Differenz aus Ein- und Ausfuhr von Aufnahme bis zur Erfüllung der Entlassungskriterien ergab die Gesamt-Flüssigkeitsbilanz für den ICU Zeitraum.

Die Bilanz für OP und ICU wurden am Ende für den gesamten Studienzeitraum zusammengefasst.

Erythrozytenkonzentrate, Plasmaprodukte oder Thrombozytenkonzentrate flossen während des gesamten Studienzeitraums nicht in die Bilanz ein, sondern wurden separat und pro Stückzahl des transfundierten Präparates bewertet.

3.11. Laborparameter

Intraoperativ erfolgten die festgelegten arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen kurz nach der Narkoseinduktion, vor Beginn der HLM und nach HLM sowie bei akuter hämodynamischer Instabilität. Damit wurden studienspezifische Informationen über die zentralvenöse Sättigung ($ScvO_2$), den Hämoglobin (Hb)-Wert, den Lactatverlauf und den Horowitz-Index, berechnet aus dem Quotienten von Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (P_aO_2) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO_2), womit das Ausmaß einer Lungenschädigung beschrieben werden kann (134), gewonnen.

Während der EKZ führte der Kardiotechniker die Blutgasanalysen zu Erhebung des Hkt-Wertes durch.

Auf der Intensivstation wurden zusätzlich zu den routinemäßigen Abnahmen die studienrelevanten arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen unmittelbar nach Ankunft auf der ICU, sechs und 12 Stunden nach Ende der OP sowie alle weitere 12 Stunden, bis zum Erreichen der Kriterien für die Entlassung von der Intensivstation durchgeführt.

Blutentnahmen für die weiterführenden laborchemischen Analysen erfolgten nach Narkoseeinleitung, bei Ankunft auf der ICU, sechs und 12 Stunden nach Ende der OP sowie in einem Intervall von je 12 Stunden bis zum Erreichen der Kriterien für die Entlassung von der Intensivstation.

Studienrelevante Laboranalysen waren dabei Blutgerinnungsanalysen, mit besonderem Augenmerk auf die Thrombozytenzahl im Blut und den Quick - Wert. Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) wurden als Hinweis für Leberzell-Nekrosen bestimmt. Das Kreatinin und dessen Verlauf diente zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsleistung der Niere (47) und zum Erkennen einer AKI (65). Die Kreatin - Kinase (CK) kommt in allen Muskelzellen vor. Ihr Anstieg war hinweisend auf Zerfall von Muskelgewebe, z.B. bei einem Ischämie-Reperfusionsschaden. Der Anstieg der Kreatinin - Kinase - Aktivität, bzw. die Masse des Isoenzym vom Kreatinin-Kinase Myokard-Typ (CK-MB) wurde als Korrelat für einen Myokardzellschaden bewertet. Die Bestimmung der Interleukin (IL)-6-Konzentration im Serum diente zur Quantifizierung der mit dem kardiochirurgischen Eingriff assoziierten systemischen Inflammationsreaktion (55).

3.12. Definition postoperativer Komplikationen

Mit der Verlegung von der kardiochirurgischen Intensivstation auf die Normalstation war die Phase der hämodynamischen Behandlung und Erhebung von hämodynamischen Messparametern beendet. Die vordefinierten sekundären Zielparameter wurden nach Beendigung des Krankenhausaufenthaltes retrospektiv von einem unabhängigen Untersucher erfasst. Er wertete nach der Krankenhausentlassung bei allen Patienten die Krankenunterlagen in Hinblick auf postoperative Komplikationen aus und ordnete diese den im Studienprotokoll vordefinierten Kategorien zu: Arrhythmie, Blutungen, respiratorische Funktionsstörungen, neurologische Störungen, postoperative myokardiale Schäden, Infektion und akute Niereninsuffizienz.

Zu den relevanten Arrhythmien zählten jegliche Episoden mit Vorhofflimmern, supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien oder Kammerflimmern, welche eine therapeutische Intervention bewirkten. Blutungskomplikationen wurden als Sanguinationen von über 200 ml Blut pro Stunde während drei aufeinanderfolgender Stunden definiert oder wenn eine Re - Thorakotomie bei nicht identifizierbarer Blutungsquelle notwendig wurde. Die Re-Intubation oder nicht - invasive Beatmung sowie der Pneumothorax wurden als pulmonale Störung bewertet. Das postoperative Delir wurde anhand der „nursing delirium screening - Skala (73) erfasst und wurde, wie auch der postoperative Schlaganfall, als neurologische Komplikation gewertet. Das Kriterium für einen postoperativen Myokardschaden wurde mit einem Anstieg der CK-MB (Masse) über 50 pg/ml definiert. Für das Auftreten eines Ischämie/Reperfusionsschadens wurde ein maximaler postoperativer CK-Wert von über 3000 U/l angenommen. Zu den infektiologischen Komplikationen wurden entzündliche Wund-Dehiszenz oder andere Infekte (z.B. Harnwegsinfekt) gezählt. Die Klassifizierung einer akuten Nierenschädigung (*acute kidney injury* - AKI) erfolgte entsprechend der *Acute Kidney Injury* Network Kriterien: AKI Stadium I bei einem Kreatinin-Anstieg um das 1,5 bis 2 fache des Ausgangswertes im Serum, AKI Stadium II bei einem Kreatinin-Anstieg auf das 2 bis 3 fache des Ausgangswertes und Stadium III bei einem Kreatinin-Anstieg um mehr als das 3 fache des Ausgangswertes (65).

3.13. Definition der Entlassungskriterien für die Intensivstation und aus dem Krankenhaus

Zur Erfüllung der ICU-Entlassungskriterien musste ein Patient über einen zusammenhängenden Zeitraum von drei Stunden folgende Kriterien erreichen: kooperativer Patient, eine peripher gemessene Sauerstoffsättigung von mehr als 90 % mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von weniger als 0,5, eine Förderrate von unter 50 ml/h aus den Thoraxdrainagen, eine Urinproduktion von mehr als 0,5 ml/kg pro Stunde, keine Anwendung von inotropen oder vasoaktiven Medikamenten, keine ventrikulären Arrhythmien und kein Anhalt für eine Erregungsrückbildungsstörung im Sinne einer Myokard - Ischämie im EKG (23).

Zur Erfüllung der Krankenhausentlassungskriterien wurde ein orientierter und mobilisierter Patient gefordert, der hämodynamisch stabil war und eine unauffällige Wundheilung zeigte sowie dessen Laborparameter keinen Anhalt auf eine Verschlechterung der Organparameter oder eine systemische Infektion boten.

Zusätzlich zur erforderlichen Zeitdauer bis zur Erfüllung der jeweiligen Entlassungskriterien wurde die tatsächliche Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus erhoben.

3.14. Primäre und sekundäre Zielparameter der Studie

Primäre Zielparameter der Studie waren die Dauer des realen Aufenthaltes auf der Intensivstation in Stunden sowie die Dauer bis zur Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation.

Sekundäre Zielparameter waren die quantitative Kreislaufunterstützung durch Norepinephrin und Epinephrin und die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen je Patient.

3.15. Abbruchkriterien der Studie

Laut Protokoll mussten alle Patienten aus dem Studienprotokoll ausgeschlossen werden, bei denen während der Dauer des Studienzeitraumes die Indikation zur Anlage eines Pulmonalkatheters (PAK) oder die Indikation zur Anlage einer intraortalen Ballonpumpe (IABP) gestellt wurde.

4. Demographische Daten und Ergebnisse

4.1. Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Messwerte erfolgte mit *Microsoft Excel* für *Windows* und der Software *SigmaStat* für *Windows Version 3.5*.

Die Patienten dieser Subgruppenanalyse waren ungleich verteilt: In der Studiengruppe befanden sich 28 Patienten, in der Kontrollgruppe 30 Patienten. Die Daten der zwei ausgeschlossenen Probanden je Gruppe wurden jedoch in der ITT (= intention-to-treat)-Analyse berücksichtigt.

Mit Hilfe der Kalkulation von *Microsoft Excel* wurden die Ergebnisse als Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt. Zum Vergleich der Ergebnisse und zur Feststellung signifikanter bzw. nicht signifikanter Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurde bei einer Normalverteilung der *t-Test* durchgeführt. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ zugrunde gelegt. Waren die Daten nicht normal verteilt erfolgte der *Mann – Whitney Rank Sum Test*. Zur Überprüfung von Häufigkeitswahrscheinlichkeiten parametrischer Daten wurde der *Fisher-Exact Test* in beiden Gruppen angewandt.

4.2. Patienten und demographische Daten

30 Patienten wurden in die Studiengruppe und 34 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Alle Patienten tolerierten das Studienregime gut. Die Punktion der Femoralarterie und die Platzierung des arteriellen Katheters verliefen ohne Komplikationen.

Vier Patienten mussten von der Auswertung gemäß Prüfplan (PP = per protokoll) ausgeschlossen werden: Ein Patient der Kontrollgruppe entwickelte postoperativ Zeichen eines akuten Myokardinfarktes und musste in das Katheter-Labor verlegt werden. Hier wurde der Verschluss des Bypass-Gefäßes festgestellt. Bei einem Patienten trat ein Defekt des *PiCCO® - 5F - Thermodilutionskatheter* zu Beginn der Operation auf. Bei zwei Patienten war der venöse Katheter fehlerhaft platziert, sodass sie aus der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten.

Die Demographischen Daten der Patienten sind in *Tabelle 1* aufgelistet. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. Dieselbe Feststellung gilt für den präoperativen klinischen Status und die chirurgischen Daten.

Tabelle 1: Demographische Daten und chirurgische Verfahren

Parameter	SG	KG	p
Anzahl der Patienten	28	32	
Alter [Jahre]	68,2 ± 7,0 [66,0]	65,4 ± 10,4 [69,0]	0,55
Geschlecht: weiblich / männlich	6/22	6/26	0,95
BMI [kg/m ²]	28,4 ± 3,3 [27,9]	27,7 ± 4,2 [27,1]	0,35
Ejektions Faktion [%]	61,6 ± 10,4 [64,6]	61,0 ± 10,0 [60,0]	0,77
Euroscore (additive)	2,5 ± 1,4 [3,0]	2,28 ± 1,5 [2,0]	0,53
ASA - <i>physical status</i>	III: 27 IV: 1	III: 30 IV: 2	
Kreatinin-Clearance [ml/min]	92,7 ± 31,5 [92,7]	96,4 ± 29,5 [91,6]	0,61
EKZ-Zeit [min]	119,9 ± 29,5 [116,5]	117,9 ± 31,4 [126,0]	0,80
Aorten - Abklemmzeit [min]	78,0 ± 21,9 [77,5]	78,3 ± 24,5 [79,0]	0,95
OP-Dauer [min]	284,1 ± 54,0 [285,0]	270,3 ± 56,5 [270,0]	0,34
Anzahl der Anastomosen:	3,11 ± 0,8 [3,0]	2,94 ± 0,8 [3,0]	0,43
LIMA - Bypass	27	30	
RIMA - Bypass	1	13	
Arteria radialis - Bypassgefäß	8	8	
Venöses Bypassgefäß	36	34	

Die Werte stellen Absolutzahlen oder Mittelwerte ± Standardabweichung [Median] dar.

ASA = American Society of Anesthesiologists; BMI = body mass index;
LIMA = Linke Arteria thoracica interna; RIMA = rechte Arteria. thoracica interna.
Die präoperative Kreatinin-Clearance wurde anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnet.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Hämodynamik

Die gesamten Daten zur Hämodynamik sind in den *Tabellen 2 und 3* zusammengetragen.

Zu keinem Zeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied für den mittleren arteriellen Druck (MAD), die Herzfrequenz (HF) oder die zentralvenöse Sättigung (ScvO₂) zwischen beiden Gruppen.

Der Herzindex (HI) war nach Narkoseeinleitung intraoperativ nach Erreichen des individuell titrierten **optGEDVI** in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (SG: $2,6 \pm 0,3$ [2,5] l/min/m² vs. KG: $2,2 \pm 0,5$ [2,13] l/min/m² in der Kontrollgruppe; $p = <0,001$). Auch zum Messzeitpunkt unmittelbar vor Beginn der EKZ wurde eine Differenz im HI zwischen beiden Gruppen festgestellt (SG: $2,7 \pm 0,4$ [2,7] l/min/m² vs. KG: $2,4 \pm 0,5$ [2,3] l/min/m²; $p = 0,027$). Zu den anderen Messzeitpunkten nach der Revaskularisierung intraoperativ und während des Intensivaufenthaltes konnte kein Unterschied mehr gezeigt werden. Der Schlagvolumen-Index (SVI) war, passend zu dem zuvor beschriebenen Ergebnis, nach der Narkoseinduktion und nach dem ersten Volumenloading sowie vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Messzeitpunkt nach „loading“ $45,4 \pm 7,6$ [43,8] ml/m² in der SG vs. $37,5 \pm 7,7$ [36,7] ml/m² in der KG; $p < 0,001$ und Messzeitpunkt „vor HLM“ $45,7 \pm 7,4$ [46,8] ml/m² in der SG vs. $36,9 \pm 6,7$ [37,4] ml/m² in der KG; $p < 0,001$).

Erwartungsgemäß war die SVV während der chirurgischen Intervention in der Studiengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Auf der Intensivstation waren die Werte bei assistierter Beatmung oder Spontanatmung nicht mehr verwertbar. Der GEDVI - Unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen.

