

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Direktor: Professor Dr. med. Alwin E. Goetz

**Multizentrische, randomisierte, prospektive, klinische Untersuchung des
Patientenoutcomes nach abdominalen Hochrisikoeingriffen unter Anwendung
einer perioperativen zielgerichteten hämodynamischen Therapiestrategie
basierend auf radialarterieller Messung von Pulsdruckvariation und Herzindex**

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von

Daniel Sebastian Schaefer

aus Essen

Hamburg 2015

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.10.2015

Veröffentlicht mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss: der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Daniel Reuter
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. Oliver Mann

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1 Einstieg	5
1.2 Pathophysiologische Grundlagen	6
1.2.1 Das Herz-Kreislauf-System.....	6
1.2.2 Schock und Entzündung.....	6
1.2.3 Grundlagen der Hämodynamik.....	7
1.2.3.1 Diagnose des Volumenmangels.....	7
1.2.3.2 Determinanten des Blutflusses.....	8
1.2.3.3 Die Volumenreagibilität.....	8
1.2.3.4 Das HZV.....	8
1.2.3.5 Klinische Bedeutung des Splanchnikusgebietes.....	10
1.2.3.6 Bedeutung des ZVD und laborchemischer Parameter in der Hämodynamik.....	10
1.2.4 Frank-Starling-Mechanismus.....	11
1.3 Prinzip der radialen Pulskonturanalyse und Bedeutung der Pulsdruckvariation.	14
1.4 Prinzip und Parameter der zielgerichteten Therapie	14
1.5. Hypothesenformulierung	16
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Genehmigung	18
2.3 Studiendurchführung	18
2.4 Patientenrekrutierung, Aufklärung und Einwilligung	19
2.4.1 Einschlusskriterien.....	19
2.4.2 Ausschlusskriterien.....	19
2.4.3 Patientenaufklärung und Einwilligung.....	19
2.5 Studiengruppen und Randomisierung	20
2.6 Studienablauf (Phase I-III)	20
2.6.1 Phase I (intraoperativer Zeitraum).....	20
2.6.1.1 Interventionsgruppe.....	20
2.6.1.2 Kontrollgruppe.....	23
2.6.2 Phase II (postoperativer Zeitraum im Aufwachraum).....	24

2.6.3 Phase III (postoperativer Zeitraum auf der Bettenstation).....	24
2.7 Datenerfassungsbogen.....	24
2.8 Perioperatives anästhesiologisches Management.....	28
2.8.1 Narkoseführung.....	28
2.8.2 Beatmungsmodalitäten.....	29
2.8.3. Pharmakologische Behandlung.....	29
2.8.3.1 Verabreichte Infusionslösungen.....	29
2.8.3.2 Spezielle Pharmakotherapie.....	30
2.9 Überwachung des Herzindex mittels radialer Pulskonturanalyse.....	31
2.10 Statistische Auswertung.....	33
3. ERGEBNISSE.....	34
3.1 Allgemeine Patientendaten/Patientenrekrutierung.....	34
3.2 Verteilung der durchgeführten Eingriffe.....	35
3.3 Perioperative hämodynamische Daten.....	36
3.3.1 Ergebnisse Hämodynamik intraoperativ.....	36
3.3.2 Ergebnisse Hämodynamik postoperativ.....	41
3.4 Ventilation.....	45
3.5 Blutgasanalysen.....	46
3.6 Oxygenierung.....	47
3.7 Flüssigkeitsmanagement.....	47
3.8 Katecholamintherapie.....	48
3.9 Postoperativer Verlauf und Outcome.....	49
3.10 Komplikationen.....	50
4. DISKUSSION.....	52
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	63
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	64
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	67
8. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	76
9. DANKSAGUNG.....	77
10. LEBENSLAUF.....	78
11. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	80

1. EINLEITUNG

1.1 Einstieg

Die Rasanze des medizinischen Fortschritts mit der stetigen Einführung fortschrittlicher und komplexer operativer Verfahren sowie eine zunehmende Tendenz Altersextreme vom neonatologischen Patienten bis hin zum Greis zur Operation zuzulassen stellen im Laufe der vergangenen Jahrzehnte ständig neue Herausforderungen und Ansprüche an die anästhesiologische Versorgung. Im klinischen Alltag gilt es mitunter multimorbide Patienten mit nicht unerheblichen kardiovaskulären und systemischen Begleiterkrankungen durch große operative Eingriffe mit beträchtlichen Volumenverschiebungen und einem hohen perioperativen Risiko zu führen. Eine Senkung der perioperativen Patientensterblichkeit erfordert vor allem eine verlässliche und kontinuierliche intraoperative Überwachung und Steuerung der Hämodynamik mit dem Ziel eine ausreichende Perfusion der Endstrombahnen sicherzustellen [Hamilton et al. 2011].

Intraoperativ aufgetretene Perfusionsdefizite mit einer daraus resultierenden kritischen Ischämie intraabdomineller Organsysteme stellen eine wesentliche Ursache perioperativer Morbidität und Letalität dar [Mythen et al. 1994, Gurgel et al. 2011, Shoemaker et al. 1990] und bedingen häufig eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts [Shoemaker et al. 1999, Sinclair et al. 1997, Wakeling et al. 2005].

Die standardmäßig während einer Narkose erhobenen hämodynamischen Variablen – wie der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) sowie ggfs. der zentrale Venendruck (ZVD) – bleiben trotz einer infolge eines Blutverlustes aufgetretenen Hypovolämie oder einer verminderten kardialen Auswurfleistung allerdings lange unverändert [Pierrakos et al. 2012, Wittkowski et al. 2009].

Erste Anzeichen des Volumenmangels, wie Tachykardie und Hypotonie, manifestieren sich vielmals erst ab einem Blutverlust von ca. 20% [Wittkowski et al. 2009]. Ein intraoperativ auftretendes Volumendefizit wird dementsprechend häufig nicht rechtzeitig wahrgenommen und infolgedessen erst nach gewisser zeitlicher Latenz behandelt. Die Entscheidung über den geeigneten Zeitpunkt einer intravenösen Volumensubstitution ist insgesamt anhand klinischer Basisparameter schwierig zu treffen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, wie einer eingeschränkten kardialen Ejektionsfraktion [Reuter et al. 2002] oder einer septischen Kreislaufsituation.

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring des intravasalen Volumenstatus und des Herzzeitvolumens (HZV) mittels verlässlicher Prädiktoren zur Evaluierung des perioperativen

Flüssigkeitsbedarf ist somit essentiell für die Sicherstellung einer adäquaten Organperfusion [Mythen et al. 1994, Takala et al. 2011].

Die in dieser Arbeit untersuchte zielgerichtete hämodynamische Therapieführung (engl.: goal-directed-therapy, GDT) kann als hämodynamisches Steuerungsinstrument dazu beitragen, den Volumenstatus und die kardiale Auswurfraction perioperativ zu ermitteln und bedarfsorientiert zu optimieren [Benes et al. 2010, Lopes et al. 2007]. Auf diese Weise soll eine ideale intraoperative Sauerstoffversorgung der Organe durch Aufrechterhaltung eines adäquaten HZV gewährleistet werden.

1.2 Pathophysiologische Grundlagen

1.2.1 Das Herz-Kreislauf-System

Der Körperkreislauf unterteilt sich in ein Hochdruck- und ein Niederdrucksystem. Im venösen Niederdrucksystem befinden sich ca. 85% des Gesamtblutvolumens. Das arterielle Hochdrucksystem versorgt die Endorgane mit sauerstoffreichem Blut. Der Blutdruck unterliegt zwischen den einzelnen Abschnitten des Blutkreislaufes beträchtlichen Druckunterschieden.

Im Rahmen des intraoperativen Monitorings findet häufig der Parameter MAP Verwendung. Als hämodynamischer Parameter findet er in zahlreichen Behandlungsalgorithmen Anwendung. Der MAP errechnet sich aus systolischem und diastolischem Blutdruck nach folgender Formel:

$$\text{MAP} = \text{RR}_{\text{diast}} + \frac{1}{3} (\text{RR}_{\text{sys}} - \text{RR}_{\text{diast}})$$

Formel zur Berechnung des MAP. RR_{diast} : Diastolischer Blutdruck RR_{sys} : Systolischer Blutdruck

Der Blutdruck ist im Allgemeinen abhängig vom intravasalen Volumen, dem totalen peripheren Widerstand und der kardialen Pumpfunktion.

1.2.2 Schock und Entzündung

Der Krankheitskomplex „Schock“ ist definiert als ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Organismus. Ein klinischer Schockzustand erklärt sich pathophysiologisch durch einen absoluten oder relativen Volumenmangel, hervorgerufen durch eine Sepsis, schwere anaphylaktische Kreislaufreaktionen oder eine akut kompromittierte kardiale Pumpfunktion. Im

anästhesiologischen Alltag tritt als häufigste Schockform der Volumenmangelschock (hypovolämischer oder hämorrhagischer Genese) infolge eines Volumendefizits oder eines intraoperativen Blutverlustes auf.

Jeder Schockzustand kann unabhängig von seiner Ätiologie eine bedrohlichen Abnahme des Schlagvolumens (SV) und damit des HZV nach sich ziehen und folglich Makro- sowie konsekutiv Mikrozirkulationsstörungen mit einer Minderperfusion und Sauerstoffschuld der Endstrombahnen und Organewebe hervorrufen [Herold 2009, Jhanji et al. 2010]. Eine temporäre Sauerstoffunterversorgung des Intestinums, der sogenannte „hypoxische Darm“, induziert eine Aktivierung proinflammatorischer Folgekaskaden, die zu einer Translokation von Darmbakterien in die Blutbahn und folglich zu einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) führen [McKendry et al. 2004, Noblett et al 2006].

Ein SIRS wiederum begünstigt das Entstehen eines Kapillarlecksyndroms (engl.: „capillary leak syndrome“). Infolge der Aktivierung proinflammatorischer Zytokine erweitern sich die Gefäße im Bereich der Endstrombahnen (Kapillarsystem). Im weiteren Verlauf kommt es durch deren zellwandschädigende Wirkung zu einer Erhöhung der endothelialen Durchlässigkeit und schließlich zum Übertritt von Plasmaproteinen ins Interstitium sowie zu einer generalisierten Ausbildung von Ödemen. Im Rahmen der möglicherweise darauffolgenden Reperfusionphase der Gewebe muss mit einem sogenannten Reperfusionssyndrom gerechnet werden. Hierbei handelt es sich um einen Symptomkomplex aus Störungen des Säure Basen Haushaltes mit metabolischer Azidose, Hyperkaliämie und Rhabdomyolyse bis hin zum Nierenversagen sowie ggfs. weiteren konsekutiven Organfehlfunktionen. Dadurch können erneut irreversible Endorganschäden verursacht werden.

1.2.3 Grundlagen der Hämodynamik

Um Patienten, die sich operativen Eingriffen mit deutlichen Volumenverschiebungen unterziehen, intraoperativ mit einer am individuellen Bedarf orientierten Flüssigkeitssubstitution versorgen zu können, werden geeignete Messverfahren benötigt, um den intravasalen Volumenstatus abzuschätzen und die hämodynamische Reaktion auf Flüssigkeitsgabe vorherzusagen.

1.2.3.1 Diagnose des Volumenmangels

Grundlage der Diagnostik eines Volumenmangels bildet die klinische körperliche Untersuchung. Dazu zählen eine Inspektion der Schleimhäute und des Hauturgors sowie die Messung der Rekapillarierungszeit und die Suche nach Exsikkosezeichen. Bedeutung erlangt in diesem Zusammenhang ebenfalls die quantitative Diureseleistung als Nierenfunktionsparameter.

Im Zuge der weiteren klinischen Evaluation können laborchemische Parameter wie der Hämatokrit,

das Lactat sowie die ScvO₂ als Indikatoren einer Hypoperfusion weitere Hinweise auf das Vorliegen eines Volumenmangels liefern [Grünewald et al. 2012]. In den kürzlich erschienenen Leitlinien zur Volumentherapie wird ebenfalls mit einem Evidenzgrad B die Durchführung eines Lagerungsmanövers in Trendelenburg-Position zur Diagnose eines Volumendefizits bzw. einer bestehenden Volumenreagibilität propagiert [Preau S et al. 2010, S3 Leitlinien zur Volumentherapie 2014]. Die Frage nach der diagnostischen Bedeutung dynamischer Vorlastparameter zur Aufdeckung einer Hypovolämie konnte in den aktuellen Leitlinien zur Volumentherapie ebenfalls erörtert werden. Ihre Bedeutung als Schlüsselparameter des perioperativen Volumenmanagements soll nun Gegenstand der vorliegenden Studie sein.

1.2.3.2 Determinanten des Blutflusses

Der Blutfluss ergibt sich aus den Parametern Vorlast, Nachlast, der Kontraktilität der Herzkammern sowie dem totalen peripheren Widerstand. Alle genannten Faktoren nehmen ihrerseits jeweils wiederum Einfluss auf das SV. Der Blutfluss generiert sich durch das während der Systole vom linken Ventrikel ausgeworfene Blut.

Die Vorlast bezeichnet den enddiastolischen Druck vor dem Herzen und entspricht der enddiastolischen Wandspannung innerhalb Myokards vor Beginn der nächsten Kontraktionsphase. Die bestehende Wandspannung beeinflusst die nachfolgende Kontraktion des Myokards [Deetjen et al. 2005] (→ 1.2.4.: Frank-Starling-Mechanismus).

Die Nachlast ist abhängig vom peripheren Widerstand und bezeichnet alle Kräfte, die dem Blutfluss während der ventrikulären Kontraktion und der Ejektionsphase entgegenstehen.

1.2.3.3 Die Volumenreagibilität

Volumenreagibilität bezeichnet den Effekt einer intravenösen Flüssigkeitssubstitution auf das SV. Die Volumenreagibilität wird anhand der dynamischen Vorlastparameter Pulsdruckvariation (engl.: pulse pressure variation, PPV) und der Schlagvolumenvariation (SVV) gemessen [Reuter DA, Kirchner A et al. 2003] Die Volumenreagibilität bildet sich anhand von PPV und SVV auf der arteriellen Druckkurve ab und kann so quantifiziert werden [Grad B Empfehlung, vgl. S3 Leitlinien zur Volumentherapie 2014].

1.2.3.4 Das HZV

Das HZV stellt den entscheidenden klinischen Parameter zur hämodynamischen Evaluierung, Überwachung und Therapiesteuerung kreislaufinstabiler Patienten dar. Es zeigt an, welches Blutvolumen pro Zeiteinheit vom linken Herzen in den Körperkreislauf (→ großer Kreislauf) bzw.

vom rechten Herzen in den Lungenkreislauf (→ kleiner Kreislauf) gepumpt wird. Es beträgt ca. 70ml KgKG^{-1} und kann bei starker körperlicher Belastung auf bis zu 20 Liter pro Minute ansteigen [Walter et al. 2005]. Die Sauerstoffversorgung des Organismus ist stark abhängig vom aktuellen HZV, wie folgende Formel verdeutlicht:

$$\text{DO}_2 = \text{HZV} \times \text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2$$

Formel zur Berechnung der Sauerstoffaufnahme. DO_2 : Sauerstoffangebot, 1,34: SaO_2 : Sauerstoffsättigung des arterialisierten Blutes. Quelle: Heck et al. 2013.

Die präzise Messung des HZV ist insbesondere bei Hochrisikopatienten (→ Abb. 1) sowie im intensivmedizinischen Kontext bei Patienten im kardialen oder septischen Schock indiziert. Außerdem kann eine Erfassung des HZV durch das Ausmaß und Risiko der Operation selbst indiziert sein, etwa im Rahmen von Interventionen mit signifikanten Volumenverschiebungen wie bei einer LTX.

Klinische Kriterien zur Identifikation von Hochrisikopatienten

- Schwere Herz- oder Lungenerkrankung mit Funktionsstörung (AMI, DCM, $\text{EF} < 40\%$)
- Alter > 70 Jahre mit moderater Funktionsstörung eines oder mehrerer Organsysteme
- Sepsis (erhöhter Volumenbedarf, hyper- vs hypodynamie Kreislaufkonstellation)
- Lungenversagen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 285\text{mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$, $\text{FEV}_1 < 60\%$ vom Sollwert)
- Chronische fortgeschrittene Leberzirrhose (Stadium Child B oder C)
- Akutes Nierenversagen (Harnstoff $> 45\text{mg/dl}$, Kreatinin $> 2,9\text{mg/dl}$)
- Erweiterte Tumoroperation mit intraabdomineller Anastomose geplant
- Akutes Abdomen (Pankreatitis, Darmperforation, GI Blutung)
- Geplante Operation an der Bauchaorta.
- Polytrauma (lebensbedrohliche Verletzungen)
- Akuter Blutverlust ($> 2,5\text{ l}$, $\text{Hkt} < 20\%$)

Abbildung 1: Klinische Kriterien zur Identifikation von Hochrisikopatienten [Grünewald et al. 2012].

AMI: Akuter Myokardinfarkt (engl.: acute myocardial infarction), DCM: Dilatative Cardiomyopathie, EF: kardiale Ejektionsfraktion, FEV_1 : Forcierte Einsekundenkapazität (→ Parameter im Rahmen der Lungenfunktionstestung), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ =Horovitz Quotient, Hkt =Hämatokrit.

Das HZV errechnet sich aus den Parametern HF und SV (welches wiederum von der Vorlast, Nachlast, der Kontraktilität des Myokards sowie dem peripheren Widerstand abhängig ist) [Vincent

JL 2008]. Das SV entspricht derjenigen Blutmenge, die pro Herzaktion in der systolischen Ejektionsphase aus dem linken Ventrikel in den großen Körperkreislauf übertritt. Analog zum Ohmschen Gesetz wird das HZV nach folgender Formel definiert:

$$\text{HZV} = \frac{\text{MAP} - \text{ZVD}}{\text{TPR}}$$

Formel zur Berechnung des HZV. HZV: Herzzeitvolumen, MAP: mittlerer arterieller Druck, ZVD: zentralvenöser Druck, TPR: totaler peripherer Widerstand, HF: Herzfrequenz, SV: Schlagvolumen.

In der vorliegenden Untersuchung wird das HZV häufig als Herzindex (HI) in der Einheit l/min/m² angegeben. Dieser bildet das HZV bezogen auf 1m² Körperoberfläche ab.

1.2.3.5 Klinische Bedeutung des Splanchnikusgebietes

Das Splanchnikusgebiet beschreibt die von Ästen des gleichnamigen Nerven vegetativ innervierten Gefäßabschnitte und spielt eine bedeutende Rolle bei der Kreislaufregulation [Noblett et al. 2006]. Die vegetative Innervation der abdominalen Gefäße durch die Nervi splanchnici trägt zur Regulation der Mikrozirkulation des Gastrointestinaltrakts bei. Ein Volumenmangel führt hier bereits in frühen Stadien zu einer Vasokonstriktion mit konsekutiver Hypoperfusion der intestinalen Organe [Dalfino et al. 2011, Jhanji et al. 2010]. Durch eine daraus resultierende lokale Hypoxie kommt es zu einer Herabsetzung der immunologischen Barriere zwischen Darmlumen und Blutbahn und zur postoperativen gastrointestinalen Dysfunktion [Dalfino et al. 2011]. Behandlungsstrategien zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung und Optimierung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet wirken sich daher günstig auf das postoperative Ergebnis aus [Giglio et al. 2009].

1.2.3.6 Bedeutung des ZVD und laborchemischer Parameter in der Hämodynamik zur Abschätzung des Volumenstatus

Der ZVD bezeichnet den über einen zentralen Venenkatheter (ZVK) vor dem rechten Vorhof gemessenen Blutdruck und entspricht annähernd dem enddiastolischen Druck innerhalb des rechten Ventrikels [Rex et al. 2010]. Im klinischen Kontext eignet sich der ZVD unter bestimmten Voraussetzungen als Verlaufsparemeter zur Bewertung des Volumenstatus und der rechtsventrikulären Vorlast [Marik et al. 2008]. Einflussfaktoren auf den ZVD sind die rechtsventrikuläre Pumpleistung, der intrathorakale Druck, das venöse Füllungsvolumen und der Gefäßwiderstand [Rossaint et al. 2004].

Der ZVD hat sich hingegen als Parameter zur Abschätzung des HZV sowie zur Diagnostik eines

Volumenmangels als ungeeignet erwiesen [→ vgl. S3 Leitlinie zur Volumentherapie 2014]. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem ZVD und dem aktuell zirkulierenden Blutvolumen [Kramer et al. 2004, Marik et al. 2008, Osman et al. 2007]. Der ZVD lässt sich somit zur Abbildung quantitativer Veränderungen der Hämodynamik bzw. Abschätzung der Volumenreagibilität nicht heranziehen [Osman et al. 2007].

Einen höheren Stellenwert hat die per ZVK ermittelbare zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) [Rivers et al. 2001, Wittkowski et al. 2009]. Sie gibt Aufschluss über die O_2 -Ausschöpfung zwischen arteriellem und venösem Blut und kann somit indirekte Hinweise auf den gegenwärtigen intravasalen Volumenstatus liefern [Strunden et al. 2011]. Hierbei müssen allerdings potentielle physiologische Einflussfaktoren auf die $ScvO_2$, wie Sauerstoffangebot (DO_2) und Sauerstoffaufnahme (VO_2), der Sauerstoffverbrauch, sowie der aktuelle Hämoglobinwert und die Organfunktionen miteinbezogen werden.

Weiterhin ermöglicht der Lactatspiegel im Serum eine Aussage über die gegenwärtige Gewebeoxygenierung [Grünewald et al. 2012, Strunden et al. 2011] und hat diagnostischen Wert bei Verdacht auf oder zur Verlaufskontrolle einer lokalen Ischämie.

In einer von Saugel et al. durchgeführten Studie zeigte sich, dass eine rasche Volumenzufuhr („fluid challenge“) mit anschließender Messung des Herzindex einen höheren prädiktiven Wert hinsichtlich der Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern auf Volumengabe aufweist, als die körperliche Untersuchung, der ZVD oder die $ScvO_2$ [Saugel et al. 2013].

1.2.4 Frank-Starling-Mechanismus

Die Frank-Starling-Kurve beschreibt den Zusammenhang zwischen Vordehnung der Herzmuskelfasern und der daraus resultierenden myokardialen Pumpfunktion [Deetjen et al. 2005]. Durch diesen physiologischen Mechanismus wird sichergestellt, dass abrupte Veränderungen der Vorlast durch Blutdruck- oder Volumenschwankungen zu einer angepassten Auswurfleistung beider Herzkammern führen [Walter et al. 2005]. Eine Erhöhung der Vorlast bewirkt eine vermehrte Füllung der Ventrikel und letztendlich eine Verschiebung des Referenzpunktes auf der Ruhedehnungskurve nach rechts (A→B) [Michard et al. 2000]. Infolge der erhöhten Vorspannung der Herzmuskelfasern kommt es zu einer Steigerung der isotonischen und isovolumetrischen Maxima. Das nun ausgeworfene SV sowie die Druck-Volumen-Arbeit des Herzens sind im Vergleich zum Vorwert erhöht [Walter 2005].

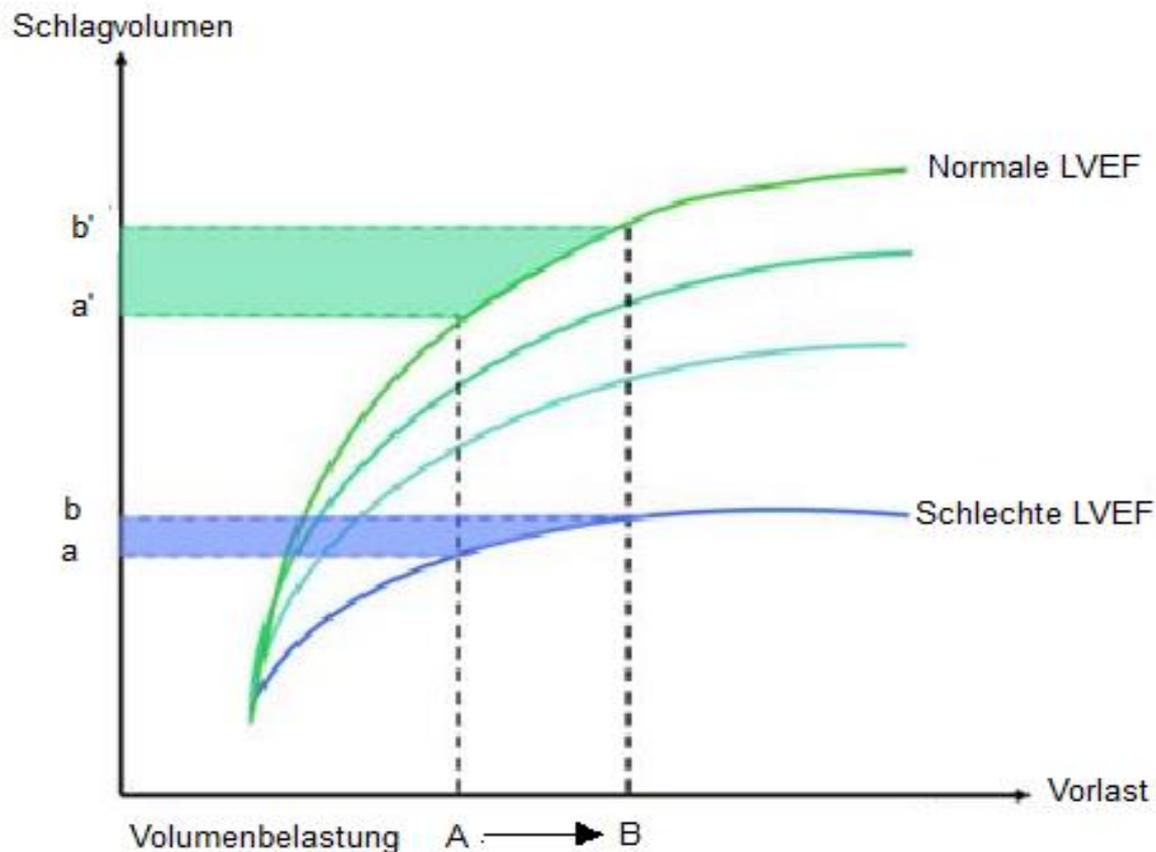


Abbildung 2: Frank-Starling-Kurve: Die Frank-Starling-Kurve beschreibt die Beziehung zwischen Vorlast (\rightarrow x-Achse) und SV (\rightarrow y-Achse) bei Respondern ($a' \rightarrow b'$) und Non-Respondern ($a \rightarrow b$) auf Volumengabe. Infolge einer Vorlasterhöhung steigt das Schlagvolumen bei Respondern adäquat an. Bei Non-Respondern führt eine Steigerung der Vorlast zu keinem signifikant erhöhten LVEF [modifiziert nach Internetquelle: <http://www.stanford.edu>, Stand: 30.1.2015].

Klinischer Nutzen des Frank-Starling-Mechanismus

Im klinischen Entscheidungsprozess für oder gegen eine Volumensubstitution ist es von beträchtlicher Bedeutung, ob sich ein Patient auf dem aufsteigenden oder in Richtung der x-Achse abflachenden Abschnitt der Frank-Starling-Kurve befindet (Responder vs. Non-Responder auf Volumentherapie) [Auler et al. 2008, Michard et al. 2000, Monnet X et al 2007].

Bei herzgesunden Patienten arbeitet das Myokard auf dem ansteigenden Abschnitt der Frank-Starling-Kurve. In diesem Fall kann die Vorlast durch Volumengabe weiter erhöht werden und das SV steigt konsekutiv an [Herold 2009, Michard et al. 2000].

Marik et al. jedoch zeigten, dass sich weniger als 50% der in Studien eingeschlossenen intensivmedizinischen Patienten als volumenreagibel erwiesen, d.h. nur die Hälfte dieses Patientenkollektivs über rekrutierbaren kardialen Auswurf verfügte [Marik et al. 2009].

Ein Patient gilt somit als „Responder“ auf Volumengabe, wenn sich seine kardiale Pumpfunktion auf dem ansteigenden Anteil der Frank-Starling-Kurve abbildet (→ grüne Kurve). Der angestrebte kardiozirkulatorische Effekt infolge Volumengabe (→ x-Achse) ist die Erhöhung des linksventrikulären SV (→ y-Achse) und somit der kardialen Auswurffraktion ($b' > a'$) [Monnet et al. 2007].

Bei den restlichen Patienten führt eine fortgeführte Volumenverabreichung zu keiner Verbesserung des kardialen Outputs „Non-Responder“ (→ blaue Kurve, $b = a$) [Michard et al. 2000].

Wie aus Abbildung 2 ersichtlich wird nimmt unter Volumenzufuhr das SV initial zu, flacht aber mit Überschreitung einer optimalen Vorlast zunehmend ab und parallelisiert sich schließlich mit der x-Achse des Diagramms. Die Folgen einer drohenden iatrogenen Hypervolämie durch inadäquat hohe Flüssigkeits- und Volumentherapie erwiesen sich als outcomerelevant [Marik et al. 2009, Wittkowski et al. 2009].

Insgesamt ist es folglich von entscheidender Bedeutung, den intravasalen Volumenstatus und die individuelle Volumenreagibilität, sprich den Effekt einer Vorlaständerung auf das SV, patientenspezifisch zu ermitteln. Anhand aussagekräftiger hämodynamischer Prädiktoren ließe sich vor der Initiierung einer Flüssigkeitstherapie eruieren, ob ein Patient von einer forcierten Volumensubstitution profitieren kann oder diese ihm eher Schaden zufügen würde.

Die dargestellten theoretischen Funktionskurven nach Frank Starling können bei verschiedenen Patienten entsprechend ihrer Herzfunktion sehr unterschiedlich verlaufen (→ Abbildung 2). Sobald der linke Ventrikel auf dem abflachenden Anteil der Kurve arbeitet, führt eine Fortführung der Volumentherapie im weiteren Verlauf zu kardialer Dekompensation und schwerwiegenden postoperativen Komplikationen [Brandstrup et al. 2003, Marik et al. 2009].

Die intravasale Volumengabe sollte derartig angepasst werden, dass daraus ein möglichst optimaler kardialer Auswurf resultiert. Durch ein ausreichendes Angebot an Flüssigkeit verbessert sich gleichzeitig im Organismus die Sauerstoffversorgung der Gewebe, sodass eine O_2 -Schuld verhindert und die kardiovaskuläre Funktion verbessert werden kann [Gurgel et al. 2011, MacDonald et al. 2011].

Eine zielgerichtete Therapie kann dabei unterstützen, den Frank-Starling-Mechanismus in das perioperative Management zu integrieren (→ Abschnitt 1.3): Ziel einer kontrollierten Volumensubstitution ist die Vermeidung von Gewebhypoxien sowie eine Optimierung der kardialen Vorlast und des O_2 -Angebots durch Anpassung des SV mittels Flüssigkeitsgabe bis zur idealen Vordehnung der Herzmuskelfasern.

1.3 Prinzip der radialen Pulsconturanalyse und Bedeutung der Pulsdruckvariation

Die arterielle Pulsconturanalyse ermöglicht im Rahmen eines algorithmisierten hämodynamischen Messverfahrens eine zuverlässige Bestimmung des HZV auch unter abrupten Änderungen der kardialen Vorlast [Felbinger et al. 2005] und somit eine im Vergleich zur PiCCO ausreichend präzise Messwerterhebung [Felbinger et al. 2005, Manecke et al. 2007, Metha et al. 2008].

Im Rahmen mehrerer Studien konnte hervorgehoben werden, dass die PPV (als Ausdruck der Alterationen der Pulsdruckamplitude je Beatmungszyklus) bei maschinell beatmeten Patienten als dynamischer Vorlastparameter verwendet werden kann, um zu differenzieren, ob ein Patient auf Volumengabe mit einem Anstieg des SV reagiert oder nicht (→ Abschätzung der Volumenreagibilität, vgl. 1.2.4: Frank Starling Mechanismus) [Biais et al. 2010, Derichard et al. 2009, Kramer et al. 2004, Marik et al. 2009].

Das SV des linken Ventrikels verhält sich dabei proportional zum jeweils pro Herzaktion ermittelten Pulsdruck (= Differenz zwischen systolischen und diastolischen Blutdruck) [Derichard 2009]. Ein kontinuierliches Monitoring von PPV scheint insgesamt eine geeignete Möglichkeit, um die intraoperative Flüssigkeitstherapie zu steuern und therapeutische Entscheidungsprozesse zu unterstützen [Hadian et al. 2011, Kramer et al. 2004].

1.4 Prinzip und Parameter der zielgerichteten Therapie (goal-directed therapy, GDT)

Die perioperative Letalität komplexer Eingriffe liegt trotz moderner operativer und anästhesiologischer Versorgungsstandards in Europa bei etwa 4% [Pearse et al. 2012]. Die Indikation zur Anwendung einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie begründet sich darin, mittels einer verbesserten Kreislaufsituation die perioperative Komplikationsrate zu verringern und das Patientenoutcome zu verbessern.

Zurückliegende Studien demonstrieren, dass nach ausgedehnten laparotomischen Interventionen in bis zu 60% der Fälle eine intestinale Minderperfusion infolge eines passageren intravasalen Volumenmangels auftritt, welcher wiederum mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Letalität [Gan et al. 2002, Lopes et al. 2007, Shoemaker et al. 1990] und einer verlängerten Krankenhausverweildauer assoziiert ist [Gan et al. 2002, Noblett et al. 2006]. Doch wie lässt sich der hämodynamische Effekt einer therapeutischen Volumentherapie supervidieren und steuern?

Das Konzept der GDT ermöglicht mittels Modifizierung eines oder mehrerer Zielparameter im Rahmen eines feststehenden Behandlungsalgorithmus die kontrollierte Dosierung von Flüssigkeiten

und Inotropika zur Optimierung bestimmter hämodynamischer Therapieziele [Marik 2009].

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich eine derartige hämodynamische Optimierung des intravasalen Volumenstatus mittels GDT, insbesondere wenn diese in der frühen Phase eines operativen Eingriffs initiiert wird, günstig auf das Outcome chirurgischer Patienten verschiedener Fachrichtungen [Arulkumaran et al. 2014, Lopes et al. 2007, MacDonald et al. 2011, Pearse et al. 2005, Reuter 2012, Rivers et al. 2001] und von Intensivpatienten [Pearse et al. 2005, Rivers et al. 2001] auswirkt.

Die GDT führt etwa bei viszeralchirurgischen Patienten zu einem günstigeren postoperativen Verlauf [Biais et al. 2010, Benes et al. 2010, Conway et al. 2002, Noblett et al. 2006, Wakeling et al. 2005]. Ähnliche Ergebnisse konnten für die Fachrichtung Unfallchirurgie [Bartha et al. 2012, Sinclair et al. 1997], die Orthopädie [Cecconi et al. 2011] sowie die Herzchirurgie reproduziert werden [Goepfert et al. 2013].

Eine frühzeitige klinische Anwendung der GDT reduziert insbesondere die Rate an organspezifischen Komplikationen [Brienza 2010] und verringert die Inzidenz von Pneumonien [Corcoran et al. 2012]. Darüberhinaus konnten Gan et al. herausarbeiten, dass die GDT zu einer beschleunigten Wiederherstellung der Darmmotilität im postoperativen Verlauf führt [Gan et al. 2002].

Infektiöse Komplikationen stellen insgesamt die häufigste Ursache für postoperative Morbidität dar [Dalfino et al. 2011]. Eine zielgerichtete Therapie trägt zu einer Verringerung von postoperativen nosokomialen Infektionen bei und reduziert somit die Mortalitätsrate beträchtlich [Dalfino et al. 2011]. Durch den Einsatz der GDT reduziert sich speziell die Prävalenz von Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Wundinfektionen [Dalfino et al. 2011]. Die Überlebensprognose von Patienten in der Sepsis werde verbessert [Donati et al. 2007, Rivers et al. 2001].

Insgesamt weisen somit eine Reihe von aktuellen Studien darauf hin, dass die GDT anhand geeigneter hämodynamischer Zielparameter mit einem verbesserten postoperativen Behandlungsergebnis assoziiert ist [Corcoran 2012] und sogar die Letalität bei chirurgischen Hochrisikopatienten verringern konnte [Gurgel 2011, Hamilton 2011, Shoemaker 2002].

Eine angemessene intraoperative hämodynamische Therapie anhand dynamischer Zielparameter im OP oder bei der Behandlung von Intensivpatienten erweist sich als entscheidend für das postoperative Outcome [Benes et al. 2010, Pearse et al. 2005, Rivers et al. 2001, Sinclair et al. 1997]. Der Mechanismus des präventiven Effektes der GDT bleibt dabei unklar. Es ist anzunehmen, dass durch eine verbesserte Sauerstoffversorgung lokal höhere O_2 -Partialdrücke erreicht werden

können, und es somit dank einer optimierten Perfusion der Peripherie zu einer verbesserten Gewebeoxygenierung kommt [Pearse et al. 2005]. Dies hat positive Effekte auf die postoperative Geweberegeneration und senkt die Rate an Infektionen [Pearse et al. 2005]. Ein ausgewogenes perioperatives Flüssigkeitsmanagement hat demnach einen entscheidenden direkten Einfluss auf das Outcome.

1.5 Hypothesenformulierung

Ein verlässliches erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Bestimmung des HZV kann bei Risikoeingriffen mit abzusehenden relevanten Blutverlusten zur Erhöhung der Patientensicherheit beitragen und die Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie unterstützen [Wittkowski et al. 2009]. Die bisherigen eingesetzten Routineverfahren (PAK vs. PiCCO) sind recht invasiv und aufwendig zu etablieren. Der PAK erweist sich zudem als komplikationsanfälliges Messinstrument [Connors et al. 1996, Ivanov et al. 2000, Rhodes et al. 2002, Soni 1996]. Die PiCCO erfordert die Punktion einer zentralen Arterie (A. femoralis) mit dem erhöhtem Risiko einer Kathetersepsis.

In der klinischen Routine werden häufig hämodynamische Basisvariablen, wie MAP, HF und ZVD zur Abschätzung der Herz- und Kreislauffunktion, des Volumenhaushalts und zur Steuerung der Volumenersatztherapie herangezogen. Jedoch bleibt es weiterhin fraglich, mit welcher Präzision diese das HZV und damit die Perfusion der Organe reflektieren.

Während die ausgewogene perioperative Volumentherapie einen direkten nachweislichen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat, kann eine liberale Volumenersatztherapie zu einer Hyperhydratation führen, welche negative Effekte hinsichtlich des postoperativen Outcomes aufweist [Corcoran et al. 2012, Holte et al. 2002]. Im anästhesiologischen Arbeitsalltag existieren derzeit noch unterschiedliche Auffassungen über geeignete Richtlinien zur Flüssigkeitstherapie. Dennoch nimmt das perioperative Flüssigkeitsmanagement einen entscheidenden Einfluss auf das postoperative Outcome [Strunden et al. 2011, Zhang et al. 2013].

Die Minderung postoperativer Komplikationen kann dabei einen langfristigen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten haben und zu einer Kostenersparnis im Gesundheitswesen führen [Dalfino et al. 2011, Hamilton et al. 2011, Mythen et al. 1994].

Im Mittelpunkt dieser Studie steht daher die Fragestellung, ob die eingeschlossenen Patienten innerhalb eines multizentrischen, randomisierten und prospektiven Studienansatzes während abdomineller Hochrisikoeingriffe von einer perioperativen hämodynamischen zielgerichteten Therapie basierend auf der Messung der radialarteriellen Pulsdruckvariation und des Herzindex

profitieren und ob die Verabreichung von Flüssigkeit anhand hämodynamischer Ziele gesteuert werden sollte. Spezielles Augenmerk lag dabei auf der Senkung der intra- und postoperativen Komplikationen (→ primärer Endpunkt) und der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer (→ sekundärer Endpunkt).

Ziel der durchgeführten Studie war es zu untersuchen, ob ein auf individuellen Patientendaten zentrierter Therapieansatz mittels der Messparameter PPV und HI eine Reduktion der perioperativen Komplikationen bewirkt. Es handelt sich hierbei um die erste multizentrische Studie dieses Forschungsgebietes.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Multicenterstudie zum Vergleich des Outcomes operativer Patienten unter Verwendung einer minimal-invasiven HZV-Messung mittels radialarterieller Pulskonturanalyse.

Als primärer Endpunkt ist die Reduzierung der postoperativen Komplikationen und Organfehlfunktionen von 40% auf 20% definiert. Den sekundären Endpunkt stellt Reduzierung der Krankenhausaufenthaltsdauer dar.

2.2 Genehmigung

Die Ethikkommissionen der Ärztekammer Hamburg, der Northern State Medical University in Arkhangelsk (Russland), der Christian Albrecht Universität in Kiel, der Universität Szeged (Ungarn) und dem Hospital Clínico Universitario de Valencia (Spanien) haben die Durchführung der Studie genehmigt. Die Studie wurde in der Datenbank des U.S. National Institutes of Health (www.clinicaltrials.gov) registriert (NCT14001283). Jeder Patient wurde auf Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft und anschließend detailliert über Ablauf, Zielsetzung und Risiken der Studie aufgeklärt. Das Einverständnis wurde durch eine Unterschrift des Patienten auf dem Aufklärungsbogen dokumentiert.

2.3 Studiendurchführung

Die Studie wurde im Zeitraum von August 2011 bis Juni 2012 als klinische Multicenterstudie in fünf Zentren durchgeführt:

1. Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Deutschland (hauptuntersuchendes Zentrum)
2. Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russland
3. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland
4. Universität Szeged, Ungarn
5. Universität Valencia, Spanien

2.4 Patientenrekrutierung, Aufklärung und Einwilligung

Anhand des Operationsplans wurden alle für den Folgetag geplanten Operationen und Patienten auf folgende Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft:

2.4.1 Einschlusskriterien:

- Elektiver allgemeinchirurgischer, hepato-biliärer, urologisch- oder gynäkologisch-abdomineller Eingriff in Allgemeinanästhesie (ggfs. kombiniert mit einem regionalanästhesiologischen Verfahren)
- Operationszeit > zwei Stunden oder erwarteter intraoperativer Blutverlust > 20% des Gesamtblutvolumens.
- ASA-Klassifikation II oder III
- Indikation zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung über die Arteria radialis und zur Anlage eines zentralen Venenkatheters aufgrund von Vorerkrankungen und/oder operativem Eingriff

2.4.2 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit
- Laparoskopische Eingriffe
- Eingriffe mit Eröffnung der Thoraxhöhle
- Geplanter postoperativer Aufenthalt auf einer Intensivstation (aufgrund schwerer Vorerkrankungen oder operationsbedingt)
- Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, supraventrikuläre oder ventrikuläre Extrasystolien, sowie Herzschrittmacherpatienten
- Gegenwärtige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

2.4.3 Patientenaufklärung und Einwilligung

Alle nach Durchsicht der Ein- und Ausschlusskriterien in Frage kommenden Patienten wurden spätestens am Vortag der Operation über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie aufgeklärt und bei Einverständnis die schriftliche Einwilligung eingeholt.

2.5 Studiengruppen und Randomisierung

Nach erfolgter Aufklärung wurden die Patienten entweder der Kontroll- oder der Interventionsgruppe zugewiesen. Die Einteilung erfolgte randomisiert durch Ziehung eines verschlossenen Briefumschlags mit einer Nummer. Bei zeitgleich stattfindenden Eingriffen wurde per Losverfahren entschieden, welcher der entsprechenden Patienten eingeschlossen wurde.

2.6. Studienablauf

Der Studienablauf gliederte sich in drei Phasen:

- Phase I: Intraoperativer Zeitraum
- Phase II: Aufwachraum-Phase
- Phase III: Postoperativer Zeitraum auf Station

2.6.1 Phase I

2.6.1.1 Interventionsgruppe

Patienten, die für die Interventionsgruppe randomisiert wurden, unterlagen einem anästhesiologischen Management gemäß den Klinikstandards des jeweiligen Studienzentrums (→ vgl. Abschnitt 2.8: Perioperatives anästhesiologisches Management).

Nach Narkoseeinleitung wurden Patienten der Interventionsgruppe über ihren arteriellen Zugang – in Ergänzung zum Standardmonitoring – mit dem „cardiac index trending Monitor“ und dem dazugehörigen Sensor (ProAQT, Fa. Pulsion, Medical Systems SE, München, Deutschland).

konnektiert. Zunächst wurden die Patientendaten (Name, Patienten-ID, Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht) in ein dazugehöriges Softwaresystem eingegeben. Daraus berechnete sich das körpergrößenabhängige optimale Körpergewicht (predicted body weight). Anschließend erfolgte der Nullabgleich der arteriellen Druckkurve gegen die Atmosphäre auf Herzniveau. Eine Kalibrierung des Sensors wurde aufgrund des integrierten Messalgorithmus nicht nötig.