Demographische Daten und Ergebnisse

Tabelle 2: Hämodynamische Parameter während der Operation

	Gruppe	Vor loading	Nach loading	Vor HLM	Nach HLM
MAD [mmHG)	SG KG p	65,6 ± 14,0 [66,5] 68,8 ± 11,6 [71,0] 0,346 §	71,3 ± 11,1 [68,0] 71,4 ± 7,9 [71,0] 0,951 §	76,4 ± 12,7 [74,0] 75,5 ± 10,5 [72,5] 0,988 #	72,6 ± 8,6 [70,0] 71,0 ± 6,9 [69,0] 0,40 #
HF [1/min]	SG KG p	59,1 ± 9,1 [59,0] 59,9 ± 11,3 [57,5] 0,767 §	57,0 ± 8,0 [56,5] 60,4 ± 11,0 [59,5] 0,177 §	60,5 ± 10,7 [62,5] 66,8 ± 13,4 [67,0] 0,051 §	90,1 ± 6,4 [90,5] 89,1 ± 5,7 [89,0] 0,506 §
ZVD [mmHg]	SG KG p	8,7 ± 3,5 [7,0] 8,4 ± 3,2 [9,0] 0,835 #	9,3 ± 3,6 [9,0] 9,7 ± 1,9 [9,0] 0,420 #	8,9 ± 4,0 [8,5] 8,9 ± 2,1 [9,0] 0,736 #	8,2 ± 2,7 [8,0] 9,5 ± 1,9 [9,5] 0,025 #
SVV %	SG KG p	10,0 ± 4,5 [9,0] 11,8 ± 6,2 [10,5] 0,352 #	6,9 ± 2,3 [8,0] 10,8 ± 4,9 [9,5] < 0,001* #	6,5 ± 8,0 [6,0] 12,2 ± 5,3 [11,0] < 0,001* #	8,6 ± 2,5 [8,0] 11,1 ± 4,1 [10,0] 0,009* §
GEDVI [ml/m ²]	SG KG p	658,5 ± 165,5 [651] 655,2 ± 165,5 [614] 0,543 #	683,1 ± 118,2 [676] 665,9 ± 163,9 [620] 0,646 §	672,6 ± 127,6 [631] 637,0 ± 139,1 [624] 0,248 #	664,9 ± 132,3 [600] 672,7 ± 141,5 [659] 0,826 §
EVLWI [ml/kg]	SG KG p	6,82 ± 1,42 [6,5] 7,31 ± 2,12 [7,0] 0,302 §	6,7 ± 1,3 [6,5] 7,3 ± 2,1 [7,0] 0,294 #	6,6 ± 1,1 [6,0] 7,2 ± 2,2 [7,0] 0,400 #	7,1 ± 1,4 [7,0] 7,9 ± 2,3 [7,0] 0,280 #
HI [l/min/m ²]	SG KG p	2,3 ± 0,5 [2,4] 2,2 ± 0,5 [2,1] 0,167 §	2,6 ± 0,3 [2,5] 2,2 ± 0,5 [2,13] < 0,001* #	2,7 ± 0,4 [2,7] 2,4 ± 0,5 [2,3] 0,027* §	3,0 ± 0,6 [2,9] 3,2 ± 0,6 [3,2] 0,193 §
SVI [ml/m ²]	SG KG p	40,0 ± 9,3 [39,3] 36,5 ± 8,4 [36,3] 0,122 §	45,4 ± 7,6 [43,8] 37,5 ± 7,7 [36,7] < 0,001* §	45,7 ± 7,4 [46,8] 36,9 ± 6,7 [37,4] < 0,001* §	33,7 ± 6,6 [32,8] 36,3 ± 7,1 [35,5] 0,146 §
ScvO ₂ [%]	SG KG p	n.d.	81,7 ± 5,4 [80,9] 81,0 ± 5,4 [81,1] 0,752 §	84,0 ± 4,8 [85,1] 81,8 ± 7,0 [82,9] 0,152 #	85,6 ± 7,7 [87,1] 83,8 ± 6,6 [82,8] 0,471 #
Norepinephrin [µg/kg]	SG KG p	n.d.	n.d.	2,6 ± 2,7 [2,0] 5,1 ± 3,3 [2,5] < 0,001* #	6,9 ± 7,2 [5,3] 10,0 ± 6,5 [8,6] 0,014* #
Epinephrin [µg/kg]	SG KG p	n.d.,	n.d.	0,2 ± 0,5 [0] 0,0 ± 0,0 [0] 0,062 #	0,2 ± 0,6 [0] 0,0 ± 0,0 [0] 0,111 #

#= t-Test, § = Mann – Whitney Rank Sum Test, * = das statistische Signifikanzniveau wurde erreicht

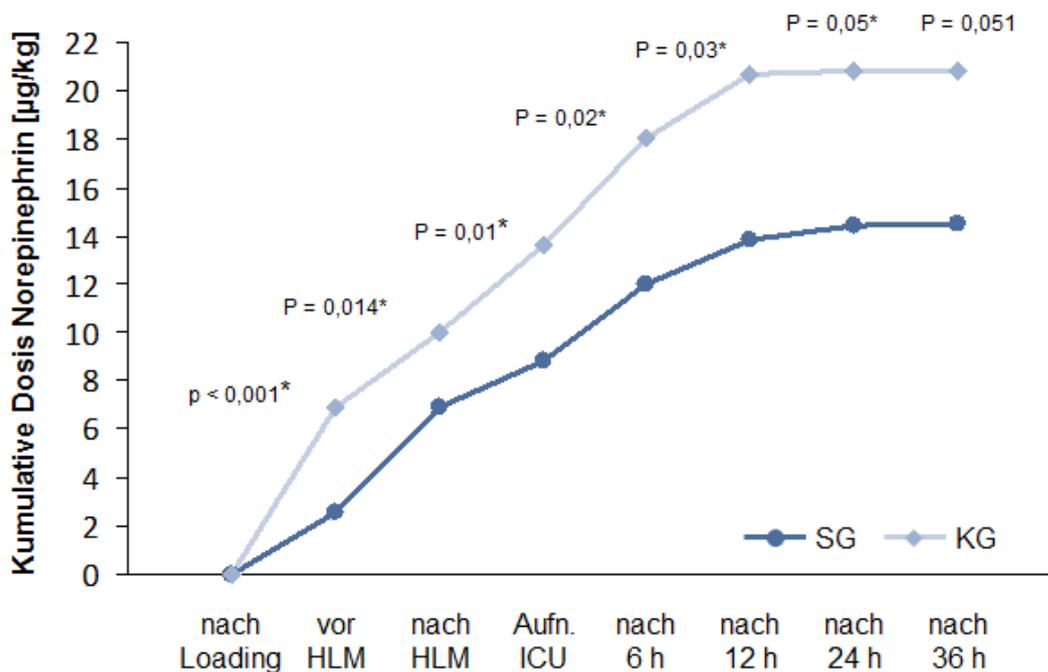
Tabelle 3: Hämodynamische Parameter postoperativ

	Gruppe	Aufn ICU	ICU 6h	ICU 12h	ICU 24h	ICU 36h
MAD [mmHG)	SG KG P	82,5 ± 13,1 [81,0] 83,5 ± 13,6 [82,0] 0,773 §	75,7 ± 11,2 [73,5] 80,5 ± 11,2 [79,5] 0,104 §	77,8 ± 11,1 [75,0] 79,0 ± 9,0 [80,0] 0,653 §	80,9 ± 11,3 [81,0] 84,6 ± 9,3 [85,0] 0,367 §	79,6 ± 13,0 [78,0] 80,0 ± 9,3 [83,0] 0,948 §
HF [1/min]	SG KG P	85,6 ± 11,1 [86,0] 90,6 ± 10,8 [88,0] 0,083 §	83,1 ± 13,3 [86,0] 90,1 ± 10,8 [90,0] 0,016 #	82,7 ± 11,0 [85,0] 88,0 ± 10,2 [89,5] 0,058 §	82,4 ± 10,2 [83,0] 86,2 ± 12,9 [87,5] 0,376 §	83,7 ± 9,9 [83,5] 84,1 ± 13,7 [80,0] 0,939 §
ZVD [mmHg]	SG KG P	12,3 ± 3,3 [12,0] 10,2 ± 2,5 [10,5] 0,023* §	11,3 ± 3,1 [11,0] 10,0 ± 2,8 [10,0] 0,117 §	10,2 ± 3,3 [10,0] 8,9 ± 2,5 [9,0] 0,078 #	8,1 ± 4,1 [7,0] 9,8 ± 2,7 [10,0] 0,224 §	7,9 ± 1,3 [8,0] 9,7 ± 2,7 [10,0] 0,228 #
SVV [%]	SG KG P	8,2 ± 2,1 [9,0] 14,3 ± 5,3 [14,3] <0,001* #	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
GEDVI [ml/m ²]	SG KG P	739,1 ± 146,7 [71] 683,3 ± 133,5 [64] 0,128 §	732,2 ± 149,1 [705] 692,5 ± 148,5 [681] 0,306 §	761,4 ± 124,6 [783] 738,0 ± 108,8 [748] 0,448 §	823,9 ± 126,1 [795] 779,9 ± 119,5 [778] 0,342 §	920,3 ± 179,2 [887] 828,3 ± 177,8 [740] 0,459 #
EVLWI [ml/kg]	SG KG P	7,0 ± 1,4 [7,0] 7,3 ± 2,1 [7,0] 0,928 #	6,0 ± 2,0 [6,0] 6,1 ± 1,6 [6,0] 0,994 #	6,0 ± 1,7 [6,0] 6,6 ± 1,7 [6,0] 0,172 #	6,7 ± 1,8 [6,0] 6,3 ± 1,5 [6,0] 0,330 #	7,9 ± 1,7 [9,0] 7,2 ± 1,3 [7,0] 0,448 §
HI [l/min/m ²]	SG KG P	3,1 ± 0,7 [3,0] 2,9 ± 0,6 [2,8] 0,411 #	3,1 ± 0,6 [3,1] 3,0 ± 0,5 [3,0] 0,667 §	3,3 ± 0,7 [3,2] 3,2 ± 0,5 [3,2] 0,416 §	3,6 ± 0,5 [3,6] 3,1 ± 0,6 [3,1] 0,006 §	3,9 ± 1,0 [3,7] 3,2 ± 0,6 [3,2] 0,289 #
SVI [ml/m ²]	SG KG P	36,0 ± 6,6 [34,5] 32,5 ± 6,6 [32,3] 0,044* §	38 ± 8,4 [36,1] 34 ± 6,6 [33,7] 0,055 #	40,3 ± 8,7 [41,1] 36,2 ± 6,4 [36,6] 0,045* §	44,3 ± 4,5 [43,5] 35,8 ± 6,6 [35,6] <0,001* §	46,6 ± 8,1 [48,3] 39,2 ± 10,2 [36,8] 0,126 §
ScvO ₂ [%]	SG KG P	70,0 ± 9,8 [72,0] 72,0 ± 8,4 [73,5] 0,759 §	66,9 ± 8,0 [69,2] 66,4 ± 6,9 [66,4] 0,675 §	68,5 ± 7,1 [69,2] 69,0 ± 6,4 [70,0] 0,984 §	66,8 ± 6,3 [67,3] 67,5 ± 9,7 [66,8] 0,785 §	75,0 ± 9,4 [72,1] 69,5 ± 14,6 [68,6] 0,247 #
Norepi-nephrin [µg/kg]	SG KG P	8,8 ± 8,7 [6,8] 13,6 ± 8,2 [12,4] 0,010* #	12 ± 10,8 [9,3] 18 ± 11,9 [15,6] 0,020* #	13,8 ± 12,9 [9,3] 20,7 ± 15,0 [16,3] 0,031* #	14,4 ± 13,4 [9,9] 20,8 ± 15,1 [16,3] 0,050* #	14,5 ± 13,7 [16,3] 20,8 ± 15,2 [16,3] 0,051 #
Epinephrin [µg/kg]	SG KG P	0,3 ± 0,8 [0] 0,2 ± 0 [0] 0,749 #	0,4 ± 0,01 [0] 0,2 ± 0,8 [0] 0,340 #	0,4 ± 1,0 [0] 0,2 ± 0,8 [0] 0,340 #	0,4 ± 1,0 [0] 0,2 ± 0,8 [0] 0,340 #	0,4 ± 1,0 [0] 0,2 ± 0,8 [0] 0,340 #

= t – Test; § = Mann – Whitney Rank Sum Test; * = Das statistische Signifikanzniveau wurde erreicht

4.3.2. Vasopressoren und Katecholamine

Mit Ausnahme eines Patienten aus der Studiengruppe wurde bei allen Patienten während der Studienphase Norepinephrin zur Kreislaufunterstützung verabreicht. Während der **gesamten Studienphase** (intra- und postoperativ) war in der Studiengruppe die kumulative Norepinephrin-Dosis signifikant und relevant geringer als im Kontroll-Kollektiv: $14,54 \pm 13,68$ [9,89] $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht in der Studiengruppe vs. $26,78 \pm 16,46$ [23,31] $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). In der ITT-Analyse zeigten sich folgende Ergebnisse: $15,78 \pm 14,48$ [10,73] $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht in der Studiengruppe vs. $28,36 \pm 17,07$ [23,74] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,001$). Während **intraoperativ** die Dosis an Norepinephrin in der Studiengruppe signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe (SG $8,8 \pm 8,7$ [6,8] $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. KG $13,6 \pm 8,2$ [12,4] $\mu\text{g}/\text{kg}$; $p = 0,01$ – ITT Analyse: SG $9,1 \pm 8,5$ [7,6] $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. KG $13,8 \pm 8$ [13,2] $\mu\text{g}/\text{kg}$; $p = 0,025$) zeigte sich während der **intensivmedizinischen Behandlung** kein Unterschied zwischen beiden Gruppen: die kumulative Norepinephrin-Dosis betrug $5,74 \pm 9,91$ [0,61] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Studiengruppe vs. $7,28 \pm 12,67$ [1,30] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,505$); ITT- Analyse: SG $6,73 \pm 10,88$ [0,95] $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. KG $8,24 \pm 13,84$ [1,41] $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p = 0,574$).



* = das statistische Signifikanzniveau ist erreicht

Abbildung 12: Kumulative Dosis von Norepinephrin zu den jeweiligen Messzeitpunkten in μg pro kg Körpergewicht

Für die Dauer der intraoperativen Applikation von Norepinephrin via Perfusor wurde weder in der PP - Analyse noch in der ITT - Analyse ein Unterschied erfasst: Die Studiengruppe erhielt für 229 ± 121 [255] Minuten Norepinephrin. In der Kontrollgruppe war Norepinephrin für 269 ± 93 [255] Minuten notwendig ($p = 0,15$). (ITT - Analyse: 234 ± 118 [270] min vs. 276 ± 95 [265] min ($p = 0,120$)).

Die mittlere Perfusorlaufzeit für Epinephrin auf der Intensivstation betrug in der Studiengruppe 233 ± 435 [30] Minuten und 167 ± 231 [53] Minuten in der Kontrollgruppe ($p = 0,87$).

Die inotrope Therapie mit **Epinephrin** unterschied sich weder während der Operation ($0,29 \pm 0,77$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Studiengruppe vs. $0,15 \pm 0,45$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der Kontrollgruppe ($p = 0,749$); ITT - Analyse: $0,27 \pm 0,75$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. $0,16 \pm 0,45$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p = 0,992$)), noch während der Intensivbehandlung ($0,15 \pm 0,76$ [0] mg/kg in der SG vs. $0,06 \pm 0,33$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der KG ($p = 0,492$); ITT - Analyse: $0,14 \pm 0,74$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. $0,05 \pm 0,32$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p = 0,497$)). Die kumulative Epinephrin-Dosis für den gesamten Studienzeitraum betrug $0,78 \pm 2,17$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ in der SG und $0,24 \pm 0,77$ [0] $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p = 0,57$) in der KG.

4.3.3. Flüssigkeitstherapie, Diurese, Blutverlust, Transfusionen und Flüssigkeitsbilanz

Flüssigkeitstherapie: Während des gesamten Studienzeitraumes, von Beginn der Narkoseinduktion bis zur Entlassung von der Intensivstation, wurde kein signifikanter Unterschied in der Flüssigkeitszufuhr zwischen beiden Gruppen (SG: 12061 ± 2306 [11942] ml vs. KG: 12067 ± 3114 [11746] ml; $p = 0,994$) erreicht. Für die Zufuhr an kristalloider Lösung zeigte sich ebenfalls kein Unterschied (SG: 3796 ± 1178 [3750] ml vs. KG: 4344 ± 4000 [2442] ml; $p = 0,722$). Kolloidale Lösungen wurden über den gesamten perioperativen Zeitraum in der Studiengruppe signifikant häufiger verabreicht als in der Kontrollgruppe (SG: 3414 ± 1101 [3250] ml vs. KG: 2134 ± 1149 [2000] ml; $p < 0,001$),

Intraoperativ zeigte sich in Hinblick auf die kolloidalen Flüssigkeiten ein signifikanter Unterschied: SG: 1321 ± 531 [1250] ml vs. KG: 891 ± 353 [1000] ml; ($p < 0,001$). Kristalloide Lösungen wurden intraoperativ in beiden Gruppen in vergleichbarer Menge verabreicht (SG: 2264 ± 568 [2000] ml vs. KG: 2264 ± 568 [2000] ml; $p = 0,30$).

Auch postoperativ auf der Intensivstation erhielten die Patienten der Kontrollgruppe mit 1244 ± 1052 [1000] ml weniger kolloidale Lösungen als die der Studiengruppe (2093 ± 976 [2000] ml; $p = 0,018$). Kristalloide Lösungen wurden auch postoperativ im gleichen Maße verabreicht (SG: 1532 ± 969 [1500] ml vs. KG 2272 ± 2386 [1750] ml; $p = 0,42$).