Die hämodynamische Therapie in der Interventionsgruppe wurde nun nach zwei vorgegebenen Behandlungsalgorithmen gesteuert: Noch vor Beginn des Eingriffs wurden die Patienten der Interventionsgruppe anhand des Behandlungsalgorithmus I unter Einbeziehung der Parameter PPV, HI und MAP hämodynamisch evaluiert (→ s. Abb. 3+4). Hierbei wurde zunächst das PPV ermittelt und untersucht, ob durch eine weitere Zufuhr von intravasalem Volumen der Herzindex (HI) gesteigert werden konnte.

Sollte das PPV zu diesem Zeitpunkt einen Wert von $> 10\%$ aufweisen und wäre somit eine positive Volumenreagibilität wahrscheinlich, konnte der HI durch forcierte intravenöse Volumensubstitution optimiert werden (Zielwert: $PPV < 10\%$). Fiel das PPV infolge der Volumengabe erstmalig unter einen Wert von 10% , so wurde der zu diesem Zeitpunkt gemessene Herzindex zur weiteren Volumenoptimierung als patientenspezifischer HI zugrunde gelegt und als hämodynamisches Behandlungsziel für den weiteren Operationsverlauf definiert (\rightarrow Behandlungsalgorithmus II).

Im weiteren Verlauf galt als Behandlungsziel, das PPV stets unter 10% zu halten, um einen optimalen kardialen Auswurf zu erzielen.

Sobald ein PPV unter 10% erreicht wurde, konnten anschließend die Parameter HI und MAP mittels Katecholamingaben modifiziert werden. Für den Fall, dass der HI einen Wert unterhalb der Marke von $2,5 \text{ l/min/m}^2$ erreichen sollte, wurde mittels Gabe des Inotropikums Dobutamin gegenreguliert. Im Falle eines Abfalls des MAP unter 65 mmHg wurde dieser durch die Verabreichung von Vasopressoren (Noradrenalin) oberhalb des vorgeschriebenen Wertes stabilisiert. Diese hämodynamische Evaluation wurde mithilfe des für jeden Patienten individuell ermittelten optimalen HI alle 15 Minuten bis zum Ende der Operation fortgesetzt (\rightarrow Algorithmus 2).

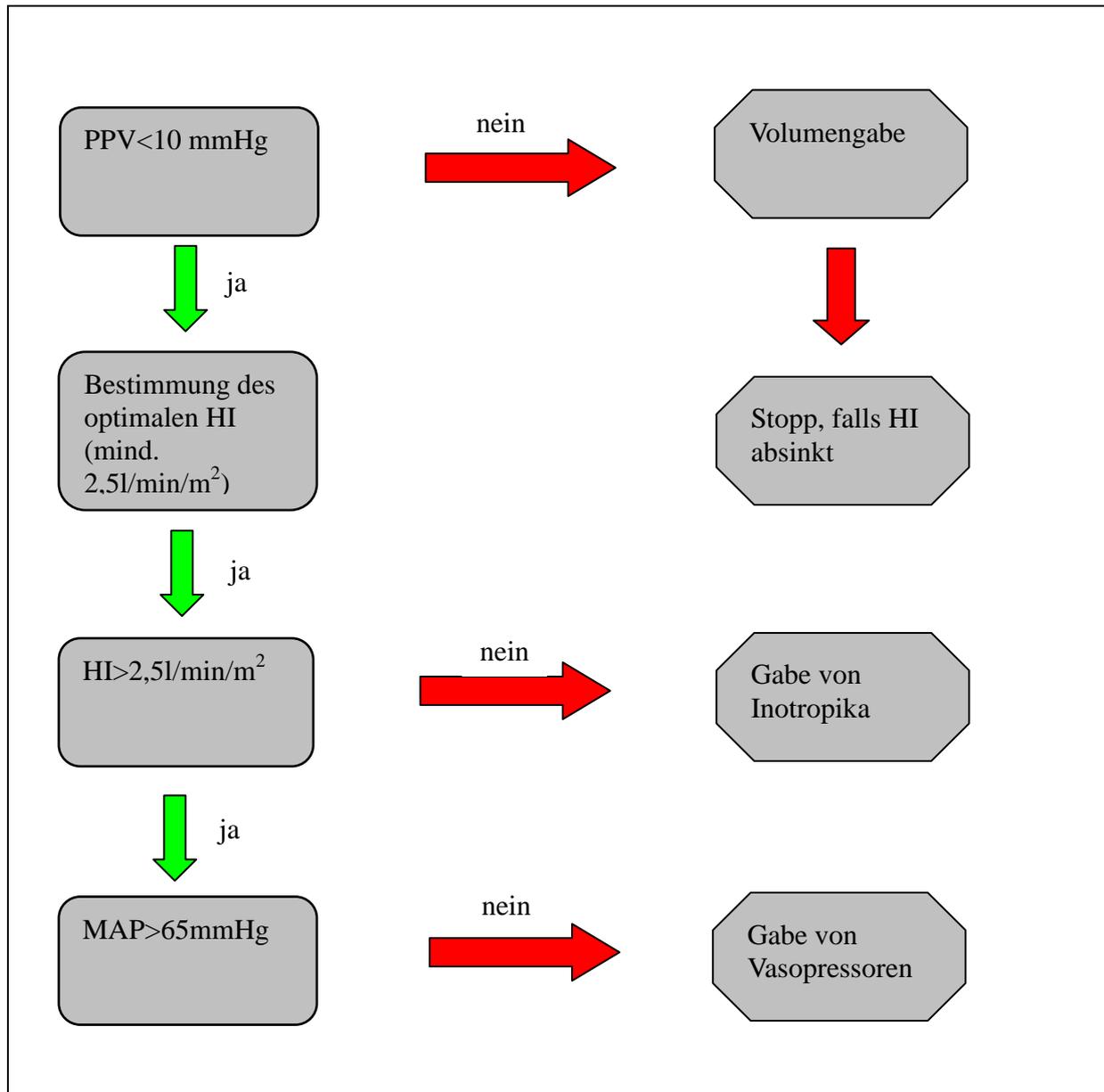


Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus I vor Schnitt zur initialen Evaluation

PPV: Pulsdruckvariation, HI: Herzindex, MAP: Mittlerer arterieller Druck

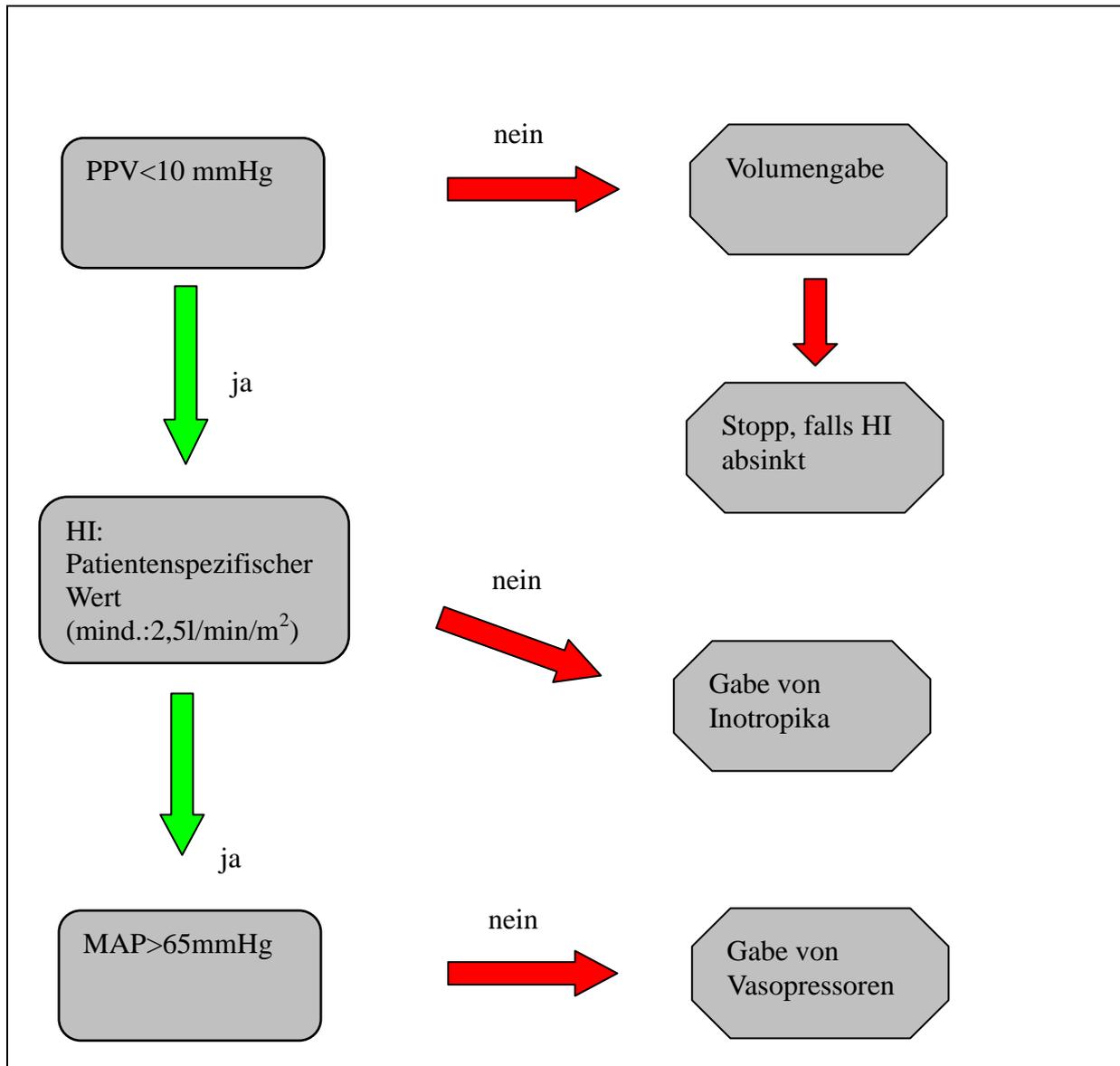


Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus II zur weiteren Evaluation

PPV: Pulsdruckvariation, HI: Herzindex, MAP: Mittlerer arterieller Druck

2.6.1.2 Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten Narkosemedikamente, Flüssigkeitstherapie, Katecholamine und die anästhesiologische Betreuung gemäß den Behandlungsstandards und Verfahrensanweisungen des jeweiligen Krankenhauses sowie nach Ermessen des verantwortlichen Anästhesiologen. Das Kreislaufmanagement wurde nach den hausüblichen Standards der teilnehmenden Kliniken vorgenommen und insbesondere nach den Parametern MAP, der HF, dem ZVD sowie dem jeweiligen klinischen Gesamtbild des Patienten gesteuert. Zudem erfolgten regelmäßige Kontrollen der Blutgase.

In der Kontrollgruppe wurden lediglich die Parameter MAP, ZVD und HF erhoben und dokumentiert.

2.6.2 Phase II

Die operierten Patienten der Studien- und der Kontrollgruppe wurden postoperativ in den Aufwachraum verlegt und dort bis zu ihrer Verlegung auf die Intermediate Care Unit oder Normalstation hämodynamisch, respiratorisch sowie laborchemisch engmaschig überwacht. Im 15 minütigen Intervall (bis maximal drei Stunden postoperativ) wurden die Vitalparameter MAP, ZVD und HF erhoben und dokumentiert. Eine arterielle und venöse Blutgasanalyse wurde bei Entlassung aus dem Aufwachraum durchgeführt.

2.6.3 Phase III

Im Anschluss an die postoperative Überwachung wurden die Patienten beider Studiengruppen nach Rückkehr eines ausreichenden Vigilanzniveaus auf ihre Station (Normal- oder Überwachungsstation) transferiert. Bei Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung oder hämodynamischer/respiratorischer Instabilität wurden die Patienten direkt aus dem OP auf eine Intensivstation verlegt.

2.7 Datenerfassungsbogen

Nach Einwilligung und Randomisierung der Studienteilnehmer in eine der Studiengruppen wurden auf dem Datenerfassungsbogen zunächst Haupt- und Nebendiagnosen sowie die Art des operativen Eingriffs dokumentiert. Daraufhin wurde anhand der Parameter Körpergröße (in cm) und des Körpergewichts (in kg) das Predicted body weight (PBW), ein auf die Körpergröße bezogenes, ideales Körpergewicht berechnet.

Der präoperative Gesundheitszustand der Patienten wurde nach dem physiologischen und operativen POSSUM Score (Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity) evaluiert (→ Tabelle 1), um die Patienten beider Studiengruppen hinsichtlich ihrer Komorbiditäten vergleichen zu können [Copeland et al. 1991, Prytherch et al. 1998, Tekkis et al. 2003]. Anhand des POSSUM Scores können ausgehend vom Gesundheitszustand präoperativ risikoadaptierte Sterblichkeitsraten für den perioperativen Zeitraum patientenindividuell ermittelt werden.

POSSUM Score (pts)	1	2	4	8
Physiologischer Score				
Alter	< 60	61-70	> 71	
Herz	keine Einschränkung	antianginöse-, antihypertensive-, Diuretikatherapie, Digoxin	Lungenödem, Marcumartherapie	CM, gestaute Halsvenen
Atmung	keine Dyspnoe	Belastungsdyspnoe	Leichte Dyspnoe	Ruhedyspnoe
RR _{sys} [mmHg]	110-130	100-109 131-170	90-99 > 170	< 90
Puls [bpm]	50-80	81-100 40-49	100-120	>120 < 40
GCS	15	12-14	9-11	< 9
Hämoglobin [g/dl]	13-16	11,5-12,9 16,1-17,0	10-11,4 17,1-18	< 10 > 18
Leukozyten [/nl]	4-10	10,1-20 3,1-4	> 20 < 3	
Harnstoff [mmol/l]	< 7,5	7,6-10	10,1-15	> 15
Natrium [mmol/l]	> 136	131-135	126-130	< 125
Kalium [mmol/l]	3,5-5	3,2-3,4 5,1-5,3	2,9-3,1 5,4-5,9	< 2,9 > 6
EKG	normal		VHF	ST-Veränderungen
Operativer Score				
Schwere der OP	mild	moderat	Großer Eingriff	Major +
Prozeduren	1		2	> 2
Blutverlust [ml]	< 100	101-500	501-1000	> 1000
Peritoneale Sekretion	keine	serös	leicht entzündet	starke Inflammation
Tumorstaging	ohne	lokal	LK-Metastasen	Fernmetastasen
OP-Art	elektiv		dringlich	Notfall

Tabelle 1: Berechnung des POSSUM Score – physiologischer und operativer Teil – anhand laborchemischer, hämodynamischer, neurologischer und operationsbezogener Kriterien.

Zudem erhielt jeder Patient eine Bewertung nach der ASA-Klassifikation [Saklad 1941].

Die ASA-Klassifikation wurde von der American Society of Anesthesiologists eingeführt und dient der groben Abschätzung der perioperativen Letalität. Im Wesentlichen werden Klinik, Allgemeinzustand und Vorerkrankungen zur Einschätzung des perioperativen Gesamtrisikos herangezogen. Anschließend wird der Patient nach folgender Tabelle klassifiziert:

ASA Status	Definition
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist.
V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

Tabelle 2: Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos gemäß ASA (→American Society of Anesthesiologists)

Nach Anästhesieeinleitung, Atemwegssicherung und anästhesiologischer Instrumentierung (wie unter 2.8. beschrieben) wurden in beiden Patientengruppen im 15-minütigen Intervall folgende hämodynamische Messparameter erhoben:

- MAP
- ZVD
- HF

In der Interventionsgruppe wurden zusätzlich zu o.g. Parametern mittels radialer Pulskonturanalyse der HI sowie das PPV gemessen.

Postoperativ wurden die Parameter MAP, ZVD und HF in regelmäßigen Abständen dokumentiert.

Blutgasanalysen

Perioperativ wurden jeweils eine arterielle und eine venöse Blutgasanalyse an drei definierten Zeitpunkten vorgenommen.

1. Blutentnahme: Präoperativ unmittelbar nach Narkoseeinleitung (T1)
2. Blutentnahme: Zur Hautnaht gegen Ende der Operation (T2)
3. Blutentnahme: Bei Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum (T3)

Hierbei wurden die folgenden Parameter dokumentiert:

Arterielle BGA	Venöse BGA
pHa (arterieller pH)	pHv (venöser pH)
PaCO ₂ (arterieller CO ₂ -Partialdruck)	PvCO ₂ (venöser CO ₂ -Partialdruck)
PaO ₂ (arterielle Sauerstoffpartialdruck)	PvO ₂ (venöser Sauerstoffpartialdruck)
SaO ₂ (arterielle Sauerstoffsättigung)	ScvO ₂ (zentralvenöse Sauerstoffsättigung)
Bicarb (Bicarbonat)	BE (Base Excess)
BE (Base Excess)	cLac (Lactat)
Clac (Lactat)	cHb (Hämoglobin)
cHb (Hämoglobin)	

Table 3: Übersicht der gemessenen Parameter im Rahmen der arteriellen und venösen Blutgasanalysen

Weiterhin wurden die per Pulsoxymetrie ermittelte Sauerstoffsättigung (SpO₂) sowie das endexpiratorische CO₂ (etCO₂) jeweils vor und nach der Operation sowie bei Entlassung aus dem Aufwachraum dokumentiert.

Am Ende der Operation sowie 24 Stunden postoperativ wurde bei jedem Patienten die Flüssigkeitsbilanz erhoben. Hierbei wurden Einfuhr (kristalloide und kolloidale Infusionslösungen, Transfusion von EKs und FFPs, Katecholamingaben) sowie Ausfuhr (Urinausscheidung, perioperativer Blutverlust) dokumentiert und die Bilanzsumme zu beiden Zeitpunkten berechnet.

Nach stattgehabter Operation wurden folgende Outcomeparameter definiert und dokumentiert:

- die Operationszeit (in Minuten),
- die Zeit bis zur Extubation (in Minuten),
- die Liegedauer im Aufwachraum (in Minuten),
- die Krankenhausverweildauer (in Tagen).

Weiterhin erfasst wurden die Inzidenz von anästhesiebezogener Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting, PONV), die Dauer bis zum Wiedereintritt des ersten Stuhlgangs sowie die Indikation zur enteralen Ernährung .

Die Patienten wurden in einem Zeitfenster bis zum 30. postoperativen Tag im Hinblick auf aufgetretene Komplikationen nachbeobachtet. Sämtliche Ergebnisse lt. Abbildung 5 wurden erfasst und statistisch ausgewertet. Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der einzelnen Komplikation unterteilt in Subgruppen.

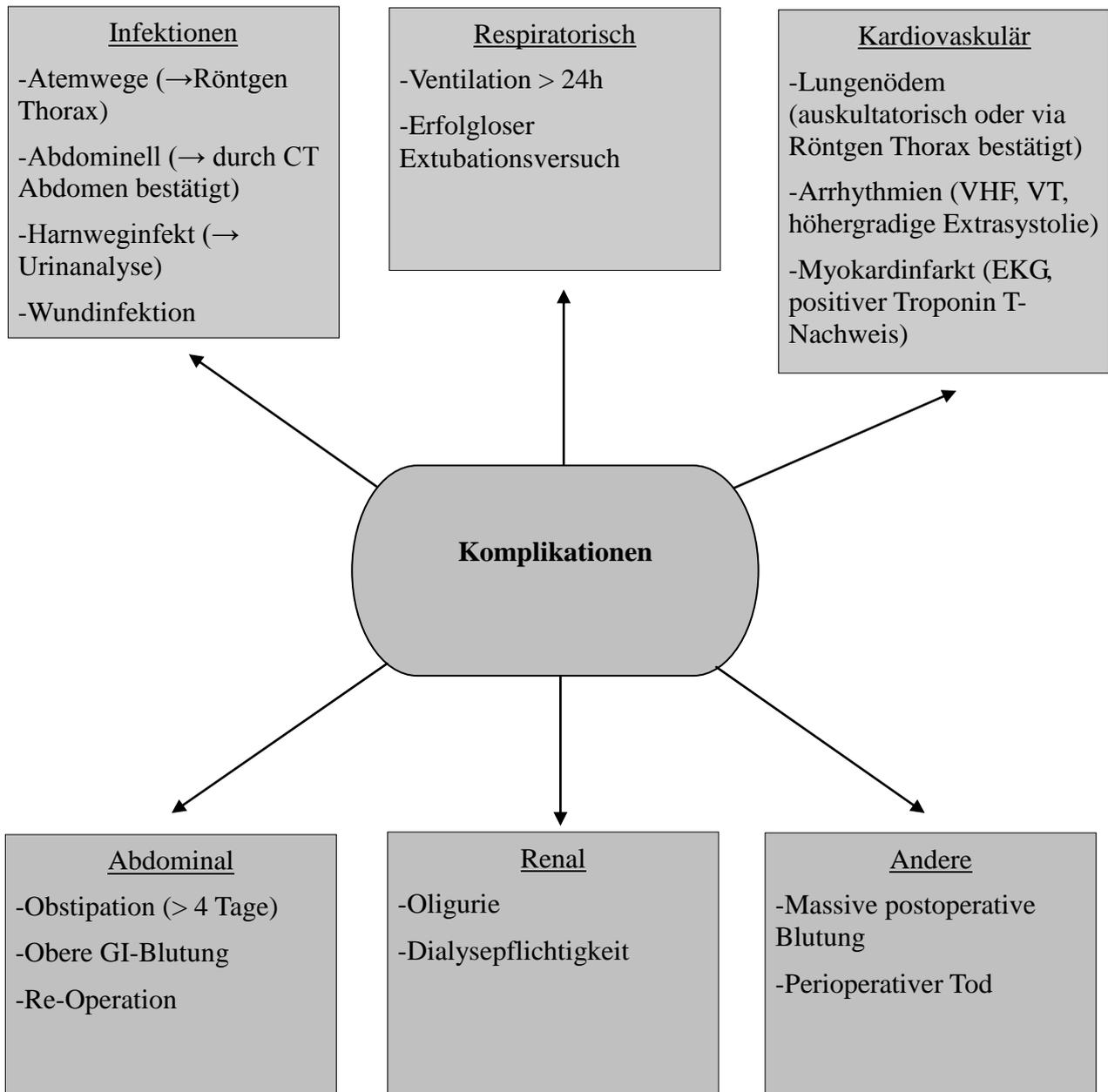


Abbildung 5: Übersicht über die erfassten Komplikationen (nach funktionellen und organspezifischen Untergruppen angeordnet).