Während der extrakorporalen Zirkulation wurde die Flüssigkeitstherapie durch den Kardioelektroniker geleitet. Das Priming - Volumen war bei allen Patienten identisch. Während der

EKZ wurden insgesamt 3860 ± 910 [3669] ml Flüssigkeit in der Studiengruppe und 4668 ± 1936 [3976] ml in der Kontrollgruppe verabreicht ($p = 0.22$).

Diurese: Die Diurese unterschied sich weder intraoperativ (SG: 1351 ± 715 [1275] ml vs. KG: 1267 ± 578 [1090] ml; $p = 0.66$) noch während der Intensivtherapie (SG: 3189 ± 1269 [2895] ml vs. KG: 3494 ± 2394 [2865] ml; $p = 0,79$). Kein Patient des gesamten Patientenkollektives erhielt während des gesamten Studienzeitraumes ein Nierenersatzverfahren.

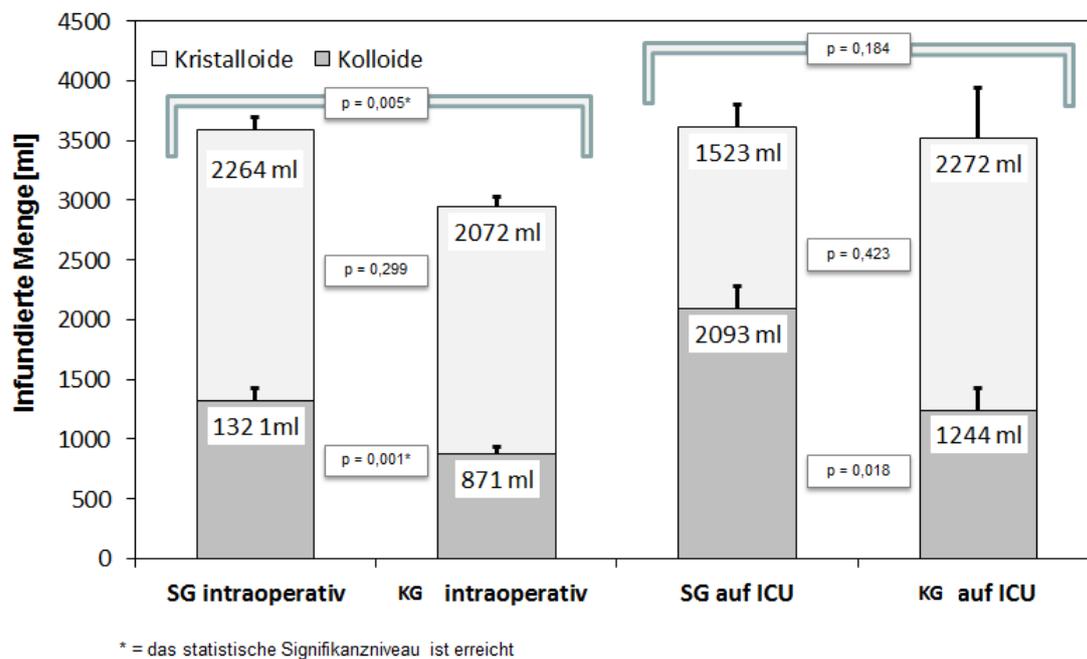


Abbildung 13: Infundierte Mengen an kolloidaler und kristalloider Flüssigkeiten während der OP (ohne HLM) und auf der Intensivstation

Blutverlust: Der intraoperative Blutverlust konnte aufgrund des Einsatzes der HLM nicht studiengerecht quantifiziert werden gemessen. Der postoperative Blutverlust ergab sich aus der Ausfuhr über die Wunddrainagen. Die Menge des kumulativen Verlustes bis zur Entlassung von der Intensivstation unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht (SG: 771 ± 537 [720] ml vs. KG: 660 ± 445 [600] ml; $p = 0,386$).

Bluttransfusionen: Beide Gruppen erhielten im gleichen Maße Erythrozytenkonzentrate (SG: $2,18 \pm 2,88$ vs. KG: $1,41 \pm 2,39$ Einheiten; $p = 0,276$), Thrombozytenkonzentrate (SG: $0,04 \pm 0,19$ Einheiten vs. KG: $0,03 \pm 0,18$ Einheiten; $p = 0,943$), oder Fresh Frozen Plasma (SG: $0,04 \pm 0,19$ Einheiten vs. KG: $0,28 \pm 1,17$ Einheiten; $p = 0,624$).

Gesamt-Flüssigkeitsbilanz: Rechnet man die HLM - Einfuhr und - Ausfuhr sowie das dem Patienten infundierte Restvolumen der HLM in die Gesamtbilanz ein so ergibt sich, obwohl

intraoperativ mehr kolloidale Lösungen in der SG verabreicht wurden, am Operationsende kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (SG: 5839 ± 960 [5732] ml vs. KG: 5778 ± 1123 [5823] ml; $p = 0,81$). Auch für die Flüssigkeitsbilanz für des gesamten Studienzeitraumes (intraoperative und postoperative Phase) war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar (SG: 5793 ± 1730 [5513] ml vs. KG 5519 ± 1593 [5607] ml (KG), $p = 0,687$).

4.3.4. Mechanische Ventilation und EVLWI

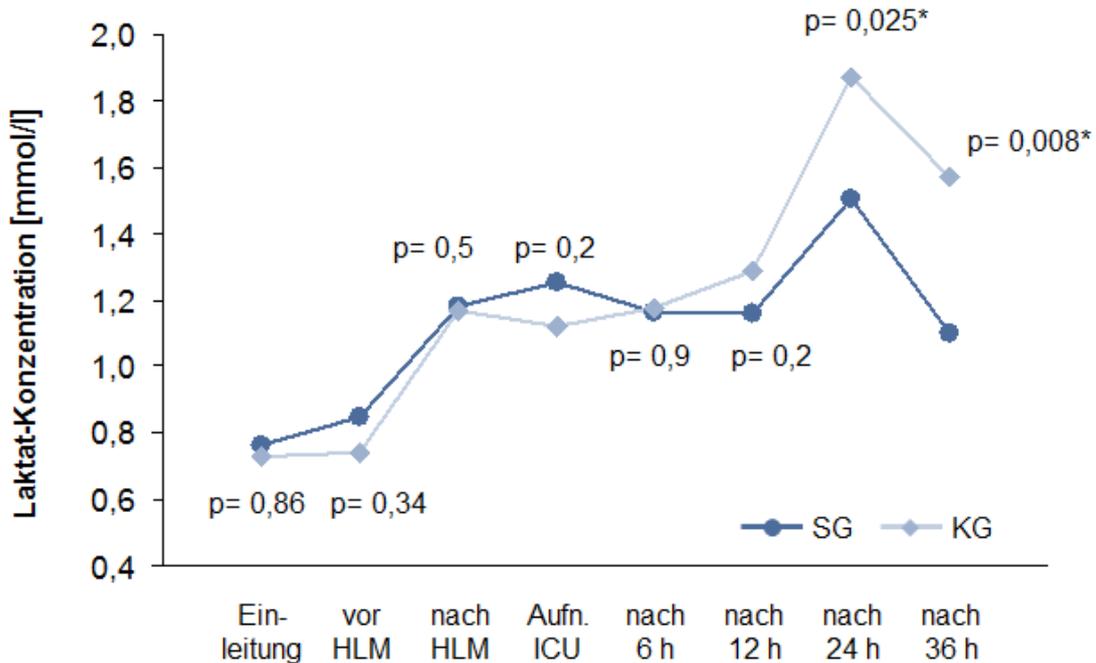
Die pulmonale Funktion, definiert am $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ – Quotienten während der Operation, die Intubationsdauer und der pulmonale Gasaustausch, gemessen am arteriell gemessenen O_2 -und CO_2 -Partialdruck, unterschied sich in beiden Gruppen auf der Intensivstation nicht signifikant voneinander. Die Intubationsdauer, von Narkoseeinleitung bis zur Extubation auf der Intensivstation, betrug in der Studiengruppe 19 ± 6 [18,0] Stunden und in der Kontrollgruppe $18,5 \pm 6,6$ [17,5] Stunden, $p = 0,62$. Auch für die ermittelte Nachbeatmungszeit (Aufnahme auf die Intensivstation) bis zur Extubation zeigte sich kein Unterschied (SG: $12,1 \pm 5,3$ [11,0] Stunden vs. KG $12,2 \pm 6,4$ [11,0] Stunden; $p = 0,82$).

Es konnte ebenfalls kein Unterschied beider Gruppen für den EVLWI festgestellt werden. (s.Tabellen 2 und 3).

4.3.5. Laborparameter

Die mittlere Hämoglobinkonzentration nach Narkoseinduktion (SG: $12,0 \pm 1,5$ [12,2] mg/dl vs. KG: $12,7 \pm 1,4$ [12,9] mg/dl ($p = 0,06$)) und nach der postoperativen Verlegung auf die Intensivstation (SG: $9,3 \pm 0,9$ [9,2] mg/dl vs. KG: $9,6 \pm 1,1$ [9,6] mg/dl ($p = 0,30$)) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Zu anderen Messzeitpunkten hingegen wurde in der Studiengruppe eine signifikant niedrigere Hämoglobinkonzentration als in der Kontrollgruppe gemessen: intraoperativ vor dem Start der EKZ (SG: $10,9 \pm 1,3$ [10,8] mg/dl vs. KG: $11,8 \pm 1,4$ [12,0] mg/dl ($p = 0,016$)), 12 Stunden nach dem Operationsende (SG: $9,6 \pm 0,9$ [9,4] mg/dl vs. KG: $10,4 \pm 1,3$ [10,2] mg/dl ($p < 0,001$)) und 24 Stunden nach dem Operationsende (SG: $9,6 \pm 0,9$ [9,4] mg/dl vs. KG: $10,3 \pm 1,0$ [10,2] mg/dl ($p = 0,035$)).

Das Blut - Laktat war bis zu dem Messzeitpunkt 12 Stunden nach OP - Ende in beiden Gruppen leicht erhöht, aber statistisch gleichwertig (hier SG: $1,16 \pm 0,60$ [0,9] mmol/l vs. KG: $1,29 \pm 0,57$ [1,1] mmol/l; $p = 0,213$). Zu den Messzeitpunkten 24 Stunden postoperativ (SG: $1,5 \pm 0,51$ [1,5] mmol/l vs. KG: $1,87 \pm 0,51$ [1,8] mmol/l ($p = 0,025$)) und 36 Stunden postoperativ (SG: $1,10 \pm 0,27$ [1,05] mmol/l vs. KG: $1,57 \pm 0,51$ [1,5] mmol/l ($p = 0,008$)) hingegen zeigten die Patienten in der Studiengruppe niedrigere Laktatspiegel als in der Kontrollgruppe.



* = das statistische Signifikanzniveau ist erreicht

Abbildung 14: Laktatverlauf während der Operation bis zur Entlassung von ICU

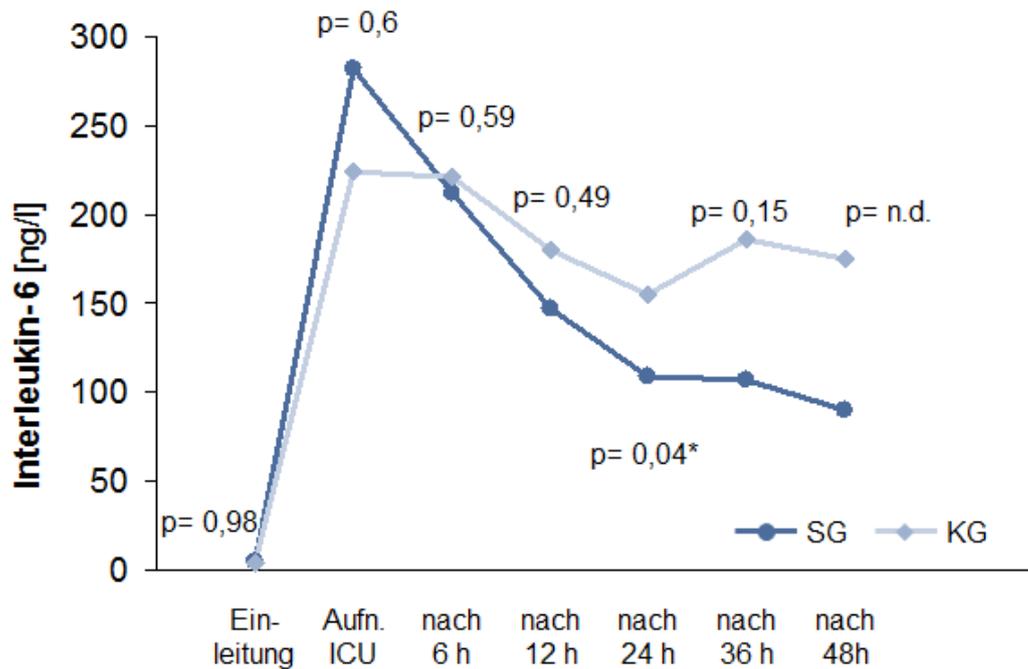
Die Laborparameter GOT und GPT waren in der Studiengruppe zu allen Messzeitpunkten niedriger als in der Kontrollgruppe, der Unterschied erreichte aber zu keinem Messzeitpunkt das statistische Signifikanzniveau (z.B. GOT 12 Stunden postoperativ: SG: $59,18 \pm 37,84$ [48,5] U/l vs. KG: $70,94 \pm 51,08$ [52,5] U/l ($p = 0,233$) und GPT 12 Stunden postoperativ: SG: $27,0 \pm 15,7$ [21,0] U/l vs. KG: $34,5 \pm 35,8$ [28,5] U/l ($p = 0,161$)).

Die mittlere Kreatinin-Konzentration war in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten normwertig, es zeigte sich auch hier zu kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Für die Blutgerinnungsparameter zeigte die Studiengruppe eine niedrigere Thrombozyten-Zahl im Blut als die Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten 6 Stunden postoperativ. (SG: $115,25 \pm 40,23$ [106] Mrd/l vs. KG: $153,66 \pm 57,28$ [147,5] Mrd/l ($p = 0,003$)) und 12 Stunden postoperativ. (SG: $122,50 \pm 37,68$ [132,0] Mrd/l vs. KG: $161,63 \pm 64,82$ [154,0] Mrd/l ($p = 0,007$)) sowie einen niedrigeren Quick-Wert (in Prozent) 6 Stunden postoperativ. (SG: $83,19 \pm 14,75$ [82,9] % vs. KG: $90,44 \pm 11,71$ [91,25] % ($p = 0,038$)) bzw. 12 Stunden postoperativ. (SG: $85,19 \pm 13,62$ [87,65] % vs. KG: $92,98 \pm 12,65$ [93,1] % ($p = 0,035$)).

Die mittlere Plasmakonzentration von Interleukin-6 war zu den Messzeitpunkten auf der Intensivstation in der Studiengruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, erreichte jedoch nur

zum Messzeitpunkt 24 Stunden nach Operationsende das Signifikanzniveau (SG: $109.3 \pm 57,6$ [101] ng/l vs. KG: $154,6 \pm 81,6$ [132] ng/l; $p = 0,041$).