2.8 Perioperatives anästhesiologisches Management

2.8.1 Narkoseführung

Nach Identifizierung des Patienten, Überprüfung der Nüchternheit sowie Sichtung der Patientenakte und Einwilligungen erfolgte zunächst die Anbringung des Basismonitorings (NIBP, EKG, SpO₂)

(Multi Med, Dräger Infinity Delta, Dräger Medical Systems, Lübeck). Darauf folgend wurde, sofern mit dem Patienten vereinbart, zunächst am wachen Patienten in sitzender Position ein Periduralkatheter (PDK) angelegt. Nach Narkoseeinleitung und endotrachealer Intubation erfolgte eine unter sterilen Kautelen durchgeführte Punktion der A. radialis zur invasiven Blutdruckmessung sowie die Anlage eines ZVK.

Die weiteren Flüssigkeits-, Medikamenten- und Katecholamingaben richteten sich in der Interventionsgruppe nach dem Studienalgorithmus (→ Abb. 3+4). In der Kontrollgruppe fanden die jeweiligen kliniküblichen Standards Anwendung.

2.8.2 Beatmungsmodalitäten

Die Beatmung und Narkoseüberwachung erfolgte mittels des Narkosegerätes Dräger Primus IE (Dräger Medical Systems, Lübeck). Bei den Studienteilnehmern wurden die Patienten volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von $6-8\text{ml} \times \text{kgKG}^{-1}$ (ideales Körpergewicht) beatmet. Zudem wurden alle 60 Minuten die folgenden Ventilationsparameter dokumentiert:

- FiO_2 = Fraktion des inspiratorischen O_2 [%]
- P_{Peak} = Maximaler inspiratorischer Druck [mmHg]
- P_{Plat} = Plateaudruck [mmHg]
- P_{mean} = Mitteldruck [mmHg]
- V_T = Tidalvolumen [ml]
- PEEP = Positiver endexpiratorische Druck [mmHg]
- V_E = Atemminutenvolumen [$\text{l} \times \text{min}^{-1}$]
- f = Beatmungsfrequenz [min^{-1}]

2.8.3 Pharmakologische Behandlung

2.8.3.1 Verabreichte Infusionslösungen (Kristalloide/Kolloide)

Bei den Kristalloiden handelt es sich um Vollelektrolytlösungen, die sich nach i.v.-Applikation im Intra- und Extravasalraum verteilen. Ca. 20 Minuten nach der Infusion verbleibt nur ein geringer Anteil (etwa 20%) im intravasalen Raum und steht damit als Volumenersatz zur Verfügung. Die

intravenöse Verabreichung derartiger Infusionslösungen eignet sich daher zur Kompensation eines präoperativen Flüssigkeitsdefizits und zur Substitution eines Flüssigkeitsmangels [Karow et al. 2003].

Die als Kolloide bezeichneten Infusionslösungen sind hochmolekularer Zusammensetzung und können daher im Unterschied zu kristalloiden Lösungen die Gefäßwand nicht per Diffusion/Osmose überwinden. Als Kolloid wurde 6%iges Voluven (HES, Hydroxyethylstärke 130/0,4) verwendet. Es handelt sich hierbei um ein Volumenersatzmittel, welches zur Anwendung kommt, um Blutverluste ab ca. 700ml vorübergehend zu kompensieren und den Kreislauf zu stabilisieren [Larsen et al. 2010]. Im Gegensatz zu den Kristalloiden verbleibt HES aufgrund seines hohen molekularen Gewichtes nahezu zu 100% im intravasalen Raum [Karow et al. 2003]. Die Gabe erfolgt unter strenger Indikationsstellung und ist kontraindiziert bei septischen oder niereninsuffizienten Patienten. Der Einsatz bei Patienten der Intensivmedizin wird nicht empfohlen (→ Evidenzgrad B, S3 Leitlinien zur Volumentherapie 2014). Weiterhin muss infolge Kolloidgabe auf allergische Reaktionen und eine eventuelle Kompromittierung der Blutgerinnung geachtet werden.

2.8.3.2 Spezielle Pharmakotherapie

Perioperativ wurden die Katecholamine Dobutamin als Inotropikum und Noradrenalin als Vasopressor im Rahmen des GDT-Algorithmus eingesetzt.

Beim Katecholamin Noradrenalin handelt es sich um einen häufig in der Klinik eingesetzten Vasopressor. Durch die Aktivierung von α -Rezeptoren in der Gefäßwand führt Noradrenalin dosisabhängig zur Zunahme des peripheren Widerstands und somit zu einer Erhöhung des MAP.

Als unerwünschte Nebenwirkung muss mit einer Verminderung der Extremitäten- und Nierendurchblutung gerechnet werden [Karow 2003].

Dobutamin als synthetisch hergestelltes Katecholamin weist als potenter β_1 -Agonist und schwacher β_2 -Agonist vor allem positiv inotrope und chronotrope Effekte auf [Karow et al. 2003]. Indiziert ist Dobutamin bei dekompensierter Herzinsuffizienz, z.B. im Rahmen eines kardiogenen Schocks, oder beim low output syndrome. Die Zunahme des SV geht in der Regel mit einem Abfall des peripheren Widerstandes einher. Unter Dobutamintherapie kommt es zum Anstieg des kardialen O_2 -Verbrauchs und der kardialen Pumpfunktion. Als mögliche Nebenwirkungen können tachykarde Herzrhythmusstörungen sowie pectanginöse Beschwerden auftreten [Larsen 2010].

2.9. Überwachung des Herzindex mittels radialer Pulskonturanalyse

Die in der vorliegenden Studie angewandte Messmethodik zur minimal-invasiven kontinuierlichen Bestimmung des HZV basiert auf dem Prinzip der radialen Pulskonturanalyse ohne vorausgehende Kalibrierung. Zur Berechnung des HI werden neben den Patientenstammdaten die dynamischen Vorlastparameter Pulsdruckvariation (PPV) und Schlagvolumenvariation (SVV) zu Hilfe genommen.

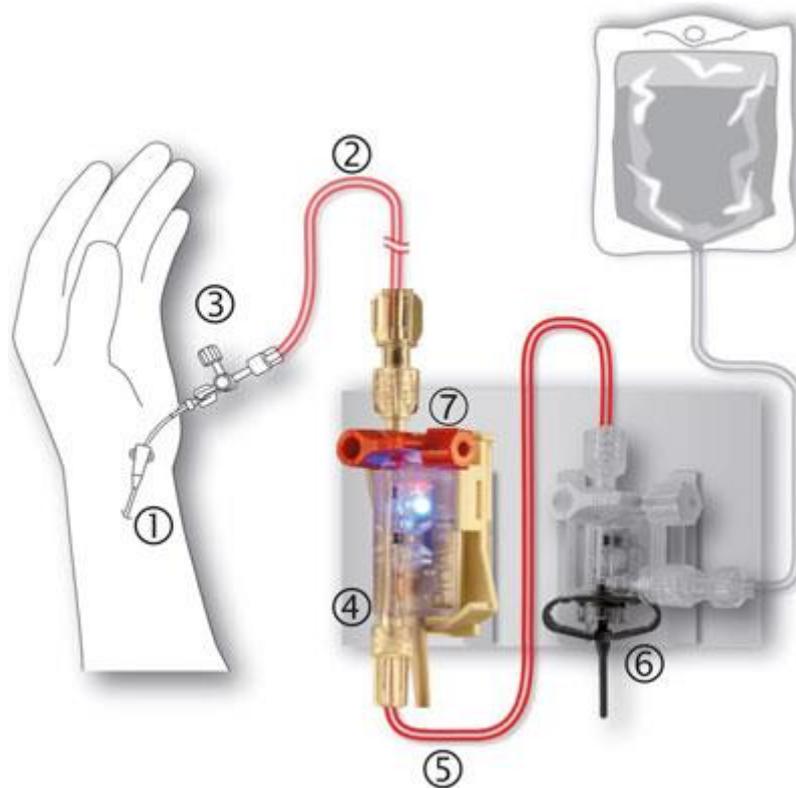


Abbildung 6: Der ProAQT Sensor (4) wird zwischen einliegendem arteriellem Katheter (1+3) und Druckaufnehmer (6) in den arteriellen Anschluss integriert. Quelle: www.pulsion.com, Stand vom 10.03.2015

Die Verwendung des „cardiac index trending monitor“ ermöglicht dabei eine nicht-invasive Form der Kreislaufüberwachung mittels eines Sensors, der in die Druckleitung eines bereits einliegenden arteriellen Zugangs integriert werden kann (→ Abb. 6). Nach vorherigem Nullabgleich wird nach Analyse der Pulscurve die PPV ermittelt. Das SV wird aus dem Integral des systolischen Anteils der arteriellen Pulscurve errechnet. Das Produkt aus SV und HF ergibt dann den HI (→ HZV bezogen auf 1m^2 Körperoberfläche). Die PPV korreliert mit den Veränderungen der Vorlast, die durch maschinelle Beatmung bei Patienten bewirkt werden [Marik et al. 2009].

Die über die A. radialis erfassten und unter maschineller Beatmung induzierten Änderungen des

arteriellen Pulsdrucks, die sogenannte Pulsdruckvariation, können somit dazu verwendet werden, den individuellen Flüssigkeitsbedarf eines Patienten zu ermitteln und die hämodynamische Therapie entsprechend anzupassen [Bendjelid et al. 2003, Marik 2009]. Der „pulse pressure“ (=PP, engl. für Pulsdruck), d.h. die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, verhält sich dabei proportional zum SV des linken Ventrikels [Bein et al. 2004, Mayer et al. 2009]. PPV und SVV verhalten sich ebenfalls proportional zueinander. Ein erhöhtes PPV, erkennbar an einer undulierenden arteriellen Druckkurve, kann als Zeichen einer manifesten Hypovolämie interpretiert werden. Die durch mechanische Beatmung induzierten Änderungen des linksventrikulären SV sind hauptsächlich zurückzuführen auf einen Rückgang der Vorlast des linken Ventrikels in Expiration und eine abnehmende Füllung des rechten Ventrikels während der Inspirationsphase [Michard et al. 2000].

Prinzip der nicht-kalibrierten Pulskonturanalyse: Die Berechnung des HI mittels des „cardiac index trending monitor“ stützt sich auf einen integrierten Algorithmus, welcher auf der Auswertung patientenbezogener Variablen basiert. Das Verfahren der Pulskonturanalyse ohne initiale Kalibrierung erfolgt im Gegensatz zur PiCCO-Technologie anhand einer Analyse der arteriellen Druckwelle unter Berücksichtigung einer Kalibrationskonstante K, welche von den Patientendaten (Alter, Körpergröße, Gewicht, Geschlecht) abhängig ist. Aus diesen Informationen leiten sich Rückschlüsse auf den peripheren arteriellen Widerstand ab. Das HZV berechnet sich aus dem SV x HF. Das SV errechnet sich somit aus dieser Konstanten und der Charakteristik der arteriellen Druckkurve (wird mit verschiedenen voreingestellten Referenzkurven anhand empirischer Erkenntnisse verglichen).

$$\text{HZV} = \text{SV} \times \text{HF}$$

$$\text{SV} = \text{K} \times \text{PP}$$

Formel zur Berechnung des HZV anhand eines integrierten Algorithmus.

K: Konstante, berechnend anhand patientenindividueller Parameter (s.o.)

PP: Pulse pressure (engl. für Pulsdruck)

Es hat sich gezeigt, dass nichtkalibrierte Verfahren eine hinreichende Genauigkeit im Vergleich zur Thermodilutionsmethode sowie dem via Echokardiographie bestimmten HZV aufweisen [→ S3 Leitlinien zur Volumentherapie].

Wie bei jeder Messmethode sind auch bei der Pulskonturanalyse einige methodische Anwendungsbeschränkungen zu beachten. Die Verwendung von PPV als dynamischer

Vorlastparameter zur Erhebung des Volumenstatus ist ausschließlich validiert bei maschinell beatmeten Patienten im stabilen Sinusrhythmus. Außerdem müssen eine Reihe weiterer Störfaktoren berücksichtigt werden.

Besonderheiten der radialen Pulskonturanalyse: Eine Erhebung dynamischer Vorlastparameter wie der PPV erfordert ein zuverlässiges Messsignal, daher wird die stammnahe Messung (z.B. in der A. femoralis) empfohlen. Eine periphere Messung in der A. radialis gestaltet sich zwar weniger invasiv muss jedoch ggfs. reevaluiert werden.

2.10 Statistische Auswertung

Die Fallzahlberechnung orientierte sich an der Zielsetzung einer Reduktion der postoperativen Komplikationen von 40% auf 20%, basierend auf zurückliegenden Daten von Lopes et al. [Lopes et al. 2007]. Um eine Senkung der postoperativen Komplikationen in der Interventionsgruppe mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,05$ und einer Power von 80% zu erreichen, mussten 80 Patienten pro Gruppe, insgesamt 160 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Die Studiendaten wurden pseudonymisiert in Excel (Microsoft, Redmond, WA) eingegeben und anschließend mit den Statistikprogrammen SigmaStat 3.5 (Systat Software Inc, San Jose, USA) und SigmaPlot 10 ausgewertet. Die intra- und postoperativ erhobenen Messwerte wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov Tests auf Normalverteilung geprüft. Die normalverteilten Daten wurden anhand des Student's t-tests, nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney U-Test ausgewertet und auf statistische Signifikanz geprüft. Die Analyse der Komplikationen erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests und des Fisher's exact Tests. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf 5% festgeschrieben. Die Ergebnisse sind, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median + Konfidenzintervall angegeben.

Der Vergleich der intraoperativen hämodynamischen Daten wurde auf fünf Stunden limitiert. Zu diesem Zeitpunkt waren 75% der chirurgischen Eingriffe abgeschlossen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Patientendaten/Patientenrekrutierung

Es wurden insgesamt 160 Patienten, darunter 81 (50 Männer, 31 Frauen) in der Kontrollgruppe und 79 (47 Männer, 32 Frauen) in der Interventionsgruppe eingeschlossen. Zehn Patienten verweigerten die Teilnahme an der Studie. 20 Patienten mussten aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen werden (→ Abbildung 7).

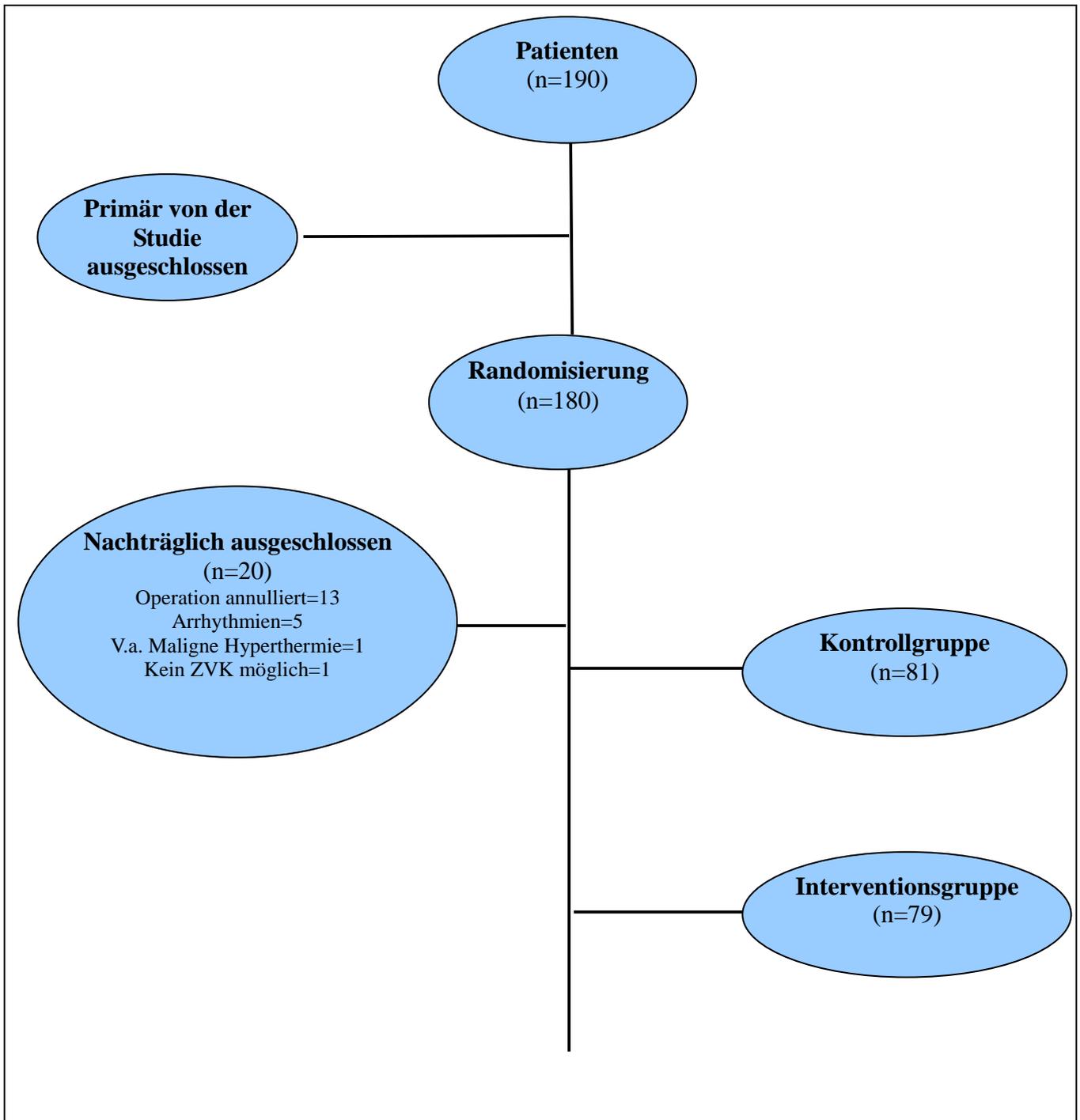


Abbildung 7: Patientenrekrutierung

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der demografischen Merkmale der Patienten (→ Tabelle 4) und der präoperativen Risikoevaluation (→ Tabelle 5).

Parameter	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
Alter	61,7 ± 14,1	63,2 ± 11,9	0,473
Männeranteil [%]	61,7	59,5	0,899
Körpergröße[cm]	171,7 ± 9,4	170 ± 9,2	0,241
ABW [kg]	79,2 ± 18,1	77,4 ± 20,4	0,557
PBW [kg]	66,0 ± 10,1	64,3 ± 10,1	0,269

Tabelle 4: Demographische Patientendaten. ABW: Actual body weight (reales Körpergewicht), PBW: Predicted body weight (auf die Körpergröße bezogenes Idealgewicht).

Berechnung des PBW:

Männer: $PBW \text{ (kg)} = 50 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$

Frauen: $PBW \text{ (kg)} = 45,5 + 0,91 \times (\text{Körpergröße [cm]} - 152,4)$

Parameter	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
ASA Status III	33	33	0,978
POSSUM physiologisch	17,8 ± 5,5	17,4 ± 4,3	0,608
POSSUM operativ	17,6 ± 5,9	16 ± 5,8	0,089

Tabelle 5: Präoperative Morbidität gemäß ASA und POSSUM Score im Vergleich. ASA: Einschätzung des Narkoserisikos gemäß American Society of Anesthesiologists, POSSUM: Score zur Einschätzung der perioperativen Mortalität – physiologischer und operativer Teil.

Die präoperative anästhesiologische Evaluierung des Gesundheitszustandes (→ POSSUM Score) und des perioperativen Narkoserisikos gemäß ASA-Klassifikation zeigte in beiden Patientenkollektiven gleichermaßen keinen signifikanten Unterschied. Die präoperativ untersuchten Patientengruppen befanden sich folglich in vergleichbarer gesundheitlicher Verfassung.

3.2 Verteilung der durchgeführten Eingriffe

Die Patienten unterzogen sich in den einzelnen Fachdisziplinen folgenden Eingriffen:

- Hepatobiliäre Chirurgie (Leberteilresektion, Cholezystektomie)
- Chirurgie des oberen Gastrointestinaltrakts (Whipple-OP, Gastrektomie, Splenektomie)
- Chirurgie des unteren Gastrointestinaltrakts (Dünn- oder Dickdarmteilresektionen, tiefe Rektumextirpation)
- Gynäkologie (Tumorchirurgie, Debulking, Adnexektomie)
- Urologie (Cystektomie, Neoblase + Ileumconduit, radikale Prostatektomie)
- Sonstige Operationen (z.B. ausgedehnte Sarkomentfernung)

Art des Eingriffs	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Hepatobiliäre Chirurgie	12	6
Oberer GI-Trakt	25	25
Unterer GI-Trakt	13	24
Gynäkologie	4	3
Urologie	19	18
Sonstige	8	5

Tabelle 6: Verteilung der durchgeführten Operationen in beiden Patientengruppen. GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt.

3.3 Perioperative hämodynamische Daten

3.3.1 Ergebnisse Hämodynamik intraoperativ

Die folgenden Abbildungen bilden den zeitlichen Verlauf der Messwerte für den MAP, die HF und den ZVD in beiden Studiengruppen ab. Der MAP wies zu insgesamt vier Messzeitpunkten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen auf (→ Abbildung 8). Im weiteren Verlauf näherten sie sich einem ähnlichen Level an.