* = das statistische Signifikanzniveau ist erreicht

Abbildung 15: Interleukin-6 Verlaufskurve

4.3.6. Postoperative Komplikationen

Die Inzidenzrate postoperativer Komplikationen jeder Gruppe ist in Tabelle 4 zusammengestellt. In der Gesamtzahl konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. In der Studiengruppe traten im Mittel $0,9 \pm 0,9$ [1,0] Komplikationen auf, in der Kontrollgruppe im Mittel $1,3 \pm 1,2$ [1,0] Komplikationen auf ($p = 0,151$).

Tabelle 4: Postoperative Komplikationen in der Studien- und Kontrollgruppe:

Komplikation	Studiengruppe	Kontrollgruppe	p
Herzrhythmusstörung	9	14	0,68
Blutverlust > 150 ml	5	5	1,0
Respiratorische Komplikation	2	1	0,6
Postoperatives Delir	2	4	0,6
PMD (definiert überCK-MB > 50 pg/ml)	3	5	0,71
CK > 3000 [U/l]	1	4	0,36
Wundheilungsstörung / Infektion	2	5	0,43
Nierenschädigung:			
AKI I ⁰	2	5	0,43
AKI II ⁰	0	1	1,0
Gesamtzahl der Komplikationen	26	44	0,151

VHF = Vorhofflimmern, PMD = *postoperativ myocardial damage* = postoperativer Myokardschaden
 CK-MB = Kreatin-Kinase (Myokardtyp), AKI = *acute kidney injury* = akuter Nierenschaden.

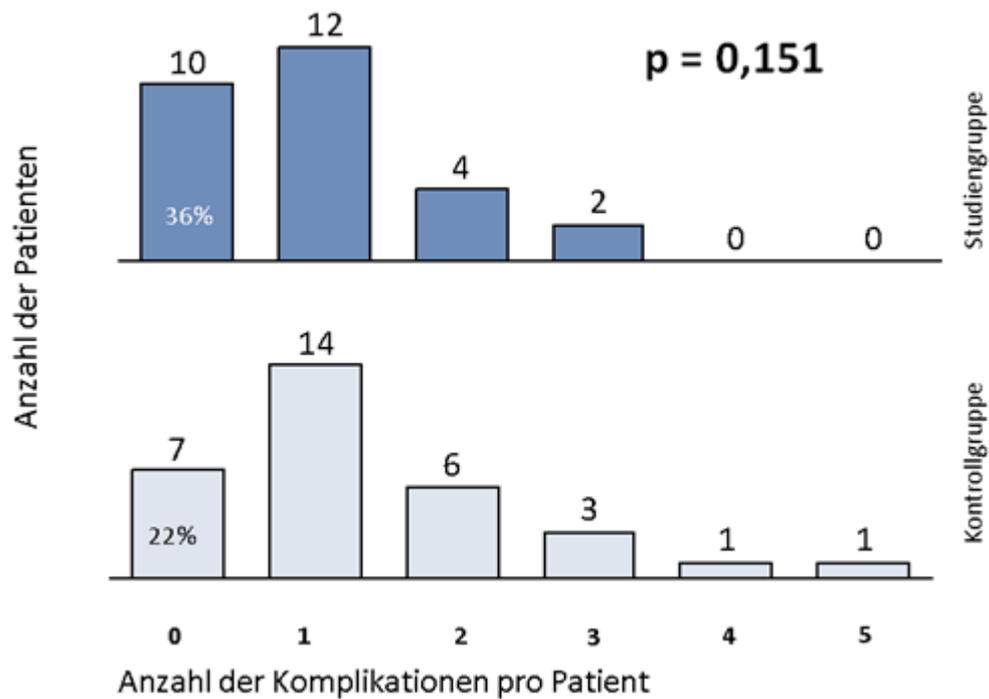


Abbildung 16: Anzahl der postoperativen Komplikationen pro Patient in jeder Gruppe

Unter Berücksichtigung der ausgeschlossenen Patienten zeigte sich auch in der ITT - Analyse kein signifikanter Unterschied der mittleren postoperativen Komplikationsrate zwischen Studien- und Kontrollgruppe (SG 1 ± 1 [1] vs. KG $1,5 \pm 1,4$ [1]; ($p = 0,076$)).

4.3.7. Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation, tatsächliche Dauer des Intensiv-Aufenthaltes und Kriterien zum Erreichen der Krankenhausentlassung und reale Krankenhausverweildauer

In dem folgenden Balkendiagramm (Abb. 15) ist die tatsächliche Verweildauer auf der Intensivstation (n=60; 28 Studienpatienten, 32 Kontrollpatienten) und die Zeit bis zur Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation schematisch dargestellt:

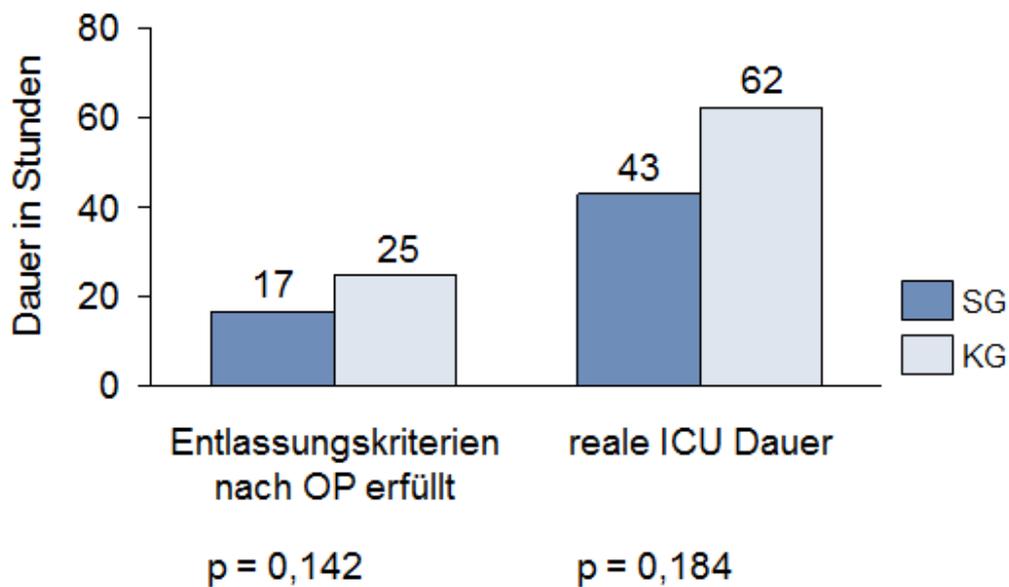


Abbildung 17: Schematische Darstellung der Stunden bis zur Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation und die tatsächliche Verweildauer

Gesamtkollektiv n = 60 Patienten, Studiengruppe n = 28, Kontrollgruppe n = 30

Im Detail konnten folgende Ergebnisse erzielt werden: In der Studiengruppe lagen die Patienten durchschnittlich 43 ± 19 [39] Stunden auf der Intensivstation, in der Kontrollgruppe durchschnittlich 62 ± 67 [44] Stunden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,184$). Die Entlassungskriterien wurden in der Studiengruppe nach 17 ± 7 [15] Stunden, in der Kontrollgruppe nach 25 ± 34 [17] Stunden erfüllt. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,184$).

In der ITT-Analyse konnten ähnliche Ergebnisse verzeichnet werden: Die mittlere ICU-Behandlungsdauer betrug 44 ± 21 [39] Stunden in der SG und 63 ± 66 [44] Stunden in der KG ($p = 0,144$). Die Zeit bis zur theoretischen Entlassungsfähigkeit war in der Studiengruppe 17 ± 7 [15] Stunden und in der Kontrollgruppe 26 ± 34 [17] Stunden ($p = 0,135$).

Demographische Daten und Ergebnisse

Die reale Krankenhausverweildauer, berechnet vom Tag der Operation bis zum Tag der Entlassung, konnte durch den Behandlungsalgorithmus des Studienprotokolls **nicht verkürzt** werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte am Ende keine Signifikanz festgestellt werden. Im Mittel lagen die Patienten der Studiengruppe 8 ± 4 [7] Tage im Krankenhaus, die Patienten der Kontrollgruppe 8 ± 4 [7] Tage ($p = 0,92$). Auch in der ITT-Analyse zeigte sich kein Unterschied (SG: 8 ± 4 [7] Tage vs. KG: $10 \pm 9,5$ [7] Tage; $p = 0,56$).

Nach der retrospektiven Analyse der Patientenunterlagen unter Berücksichtigung der zuvor definierten postoperativen Krankenhaus-Entlassungskriterien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für die SG: In der PP-Analyse wäre eine Entlassung für die Studiengruppe nach 6 ± 4 [5] Tagen postoperativ möglich gewesen, die Patienten der Kontrollgruppe hätten 7 ± 4 [6] Tage behandelt werden müssen; $p = 0,007$. In der ITT-Analyse zeigte sich folgendes Ergebnis: Nach 6 ± 4 [5] Tagen hätten die Patienten der Studiengruppe entlassen werden können, die Patienten der Kontrollgruppe hatten einen Bedarf für stationäre Therapie von 8 ± 9 [6] Tagen; $p < 0,001$.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ging der Frage nach, ob durch eine perioperative zielorientierte hämodynamische Therapie mit individualisierter Vorlastoptimierung, basierend auf funktionellen und volumetrischen Messparametern, bei kardiochirurgischen Patienten eine Verkürzung der Zeit bis zur Erfüllung von Entlassungskriterien der intensivmedizinischen Behandlung und der effektiven Behandlungszeit auf der Intensivstation erreicht werden kann (primäre Zielparameter). Gleichzeitig wurden die kumulative Dosis kreislaufstützender Medikamente (Norepinephrin und Epinephrin) und die Häufigkeit postoperativer Komplikationen als sekundäre Zielparameter ausgewertet. Weiterhin wurde der Effekt dieses Therapiealgorithmus auf die Zeit bis zur Erfüllung von vordefinierten Krankenhausentlassungskriterien überprüft.

Die hämodynamische Therapie stützte sich auf einen Behandlungs-Algorithmus, der durch Messungen der SVV, des Herzindex, des ELWI und eines individualisierten, optimalen GEDVI geleitet wurde. Durch Anwendung individualisierter Zielparameter war eine zielgerichtete Flüssigkeitstherapie der Hämodynamik, beginnend direkt vor dem operativen Eingriff und fortgesetzt bis zum Ende der Intensivmedizinischen Behandlung, möglich.

Um in der hier vorgestellten Untersuchung nicht lediglich den Effekt eines zielgerichteten Behandlungsalgorithmus mit einer „klinischen Routinetherapie ohne klare Zielparameter“ zu vergleichen, wurden zwei Behandlungsalgorithmen gegenübergestellt. Hierfür wurden die in der S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie kardiochirurgischer Patienten empfohlenen Zielparameter (17) als Therapiealgorithmus der Kontrollgruppe (KG) definiert.

Bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie handelt es sich um die Subpopulation von 60 Patienten, welche mit einem aortokoronaren Bypass versorgt werden mussten. Sie gehören zu einem Gesamtkollektiv von 100 Patienten, bei denen eine aortokoronare Bypassoperation, ein operativer Aortenklappenersatz oder ein Kombinationseingriff aus diesen beiden Prozeduren durchgeführt wurde.

Für die Studiengruppe (SG) dieses Gesamtkollektivs wurde eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zum Erreichen der vordefinierten Entlassungskriterien von der Intensivstation (SG $14,9 \pm 6,3$ [14,0] Stunden vs. KG $24,0 \pm 28,6$ [17,0] Stunden; $p < 0,001$) und der effektiven intensivmedizinischen Behandlungszeit (SG $42,0 \pm 18,7$ [39,0] Std vs. KG $62,9 \pm 58,2$ [44,0] Stunden; $p = 0,018$) ermittelt (135).

In der hier untersuchten Subpopulation konnte dieses Ergebnis nicht vollständig bestätigt werden. Weder in der PP- noch der ITT-Analyse zeigte sich für die primären Zielparameter ein signifikanter Unterschied zwischen SG und KG, also weder hinsichtlich Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation (SG $17,0 \pm 7,0$ [15,0] Stunden vs. KG $25,0 \pm 34,0$ [17,0] Stunden; $p = 0,184$) noch hinsichtlich der effektiven Liegezeit auf der Intensivstation (SG $43,0 \pm 19,0$ [39,0] Stunden vs. KG $62,0 \pm 67$ [44,0] Stunden, $p = 0,184$). Neben diesen primären

Zielparametern ließ sich jedoch für den Zeitraum bis zum Erreichen der Krankenhausentlassungskriterien in der Studiengruppe der Subpopulation im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verkürzung nachweisen (SG $6,0 \pm 4,0$ [5,0] Tage vs. KG $7,0 \pm 4,0$ [6,0] Tage; $p = 0,007$). Dieses Ergebnis entsprach dem des Gesamtkollektivs (SG $5,3 \pm 3,5$ [5,0] Tage vs. KG $6,4 \pm 3,3$ [6,0] Tage; $p < 0,001$), welches GOEPFERT und Mitarbeiter 2013 veröffentlichten (135).

In der vorliegenden Studie war der Schlagvolumen-Index (SVI) der Patienten der SG nach dem ersten Volumen-Loading und vor der HLM signifikant höher als bei den Patienten der KG (SG $45,4 \pm 7,6$ [43,8] ml/m² vs. KG $37,5 \pm 7,7$ [36,7] ml/m²; $p < 0,001$ bzw. SG $45,7 \pm 7,4$ [46,8] ml/m² vs. KG $36,9 \pm 6,7$ [37,4] ml/m²; $p < 0,001$). Auch auf der Intensivstation wurden entsprechende Unterschiede gemessen (Messzeitpunkt 24 Std.: SG $44,3 \pm 4,5$ [43,5] ml/m² vs. KG $35,8 \pm 6,6$ [35,6] ml/m²; $p < 0,001$).

Die mittlere Interleukin-6-Plasmakonzentration war in der SG niedriger als in der KG, die Differenz erreichte zum Messzeitpunkt 24 Stunden nach Operationsende Signifikanzniveau (SG $109,3 \pm 57,6$ [101] ng/l vs. KG $154,6 \pm 81,6$ [132] ng/l; $p = 0,041$). Bei den Patienten der SG wurden zu den Messzeitpunkten 24 Stunden postoperativ und 36 Stunden postoperativ signifikant niedrigere Serum-Laktatspiegel als in der KG gemessen (24 Stunden: SG $1,5 \pm 0,51$ [1,5] mmol/l vs. KG $1,87 \pm 0,51$ [1,8] mmol/l; $p = 0,025$ bzw. 36 Stunden: SG $1,10 \pm 0,27$ [1,05] mmol/l vs. KG: $1,57 \pm 0,51$ [1,5] mmol/l; $p = 0,008$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Subgruppenanalyse zeigen des Weiteren, dass es zu einer deutlichen Abnahme postoperativer Komplikationen (pK) kommt. Die Gesamtzahl der pK der Kontrollgruppe war nahezu doppelt so hoch wie die der Studiengruppe (26 pK in der SG vs. 44 pK in der KG; $p = 0,151$, ITT-Analyse: 28 pK in der SG vs. 52 pK in der KG; $p = 0,076$). 35,7 % der Patienten der Studiengruppe (10 von 28) blieben ohne Komplikationen, wohingegen lediglich 21,9 % der Patienten der Kontrollgruppe (7 von 32) komplikationsfreie Verläufe aufwiesen ($p = 0,4$).

Die fehlende statistische Signifikanz in der postoperativen Komplikationsrate zwischen SG und KG kann durch die relativ geringe Anzahl der Patienten in der hier analysierten Subpopulation erklärt werden. Die PP- und ITT-Analyse der pK der Gesamtpopulation ($n = 100$) hingegen ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen SG und KG (PP-Analyse: 40 pK in der SG vs. 63 pK in der KG; $p = 0,004$, ITT - Analyse: 48 pK in der SG vs. 86 pK in der KG; $p = 0,001$) (135).

Postoperative Komplikationen, wie z.B. Blutungen, intestinale, renale, kardiovaskuläre und neurologische Schädigungen sowie Infektionen mit Wundheilungsstörung und respiratorischer Insuffizienz verlängern nicht selten die intensivmedizinische Behandlung und die Krankenhausliegezeit. In einer Metaanalyse konnten HAMILTON et al. nachweisen, dass Strategien zur Optimierung des hämodynamischen Monitorings in Verbindung mit einem

standardisierten Behandlungsalgorithmus die Komplikationsrate und die Letalität nach moderaten- und Hoch-Risikoeingriffen reduzieren können (7).

Nur wenige Studien befassen sich mit dem kardiochirurgischen Patientenkollektiv im Zusammenhang mit Algorithmus-gesteuerten postoperativen Behandlungskonzepten. PÖLÖNEN und Mitarbeiter untersuchten hierzu ein entsprechendes Patientenkollektiv und postulierten, dass kardiochirurgisch behandelte Patienten ein erhöhtes Risiko einer perioperativen Gewebe-Hypoxämie durch die Folgen der extrakorporalen Zirkulation und aufgrund einer eingeschränkten kardiovaskulären Reserve haben. Sie untersuchten in einer klinischen Studie, ob bei diesen Patienten ein Therapieprotokoll, welches sich nach der herzchirurgischen Operation an der zentralen Sauerstoffsättigung ($SvO_2 > 70\%$) und der Serumlaktatkonzentration (Laktat $< 2\text{mmol/l}$) orientiert, die Krankenhausbehandlungsdauer und die Zeit auf der Intensivstation verkürzen kann. Mit dieser Studiengruppe wurde eine Kontrollgruppe, welche entsprechend der intensivmedizinischen Standardtherapie behandelt wurde, in Hinblick auf zuvor definierte Zielparameter in der postoperativen Behandlung verglichen. Zur Messung der Hämodynamik, insbesondere der SvO_2 , wurden die Patienten mit einem Pulmonalarterien-Katheter (PAK) versorgt. Die Autoren stellen fest, dass eine zielgerichtete Therapie mit den Parametern $SvO_2 > 70\%$ und einer avisierten Serumlactatkonzentration von unter 2mmol/l die Prognose der Patienten in Hinblick die klinische Behandlungsdauer signifikant verbessert. Bei der Durchsicht der Studiendetails fällt jedoch auf, dass in der Studiengruppe erst am Ende des Studienzeitraums der Zielparameter für SvO_2 erreicht werden konnte ($SvO_2 71 \pm 4\%$), und der Unterschied zur Kontrollgruppe ($SvO_2 69 \pm 5\%$) eine fragliche Relevanz aufzeigt. Die Autoren geben dies zwar als statistisch signifikanten Unterschied an, aus klinischer Sicht dürfte es sich hierbei wahrscheinlich um eine wenig bedeutsame Differenz handeln. Diese Einschätzung bestätigt sich bei der Durchsicht der erhobenen hämodynamischen Parameter. Auch hier ist kaum ein Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe erkennbar (22).

Ob sich eine an der SvO_2 orientierte Therapie als relevant hinsichtlich der Morbidität und der Krankenhausverweildauer bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten erwiesen hat, kann somit bis heute nicht mit eindeutiger Evidenz beantwortet werden. In der S3 - Leitlinie zur intensivmedizinischen Therapie kardiochirurgischer Patienten wird entsprechend ausgeführt, dass ein Vorteil des PAK gegenüber anderen hämodynamischen Monitoringverfahren zur Steuerung einer zielgerichteten Therapie nicht belegt sei und wurde demnach lediglich mit dem Empfehlungs - Grad B nach den Kriterien des *Oxford Centre for Evidenced-based Medicine* bewertet (17) .

Daher haben sich bei kardiochirurgisch behandelten Patienten andere Verfahren der hämodynamischen Analyse mit geringerer Invasivität und reduzierter Komplikationsrate in den Fokus bewegt.

Bereits 1995 zeigten MYTHEN und Mitarbeiter, dass die mittels ösophagealem Doppler, hämodynamisch überwachte und gesteuerte Optimierung des Schlagvolumens mit perioperativer Volumengabe die Perfusion der gastralen Mukosa, gemessen durch pH-Tonometrie, signifikant verbessert ($p < 0,001$). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte damit die Rate der postoperativen Komplikationen, die Liegezeit auf der Intensivstation und die Liegezeit im Krankenhaus bei kardiochirurgischen Patienten reduziert werden (25).

Auch McKENDRY und Mitarbeiter zeigten, dass das erweiterte hämodynamische Monitoring mit dem ösophagealen Doppler zur Steuerung der Volumentherapie in den ersten vier Stunden nach einer Herzoperation zur signifikanten Verkürzung der Krankenhausliegezeiten führte (86).

Ähnliche Ergebnisse wurden von SMETKIN und Mitarbeitern publiziert: Patienten mit OPCAB profitierten von einem Algorithmus - basierten hämodynamischen Management in Kombination mit transpulmonaler Thermodilution und ZVK ($ScvO_2$) in Hinblick auf den notwendigen Katecholaminverbrauch und die notwendige Therapiedauer auf der Intensivstation gegenüber einem Standard-Monitoring (89).

GOEPFERT und Mitarbeiter publizierten bereits im Jahre 2007 ein Konzept zur perioperativen Vorlast- und Herzindex-Optimierung bei aortokoronaren Bypass Patienten. Sie konnten zeigen, dass durch ein frühzeitiges zielgerichtetes Therapiekonzept ein geringerer Vasopressor- und Katecholaminverbrauch und eine frühere Entlassung der Patienten von der Intensivstation im Vergleich zu einem historischen Kontroll - Kollektiv erreicht werden kann (23).

Im Jahre 2012 berichteten LENKIN und Mitarbeiter über eine Untersuchung zu den Effekten der Algorithmus-gesteuerten Therapie bei kardiochirurgisch behandelten Patienten mit Herzklappenvitien. Die Autoren zeigten, dass eine sich auf Daten der transpulmonalen Thermodilution stützende Therapie im Vergleich zum PAK - geleiteten Algorithmus eine Optimierung der Hämodynamik und Verkürzung der Dauer der maschinellen Beatmung bewirkt (die postoperative Beatmungszeit der PAK Gruppe war 36 % länger als in der TPTD Gruppe) (136).

Wie jedoch TAKALA et al. in einer Studie mit einer heterogenen Population hämodynamisch instabiler kritisch kranker Patienten aufzeigen, reicht allein die Verfügbarkeit hämodynamischer Messwerte nicht aus, den Heilungsprozess und die Prognose der Patienten günstig zu beeinflussen. Ein zur Standardversorgung zusätzliches, frühzeitiges und nichtinvasives kontinuierliches Monitoring des *cardiac output* (MICO device, Flow trac) ohne einen hinterlegten Behandlungsalgorithmus verkürzte hier weder die Zeit bis zur hämodynamischen Stabilisierung noch wurde eine Verbesserung der Prognose dieser Patienten erreicht. Die

Autoren stellen fest, dass zusätzliche Behandlungsprotokolle mit eindeutigen Therapiezielen Auswirkung auf die Prognose der Patienten haben könnten (137).

Zwischenzeitlich ist belegt, dass die perioperative und intensivmedizinische Therapiesteuerung mit frühzeitiger Anwendung adäquater Ziele die Versorgung der Patienten verbessert (5; 23; 135; 138).

In der vorliegenden Arbeit lassen sich die positiven Effekte in dem Therapieverlauf der Studiengruppe nicht allein durch eine generalisierte Algorithmus - gesteuerte Therapie erklären, sondern müssen dem Einsatz spezifischer Therapiestrategien mit Anwendung auf den Bedarf des einzelnen Patienten ausgerichteter individualisierter Zielparameter zugeschrieben werden.

Für die postoperative Behandlungsphase chirurgisch behandelter Patienten ist schon länger bekannt, dass eine unkritische Zufuhr an Flüssigkeit deren Komplikationsrate und Mortalität erhöhen kann (139). Auch bei kardiochirurgisch behandelten Patienten ist eine differenzierte perioperative Flüssigkeitstherapie von grundsätzlicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf und die postoperative Prognose. Dabei stellt sich nicht nur die Frage, welche Substanz für den Patienten geeignet ist, sondern insbesondere das Problem der quantitativen Seite der Infusionstherapie. So wird zu Beginn anästhesiologischer Maßnahmen ein unkritischer Flüssigkeitsbolus häufig als Standardtherapie eingesetzt. RAUE et al. untersuchten die Wirkung der präoperativen Flüssigkeitsinfusion bei Patienten mit Ösophagusresektion in Hinblick auf den intraoperativen Volumenstatus und die mit transpulmonaler Thermodilution gemessene kardiale Funktion. Sie konnten keinen Nutzen einer standardisierten Flüssigkeitszufuhr feststellen (140). Ähnliche Ergebnisse werden von CUTHBERTSON und Mitarbeitern berichtet, die bei Patienten mit einem abdominellen chirurgischen Eingriff den Effekt des präoperativen Volumenbolus auf die Komplikationsrate und die Krankenhausbehandlungsdauer untersuchten (141).

Ein großer Anteil der Patienten mit KHK weist bereits vor der ACB-OP eine beeinträchtigte kardiale Funktion mit konsekutiver renaler oder/und gastrointestinaler Schädigung, bedingt durch eine unzureichende Organperfusion, auf. Zusätzlich kommt es durch den Einsatz der Herzlungenmaschine zu Ischämien und Reperfusionsschäden, sodass Nierenversagen, Leberschädigung oder postoperative neurologische Ausfälle zu den häufig beobachteten Komplikationen gehören. Um dieses Risiko zu minimieren wurden in der hier vorgestellten Arbeit Strategien zur individualisierten Optimierung der Vorlast und der Organperfusion entwickelt. Ziel war es Organschädigungen vorzubeugen, indem die Algorithmus-gesteuerte Behandlung der Patienten bereits mit Beginn der Operation, also vor der EKZ, startete. Zusätzlich wurde eine differenzierte Volumenoptimierung durchgeführt, indem lediglich diejenigen Patienten der SG, welche eine objektivierbare Volumenreagibilität aufwiesen, selektiv mit Flüssigkeit therapiert worden sind.

JHANJI und Mitarbeiter zeigten in einer kürzlich publizierten Untersuchung, dass eine Schlagvolumen-gesteuerte GDT bei nicht-kardiochirurgischen Hochrisiko-Patienten zwar

signifikante Verbesserungen der Hämodynamik, der mikrovaskulären Perfusion und der Gewebe - Oxygenierung bewirkte, die entzündliche Reaktion auf das chirurgische Trauma jedoch zwischen Studien- und Kontrollgruppe keinen Unterschied aufweist (142).

Das hier vorgestellte und diskutierte klinische Konzept war nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in der postoperativen Funktion einzelner Organsysteme herauszufinden; hierzu wäre ein größeres Untersuchungskollektiv erforderlich gewesen. Statt mikrovaskulärer Perfusions - und Oxygenisierungs - Parameter wurde der Anstieg der Serumkonzentrationen der Enzyme CK, GOT und GPT als Surrogat - Parameter für die Zell- und Organschädigung gewählt. Hierbei ließ sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen SG und KG messen, der Trend zu geringeren Anstiegen der Enzyme in der SG ist jedoch unverkennbar. Die in der SG zu findende raschere Normalisierung des Serum-Laktatwertes, welcher als indirekter Marker für die Schwere eines Kreislaufversagens gesehen wird, spricht eindeutig für einen positiven Effekt des Therapiekonzeptes. Gleichzeitig lag die Gesamtzahl postoperativer Komplikationen der SG Gruppe deutlich unter der der Kontrollgruppe (PP - Analyse 26 vs. 44, ITT - Analyse 28 vs. 52), was mit den präemptiven Therapie-Strategien, die bereits vor der Organschädigung begannen, in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Die Optimierung der kardialen Vorlast steht im Zentrum der Strategien zur Optimierung der Hämodynamik. Der richtige Weg zu diesem Ziel wird jedoch kontrovers bewertet. Die kardialen Füllungsdrücke ZVD und PCWP, welche lange Zeit als Goldstandard zur Steuerung der Hämodynamik gesehen wurden, sind in Hinblick auf ihre Aussagekraft ernsthaft in Frage gestellt worden (38; 39). Dynamische Schwankungen der myokardialen Compliance erklären die Unzweckmäßigkeit von ZVD und PCWP als feste Größen für Therapieverfahren zur Vorlast-Optimierung.

Die volumetrischen Parameter der Vorlast, wie die transösophageal echokardiographisch gemessene linksventrikuläre enddiastolische Fläche oder die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens oder des GEDVI mit der Thermodilutionsmethode erfassen die Vorlast zwar besser als die klassischen Druckparameter (34; 39; 40), haben jedoch den Nachteil, dass die Normalwerte hinsichtlich Alter und Geschlecht erheblich variieren. Dies konnte sowohl für herzgesunde (41), als auch für herzchirurgische Patienten gezeigt werden (34; 36). Die sogenannten funktionellen Parameter der Vorlast, die Schlagvolumenvariation oder die Pulsdruckvariation, die eine individuelle Titration der Patienten-spezifischen optimalen Vorlast ermöglichen, sind besser geeignet, die kardiale Vorlast sinnvoll zu bewerten. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine vollständig kontrollierte Beatmung und ein stabiler Herzrhythmus, was die Anwendungsmöglichkeiten dieser Parameter zur Steuerung der Flüssigkeitstherapie nach dem chirurgischen Eingriff und während der Beendigung der mechanischen Ventilation auf der Intensivstation limitiert. In der hier vorgestellten Untersuchung wurde daher ein zweistufiges Konzept zur Steuerung der hämodynamischen Therapie gewählt: während kontrollierter mechanischer Beatmung und bei stabilem Sinusrhythmus wurde die SVV zur Optimierung der

Vorlast genutzt und gleichzeitig der individuelle optGEDVI titriert. Sofern die SVV nicht angewendet werden konnte (z.B. Respirator - Entwöhnung auf der Intensivstation), kam der zuvor festgestellte, individuelle optGEDVI alternativ zum Einsatz. Damit war eine individuell zugeschnittene zielgerichtete Flüssigkeitstherapie unter sämtlichen klinischen Bedingungen während der Operation und postoperativ auf der Intensivstation möglich.

Die Volumengabe führte erwartungsgemäß bei den Patienten der SG in der Anfangsphase der Operation bis zum Einsatz der HLM und auf der Intensivstation zu einer relevanten Zunahme des SVI im Gegensatz zur KG.

Trat trotz Volumengabe eine hämodynamische Instabilität auf, kamen gemäß Behandlungsalgorithmus Katecholamine (Epinephrin) und/oder Vasopressoren (Norepinephrin) zum Einsatz. Insgesamt wurde in beiden Gruppen dieser Studie Epinephrin kaum eingesetzt.