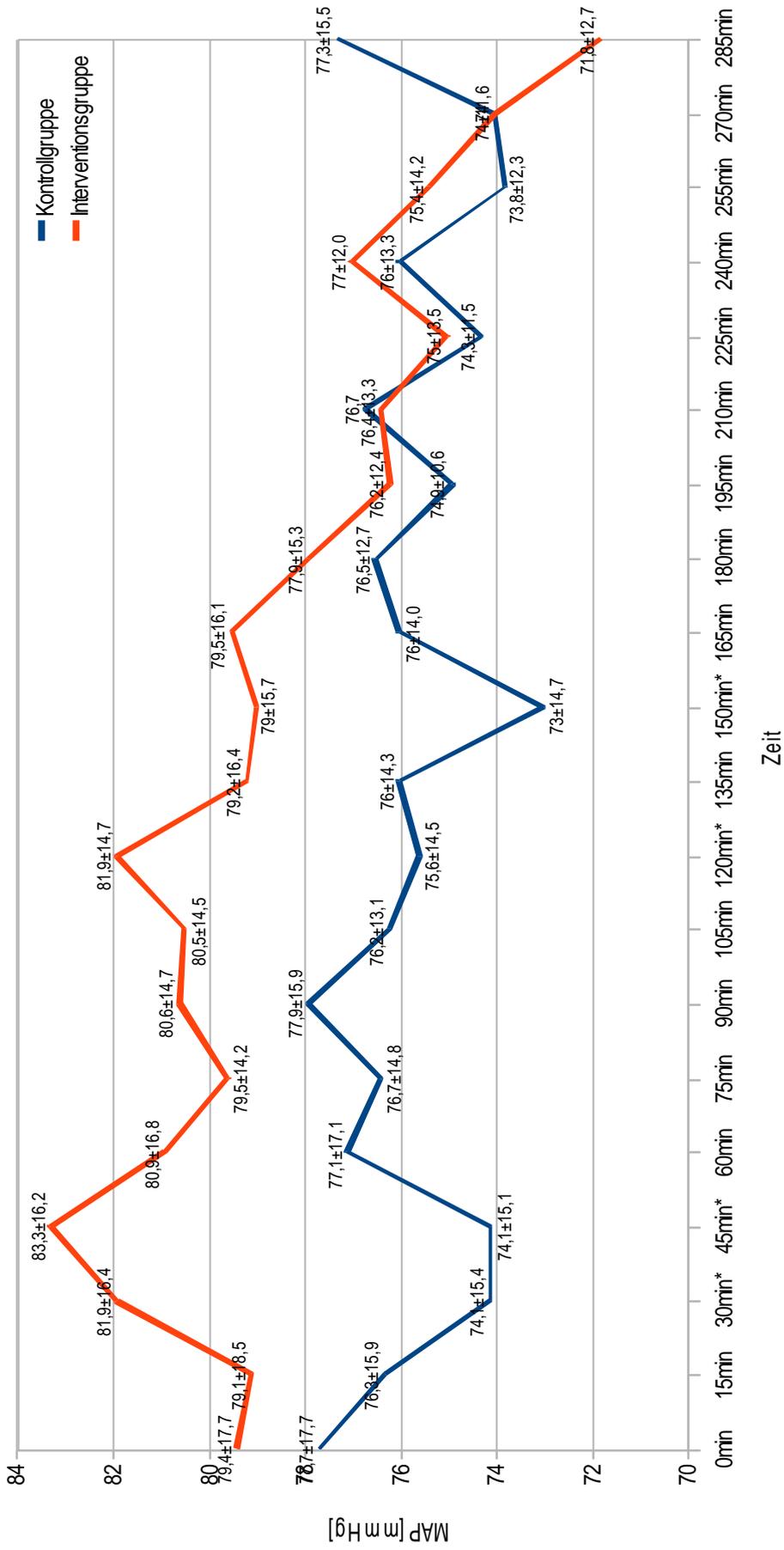


Abbildung 8: MAP – intraoperative Messung (signifikante Zeitabschnitte mit * auf der x-Achse markiert).

Intraoperativ kam es zu einer signifikanten (*) Differenz des mittleren arteriellen Drucks zu den in der folgenden Tabelle beschriebenen Messzeitpunkten:

Zeitpunkt	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
30 min	74,1 ± 15,4 mmHg	81,9 ± 16,4 mmHg	p=0,002*
45 min	74,1 ± 15,1 mmHg	83,3 ± 16,2 mmHg	p= <0,001*
120 min	75,6 ± 14,5 mmHg	81,9 ± 14,7 mmHg	p=0,012*
150 min	73,0 ± 14,7 mmHg	79,0 ± 15,7 mmHg	p=0,025*

Tabelle 7: Messzeitpunkte, zu denen ein signifikanter Unterschied der intraoperativ erhobenen Blutdruckwerte vorlag.

Bei Gegenüberstellung der ZVD - Messreihen beider Gruppen kam es intraoperativ hier zu keinem statistisch signifikanten Unterschied.

Hinsichtlich der HF trat von Minute 0 bis Minute 180 kein signifikanter Unterschied auf; erst ab Minute 180 bis Minute 285 kam es in der Kontrollgruppe zu erhöhten Herzfrequenzen.

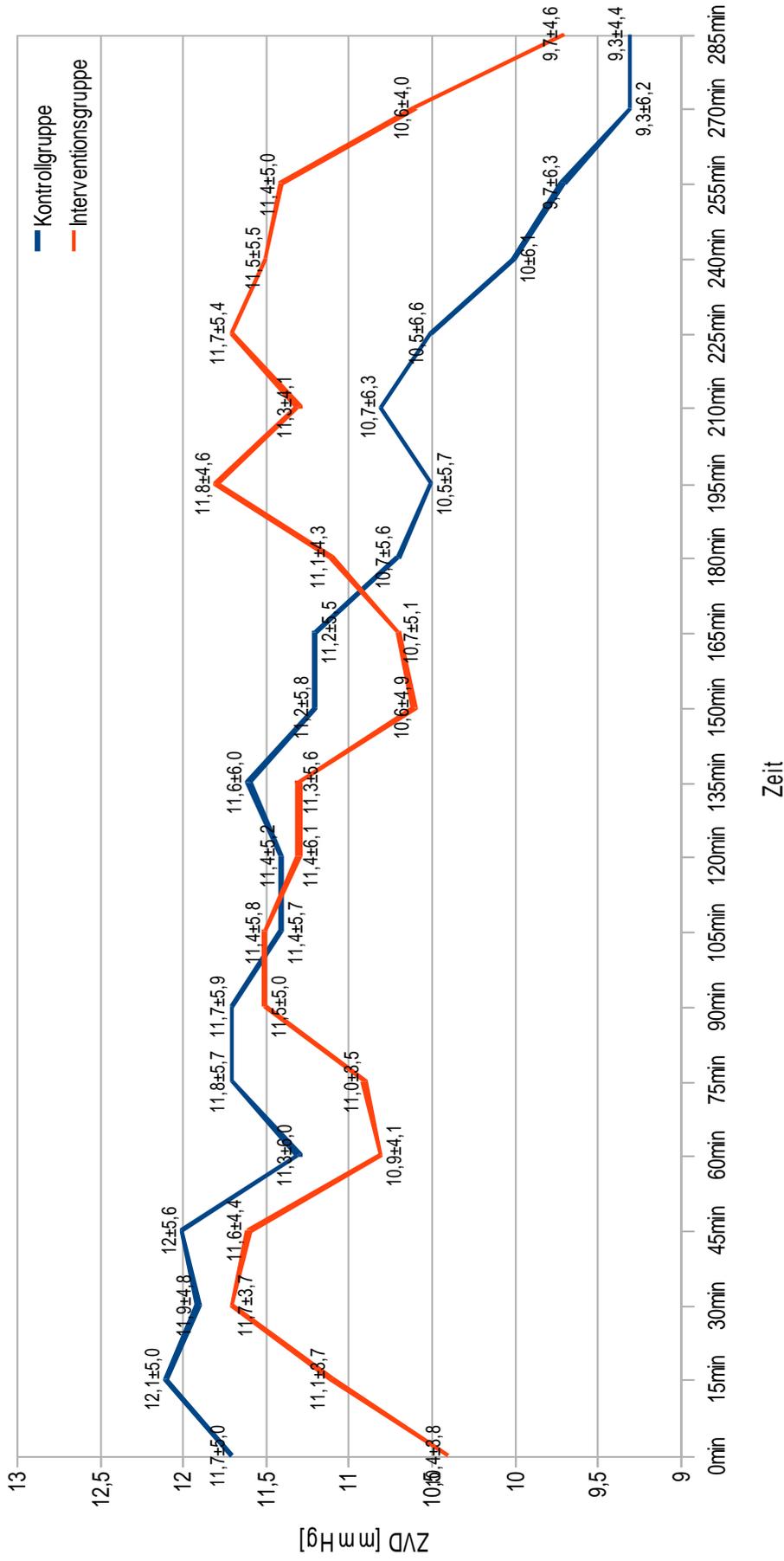


Abbildung 9: ZVD – intraoperative Messung.

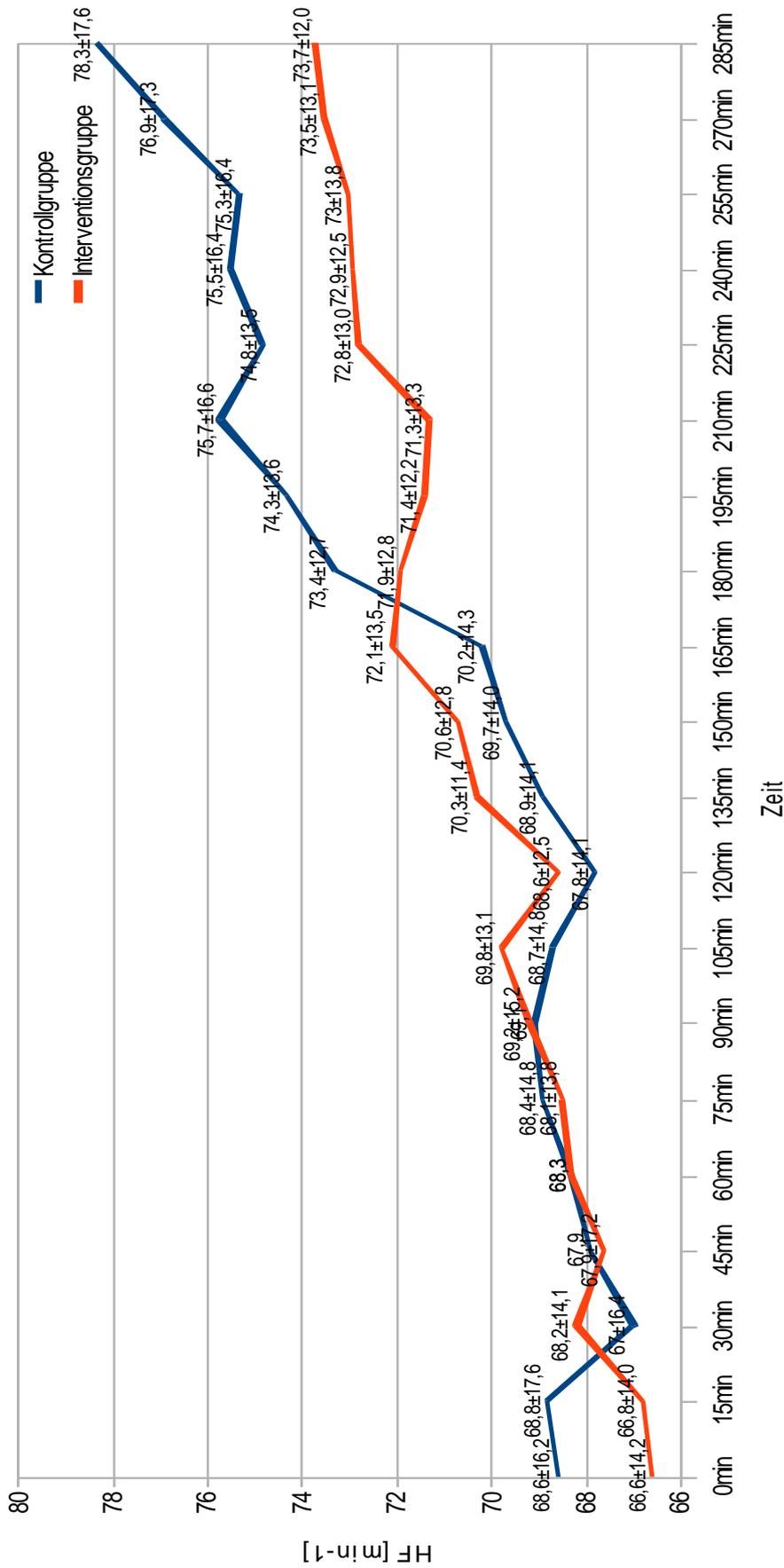


Abbildung 10: HF – intraoperative Messung.

3.3.2 Ergebnisse Hämodynamik postoperativ

Im postoperativen Verlauf, unmittelbar nach Eintreffen des Patienten im Aufwachraum, lagen die Messwerte für den arteriellen Mitteldruck in der Kontrollgruppe signifikant niedriger:

Kontrollgruppe: $83,5 \pm 16,3$ mmHg vs. Interventionsgruppe: $90,5 \pm 20,4$ mmHg ($p=0,024$).

Im weiteren zeitlichen Verlauf sowie zum Verlegungszeitpunkt aus dem Aufwachraum ergab sich kein signifikanter Unterschied: MAP Kontrollgruppe 180min postoperativ: $88,8 \pm 19,9$ mmHg vs. Interventionsgruppe: $90,8 \pm 19,0$ mmHg ($p=0,595$).

Der arterielle Mitteldruck lag insgesamt zur ersten postoperativen Stunde im Aufwachraum in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Erst 60 Minuten nach OP näherte sich der MAP der Kontrollgruppe dem Level der Interventionsgruppe an.

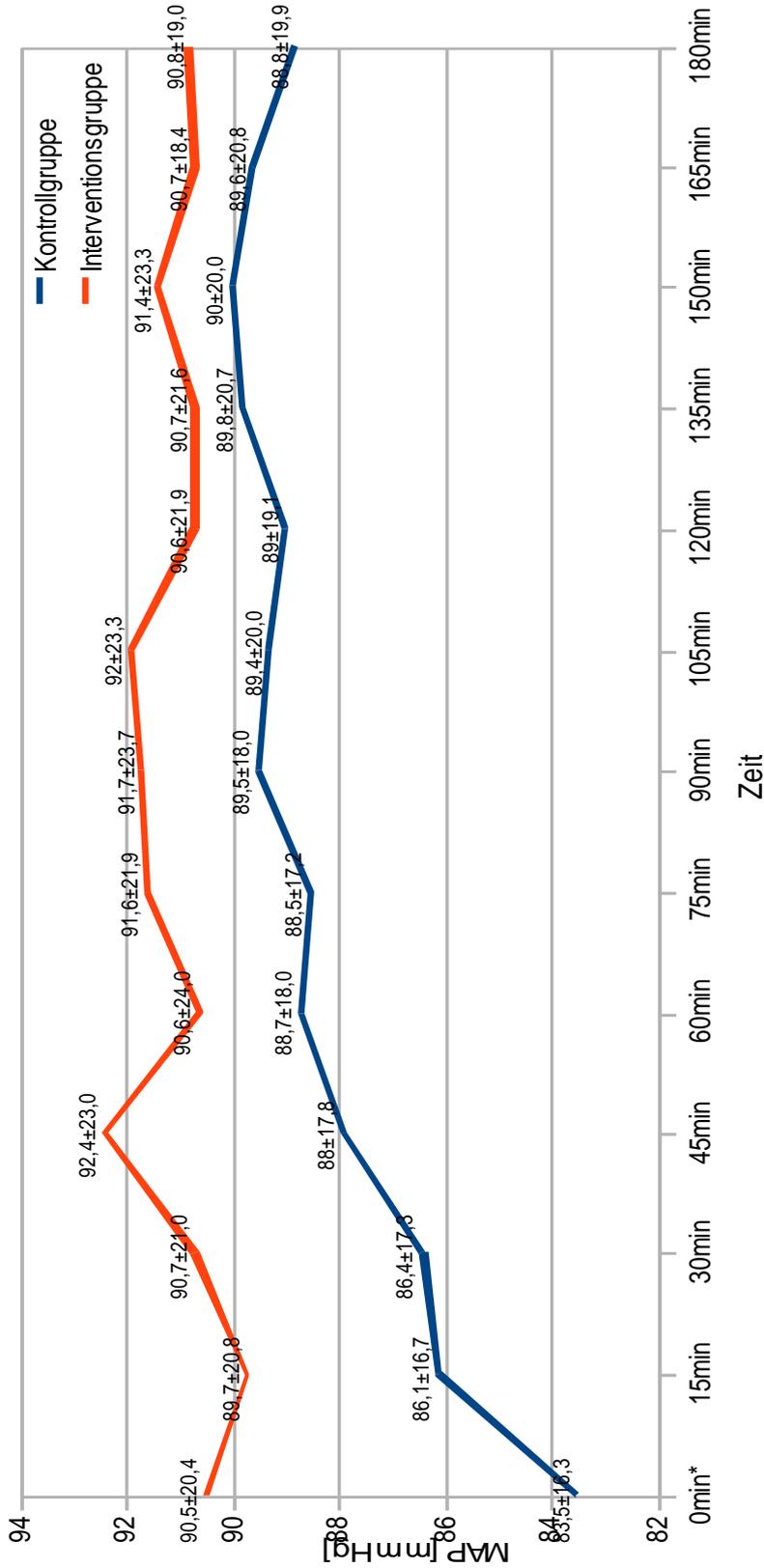


Abbildung 11: MAP – postoperative Werte (signifikante Zeitabschnitte mit * auf der x-Achse markiert).

Die postoperativen ZVD-Messwerte beider Gruppen unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikant voneinander.

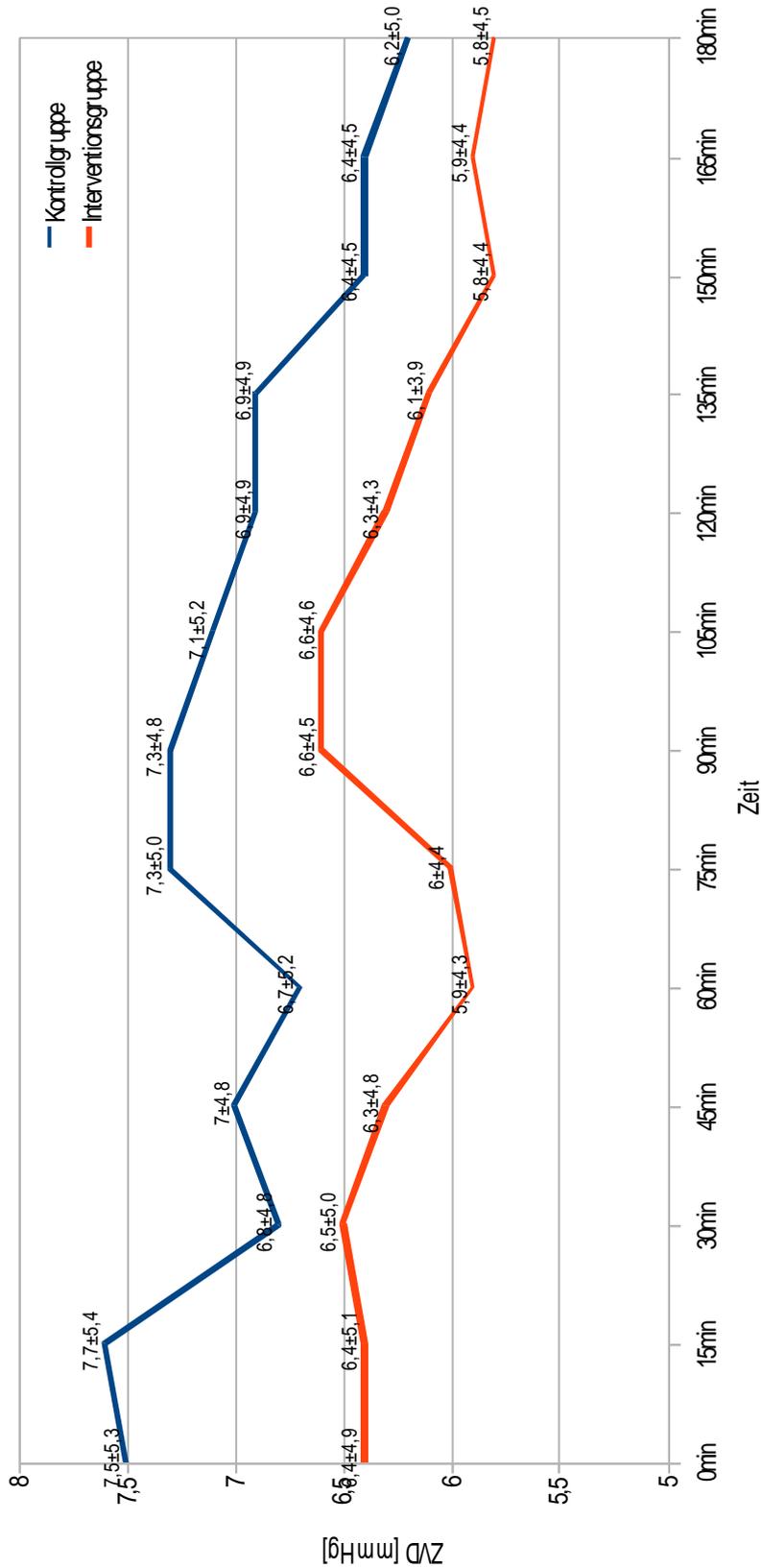


Abbildung 12: ZVD – postoperative Werte.

Bezüglich der postoperativen HF ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

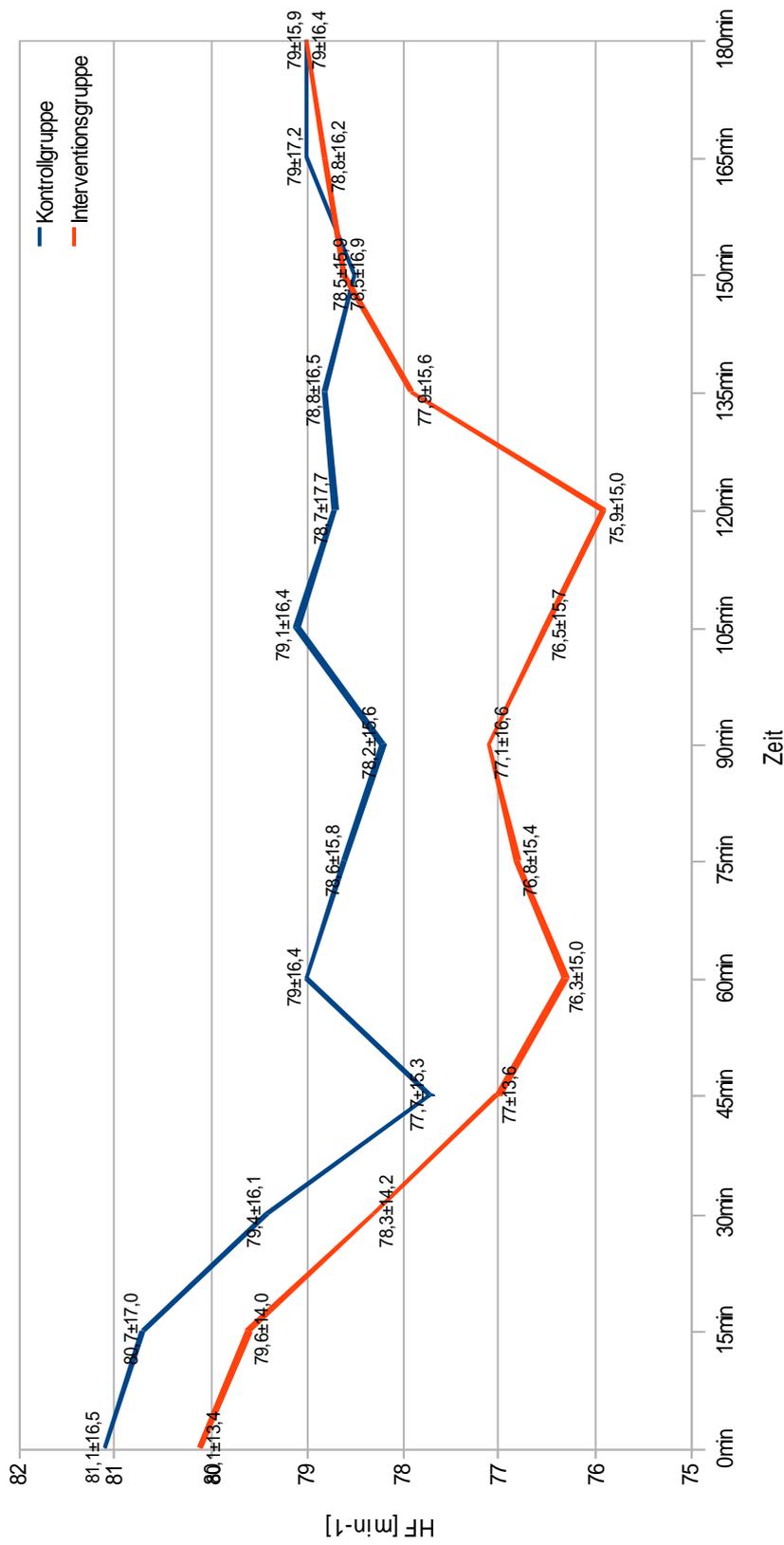


Abbildung 13: HF – postoperative Werte.

3.4 Ventilation

Die Einstellungen der Ventilation am Beatmungsgerät wurden zu folgenden Zeitpunkten auf dem Datenerfassungsbogen dokumentiert:

T1	=	Einleitung
T2	=	Minute 60
T3	=	Minute 120
T4	=	Minute 180
T5	=	Minute 240

		T1	T2	T3	T4	T5
FiO ₂	Kontrollgruppe	0,59	0,49	0,47	0,47	0,52
	Interventionsgruppe	0,57	0,46	0,45	0,44	0,43
P _{peak}	Kontrollgruppe	17,3	18,5	18,9	18,8	18,9
	Interventionsgruppe	16,5	18,5	18,4	18,5	18,2
P _{plat}	Kontrollgruppe	15,8	16,6	16,9	17	17
	Interventionsgruppe	15	17	17	17,5	17,8
P _{mean}	Kontrollgruppe	9,6	10,5	10,6	10,5	10,4
	Interventionsgruppe	9,4	10,1	10,2	10,4	10,6
V _T	Kontrollgruppe	512,7	509,8	509,8	533,8	525,4
	Interventionsgruppe	501,6	510,6	502,7	512,9	527,4
PEEP	Kontroll	5,5	6	6,1	6,2	6,2
	Interventionsgruppe	5,4	5,6	5,7	5,9	6,6
V _E	Kontrollgruppe	6,1	6,5	6,6	7,1	7,3
	Interventionsgruppe	6,1	6,4	6,4	6,6	7
f	Kontrollgruppe	12,1	12,8	12,6	13,1	13,8
	Interventionsgruppe	12,1	12,3	12,4	12,8	13,1

Tabelle 8: Ventilationsparameter

FiO₂: Fraktion des inspiratorischen O₂ [%], P_{Peak}: Maximaler inspiratorischer Druck [mmHg], P_{Plat}: Plateaudruck [mmHg], P_{mean}: Mitteldruck [mmHg], V_T: Tidalvolumen [ml], PEEP: Positiver endexpiratorische Druck [mmHg], V_E: Atemminutenvolumen [l x min⁻¹], f: Beatmungsfrequenz [min⁻¹].

Im Hinblick auf die Beatmungsmodalitäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

3.5. Blutgasanalysen

In den folgenden Tabellen 9, 10 und 11 sind die jeweils gemessenen Mittelwerte der gemäß Datenerfassungsbogen durchgeführten Blutgasanalysen veranschaulicht.

Bei den Blutgasanalysen unterschieden sich der Base Excess zu Beginn der OP und bei Verlegung aus dem Aufwachraum statistisch signifikant zwischen beiden Studiengruppen (*). Alle weiteren Messwerte waren ohne statistisch signifikante Unterschiede (→ Tabellen 9-11).

	Arteriell			Venös		
	Kontrollgruppe	Interventionsgr.	p-Wert	Kontrollgruppe	Interventionsgr.	p-Wert
pH	7,41	7,4	0,17	7,37	7,36	0,12
pCO ₂	39,8	39,8	0,96	45,7	45,4	0,64
pO ₂	249,9	217,8	0,11	51,1	51,2	0,4
SaO ₂	99,1	98,9	0,14	-	-	-
ScvO ₂	-	-	-	82,8	82,2	0,65
HCO ₃ ⁻	24,6	24,1	0,23	-	-	-
BE	0,56	-0,38	0,06	0,94*	-0,08*	0,04*
Lac	0,88	0,89	0,32	0,98	0,98	0,74
Hb	12,3	12,3	0,92	12,01	11,9	0,97

Tabelle 9: Blutgasanalyse zu Beginn der OP. pH: arterieller/venöser pH, pCO₂: CO₂ – Partialdruck, pO₂: O₂ – Partialdruck, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, HCO₃⁻: Bicarbonat, BE: Base Excess, Lac: Lactat, Hb: Hämoglobin, ScvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung.

	Arteriell			Venös		
	Kontrollgruppe	Interventionsgr.	p-Wert	Kontrollgruppe	Interventionsgr.	p-Wert
pH	7,36	7,35	0,17	7,32	7,31	0,35
pCO ₂	40,3	41,4	0,28	46,7	47,7	0,52
pO ₂	186,9	178,3	0,43	49,4	53,3	0,32
SaO ₂	100	98,5	0,59	-	-	-
ScvO ₂	-	-	-	80,9	80,9	0,98
HCO ₃ ⁻	22,2	22,3	0,58	-	-	-
BE	-2,24	-2,98	0,25	-1,74	-2,82	0,21
Lac	1,31	1,05	0,52	1,31	1,13	0,47
Hb	10,8	10,9	0,84	10,7	10,8	0,65

Tabelle 10: Blutgasanalyse bei Ende der OP. pH: arterieller/venöser pH, pCO₂: CO₂ – Partialdruck, pO₂: O₂ – Partialdruck, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, HCO₃⁻: Bicarbonat, BE: Base Excess, Lac: Lactat, Hb: Hämoglobin, ScvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung.

	Arteriell			Venös		
	Kontrollgruppe	Interventionsgr.	p-Wert	Kontrollgruppe	Interventionsgr.	p-Wert
pH	7,37	7,36	0,19	7,33	7,33	0,66
pCO ₂	40	40,7	0,37	46,1	46,5	0,43
pO ₂	111	101,4	0,37	41,5	43,7	0,33
SaO ₂	96,7	95,8	0,08	-	-	-
ScvO ₂	-	-	-	73	73,2	0,91
HCO ₃ ⁻	22,7	22,6	0,55	-	-	-
BE	-1,62*	-2,9*	0,03*	-1,23*	-2,6*	0,02*
Lac	1,27	1,28	0,71	1,29	1,35	0,32
Hb	11	11,4	0,29	10,9	11	0,72

Tabelle 11: Blutgasanalyse bei Entlassung aus dem Aufwachraum. pH: arterieller/venöser pH, pCO₂: CO₂ – Partialdruck, pO₂: O₂ – Partialdruck, SaO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, HCO₃⁻: Bicarbonat, BE: Base Excess, Lac: Lactat, Hb: Hämoglobin, ScvO₂: zentralvenöse Sauerstoffsättigung.

3.6. Oxygenierung

Es ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede der Sauerstoffsättigung zwischen beiden Studiengruppen.

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
T1	98,1 ± 2,7%	98,2 ± 1,5%	0,31
T2	98,4 ± 2,1%	98,2 ± 1,9%	0,13
T3	97,1 ± 2,5%	96,7 ± 2,8%	0,44

Tabelle 12: Pulsoxymetrische Messwerte.

3.7 Flüssigkeitsmanagement

Bezüglich des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements wies keiner der erhobenen Parameter statistisch signifikante Unterschiede auf. In der 24 Stunden postoperativ durchgeführten Datenerhebung ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere kam es in der Interventionsgruppe zu keinem signifikant höheren Blutverlust (249,6 ± 388,8 ml in der Kontrollgruppe vs. 268,4 ± 324,1 ml in der Interventionsgruppe). Im Hinblick auf Diurese und Nierenfunktionen schieden beide Gruppen nach 24 Stunden etwa die gleiche Menge Urin aus (~1650 ml).

Insgesamt erhielten die Patienten in der Kontrollgruppe tendenziell mehr Flüssigkeit und wurden positiver bilanziert als jene der Interventionsgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Parameter	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
Intraoperativ			
Blutverlust [ml]	704,4 ± 889,6	668,2 ± 676,6	0,773
Diurese [ml]	462,0 ± 473,4	414,4 ± 376,4	0,501
Kristalloide+Kolloide [ml]	3404,9 ± 1694,2	3635,7 ± 1592,3	0,376
Kristalloide [ml]	2680,2 ± 1153,8	2862,0 ± 1216,0	0,333
Kolloide [ml]	724,7 ± 720,2	773,7 ± 664,6	0,656
FFP [ml]	141,5 ± 620,2	73,7 ± 252,4	0,369
EK [ml]	224,4 ± 1036,5	144,7 ± 371,6	0,521
Total fluid input [ml]	3770,8 ± 2827,5	3854,2 ± 1954,2	0,829
Bilanz [ml]	2604,8 ± 2051,1	2813,3 ± 1438,0	0,477
24 Stunden postoperativ	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
Blutverlust [ml]	249,6 ± 388,8	268,4 ± 324,1	0,780
Diurese [ml]	1679,7 ± 924,2	1677,3 ± 1134,6	0,990
Kristalloide+Kolloide [ml]	3598,8 ± 2325,4	3260,8 ± 2104,7	0,425
Kristalloide [ml]	3452,2 ± 2283,2	3204,2 ± 2110,9	0,555
Kolloide [ml]	146,6 ± 307,2	56,6 ± 211,7	0,078
FFP [ml]	34,3 ± 189,5	0 ± 0	0,191
EK [ml]	85,0 ± 379,4	44,8 ± 164,8	0,470
Total fluid input [ml]	3724,2 ± 2584,2	3296,0 ± 2138,2	0,346
Bilanz [ml]	1724,8 ± 2374,2	1356,9 ± 1871,6	0,373

Tabelle 13: Intra- und postoperative Flüssigkeitsgesamtbilanz. EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Plasmaprodukt.

Flüssigkeit insgesamt	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
Input [ml]	7597,2 ± 4906,3	7053,2 ± 3285,8	0,498
Kristalloide [ml]	6031,5 ± 2792,6	5876,9 ± 2598,2	0,764
Kolloide [ml]	960,3 ± 862,7	962,6 ± 705,9	0,988
Bilanz [ml]	4332,6 ± 3715,6	3956,5 ± 2469,7	0,561

Tabelle 14: Flüssigkeitsbilanz kumulativ.

3.8 Katecholamintherapie

Die Anzahl der Patienten, denen intraoperativ Vasopressoren appliziert wurden, lag in beiden Gruppen auf vergleichbarem Niveau (Kontrollgruppe: 40 (=49,4%) vs. Interventionsgruppe: 37 (=46,8%), $p=0,994$).

Keinem Patienten in der Kontrollgruppe wurde intraoperativ Inotropika (Dobutamin) verabreicht. In der Interventionsgruppe erhielten 33 (=41,8%) Patienten Inotropika ($p < 0,001$).

Nur wenige Patienten erhielten im postoperativen Verlauf Vasopressoren. Es ergab sich kein

signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (9 Patienten in der Kontrollgruppe (=11,1%) vs. 5 Patienten in der Interventionsgruppe (=6,3%, $p=0,502$). Kein Patient benötigte postoperativ Inotropika.

3.9 Postoperativer Verlauf und Outcome

Outcome Parameter	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	p-Wert
Erster Stuhlgang [postop. Tag]	2,6 ± 1,6	2,7 ± 1,3	0,840
PONV [Anzahl der Patienten]	26 (=32,1%)	25 (=30,9%)	0,95
Indikation zur enteralen Ernährung [Anzahl der Patienten]	8 (=9,9%)	5 (=6,2%)	0,595
OP-Dauer [min]	237,5 ± 109,8	221,9 ± 86,3	0,321
Dauer OP-Ende bis Extubation [min]	40,1 ± 74,3	50,3 ± 89,6	0,435
Aufwachraum-Dauer [min]	231,4 ± 190,6	198,7 ± 102,5	0,223
Krankenhausverweildauer [postop. Tag]	15,5 ± 12,6	13,6 ± 10,3	0,305

Tabelle 15: Outcomeparameter. PONV: Postoperative Nausea and Vomiting.

In beiden Studiengruppen wurde jeweils die mittlere Krankenhausverweildauer (Zeitraum in Tagen von Aufnahme bis zur Entlassung eines Patienten) registriert. Hierbei zeigte sich bei den Patienten der Kontrollgruppe eine verlängerte Krankenhausverweildauer von 15,5 Tagen, während unter den Patienten der Interventionsgruppe ein um durchschnittlich 1,9 Tage kürzerer Krankenhausaufenthalt von 13,6 Tagen zu verzeichnen war ($p=0,305$). Hierbei handelt es sich nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Weiterhin konnte kein signifikanter Unterschied bis zum Wiedereinsetzen des ersten Stuhlgangs detektiert werden. Dieser lag in beiden Gruppen im Durchschnitt zwischen dem 3. und 4. postOP Tag, ($p=0,316$). Die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

Insgesamt kam es zu keinem signifikanten Unterschied in Bezug auf Operationsdauer, der Zeit bis zur Extubation und der Liegedauer im Aufwachraum (→ Tabelle 15).

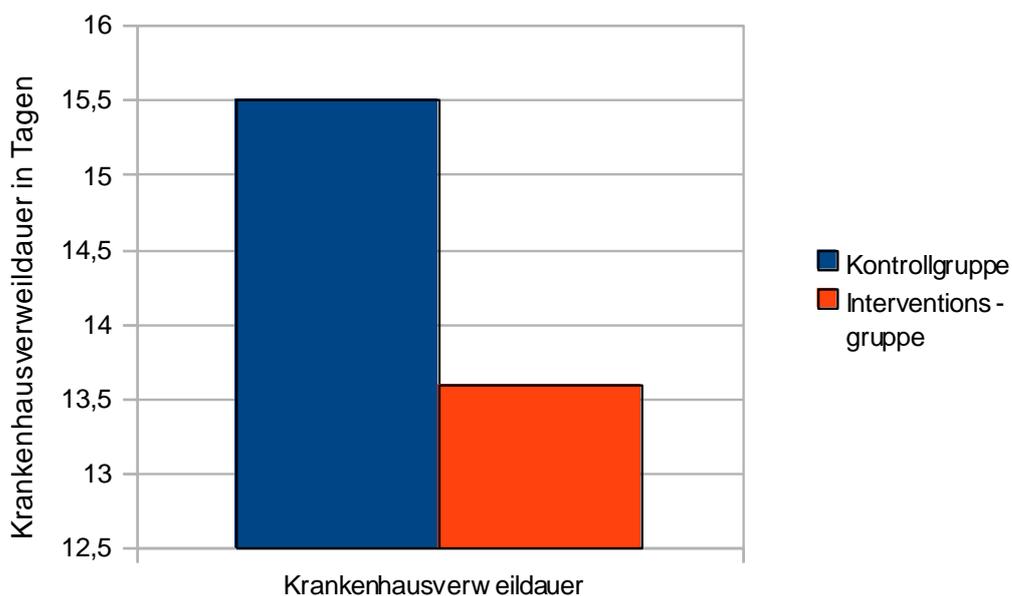


Abbildung 14: Krankenhausverweildauer in Tagen.

3.10 Komplikationen

Abbildung 15 veranschaulicht die Verteilung der beobachteten postoperativen Komplikationen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich des primären Endpunkts dieser Studie (intra- und postoperative Komplikationen). Die totale Anzahl an Komplikationen fiel hier signifikant niedriger zugunsten der Interventionsgruppe aus (Kontrollgruppe: 72 (= 88,9%) vs. Interventionsgruppe: 52 (= 65,8 %), $p=0,038$).

Weiterhin entwickelten signifikant weniger Patienten in der Interventionsgruppe eine Komplikationen. So kam es in der Kontrollgruppe bei 36 Patienten ($\rightarrow 44,4\%$) zu mindestens einer Komplikationen, während in der Interventionsgruppe nur 21 Patienten ($\rightarrow 26,6\%$) von Komplikationen betroffen waren ($p=0,028$).

In einer durchgeführten Subgruppenanalyse der Komplikationen konnte zudem ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe „infektiöse Komplikationen“ festgestellt werden (pulmonale, Abdomen-assoziierte, Harnwegs- und Wundinfektionen). In der Kontrollgruppe entwickelten 26 Patienten (= 32,1%) eine Infektion, in der Interventionsgruppe waren es mit 13 Patienten (= 16,5%) nur die Hälfte, $p=0,023$.

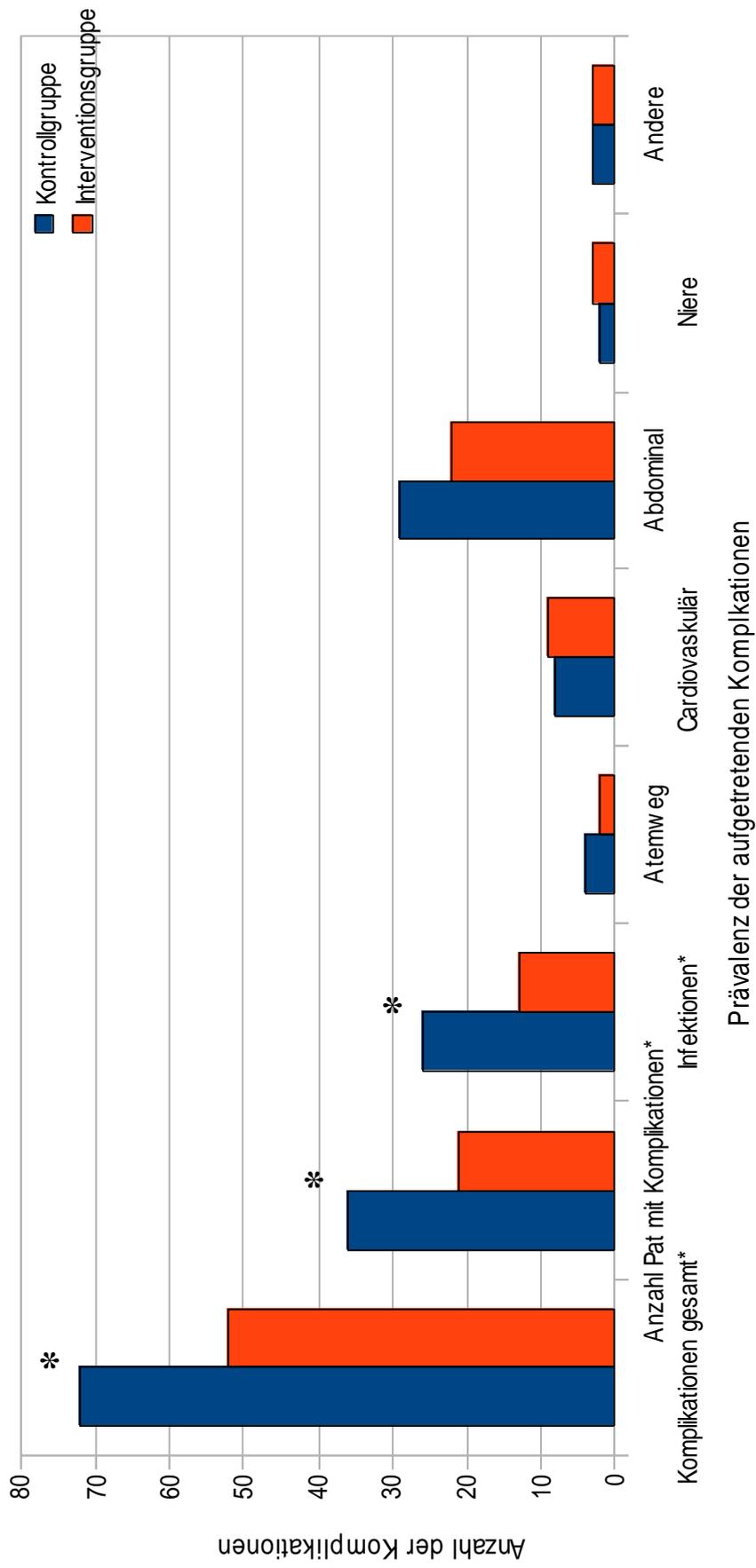


Abbildung 15: Anzahl der Komplikationen sortiert nach Diagnose-Gruppen.

4. DISKUSSION

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die erste randomisierte prospektive Multicenterstudie, die feststellen konnte, dass die intraoperative Erhebung des dynamischen Vorlastindikators PPV und des HI im Rahmen eines auf minimal-invasiver zielgerichteter Therapieführung basierenden hämodynamischen Monitorings zu einer Reduktion der perioperativen Komplikationsrate nach komplexen abdominal-chirurgischen Interventionen führt.

Der Nutzen eines derartigen hämodynamischen Managements liegt vor allem in der Aufrechterhaltung eines adäquaten HZV und dient somit der Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion und Oxygenierung der Gewebe und Endorgane. Die alleinige standardmäßige Erhebung der Vitalparameter MAP und HF oder statischer Volumenparameter ermöglicht dahingegen noch keine zuverlässige Einschätzung des zirkulierenden Blutvolumens und des intravasalen Flüssigkeitshaushaltes eines Patienten [Osman et al. 2007, Pierrakos et al. 2012].