Der restriktive Einsatz von Katecholaminen wird gerade bei kardiochirurgischen Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und potentiell ischämisch geschädigtem Myokard angestrebt, um eine Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch eine gesteigerte myokardiale Kontraktilität und Nachlast zu vermeiden (143). SHAHIN und Kollegen überprüften, ob die Anwendung von positiv inotropen Substanzen, hier die Katecholamine Epinephrin und Dobutamin sowie der Phosphodiesterase-3-Inhibitor Milrinon, Auswirkungen auf die Krankenhaussterblichkeit und die Verursachung von Nierenschäden bei kardiochirurgischen Patienten hatten. Sie konnten zeigen, dass die Krankenhausmortalität in der mit positiv inotropen Substanzen therapierten Patientengruppe signifikant höher war als in der Gruppe ohne Einsatz dieser Medikamente. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für den Zielparameter Nierenschädigung gefunden (124).

Der Ansatz von PEARSE et al., durch einen großzügigen Einsatz von Katecholaminen das periphere Sauerstoffangebot zu verbessern (138) wurde bei den kardiochirurgischen Patienten der hier vorgestellten Studie nicht verfolgt.

Mit der Volumengabe wurde bei den Patienten der SG perioperativ bis zum Ende der kontrollierten mechanischen Beatmung eine Abnahme der SVV erreicht. Dadurch war auch der Bedarf an Vasopressoren signifikant niedriger als in der KG. Solche Behandlungsverläufe sind in Hinblick auf die unerwünschten Wirkungen der Vasopressoren (Drosselung der Durchblutung im Nieren- und Splanchnikusbereich) wünschenswert. Zu dieser Frage publizierten WEIS und Mitarbeiter im Jahr 2006 Untersuchungsergebnisse, die zeigten, dass die Notwendigkeit vasopressorisch wirkender Medikamente bei kardiochirurgischen Patienten eng mit einer höheren Inzidenzrate postoperativen Nierenversagens und einer längeren Beatmungs- und intensivmedizinischen Behandlungszeit assoziiert ist (125).

Hydroxyethylstärke (HES) wurde bis vor kurzem als Volumenersatz bei hypovolämischen kritisch kranken Patienten weit verbreitet eingesetzt. Für die hier von unserer Arbeitsgruppe

vorgestellte Studie diente Hydroxyethylstärke 6 % 130/0,4 bis zu einer täglichen Maximaldosis von 120 g in beiden Studiengruppen zur Volumentherapie. Wie bereits unter 2.4.3.1.2 ausgeführt, kann diese Therapie mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert sein. In der kürzlich publizierten Skandinavischen 6S-Studie mit ca. 800 Sepsis-Patienten wurde eine signifikant höhere Mortalität und eine häufigere Notwendigkeit zur Nierenersatz-Therapie der HES-Gruppe gefunden (122). In der CHEST Studie wurde bei 7000 intensivmedizinisch versorgten Patienten die Wirkung von HES- und NaCl- Therapie verglichen (68). Die Mortalität war in beiden Gruppen gleich hoch. Nierenversagen war hier, ebenso wie in der 6S - Studie (122), in der HES Gruppe deutlich häufiger. Es wurden in der HES Gruppe zwar ein höherer ZVD als in der NaCl - Gruppe erreicht, Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck und Serum - Laktat unterschieden sich in beiden Gruppen jedoch nicht (68). Auf Grund dieser Daten wird der Nutzen von HES zum Volumenersatz im Vergleich zu NaCl in Frage gestellt.

HARTOG et al. weisen in der von ihnen erstellten eigenen Metaanalyse darauf hin, dass ein Umdenken für die Volumentherapie mit HES bei Sepsis-, Trauma- und intensivmedizinisch behandelten Patienten aufgrund signifikant erhöhter kumulativer HES 130-assoziiertes Risiken zu empfehlen sei (123).

YATES et al. stellten fest, dass die für eine GDT genutzte Flüssigkeitstherapie mit HES bei Patienten mit elektiver kolorektaler Operation keine Vorteile in Hinblick auf die postoperative Morbidität gegenüber einer Flüssigkeitstherapie mit kristalloider Lösung hatte (144).

In der vorliegenden Studie wurde mit kardiochirurgisch behandelten Patienten ein anderes Kollektiv als in den soeben zitierten Publikationen untersucht. Grundlage für die Volumensteuerung mit HES waren die Empfehlungen der DGAI und der DGTHG in der S3 - Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgisch behandelter Patienten (17). Eine Niereninsuffizienz trat bei keinem Patienten auf, eine Nierenersatz - Therapie war weder in der Studien- noch der Kontrollgruppe erforderlich.

Zweifelsfrei hat die hier dargestellte Studie Limitationen. So war die Verblindung der Kontrollgruppe für die behandelnden Ärzte nicht optimal durchführbar, so dass dies die Therapie beeinflussen könnte. Um mögliche Verzerrungen bei der Datenerhebung zu minimieren, erfolgte die Auswertung der Messergebnisse durch einen unabhängigen Untersucher, nachdem die Patienten aus dem Krankenhaus entlassen worden waren.

Für diese Studie haben wir absichtlich keine weitere Kontrollgruppe ohne Algorithmus-gesteuerten Therapie geschaffen, da der Nutzen der frühzeitigen zielgerichteten Algorithmus-basierten Therapie für die Prognose der Patienten bereits in früheren Studien mit verschiedenen klinischen Szenarien nachgewiesen worden war (7; 126; 128; 130; 133).

Weiterhin erscheint die Frage gerechtfertigt, ob dieselben Behandlungseffekte eingetreten wären, wenn der Behandlungsalgorithmus erst postoperativ auf der Intensivstation begonnen

hätte, wie es in Untersuchung von McKENDRY et al. (86) durchgeführt wurde. Das hiesige Vorgehen einer kompletten perioperativen Therapie entsprach der klinischen Erfahrung besser Behandlungsergebnisse bei Vorbeugung von Operations-bedingten Gewebsschädigungen. PEARSE et al. vermuten, dass ein gesteigertes Sauerstoffangebot den Sauerstoffpartialdruck der Gewebe erhöht, was Heilungsprozesse fördert und die Gefahr von Gewebeeinfektionen mindert (138). Der Sauerstoffbedarf des Herzmuskels wird durch seine Arbeit pro Zeiteinheit bestimmt. Dabei treibt die Druckarbeit den Sauerstoffbedarf stärker in die Höhe als die Volumenarbeit. Gerade beim ischämisch vorgeschädigten Myokard sind daher Strategien zur Optimierung der Relation von Sauerstoffbedarf zu Herzarbeit bedeutsam. Dies konnte bei den Patienten der SG mit der Steigerung des SVI durch eine individualisierte Vorlastoptimierung erreicht werden, bevor medikamentöse Maßnahmen zum Erreichen der Behandlungsziele initiiert werden mussten.

Für die SG des heterogenen Gesamtkollektives der untersuchten kardiochirurgischen Patienten konnte eindeutig ein günstiger Behandlungseffekt belegt werden, was für die hier dargestellte Subpopulation jedoch nur eingeschränkt zutrifft. Ob dies mit dem unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankungen zusammenhängt, bleibt unklar. Eine weitere Limitation besteht in der kleinen Fallzahl der Studie, sodass die Ergebnisse dieser monozentrischen Untersuchung in einer multizentrischen Studie mit großer Fallzahl überprüft werden müssen.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden klinischen Untersuchung wurde bei 60 Patienten mit elektiver aortokoronarer Bypassoperation überprüft, ob durch einen Behandlungsalgorithmus, basierend auf einem individualisierten, optimalen global-endsdiastolischen Volumenindex (GEDVI), der Schlagvolumenvariation (SVV), dem Herzindex (HI; kontinuierlich gemessen) und des extravasalen Lungenwasserindex (EVLWI) im Vergleich zu einer konventionellen, leitliniengerechten Therapieform eine Verkürzung der effektiven Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und eine Verkürzung der Zeit bis zur Erfüllung von Entlassungskriterien der intensivmedizinischen Behandlung erzielt werden kann. Zusätzlich wurde untersucht, ob auch eine Dosisreduktion kreislaufstützender Substanzen und eine Abnahme postoperativer Komplikationen mit diesem Therapiekonzept verbunden sind und sich die Zeit bis zur Erfüllung vordefinierter Krankenhausentlassungskriterien verkürzt. Die perioperative Flüssigkeitstherapie wurde durch individualisierte Zielparameter geleitet. Die Patienten dieser Studie sind eine Subpopulation eines Gesamtkollektivs von 100 Patienten, die entweder eine aortokoronare Bypassoperation oder einen operativen Aortenklappen-Ersatz oder einen Kombinationseingriff erhielten.

Bei der hier vorgestellten Subgruppenanalyse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe für die Liegezeit bis zur Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation und die effektive Liegezeit auf der Intensivstation ermittelt. Die Patienten der Studiengruppe erfüllten die Krankenhausentlassungskriterien jedoch früher. In der Studiengruppe waren die postoperativen Komplikationen seltener und der Bedarf an Vasopressoren geringer als in der Kontrollgruppe.

Die Daten der hier vorgestellten Studie und die der Gesamtpopulation sprechen für einen günstigen Effekt einer frühzeitigen perioperativen zielgerichteten Therapie mit individualisierten Zielparametern. Ob sich auch damit die Langzeitprognose der Patienten verbessert lässt, müssen zukünftige Studien zeigen

Diese Studie ist im Wesentlichen durch ihre kleine Fallzahl und das monozentrische Design limitiert.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ADH	Anti-Diuretisches Hormon
AKI	<i>acute kidney injury</i> – akute Nierenschädigung
ALI	<i>acute lung injury</i> – akute Lungenschädigung
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
ATP	Adenosintriphosphat
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
CI	<i>cardiac index</i>
CK	(C)Kreatin-Kinase
CK-MB	(C)Kreatin-Kinase vom Myokardtyp
COPD	Chronisch Obstruktive Lungendisease(-erkrankung)
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-Reaktives Protein
CvO ₂	venöser Sauerstoffgehalt
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DO ₂ (I)	Sauerstoffangebot (Index)
Dst	Auswaschzeit
DGTHC	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie
EF	Ejektionsfraktion
eGDT	<i>early goal-directed therapy</i> – frühzeitige zielorientierte Therapie
EK	Erythrozyten-Konzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EOS	<i>end of surgery</i> - Operationsende
ESL	<i>endotheliale surface layer</i>
EVLW(I)	Extravasales Lungenwasser (Index)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FT	<i>flow time</i>
GDT	<i>goal-directed therapy</i> – zielorientierte Therapie
GEDA	Gesundheit in Deutschland Aktuell
GEDV(I)	Global-Enddiastolisches Volumen (Index)

Abkürzungsverzeichnis

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat Transaminase
Hb	Hämoglobin
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HI	Herz-Index
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICU	<i>intensive care unit</i> - Intensivstation
IL-6	Interleukin-6
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITT	intention to treat
ITTV(I)	Intrathorakales Thermovolumen (Index)
KG	Kontrollgruppe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCOS	<i>low cardiac output syndrome</i>
LVEDA	Linksventrikuläre enddiastolische Fläche
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MODS	<i>multiple organ dysfunction syndrome</i>
MOV	Multiorganversagen
MTt	<i>mean transit time</i> – mittlere Durchgangszeit
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
NuDESC	<i>nursing delirium screening scale</i>
O ₂ ER	Sauerstoffextraktionsrate
OP	Operation
OPCAB	<i>off-pump coronary artery bypass</i>
OptGEDV(I)	Optimales Globalenddiastolisches Volumen (Index)
OR	<i>odds ratio</i>
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck

Abkürzungsverzeichnis

PCI	Perkuntane-Koronare-Intervention
PCWP(= PAOP)	<i>pulmonal capillary wedge pressure</i> (= pulmonary artery occlusion pressure) - Lungenkapillaren Verschlussdruck
PD	postoperatives Delir
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO	<i>pulse contour cardiac output</i>
pK	postoperative Komplikationen
POCD	Postoperatives Kognitives Delir
PP	<i>per protocoll</i>
PPV	<i>pulse pressure variation</i> - Pulsdruckvariation
PTCA	Perkutane-Transluminale-Koronare-Angioplastie
PTV	pulmonales Thermovolumen
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
ScvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SG	Studiengruppe
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SV(I)	Schlagvolumen (Index)
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
SVV	Schlagvolumenvariation
TEE	transösophageale Echokardiographie
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
TNF	Tumornekrosefaktor
Trop-T	Troponin T
VO ₂ (I)	Sauerstoffverbrauch (Index)
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenenkatheter

8. Quellenverzeichnis

8.1. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf der Frank-Starling-Kurve und Einfluss der Vorlast (x-Achse) auf das Schlagvolumen (y-Achse).	21
Abbildung 2: Einfluss der Vorlast (x-Achse) auf das Schlagvolumen (y-Achse) beim Herzgesunden (A), bei myokardialer Hypertrophie (B) und bei dilatativer Kardiomyopathie (D.)	22
Abbildung 3: Korrelation des ZVD mit dem kardialen Auswurf.....	25
Abbildung 4: Korrelation des PAOP mit dem kardialen Auswurf	26
Abbildung 5 : (A) Thermodilutionskurve und (B) Mischkammern der intrathorakalen Kompartimente	29
Abbildung 6: Erweiterte Analyse der Thermodilutionskurve	30
Abbildung 7: Korrelation zwischen der Veränderung des GEDVI mit der Veränderung von SVI	31
Abbildung 8: Prinzip der arteriellen Pulsconturanalyse	34
Abbildung 9: Schlagvolumenvariation bei mechanischer Beatmung:.....	35
Abbildung 10: Einfluss der Ventilator-induzierten Vorlastveränderung auf die SVV auf den jeweiligen Abschnitten der der Frank-Starling-Kurve.....	36
Abbildung 11: Randomisierungsverfahren des Gesamtkollektives.	48
Abbildung 12: Kumulative Dosis von Norepinephrin zu den jeweiligen Messzeitpunkten	62
Abbildung 13: Infundierte Mengen an kolloidaler und kristalloider Flüssigkeiten während der OP und auf der Intensivstation (ohne HLM).....	64
Abbildung 14: Laktatverlauf während der Operation bis zur Entlassung von ICU	66
Abbildung 15: Interleukin-6 Verlaufskurve	67
Abbildung 16: Anzahl der postoperativen Komplikationen pro Patient in jeder Gruppe	68
Abbildung 17: Schematische Darstellung der Stunden bis zur Erfüllung der Entlassungskriterien von der Intensivstation und die tatsächliche Verweildauer.....	69
Abbildung 18: Algorithmus (1) zur Bestimmung des patientenspezifischen individuell titrierten optimalen GEDVI.....	93
Abbildung 19: Algorithmus (2) Studiengruppe	94
Abbildung 20: Algorithmus Kontrollgruppe	95
<i>Tabelle 1:</i> Demographische Daten und chirurgische Verfahren.....	58
<i>Tabelle 2:</i> Hämodynamische Parameter während der Operation	60
<i>Tabelle 3:</i> Hämodynamische Parameter postoperativ	61
<i>Tabelle 4:</i> Postoperative Komplikationen in der Studien- und Kontrollgruppe:	68

8.2. Literaturverzeichnis

1. **Köhler D.** CaO₂ –Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung. *Dt. Ärzteblatt.* 2005, 102(28-29), S. 2026-30.
2. **Lante W, Markewitz A.** Therapie des Low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischen Operationen. *Z Herz-Thorax- Gefäßchir.* 2011, 25, S. 159-168.
3. **Beal AL, Cerra FB.** Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA.* 1994, 271, S. 226-33.
4. **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), S. 1176–86.
5. **Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH.** Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg.* 1973, 106(5), S. 630-6.
6. **Kern JW, Shoemaker WC.** Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2002, 30, S. 1686-92.
7. **Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A.** A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *AnesthAnalg.* 2011, 112, S. 1392-402.
8. **Hoar PF, Stone JG, Faltas AN, Bendixen HH, Head RJ, Berkowitz BA.** Hemodynamic and adrenergic response to anaesthesia and operation for myokardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980, 80, S. 242-48.
9. **Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, Wilhirt SM.** Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004, 92(6), S. 808-13.
10. **Felbinger TW, Reuter DA, Eltzhig HK, Moerstedt K, Goedje O, Goetz AE.** Comparison of Pulmonary Arterial Thermodilution and Arterial Pulse Contour Analysis: Evaluation of a New Algorithm. *Anesth.* 2002, 14(4), S. 296 –301.
11. **Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, Keyl C, Four Year's.** Four years experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs.* 2004, 28(12), S. 1082-1088.
12. **Koch A, Boehm O, Xu H, Hartmann M, Loer S, Zacharowski K.** Das Immunsystem während extrakorporaler Zirkulation. *Kardiotechnik.* 2005, 2, S. 32-42.
13. **Hirari S.** Systemic Inflammatory Response Syndrome after Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003, 9, S. 365–70.
14. **Boeken U, Feindt P.** Ist das SIRS/Sepsis-Syndrom in der Herzchirurgie Folge der extrakorporalen Zirkulation und damit unvermeidlich? *Herz- Thorax- Gefäßchir.* 2008, 22, S. 110–118.
15. **St André AC, DelRossi A.** Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2005, 33(9), S. 2082-93.
16. **Felker GM, Adams KF, Jr., Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M.** The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J.* 2003, 145, S. 18-25.
17. **Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C.** S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-System. *Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie.* 2010, 5, S. 294-310.
18. **Mebazaa A, Pitsis A, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, Bobek I, De Hert S, Wieselthaler G, Schirmer U, von Segesse LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpati P, Wouters P, Seeberger M, Schmid E, Weder W, Follath F.** Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care.* [Online] 14:201, 28. 04 2010. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/14/2/201>.
19. **Sellke FW, Boyle EM, Verrier ED.** Endothel cell injury in cardiovascular surgery; the pathophysiology of vasomotor dysfunction. *Annals of Thoracic Surgery.* 1996, 62(4), S. 1222-28.