Während der vergangenen Dekade sind zahlreiche klinische Studien zur Etablierung geeigneter Verfahren der periinterventionellen Optimierung des hämodynamischen Status durchgeführt worden, um auf diese Weise die operationsassoziierte Letalität und Morbidität zu reduzieren.

Eine Reihe dieser Untersuchungen haben sich inhaltlich mit der GDT und ihrer Auswirkung auf das perioperative Outcome von Patienten verschiedener Fachdisziplinen auseinandergesetzt [Bartha et al. 2012, Cecconi et al. 2013, Conway et al. 2002, Goepfert et al. 2013].

Hierbei ergeben sich jedoch Schwierigkeiten beim Vergleich und der Auswertung der einzelnen Studien gegeneinander, da jeweils mit verschiedenen Patientenkollektiven, uneinheitlichen Studienprotokollen, sowie unterschiedlichen organisatorischen Voraussetzungen gearbeitet wurde. Zudem handelt es sich in der Mehrzahl dieser Untersuchungen um Single-Center-Studien mit kleinen Fallzahlen.

Die Stärke der vorliegenden Arbeit liegt darin, den Einfluss der GDT auf das Patientenoutcome europaweit in verschiedenen Universitätskliniken und unterschiedlichen Gesundheitssystemen anhand eines einheitlichen Durchführungsprotokolls zu untersuchen. Mittels eines derartigen Vorgehens können lokal abweichende medizinische Standards und ein sehr breites Spektrum an operativen Eingriffen berücksichtigt werden.

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde das Auftreten postoperativer Komplikationen festgelegt, da diese nach großen Operationen zuverlässiger eine langfristige Prognose über das postoperative Outcomes zulassen, als eine präoperativ durchgeführte Risikoevaluierung [Khuri et al. 2005].

Langzeitfolgen operationsbedingter Komplikationen nehmen einen beträchtlichen Einfluss auf die

Lebenserwartung und Lebensqualität eines Patienten [Hamilton et al. 2011]. Eine Reduktion postoperativer Komplikationen kann demnach lang anhaltende Auswirkungen auf das Patientenoutcome haben und hilft gleichzeitig kosteneffizient zu arbeiten sowie Ressourcen im Gesundheitssystem einzusparen [Pearse et al. 2005]. Im Zuge der Einführung von Fallpauschalen und der DRGs nimmt ein kostendeckendes Arbeiten in den Kliniken zudem einen entscheidenden Stellenwert ein.

Darüber hinaus präsentieren sich Patienten heute dank diverser Internetplattformen zum Vergleich der Behandlungsergebnisse einzelner Krankenhäuser besser informiert über klinikspezifische Komplikationsraten und die lokale Versorgungsqualität. Hier gilt es für die jeweiligen Einrichtungen, sich durch Ausbildung eines Unternehmensprofils und Spezialisierungsmaßnahmen gegenüber der Konkurrenz wettbewerbsfähig aufzustellen.

Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigt die vorliegende Studie bei Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verringerung der Gesamtzahl an Komplikationen sowie einen Rückgang der absoluten Anzahl der von Komplikationen betroffenen Patienten. Dies bekräftigt die Ergebnisse vorangegangener Studien [Benes et al. 2010, Goepfert et al. 2013, Gurgel et al. 2011, Lopes et al. 2007, Noblett et al. 2006, Pearse et al. 2005, Wakeling et al. 2005] sowie eine Metaanalyse von Hamilton et al. [Hamilton et al. 2011].

Die Reduktion postoperativer Komplikationen hat eine zentrale Bedeutung für den einzelnen Patienten und gilt als entscheidendes Qualitätsmerkmal der lokalen Gesundheitsversorgung.

Trotz der Ergreifung konsequenter Präventionsmaßnahmen bleiben nosokomiale Infektionen, insbesondere Wundinfektionen, Harnwegsinfekte und Pneumonien, ein besonders ernstzunehmendes Problem des postoperativen Verlaufs [Dalfino et al. 2011] (→ Abbildung 15). Sie stellen gegenwärtig eines der größten Probleme im Gesundheitswesen dar und sind jährlich für Tausende Menschenleben in deutschen Kliniken verantwortlich. Sogenannte „Krankenhauskeime“ generieren neben eines aggravierten Krankheitsverlaufs und einer Erhöhung der perioperativen Letalität signifikante Kostensteigerungen im Gesundheitswesen [Dalfino et al. 2011]. Wundinfekte werden mitunter durch einen niedrigen lokalen O₂-Partialdruck im Gewebe infolge einer Minderperfusion begünstigt [Govinda et al. 2010, McKendry et al. 2004]. Eine adäquate Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff verbessert und beschleunigt dagegen den Wundheilungsprozess und erhöht insgesamt die Abwehrmechanismen des menschlichen Organismus gegenüber Infektionen [Dalfino et al. 2011]. Bei Patienten, die sich komplexen und

chirurgisch aufwendigen Eingriffen unterzogen haben, stellt die Untergruppe der infektassoziierten Komplikationen den häufigsten Grund postoperativer Morbidität und Mortalität dar [Dalfino et al. 2011].

In der vorliegenden Studie ergibt die Subgruppenanalyse der aufgetretenen Komplikationen bei Patienten der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der „postoperativen Infektionen“ und bestätigt damit das Ergebnis der von Dalfino et al. durchgeführte Metaanalyse.

Pearse et al. postulieren, dass eine Senkung der postoperativen Komplikationsrate unter der Anwendung der GDT durch eine verbesserte Oxygenierung der Gewebe infolge einer perioperativen Volumenoptimierung bedingt wird. Eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks im Gewebe ermöglicht somit eine verbesserte Heilung und eine geringere Komplikationsrate [Pearse et al. 2005]. Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt werden.

Eine adäquate Gewebeoxygenierung beschleunigt den Wundheilungsprozess und erhöht dabei die Resistenz gegenüber pathogenen Keimen. Weiterhin nimmt infolge einer optimierten Gewebeoxygenierung das Risiko für eine postoperative Anastomoseninsuffizienz ab und die Integrität der Darmmukosa wird gestärkt [Holte et al. 2007, Kusano et al. 1997]. In den übrigen Subgruppen (kardiale, pulmonale, renale und abdominale Komplikationen) konnte die aktuelle Studie hingegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen herausarbeiten.

Eine Reihe von aktuellen Studien zum therapeutischen Nutzen der GDT konnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht unterstützen.

In einer aktuellen multizentrischen Studie von Pearse et al. konnte festgestellt werden, dass unter der Anwendung einer perioperativen hämodynamischen Therapie sich die Zahl der postoperativ aufgetretenen Komplikationen bei Patienten der Allgemeinchirurgie nicht reduzierte und insgesamt kein verbessertes postoperatives Outcome erzielt wurde [Pearse et al. 2014].

Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die intraoperative Flüssigkeitstherapie im Unterschied zur vorliegenden Studie keinem festgesetzten Algorithmus folgte und die Katecholamingaben mittels Dopexamine intraoperativ nicht an die jeweilige hämodynamische Situation des Patienten angepasst wurden [Saugel, Reuter 2014].

Brandstrup et al. initiierten eine prospektive Multicenterstudie zum Vergleich der GDT geleiteten Flüssigkeitssubstitution gegen eine ausgeglichen bilanzierte Flüssigkeitstherapie ohne Einbeziehung hämodynamischer Zielparameter. In dieser Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die sich entweder offenen als auch laparoskopisch durchgeführten Dickdarmin Eingriffen unterziehen mussten. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und postoperativen Komplikationsrate [Brandstrup et al.

2012]. Diese Studie schloss hauptsächlich gesunde Patienten ohne relevante systemische Vorerkrankungen ein, die sich einem Eingriff mit moderatem Volumenumsatz unterzogen.

Im selben Jahr führten Challand et al. eine Untersuchung zum Vergleich der zielgerichteten Volumenverabreichung (mit Behandlungsalgorithmus) gegen ein herkömmliches „liberales“ Flüssigkeitsregime (ohne Behandlungsalgorithmus) durch, bei der Patienten im Rahmen von Dickdarmeingriffen hinsichtlich ihrer kardiopulmonalen Belastbarkeit in Studiengruppen eingeteilt wurden. Hierbei konnte hervorgehoben werden, dass die kardial belastbare Subgruppe im Hinblick auf Krankenhausverweildauer und perioperativer Komplikationsrate nicht von einer GDT profitierte [Challand et al. 2012]. Bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer fällt auf, dass diese vornehmlich als ASA I oder II eingestuft waren. Innerhalb eines derartigen homogenen Patientenkollektivs lassen sich jedoch keine relevanten Vorteile von einer GDT-gestützten hämodynamischen Therapie erwarten. Daher wurden in der vorliegenden Studie nur Patienten der ASA-Klassen II und III mit komplexen Eingriffen eingeschlossen.

Mit Bezug auf die Krankenhausverweildauer (→ sekundärer Endpunkt) konnte in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu zurückliegenden Untersuchungen [Corcoran et al. 2012, Donati et al. 2007, Gan et al. 2002, Goepfert et al. 2013, Lopes et al. 2007, Noblett et al. 2006, Pearse et al. 2005, Sinclair et al. 1997, Wakeling et al. 2005] kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen festgestellt werden. Es erscheint nachvollziehbar, dass Patienten mit einem unkomplizierten postoperativen Verlauf früher entlassen werden können. Hierbei ist anzunehmen, dass die Messgröße "Krankenhausverweildauer" durch eine Vielzahl von Variablen als allein durch den präoperativen Gesundheitszustand und den Operationsverlauf beeinflusst wird. Der tatsächliche Entlassungstag ist in der Regel außerdem von sozialen, wirtschaftlichen und organisatorischen Einflussfaktoren abhängig. Es ist daher ratsam, diesen Sachverhalt mit einer größeren Fallzahl von Patienten zu verifizieren, um gegebenenfalls statistisch signifikante Unterschiede nachweisen zu können.

Darüber hinaus wurde in der vorliegenden Arbeit als weiterer relevanter Outcomeparameter die Länge des postoperativen Zeitraums bis zur ersten Defäkation untersucht.

Passagestörungen des Gastrointestinaltrakts sowie der postoperative Ileus – als Stressreaktion infolge großer intraabdomineller Eingriffe – stellen insgesamt die häufigste postoperative Komplikation bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen mittleren Risikos dar – insbesondere nach der Durchführung einer Laparotomie [Gan et al. 2002, Giglio et al. 2009, Kehlet 2008]. Die gastrointestinale Dysfunktion ist ebenfalls ein häufiger Grund für einen prolongierten Krankenhausaufenthalt [Wakeling et al. 2005]. In vorherigen Studien konnte bereits demonstriert

werden, dass eine GDT während kolorektaler Interventionen zu einer beschleunigten Regeneration der Darmtätigkeit führt sowie die Inzidenz des postoperativen Ileus herabsetzt [Gan et al. 2002, Kehlet et al. 2008]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten bzgl. der postoperativen Darmfunktion jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen feststellen. Allerdings wurden in dieser Arbeit sowohl darmchirurgische Patienten als auch Patienten mit extraintestinalen Operationen eingeschlossen. Das hatte sicher einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse der postoperativen Darmfunktion, sodass kein direkter Vergleich zu o.g. Studienergebnissen gezogen werden kann. Darüber hinaus erfolgte keine Differenzierung zwischen Patienten mit oder ohne Anwendung eines rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren. Die Verwendung eines epiduralen Katheters nimmt nachweislich Einfluss auf die Darmfunktion und kann die Inzidenz eines postoperativen Ileus herabsetzen [Kehlet 2008].

Eine weiterführende Subgruppenanalyse (Patientengruppen aus Darmchirurgie vs. extraintestinaler Chirurgie, Patienten mit oder ohne Regionalanästhesieverfahren) könnte bezüglich dieses Punktes neue Erkenntnisse erbringen und bislang durchgeführte wissenschaftliche Publikationen bestätigen oder widerlegen.

Weiterer Gegenstand dieser Untersuchung war der Vergleich des jeweils angewandten Flüssigkeitsregimes innerhalb der Studiengruppen.

Den Patienten beider Untersuchungsgruppen wurden intraoperativ eine annähernd identische Menge an Flüssigkeit substituiert.

In Anbetracht der erhobenen hämodynamischen Parameter ergeben sich jedoch Hinweise darauf, dass die Flüssigkeitssubstitution in der Interventionsgruppe – verglichen mit der Kontrollgruppe – in höherem Maße an den individuellen Bedarf angepasst werden konnte. Es zeigten sich hierbei innerhalb der Interventionsgruppe signifikante Unterschiede des mittleren arteriellen Drucks an vier Messzeitpunkten (zur intraoperativen Minute 30, 45, 120 und 150). Bei Ankunft des Patienten im Aufwachraum imponierte in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patienten der Interventionsgruppe ein signifikant niedrigerer MAP. Dieser Unterschied verlor jedoch 15 Minuten postoperativ seine statistische Signifikanz. Die im weiteren Verlauf registrierten intra- und postoperativen Daten suggerieren dass, sofern dem Flüssigkeitsmanagement kein Algorithmus zugrunde liegt, die Volumenersatztherapie nicht zielgerichtet und bedarfsorientiert durchgeführt wird bzw. erst nach einer zeitlichen Latenz erfolgen kann. Dies lässt sich durch die Sorge des Anästhesisten vor einer unkontrollierten iatrogenen Flüssigkeitsüberladung erklären. Conway et al. konnten ebenfalls demonstrieren, dass die GDT eine intraoperative Optimierung der hämodynamischen Parameter bewirkt [Conway et al. 2002]. Im Gegensatz zu einer weitestgehend

liberalen Durchführung intraoperativer Infusionsgaben unterstützt das Konzept einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie den behandelnden Arzt dabei, die richtige Therapieentscheidung (bedarfsgerechte Substitution von Infusionslösungen und Katecholamintherapie) im richtigen Moment zu ergreifen [Brandstrup et al. 2012, Goepfert et al. 2007, MacDonald et al. 2011, Pearse et al. 2005].

Die Anzahl an Patienten, die von einer therapeutischen Vasopressorengabe (Noradrenalin) profitierten, lag in beiden Gruppen ebenfalls auf vergleichbarem Niveau. In der Kontrollgruppe erhielt kein Patient während der intraoperativen Phase Inotropika (Dobutamin), verglichen mit 41,8% der Patienten in der Interventionsgruppe. Die Verabreichung von Inotropika war tatsächlich integraler Bestandteil des Behandlungsalgorithmus. In einer vorausgehenden Untersuchung von Goepfert et al. konnte bei herzchirurgischen Patienten insgesamt ein katecholaminreduzierender Effekt der GDT nachgewiesen werden [Goepfert et al. 2007].

Allgemeine Anmerkungen zur perioperativen Flüssigkeitstherapie:

Die Flüssigkeitssubstitution bleibt nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema des perioperativen hämodynamischen Managements [Bundgaard-Nielsen et al. 2009, Holte et al. 2007, Joshi et al. 2005, Zhang et al. 2012]. In den meisten Publikationen wird ein bedarfsorientiertes perioperatives Flüssigkeitsmanagement mit einem Infusionsvolumen von etwa 7-10ml/kgKG/h empfohlen, um hämodynamische Stabilität und eine Diureseleistung von 0,5ml/kgKG/h zu gewährleisten [Joshi 2005].

Insgesamt können drei verschiedene Verabreichungsregime differenziert werden: Die restriktive, liberale und GDT-gesteuerte Flüssigkeitssubstitution [Bundgaard-Nielsen et al. 2009]. Es konnte festgestellt werden, dass eine betont liberale Flüssigkeitsgabe zu einer Volumenüberladung mit drohender kardialer Dekompensation, der Entwicklung eines Lungenödems oder Permeabilitätsstörungen der intestinalen Mukosa führt [Adesanya 2008, Brandstrup 2003; Reuter DA, Goetz AE et al. 2003]. Außerdem berücksichtigt ein starres, liberal-geführtes Regime der Flüssigkeitssubstitution nicht den präoperativen Gesundheitszustand oder operationsassoziierte Besonderheiten. Manchen Patienten wird auf diese Weise zuviel, anderen zu wenig Flüssigkeit verabreicht.

Laut aktueller Untersuchungen scheint dagegen eine moderate Volumenrestriktion unter Berücksichtigung und Beibehaltung des präoperativen Körpergewichts das Outcome nach großen Eingriffen zu verbessern [Adesanya et al. 2008, Brandstrup et al. 2003]. Ein übermäßig flüssigkeitsrestriktiver Ansatz würde dem entgegen eine Hypovolämie und Minderperfusion der Gewebe begünstigen.

Arulkumaran et al. konnten feststellen, dass eine kontrollierte Intensivierung der Volumenzufuhr im Rahmen der GDT keine negativen Auswirkungen auf die Hämodynamik aufweise und im Verlauf nicht zu einer kardialen Dekompensation führe [Arulkumaran et al. 2014].

Srinivasa et al. fanden keinen Effekt der GDT, wenn diese innerhalb eines flüssigkeitsrestriktiven Protokolls angewandt wird [Srinivasa et al. 2013]. Dieses Ergebnis sollte in zukünftigen Studien reevaluiert werden.

Ungeachtet aller bestehenden Unsicherheiten und divergierender Auffassungen hinsichtlich der effektiven Durchführung einer bedarfsadaptierten perioperativen Flüssigkeitstherapie konnte sich die GDT trotz gesicherter Evidenz [Derichard et al. 2009, Lopes et al. 2007, Rivers et al. 2001] bislang lediglich eingeschränkt im klinischen Alltag durchsetzen. Dies mag verschiedene Gründe haben: Einerseits könnte ein Informationsdefizit seitens des Klinikpersonals über die medizinischen Vorteile innovativer Technologien bestehen, andererseits ist von einer noch unzureichenden Motivation auszugehen, neue Verfahren in die bestehenden klinikinternen Verfahrensanweisungen bzw. SOPs zu integrieren. Die Kliniker könnten bestrebt sein, die mit der Einführung fortschrittlicher hämodynamischer Messverfahren verknüpften Zusatzausgaben zu vermeiden oder sind insgesamt noch nicht von den medizinischen und wirtschaftlichen Vorteilen überzeugt [Reuter et al. 2012].

In einer Reihe klinischer Studien konnte ermittelt werden, dass die dynamischen Vorlastparameter PPV und SVV als Zielparameter der GDT eine zielgerichtete Volumentherapie ermöglichen [Derichard et al. 2009, Hadian et al. 2011, Hofer et al. 2005, Kramer et al. 2004; Reuter, Kirchner et al. 2003].

Die zielgerichtete Therapie leistet durch ein optimiertes hämodynamisches Management und ein verbessertes postoperatives Behandlungsergebnis zudem einen entscheidenden Beitrag zum Erreichen der Ziele in der Fast-Track-Chirurgie.

Die radialarterielle Pulskonturanalyse hat sich in der vorliegenden Studie als klinisch wertvolles Messinstrument zur Einleitung einer GDT erwiesen. Im Falle einer akuten Kreislaufdysregulation, etwa im Rahmen einer fulminanten Sepsis, schweren Schockzuständen [Sakka et al. 2007], oder Hochrisikoeingriffen mit deutlichen Volumenverschiebungen wie Lebertransplantationen oder ausgedehnten Gefäßoperationen, müssen ggfs. präzisere Messmethoden (PAK, PiCCO) zur Anwendung kommen [Biais et al. 2008, Critchley et al. 2010, Mayer et al. 2009, Rauch et al. 2002]. In Zeiten des demographischen Wandels mit einer steigenden Lebenserwartung und einem entsprechenden Anstieg anästhesierelevanter Komorbiditäten sollten in Zukunft weitere Verfahren

entwickelt und evaluiert werden, um bestmögliche Behandlungsstandards zu gewährleisten. Insbesondere Patienten mit multiplen Komorbiditäten und einem erheblichen periinterventionellen Risiko würden von einer zielgerichteten Therapie profitieren.

Sollte am Patientenbett oder im Operationssaal kein Messsystem zum erweiterten hämodynamischen Monitoring zur Verfügung stehen, kann bei mechanisch beatmeten Patienten eine alleinige Analyse der Pulsdruckvariation der arteriellen Blutdruckkurve auf einem herkömmlichen Überwachungsmonitor hilfreich sein, um zwischen Respondern und Non-Respondern auf Volumengabe zu differenzieren [Auler et al. 2008, Michard et al. 2000].

Limitationen der Studie:

Die vorliegende Arbeit ist mit einigen Limitationen versehen. Das Prinzip einer doppelverblindeten Studiendurchführung konnte hier nicht angewandt werden, sodass einzig den Patienten nicht bekannt war, in welcher der beiden Studiengruppen sie sich befanden (Prinzip der einfachen Verblindung).

Ärzte, Pflegepersonal, Wissenschaftler und sonstiges an der Patientenversorgung beteiligtes Personal konnten aufgrund der Präsenz des Studienmonitors zur Trendbestimmung des Herzindex und des dazugehörigen Messsensors nicht verblindet werden. Darüber hinaus war es in zwei Zentren aus organisatorischen Gründen nicht möglich, einen Teil der postoperativen Daten, wie die postoperative Flüssigkeitstherapie und die postoperativen hämodynamischen Parameter – z.B. in der Aufwachraumphase – zu erheben, sodass hier Datenlücken entstanden. Da es sich bei diesen Variablen um sekundäre Endpunkte handelt, wurden diese Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen.

Weiterhin ist anhand der im Studienprotokoll festgelegten Datenaufzeichnung nicht festzustellen, zu welchem Zeitpunkt intraoperativ Katecholamine und Vasopressoren verabreicht wurden. Diese Informationen wären relevant zur Klärung der Fragen, welchen Einfluss die Verabreichung vasoaktiver Medikamente auf eine GDT nimmt und aus welchem Grunde die GDT zu einem verbesserten postoperativen Outcome führt. Dieser Punkt sollte Basis für weitere Forschungsaktivitäten sein.

Die Verweildauer im Aufwachraum hängt von vielen weiteren Faktoren als allein von der Verlegungsfähigkeit des Patienten ab (Disponibilität eines für die Verlegung zuständigen Arztes, Betten- und Personalsituation auf der Überwachungsstation, verschiedene Arbeitsabläufe in den unterschiedlichen Zentren).