Quellenverzeichnis

20. **Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C.** Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. Verfügbare Systeme, praktische Anwendung und klinische Daten. *Anaesthesist*. 2009, 58(8), S. 764-786.
21. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001, 345(19), S. 1368-77.
22. **Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J.** A Prospective, Randomized Study of Goal-Oriented Hemodynamic Therapy in Cardiac Surgical Patients. *Anesth Analg*. 2000, 90(5), S. 1052-9.
23. **Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE.** Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2007, 33, S. 96-103.
24. **Auler JO, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F.** Online Monitoring of Pulse Pressure Variation to Guide Fluid Therapy After Cardiac Surgery. *Anaesthesia & Analgesia*. 2008, 106, S. 1201-6.
25. **Mythen MG, Webb AR.** Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg*. 1995, 130(4), S. 423-9.
26. **Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U.** Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007, 51(3), S. 347-58.
27. **Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A.** Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999, 25(8), S. 843-46.
28. **Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE.** Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004, 32, S. 691-99.
29. **Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B.** Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998, Bd. 13, S. 533-540.
30. **Schwann NM, Hillel Z, Hoeft A, Barash P, Möhnle P, Miao Y, Mangano DT.** Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2011, 113(5), S. 994-1002.
31. **Marik PE, Baram M, Vahid B.** Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008, 134, S. 172-78.
32. **Zöllner C, Briegel J, Kilger E, Haller M.** Retrospektive Analyse von transpulmonal und pulmonalarteriell gemessenem Herzzeitvolumen bei ARDS-Patienten. *Anaesthesist*. 1998, 47(11), S. 912-917.
33. **Buhre W, Weyland A, Schorn B, Scholz M, Kazmaier S, Hoeft A, Sonntag H.** Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 1999, 16, S. 11-7.
34. **Hofer CK, Muller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A.** Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary bypass grafting. *Chest*. 2005, 128(2), S. 848-54.
35. **Michard F, Boussart S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky M, Teboul JL.** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care*. 2000, 162(1), S. 134-8.
36. **Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis C, Kilger E, Lamm P, Goetz AE.** Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*. 2003, 31(5), S. 1399-1404.
37. **Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis C, Kilger E, Lamm P, Goetz AE.** Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2003, Bd. 29(3), S. 476-80.
38. **Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL.** Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003, 124(5), S. 1900-8.

Quellenverzeichnis

39. **Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S.** Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiology*. 2002, 19, S. 288-94.
40. **Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE.** Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002, 16(2), S. 191-5.
41. **Wolf S, Rieß A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Friederich P, Schürer L.** Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Critical Care*. [Online] 14. 12 2009. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/13/6/R202>.
42. **Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C, Malbrain ML, Reuter DA.** Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: A metaanalysis of the literature. *Med Intensiva*. 2012, 36(7), S. 467-74.
43. **Robert-Koch-Institut.** Gesundheit in Deutschland Aktuell (GEDA) 2010: Koronare Herzerkrankung. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010" – Faktenblatt Koronare Herzerkrankung (Kapitel 6.9)*. [Online] 2012. [Zitat vom: 06. 02 2014.] http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Geda2010/korona_re_herzerkrankung.pdf?__blob=publicationFile.
44. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV).** Nationale VersorgungsLeitlinie Chronisch KHK - Kurzfassung. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. [Online] 1.X. 2006, 2006. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>, DOI: 10.6101/AZQ/000045.
45. **Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L.** Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999, 15(6), S. 816-822.
46. **Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U.** EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012, 41(4), S. 734-45.
47. **Sear JW.** Kidney dysfunction in the postoperative period. *BrJ Anaesth*. 2005, 95(1), S. 20-32.
48. **Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS.** Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2009, 75, S. 329-332.
49. **Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D.** Lung Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass. *J Card Surg*. 2010, 25, S. 47-55.
50. **Determann RM, Royakkers A, EK Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, Hofstra JJ, de Graaff MJ, Korevaar JC, Schultz MJ.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. [Online] 2010. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/14/1/R1>.
51. **Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen B, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz D, Mark DM.** Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*. 2006, 368(9536), S. 694-703.
52. **Cohen J.** The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002, 420, S. 885–891.
53. **Strunden M, Heckel K, Reuter DA, Goetz AE.** Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Annals of Intensive Care*. [Online] 1:2, 21. 03 2011. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/2>.
54. **Shoemaker, WC.** Pathophysiology, monitoring, outcome prediction, and therapy of shock states. *Critical Care Clinics*. 1987, 3(2), S. 307-357.
55. **Wan S, DeSmet JM, Barvais L.** Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996, 112(3), S. 806–811.
56. **Sander M, Heymann C von, Dossow V von, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, Spies CD.** Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg*. 2006, 102(6), S. 1623-9.

Quellenverzeichnis

57. **Tarnok A, Hamsch J, Emmrich F.** Complement activation, cytokines and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol.* 1999, 20(2), S. 113-125.
58. **Maisel WH, Rawn JD.** Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001, 135(12), S. 1061–73.
59. **Rudiger A, Businger F, Streit M, Schmid ER, Maggiorini M, Follath F.** Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients with acute heart failure. *Swiss Medical Weekly.* 2009, 139(7-8), S. 110-116.
60. **Clark SC.** Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006, 21(4), S. 225-8.
61. **Wynne R, Bott M.** Postoperative Pulmonary Dysfunction in Adults After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: Clinical Significance and Implications for Practice. *Am J Crit Care.* 2004, 13(5), S. 384-393.
62. **Schlensak C, Doenst T, Beyersdorf F.** Lung ischemia during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000, 70(1), S. 337-8.
63. **Groeneveld AB, Jansen EK, Verheij J.** Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J cardiothoracic surg.* [Online] 14. 02 2007. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/2/1/11>.
64. **Montes FR von, Maldonado JD, Paez S, Ariza F.** Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2004, 18(6), S. 698-703.
65. **Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A: Acute Kidney Injury Network.** Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* [Online] 11:R31, 01. 03 2007. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/12/4/423>.
66. **Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newman MF, Stafford-Smith M.** Off-pump versus on-pump coronary artery bypass. *Anesth Anesth.* 2000, 91, S. 1080–4.
67. **Cittanova ML, LeBlanc, I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P.** Effects of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet.* 1996, 348(9042), S. 1620-2.
68. **Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SAR for the CHEST Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group.** Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012, 367(20), S. 1901-11.
69. **Hartmann M, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K.** Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation. *Kardiotechnik.* 2005, 2, S. 423-448.
70. **Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensack C, Beyersdorf F.** Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Cardio Thrac Surg.* 2011, 40(1), S. 200-7.
71. **Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S.** Central Dysfunction after noncardiac surgery and Anesthesia in the Elderly. *Anesthesiology.* 2007, 106(3), S. 622-28.
72. **Bekker AY, Weeks EJ.** Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003, 17, S. 259-72.
73. **Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA.** Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* 2005, 29, S. 368-75.
74. **Routsi C, Vincent JL, Bakker J.** Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1993, Bd. 77(6), S. 1104 –10.
75. **Starling EH, Visscher MB.** The regulation of the Energy output of the heart. *J Physiol.* 1926, 62, S. 243-261.
76. **Reuter DA, Goetz AE, Peter K.** Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten. *Der Anaesthesist.* 2003, 52(11), S. 1005-13.
77. **Della Rocca G, Costa MG.** Preload index and fluid responsiveness: different aspects of the new concept of functional haemodynamic monitoring. *Minerva Anesthesiol.* 2008, 74, S. 349-51.

Quellenverzeichnis

78. **Price H, Deutsch S, Marshall B, Stephen G, Behar M, Neufeld G.** Hemodynamic and Metabolic Effects of Hemorrhage in Man, with Particular Reference to the Splanchnic Circulation. *Circ Res.* 1966, 18(5), S. 469-474.
79. **Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR.** Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med.* 1997, 23, S. 276-81.
80. **Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G, Gogas J, Baltopoulos G.** Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration.* 2001, 68(3), S. 279-85.
81. **Reinhart.** Practical Applications of Fiberoptics. [Buchverf.] Pfeiffer U, Lewis F. *Critical Care Monitoring.* Berlin - Heidelberg - NewYork : Springer Verlag, 1990, S. 11-23.
82. **Sander M, Spies C, Berger K, Grubitzsch H, Foer F, Krämer M, Carl M, Heymann C von.** Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery. *Crit Care.* [Online] 22. 07 2007. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/11/6/R121>.
83. **Raper R, Sibbald WJ.** Mislead by the Wedge? The Swan-Ganz-catheter and LV preload. *Chest.* 1986, 88(3), S. 427-34.
84. **Sakka SG, Bredel DL, Bredel , Reinhardt K, Meier Hellmann A.** Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *Crit Care.* 1999, 14(2), S. 78-83.
85. **Resano FG, Kapetanakis EI, Hill PC, Haile E, Corso PJ.** Clinical outcomes of low-risk patients undergoing beating-heart surgery with or without pulmonary artery catheterization. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006, 20(3), S. 300-6.
86. **McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady A, Singer M.** Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ.* [Online] 29. Juli 2004. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://www.bmj.com/content/329/7460/258>.
87. **Gödje O, Höke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer UJ.** Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med.* 2002, 30(1), S. 52-58.
88. **Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A.** Intravascular volume Monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2002, 28, S. 712-8.
89. **Smetkin AA, Kirov MY, Kuzkov VV, Lenkin AI, Ereemeev AV, Slastilin VY, Borodin VV, Bjertnaes LJ.** Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during offpump coronary surgery. *Acta Anaesth Scand.* 2009, 53(4), S. 505–514.
90. **Gödje O, Höke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B.** Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999, 27, S. 2404–12.
91. **PULSION Medical Systems AG, Munich, Germany.** PiCCO-Technologie. [Online] 03 2008. [Zitat vom: 06. 02 2014.] http://www3.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/PiCCO_Broschuere_D_MPI810200_R03_270208.pdf.
92. **Sakka SG, Reuter DA, Perel A.** The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput.* 2012, 26(5), S. 347-53.
93. **Spiegel T, Hoefft A.** Transpulmonary indicator methods in intensive medicine. *Anaesthesist.* 1998, 47(3), S. 220–8.
94. **Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A.** Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000, 26(2), S. 180-7.
95. **Reinhart K, Brunkhorst F M, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreyman G, Krüger W, Kujath P, Marggraf, G, Martin, J, Mayer, K, Meier-Hellmann A, Oppert M.** 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. *Der Anästhesist.* 2010, 59(4), S. 347-370.

Quellenverzeichnis

96. **Bown LM, Liu KD, Matthay MA.** Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* . [Online] 1. 10. 2009. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ajplung.physiology.org/content/297/4/L547>.
97. **Snashall PD, Keyes SJ, Morgan BM, McAnulty RJ, Mitchell-Heggs PF, McLvor JM, Howlett KA.** The radiographic detection of acute pulmonary oedema. A comparison of radiographic appearances, densitometry and lung water in dogs. *Br J Radiol.* 1981, 54(640), S. 277–88.
98. **Takeda A, Okumura S, Miyamoto T, Hagio M, Fujinaga T.** Comparison of extravascular lung water volume with radiographic findings in dogs with experimentally increased permeability pulmonary edema. *J Vrt Mrd Sci.* 1995, 57(3), S. 481-5.
99. **Kuzkov VV, Suborov EV, Waerhaug K, Mortensen R, Kuklin VN, Nordhus, KC, Bjertnaes LJ.** Radiographic lung density assessed by computed tomography is associated with extravascular lung water content. *Acta Anaesth Scand.* 54(8), S. 1018-26.
100. **Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E.** Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med.* 2004, 32, S. 1550–4.
101. **Sturm JA.** Development and Significance of Lung Water Measurement in Clinical and Experimental Practice. [Buchverf.] Pfeiffer UJ Lewis FR. *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring.* Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1990, S. 129-139.
102. **Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V, Wilson I, Mascaro J, Thompson R, Coote J, Bonser RS.** Measurement of extravascular lung water following human brain death: implications for lung donor assessment and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013, 43(6), S. 1227-32.
103. **Frank O.** Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkessel Theorie. *Z.Biol.* 1930, 90, S. 405-409.
104. **Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE.** The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput.* 2009, 47(2), S. 131-141.
105. **Wesseling KH, Wit de B, Weber JAP, Smith NT.** A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv cardiovasc Phys.* 1983, 5(II), S. 16-52.
106. **Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, Sonntag H.** Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimal invasive coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anaesth.* 1999, 13, S. 437-40.
107. **Zöllner C, Haller M, Weis M, Mörstedt K, Lamm P, Kilger E, Goetz AE.** Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: A prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth.* 2000, 14(2), S. 125-129.
108. **Petzoldt M, Riedel C, Braeuning J, Haas S, Goepfert MS, Treede H, Baldus S, Goetz AE, Reuter DA.** Stroke volume determination using transcadiopulmonary thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease. *Intensiv Care Med.* 2013, 39(4), S. 601-11.
109. **Michard F.** Changes in Arterial Pressure during mechanical Ventilation. *Anesthesiology.* 2005, 103(2), S. 419-28.
110. **Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntherroth WG.** Hämodynamic effects of intermittent positive pressure ventilation. *Anesthesiology.* 1966, 27, S. 584-590.
111. **Michard F, Teboul JL.** Using heart-lung interactions to asses fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care.* 2000, 4(5), S. 282-289.
112. **Perel A, Pizov R, Cotev S.** Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anaesthesiology.* 1987, 67(4), S. 498-502.
113. **Michard F, Teboul JL.** Predict fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002, 121(6), S. 2000-8.
114. **Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A.** Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Brain Surgery. *Anesth Analg.* 2001, 92, S. 984-9.