In einer von MacDonald et al. veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass bei ausgewählten

Patienten der gastrointestinalen Chirurgie PPV bzw. SVV infolge einer „fluid challenge“ mit Kolloiden nicht in der Lage war, eine Volumenreagibilität anzuzeigen [MacDonald et al. 2014]. Dies steht im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchungen und vorherigen Untersuchungen, in denen PPV bzw. SVV im Rahmen einer GDT eingesetzt werden konnten [Benes et al. 2010, Marik et al. 2009]. Einerseits wurden in dieser Studie spontanatmende Patienten eingeschlossen, bei denen PPV/SVV nicht für die Durchführung einer GDT verwendet werden können. Es sollten weitere Studien zur Kontrolle der erhobenen Daten in verschiedenen klinischen Kontexten erfolgen [MacDonald et al. 2014].

Anwendungsbeschränkungen der Pulskonturanalyse:

Grundlegende Kenntnisse und eine frühzeitige Identifikation von potentiellen Fehlerquellen pulskonturanalytischer Messungen sind unabdingbar für Anästhesiologen, die in der Betreuung eines kritisch kranken Patientenkontingents engagiert sind, da eine Fehlinterpretation der erhobenen Messwerte letztendlich zu einem unangemessenem Management und Einleitung von patientengefährdenden Therapiestrategien führen kann [Nishikawa et al. 1993]. Die arterielle Druckkurve ist von unterschiedlichen Einflussfaktoren wie physiologischen Messgrößen (Compliance, Gefäßtonus) [Gouvea et al. 2009] sowie degenerativen Gefäßwandveränderungen (pAVK, Arteriosklerose, stenosierende Thromben, Strömungshindernisse) abhängig. Durch ein direktes Anliegen der Katheterspitze an der Gefäßwand oder Reflektionen der Pulswelle werden ebenfalls eine ungenaue Registrierung der arteriellen Druckkurve und damit Fehlmessungen der hämodynamischen Variablen HI und PPV begünstigt [Lorsomradee et al. 2007].

Hämodynamisch relevante Klappenvitien, insbesondere die Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz, können die Messgenauigkeit von minimalinvasiven Pulskonturanalyseverfahren im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution verringern [Petzoldt et al. 2013].

Zudem erweisen sich pulskonturanalytische Messverfahren über die A. radialis bei Patienten im schweren Schockzustand als nicht praktikierbar [Gödje et al. 2002]. In diesem Kontext würde der Blutdruck der A. radialis im Vergleich zum realen Blutdruck im Rahmen einer Kreislaufzentralisierung zu niedrig gemessen werden [Pierrakos et al. 2012]. Darüberhinaus ergeben sich technische Fehlerquellen aus der zugrundeliegenden Messmethodik, etwa durch eine unpräzise Berechnung der Kalibrationskonstante oder einen fehlerhaft durchgeführten Nullabgleich. Weitere Ungenauigkeiten ergeben sich hinsichtlich plötzlich auftretender hämodynamisch relevanter Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder einer Extrasystolie [Mayer et al. 2009]. Eine von Gödje et al. initiierte klinische Studie zur Präzision der Pulskonturanalyse während

kardialer Arrhythmien demonstrierte jedoch, dass die Pulskonturanalyse auch in Situationen hämodynamischer Instabilität eine angemessene Alternative zum PAK darstellt [Gödje et al. 2002]. Eine 2006 von Sander et al. veröffentlichte Studie konnte darlegen, dass die nicht-kalibrierte Pulskonturanalyse Messungenauigkeiten zum PAK aufweist [Sander et al. 2006]. Biais et al. konnten weiterhin feststellen, dass die nicht-kalibrierte Pulskonturanalyse bei LTX-Patienten mit niedrigem peripheren Widerstand unzuverlässige Messwerte erzeugt [Biais et al. 2008]. Vor Allem bei der Versorgung instabiler oder hochgradig katecholaminpflichtiger Patienten kommt einem funktionierenden hämodynamischen Monitoring ein hoher diagnostischer und therapeutischer Stellenwert zu.

Validierung der radialarteriellen Pulskonturanalyse

In aktuellen Studien konnte die Anwendung eines kontinuierlichen Monitorings des Herzindex via radialarterieller Pulskonturanalyse mittels des Vigileo/FloTrac Sensors [Breukers et al. 2007, Button et al. 2007, De Backer et al. 2011, Krejci et al. 2010, Slagt et al. 2010] sowie mit dem Pulsioflex Monitor [Monnet et al. 2014] validiert werden. Jedoch sollten zukünftig weitere Untersuchungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der nicht-kalibrierten Pulskonturanalyse zu PiCCO und PAK durchgeführt werden [Waal et al. 2009]. Insgesamt birgt das Verfahren der radialarteriellen Pulskonturanalyse Potential für Ungenauigkeiten. Eine Validierung des cardiac index trending monitoring konnte dagegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich postulieren, dass die Messung des HI mittels radialarterieller GDT nicht dieselbe Präzision wie der PAK oder die PiCCO aufweist, jedoch gelingt es hierbei einen hämodynamischen Trend abzubilden [Bein et al. 2004, Breukers et al. 2007, Button et al. 2007, Cecconi et al. 2008, Derichard et al. 2009, Mayer et al. 2007].

Der entscheidende Vorteil der radialarteriellen Erhebung von HI und PPV liegt in einer weniger invasiven Messtechnik im Vergleich zur Messung via Femoraliskatheter.

Das PPV erwies sich dabei auch unter dem Einfluss von Vasopressoren als zuverlässiger Parameter im perioperativen Volumenmanagement [Kubitz et al. 2008].

Obwohl die Bestimmung des HZV mittlerweile für die Diagnostik und Therapie sowohl während großer Operationen als auch in der Intensivmedizin zu einem unverzichtbaren Parameter geworden ist, kann das effektiv zirkulierende Blutvolumen mit keinem Messverfahren direkt erfasst werden. Das reale HZV lässt sich somit nicht absolut zuverlässig bestimmen. Weitere Studien zur Optimierung minimal-invasiver Messverfahren sollten durchgeführt werden [Morgan et al. 2008].

Limitationen von POSSUM:

Die Evaluierung des perioperativen Risikos anhand prä- und intraoperativ erhobener Patientendaten gemäß des POSSUM Scores beinhaltet einen gewissen Unsicherheitsfaktor: Die perioperative Mortalitätsrate bei durchgeführten Notfalloperationen wird durch eine für diesen Fall tendenziell falschniedrige Berechnung des Scores unterschätzt [Prytherch et al. 1998, Tekkis et al. 2003].

Mit Blick auf das Patientenalter überschätzt der POSSUM Score dagegen die perioperative Sterblichkeitsrate jüngerer Patienten und unterschätzt sie bei Älteren. Der POSSUM Score behält damit eine unzureichende prognostische Präzision sowohl bei Altersextremen als auch bei Notoperationen [Prytherch et al. 1998, Tekkis et al. 2003].

Darüber hinaus beachtet der POSSUM-Score nicht die fachlichen Qualifikation eines Chirurgen, des Anästhesisten, sowie die Art der Operation. Alle diese Faktoren können sich ebenfalls auf das Outcome auswirken. Daher kann die Erhebung des POSSUM Scores dem ärztlichen Team ein falsches Gefühl von Sicherheit vermitteln oder andererseits das Operationsrisiko überschätzen.

5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Als erste Multicenterstudie im Forschungsbereich der intraoperativen minimal-invasiven GDT mittels radialarterieller Pulskonturanalyse unterstützt die vorliegende Arbeit den Einsatz einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie bei Patienten abdominalchirurgischer Eingriffe.

Ein zielgesteuertes hämodynamisches Management unter kontinuierlicher Trendregistrierung des HZV bewirkt eine relevante Verbesserung des perioperativen Outcomes durch eine Verringerung der Komplikationen chirurgischer Risikopatienten. Aktuelle Studien konnten zuvor die Herzindexregistrierung und GDT via radialarterieller Pulskonturanalyse validieren.

Ziel der Anwendung einer perioperativen zielgerichteten Therapie innerhalb eines hämodynamischen Behandlungsalgorithmus ist die Prävention von Makro- und Mikrozirkulationsstörungen und somit die Vermeidung von Endorganschädigungen mittels kontinuierlicher Sicherstellung einer optimalen Perfusion und Oxygenierung der Organe sowie der Endstrombahnen.

Für den Akutmediziner ist es von größter Bedeutung, eine akute hämodynamische Instabilität oder eine Hypovolämie schnell zu detektieren und deren Ursache pathophysiologisch einordnen zu können. Hier kann mittels Erhebung des dynamischen Vorlastparameters PPV und des Herzindex innerhalb eines hämodynamischen Behandlungsalgorithmus differentialdiagnostisch zwischen einem intravasalen Volumendefizit und einem kardialen Pumpdefizits unterschieden werden.

Aufgrund begrenzt zur Verfügung stehender Ressourcen im Gesundheitssystem muss im Vorfeld evaluiert werden, welche Patienten von einem erweiterten hämodynamischen Monitoring und einer zielgerichteten Therapie profitieren. Die zielgerichtete Flüssigkeitstherapie erweist sich vor Allem dann als outcomerelevant, wenn sie rechtzeitig, d.h. vor dem Eintritt von Endorganschäden eingeleitet wird und innerhalb der richtigen Zielgruppe Anwendung findet.

Insgesamt bleibt das perioperative Volumenmanagement ein kontroverses Thema und sollte in zukünftigen multizentrischen Studien sowie in verschiedenen klinischen Settings erneut aufgegriffen werden.

Die Resultate der vorliegenden Studie sind dennoch vielversprechend und schaffen hinsichtlich der Zielsetzung einer optimierten Patientenversorgung Anreiz zur Durchführung weiterer Studien und zukünftiger Bemühungen in der Entwicklung innovativer hämodynamischer Monitoringverfahren.

Eine konventionelle Volumentherapie anhand des klinischen Blicks ist zwar möglich, jedoch fehlen Steuerungsparameter, an denen der verantwortliche Arzt sich orientieren kann. Eine zielgerichtete Therapieführung ermöglicht es dagegen, die Volumentherapie anhand definierter hämodynamischer Endpunkte perioperativ zu steuern.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ABW	Actual body weight (reales gemessenes Körpergewicht)
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	Base Excess
bzw.	beziehungsweise
CM	Kardiomyopathie
CO	Kardialer Auswurf (engl.: cardiac output)
CVP	Central venous pressure/zentraler Venendruck
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
dl	Deziliter
DO₂	Sauerstoffangebot
DRG	Diagnosis Related Groups
EF	Ejektionsfraktion des Ventrikels
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	englisch für
etCO₂	endexpiratorisches CO ₂
f	Frequenz
Fa	Firma
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
FFP	Fresh frozen plasma
FiO₂	Fraktion des inspiratorischen O ₂
g	Gramm
GDT	goal-directed therapy
GI	gastrointestinal
h	Stunde (engl.: hour)
HCO₃-	Wasserstoffhydrogencarbonat
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex [l/min/kgKG)
Hkt	Hämatokrit

HMV	Herzminutenvolumen [l/min]
HZV	Herzzeitvolumen [l/min]
ID	Identifikationsnummer
IMC	Intermediate Care Unit
KgKG	Kilogramm Körpergewicht
l	Liter
LTX	Lebertransplantation
MAP	Mittlerer arterieller Druck
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ng	Nanogramm
NIBP	Non-invasive blood pressure
nl	Nanoliter
PaCO₂	Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut
PaO₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PAK	Pulmonalarterienkatheter
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBW	Predicted body weight (auf Körpergröße bezogenes ideales Körpergewicht)
PEEP	Positive endexpiratory pressure
PiCCO	Pulse contour cardiac output
P_{mean}	Mitteldruck (mmHg)
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
POSSUM	Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity
P_{peak}	Maximaler inspiratorischer Druck (mmHg)
P_{plat}	Plateaudruck (mmHg)
ProAQT	Hämodynamisches Messmodul der Fa. Pulsion
PPV	Pulse pressure variation/Pulsdruckvariation
Pts	Punkte (von engl.: points)
RR	Blutdruck (Messung nach Riva-Rocci)
RR_{diast}	Diastolischer Blutdruck
RR_{sys}	Systolischer Blutdruck

ScvO₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOP	Standard operating procedure
SpO₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVRI	Stroke volume resistance index
SVV	Stroke volume variation (Schlagvolumenvariation)
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPR	Totaler peripherer Widerstand
µg	Mikrogramm
UKE	Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
V.	Vena
VO₂	Sauerstoffaufnahme
V_E	Atemminutenvolumen
V_T	Tidalvolumen
VHF	Vorhofflimmern/-flattern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
z.B.	Zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck

7. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Adesanya A, Rosero E, Timaran C, Clagett P, Johnston WE: Intraoperative fluid restriction predicts improved outcomes in major vascular surgery. *Vasc Endovascular Surg* 2008; **42**: 531-536 2008
- [2] Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton M, Grounds M, Ball J, Rhodes A, Cecconi M: Treatment-related cardiac complications associated with goal-directed therapy in high risk surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care* 2014; **17**: P195
- [3] 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. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1201-1206
- [4] Bartha E, Arfwedson, Innell A, Fernlund ME, Andersson LE, Kalman S: Randomized controlled trial of goal-directed hemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anesth* 2012; **110**: 545-553
- [5] Bein B, Worthmann F, Tonner PH, Paris A, Steinfath M, Hedderich J, Scholz J: Comparison of Esophageal Doppler, Pulse Contour Analysis, and Real-Time Pulmonary Artery Thermodilution for the Continuous Measurement of Cardiac Output. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004; **18**: 185-189
- [6] Belda FJ, Aguilar G, Teboul JL, Pestana D, Redondo, FJ, Malbrain M, Luis JC, Ramasco F, Umgelter A, Wendon J, Kirov M, Fernandez-Mondejar E: Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *British Journal of Anaesthesia* 2010; **106**: 482-486
- [7] Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; **29**: 352-360
- [8] Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M: Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: Results of prospective randomized study. *Critical Care* 2010; **14**: R118
- [9] Biaias M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, Cochard JF, Revel P, Sztark F: Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: Pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2008; **106**: 1480-86
- [10] Biaias M, Bernard O, Ha JC, Degryse C, Sztark F: Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2010; **104**: 407-413
- [11] Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SA, Hansen B, Moller DR, Lundbeck LB, Andersen N, Berg V, Thomassen N, Andersen ST, Simonsen L: Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: Near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *British Journal of Anaesthesia* 2012; **109**: 191-199
- [12] Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimes. *Annals of Surgery* 2003; **238**: 641-648

- [13] Breukers RM, Sepelkhouy S, Spiegelberg SR, Groeneveld ABJ: Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia* 2007; **21**: 632-635
- [14] Brienza N, Giglio MT, Marucci M: Preventing acute kidney injury after noncardiac surgery *Curr Opin Crit Care* 2010; **16**: 353-358
- [15] Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H: Liberal vs restrictive perioperative fluid therapy: A critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; **53**: 843-51
- [16] Button D, Weibel L, Reuthebuch O, Genoni M, Zollinger A, Hofer CK: Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2007; **99**: 329-336
- [17] Cecconi M, Fawcett J, Grounds RM, Rhodes A: A prospective study to evaluate the accuracy of pulse power analysis to monitor cardiac output in critically ill patients. *BMC Anesthesiology* 2008; **8**: 3
- [18] Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa MG, Rhodes A, Della Rocca G: Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anesthesia. *Crit Care Med* 2011; **15**: R132
- [19] Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A: Clinical review: goal-directed therapy – what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; **17**: 209
- [20] Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G: Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2012; **108**: 53-62
- [21] Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C; Harrell FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Catt RMM, Fuklerson WJ, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA: The effectiveness of right heart catheterisation in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996; **276**: 889-897
- [22] Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C: Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002; **57**: 845-849
- [23] Copeland GP, Jones D, Walters M: POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991; **78**: 356-360
- [24] Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Oh KM: Perioperative fluid management strategies in major surgery: A stratified meta-analysis. *Society of Critical Care Anesthesiologists* 2012; **114**: 640-51
- [25] Critchley LA, Lee A, Ho AMH: A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analog*. 2010; **111**: 1189-1192

- [26] Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N: Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; **15**: R154
- [27] De Backer D, Marx G, Tan A, Junker C, Van Nuffelen M, Hüter M, Ching W, Michard F, Vincent J-L: Arterial pressure-based cardiac output monitoring: A multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med* 2011; **15**: 148
- [28] Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B: Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: Evaluation during major abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2009; **103**: 678-684
- [29] Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P: Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007; **132**: 1817-1824
- [30] Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Bayerlein J, Goetz AE: Cardiac index measurements during rapid reload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth.* 2005; **17**: 241-248
- [31] Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PSA: Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; **97**: 820-826
- [32] Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N: Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009; **103**: 637-46
- [33] 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**: 96-103
- [34] Goepfert MS, Richter HP, Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, Sandersleben A, Diedrichs S, Reichensperner H, Goetz AE, Reuter DA: Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2013; **119**: 824-36
- [35] 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**: 52-58
- [36] Gouvea G, Diaz R, Auler L, Toledo R, Martinho JM: Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2009; **103**: 238-243
- [37] Govinda R, Kasuya Y, Bala E, Mahboobi R, Devarajan J, Sessler DI, Akca O: Early postoperative subcutaneous tissue oxygen predicts surgical site infection. *Anesth Analg.* 2010; **111**: 946-52
- [38] Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K: Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane

Systematic Review. *Br J Anesth.* 2013; **111**: 535-548

[39] Grünewald M, Broch O, Bein B: Perioperatives Flüssigkeitsmanagement – Zielgerichtete Therapie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012; **47**: 490-497

[40] Gurgel ST, Nascimento P: Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care Anesth.* 2011; **112**: 1384-1391

[41] Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR: The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care* 2011; **26**: 328

[42] 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. *Anesth Analg.* 2011; **112**: 1392-402

[43] Hofer CK, Müller SM, Furrer L et. al. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005; **128**: 848-854

[44] Holte K, Sharrock NE, Kehlet H: Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; **89**: 622-32

[45] Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H: Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007; **99**: 500-508

[46] Ivanov R, Allen J, Calvin JE: The incidence of major morbidity in critically ill patients managed with pulmonary artery catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2000; **28**:615-19

[47] 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* 2010; **14**: R151

[48] Joshi GP: Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2005; **101**: 601-605

[49] Kehlet H: Postoperative ileus - an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; **5**: 552-8

[50] Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ: Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; **242**: 326-43

[51] Krejci V, Vannucci A, Abbas A, Chapman W, Kangrga IM: Comparison of calibrated and uncalibrated arterial pressure-based cardiac output monitors during orthotopic liver transplantation. *Liver transplantation* 2010; **16**: 773-782

[52] Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A: Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004; **126**: 1563-1568

[53] Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: Systolic pressure variation

and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med* 2008; **34**: 1520-1524

[54] Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VOS, Lemos IPB, Auler JOC, Michard F: Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: A pilot randomized controlled trial. *Critical Care* 2007; **11**: R100

[55] Lorsomradee S, Lorsomradee S, Cromheecke S, Hert SG: Uncalibrated arterial pulse contour analysis versus continuous thermodilution technique: effects of alterations in arterial waveform. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007; **21**: 636-643

[56] MacDonald N, Pearse RM: Peri-operative hemodynamic therapy: Only large clinical trials can resolve our uncertainty. *Crit Care* 2011; **15**: 122

[57] MacDonald N, Ahmad T, Mohr O, Kirk-Bayley J, Moppett I, Hinds CJ, Pearse RM: Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the OPTIMISE trial. *BJA* 2014; [quelle]

[58] Manecke GR: Cardiac output determination from the arterial pressure wave: Clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007; **21**: 3-7

[59] Marik EM: Techniques for Assessment of Intravascular Volume in Critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2009; **24**: 329

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

[61] Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Car* 2009; **37**: 2642-2647

[62] Mayer J, Boldt J, Schöllhorn T, Röhm KD, Mengistu AM, Suttner S: Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2007; **98**: 176-182

[63] Mayer J, Suttner S: Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr opin Anaesthesiol.* 2009; **22**: 804-808

[64] McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M: Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery *BMJ* 2004; **329**: 258

[65] Metha Y, Chand RK, Sawhney R, Bhise M, Singh A, Trehan N: Cardiac output monitoring: Comparison of a new arterial pressure waveform analysis to the bolus thermodilution technique in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia* 2008; **22**: 394-399

[66] Michard F, Teboul J: Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000; **4**: 282-289

- [67] Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, 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 Med* 2000; **162**: 134-138
- [68] Monnet X, Teboul JL: Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007; **13**: 549-553
- [69] Monnet X, Vaquer S, Anguel N, Jozwiak M, Cipriani F, Richard C, Teboul JL: Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2014
- [70] Morgan P, Al-Subaie N, Rhodes A: Minimally invasive cardiac output monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2008; **14**: 322-326
- [71] Mythen MG, Webb AR: Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994; **20**: 99-104
- [72] Nishikawa T: Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anesth* 1993; **40**: 142-153
- [73] Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF: Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *British Journal of Surgery* 2006; **93**: 1069-1076
- [74] Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; **35**: 64-68
- [75] Pearse RM, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Early GDT after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Critical Care* 2005; **8**: R687-R693
- [76] Pearse RM, Moreno RP, Bauer P et al.: Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study *Lancet* 2012; **380**: 1059-65
- [77] Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MPW, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K: Effects of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery. *JAMA* 2014; **311**: 2181-2190
- [78] Petzoldt M, Riedel C, Braeunig J, Haas S, Goepfert MS, Treede H, Baldus S, Goetz AE, Reuter DA: Stroke volume determination using transcatheter pulmonary thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 601-611
- [79] Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, DeBacker D, Vincent J-L: Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2012; **38**: 422-8
- [80] Preau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon JL: Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2010; **38**: 819-25

- [81] Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ: POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. *British Journal of Surgery* 1998; **85**: 1217-1220
- [82] Rauch H, Müller M, Bauer H, Fleischer F, Martin E, Böttiger BW: Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**: 424-429
- [83] Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE: Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variation. *British Journal of Anaesthesia* 2002; **88**: 124-126
- [84] Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, Goetz AE: Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 392-398
- [85] Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, 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**: 1399-404
- [86] Reuter DA, Goetz AE, Peter K: Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anaesthesist* 2003; **52**:1005-7
- [87] Reuter DA, Goresch T, Göpfert MSG, Wildhirt SM, Kilger E, Goetz AE: Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; **92**: 808-813
- [88] Reuter DA: Pragmatic fluid optimization in high-risk surgery patients: When pragmatism dilutes the benefits. *Crit Care* 2012; **16**: 106
- [89] Rex S, de Waal EEC, Buhre W: Perioperatives hämodynamisches Monitoring. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2010; **51**:160-177
- [90] 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**: 1368-1377
- [91] Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED: A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 256-64
- [92] Rodig G, Prasser C, Keyl C, et al.: Continuous cardiac output measurement: Pulse