Quellenverzeichnis

115. **Schumacher J, Klotz KF.** Fluid therapy in cardiac surgery patients. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2009, 13, S. 138-142.
116. **Pradeep A, Rajagopalam S, Kolli HK, Patel N, Venuto R, Lohr J, Nader ND.** High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia.* 2010, 2(4), S. 287-96.
117. **Rossaint R, Werner C, Zwißler B.** *Die Anästhesiologie, Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin.* 2. Berlin : Springer-Verlag, 2008. S. 756-764. 978-3540763017.
118. **Chappell D, Westphal M, Jacob M.** The impact of the glycocalyx on microcirculatory oxygen distribution in critical illness. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2009, 2, S. 155-162.
119. **Anneck T, Fischer J, Hartmann H, Tschoep J, Rehm M, Conzen P, Sommerhoff CP, Becker BF.** Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia/reoxygenation vs ischaemia/reperfusion. *Brit J Anesth.* 2011, 107(5), S. 679-86.
120. **Shoemaker WC.** Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusions and various types of fluid therapy in resuscitation. *Crit Care.* 1976, 4(2), S. 71-78.
121. **Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, Jong JR de, Girbes AR, Wisselink W, Rauwerda JA, Huybregts MA, Groeneveld AB.** Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med.* 2006, 32(7), S. 1030-38.
122. **6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group.** Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012, 367(2), S. 124-134.
123. **Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K.** Volumetherapie mit Hydroxyethylstärke beim kritisch Kranken: Eine Neubewertung. *Dtsch Arztebl Int.* 2013, 110(26), S. 443-50.
124. **Shahin J, Varennes B de, Tse CW, America DA, Dial S.** The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care.* [Online] 07. 07 2011. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/15/4/R162>.
125. **Weis F, Kliger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter DA, Goetz AE, Lamm P, Reindl L, Briegel J.** Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2006, 61(10), S. 938-42.
126. **Lees N, Hamilton M, Rhodes A.** Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. *Critical Care.* [Online] 26. 10 2009. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/13/5/231>.
127. **Jhanji S, Pearse RM.** The use of early intervention to prevent postoperative complications. *Current Opinion in Critical Care.* 2009, 15, S. 349-54.
128. **Kirov MY, Kuzlov VV, Molnar Z.** Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2010, 16, S. 384-92.
129. **Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, et al.** Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet.* 1992, 339(8787), S. 195-9.
130. **Kirov MY, Lenkin AI, Kuzkov VV, Suborov EV, Slastilin VY, Borodin VV, Chernov II, Shonbin AN, Bjertnaes LJ.** Single transpulmonary thermodilution in off-pump coronary artery bypass grafting: haemodynamic changes and effects of different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007, 51, S. 426-33.
131. **Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E.** Endothelaktivierung und Gewebehypoperfusion, Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2005, 42, S. 510-516.
132. **Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N.** Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2012, 15(5), S. 878-87.
133. **Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A.** Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systemic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013, 110(4), S. 510-7.
134. **Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012, 307(23), S. 2526-33.

Quellenverzeichnis

135. **Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, von Sandersleben A, Diedrichs S, Reichenspurner H, Goetz AE, Reuter DA.** Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013, 119(4), S. 824-36.
136. **Lenkin AI, Kirov MY, Kuzkov VV, Paromov KV, Smetkin AA, Lie M, Bjertnæs LJ.** Comparison of Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Pulmonary Thermodilution in Combined Valve Repair: A Randomized Clinical Trial. *Crit Care Res Pract*. [Online] 30. April 2012. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://www.hindawi.com/journals/ccrp/2012/821218/abs/>.
137. **Takala J, Ruokonen E, Tenhunen JJ, Parviainen I, Jakob SM I. S.** Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: A multi-center randomized controlled trial. *Crit Care*. [Online] 15. 06 2011. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/15/3/R148>.
138. **Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED.** Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Crit Care*. 2005, 9(6), S. 687-693.
139. **Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistran BR.** Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med*. 1990, 7, S. 728-33.
140. **Raue W, Haase O, Langelotz C, Neuß H, Müller JM, Schwenk W.** Influence of pre-operative fluid infusion on volume status during oesophageal resection – a prospective trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008, 52(9), S. 1218-25.
141. **Cuthbertson BH, Campbell MK, Stott SA, Elders A, Hernández R, Boyers D, Norrie J, Kinsella J, Brittenden J, Cook D, Rae J, Cotton SC, Alcorn D, Addison J, Grant A.** A pragmatic multi-centre randomised controlled trial of fluid loading in high-risk surgical patients undergoing major elective surgery-the FOCCUS study. *Crit Care*. [Online] 2011. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/15/6/R296>.
142. **Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM.** Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care*. [Online] 10. 08 2010. [Zitat vom: 06. 02 2014.] <http://ccforum.com/content/14/4/R151>.
143. **Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B.** Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery – a systematic literature review. *Crit Care*. 2005, 9(3), S. 266–279.
144. **Yates DR, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJ.** Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*. 20. September 2014, 112(2), S. 281-9.

9. Anhang

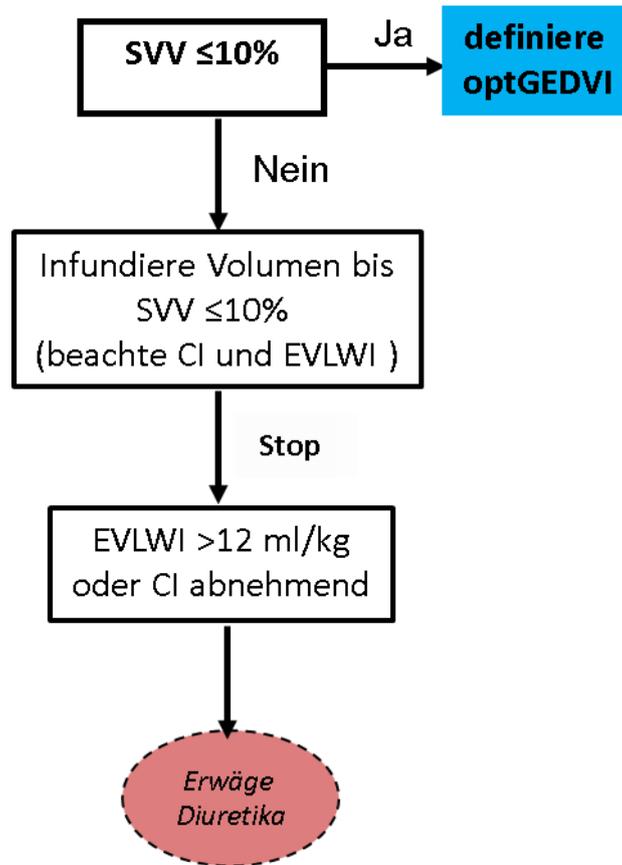


Abbildung 18: Algorithmus (1) zur Bestimmung des patientenspezifischen individuell titrierten optimalen GEDVI

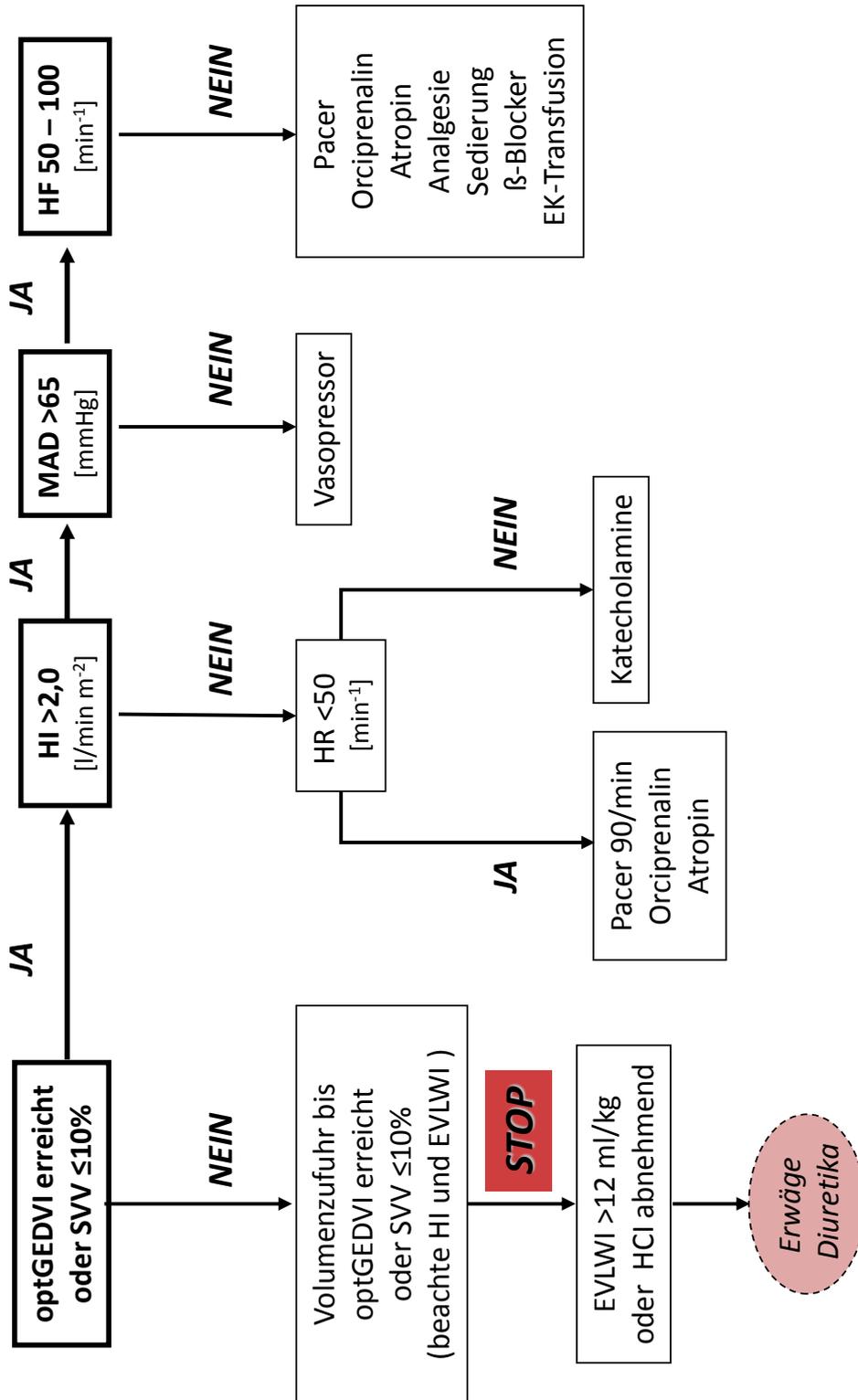


Abbildung 19: Algorithmus (2) Studiengruppe

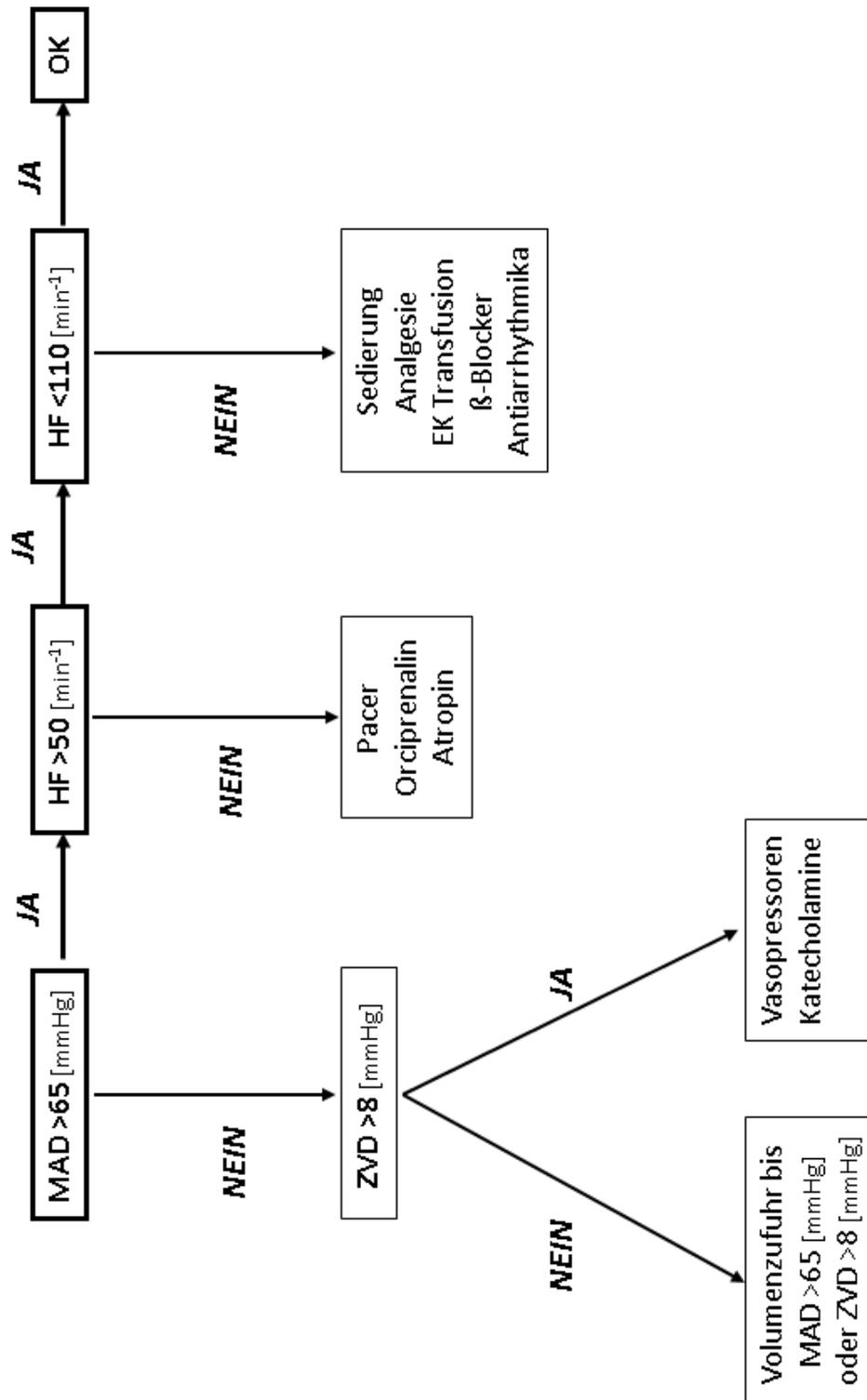


Abbildung 20: Algorithmus Kontrollgruppe

10. Danksagung

Ich bedanke mich an erster Stelle bei dem Direktor des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Herrn Prof. Dr. med. A.E. Goetz, der mir während meiner Studienzeit die Möglichkeit gegeben hat, als Doktorandin in seiner Abteilung tätig zu werden.

Zudem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. D. A. Reuter, der mir diese Arbeit als „Doktorvater“ überlassen hat.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. M.S. Göpfert, der mich als Betreuer beratend durch die lange Studienphase geführt und einen ganz erheblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit hat.

Zu guter Letzt geht mein persönlichster Dank an meine Familie mit meinem Vater und meiner Schwester Julia, die mir in den schweren Zeiten der letzten Monate moralisch und ermutigend zur Seite standen.

Besonders „*Danke*“ sage ich meinem Vater, der mir bei der Durchsicht dieser Arbeit geholfen hat und trotz etlicher emotionaler Diskussionen nie seine Geduld verlor, mich vorangetrieben hat und nicht nur dadurch meinen großen Respekt verdient

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: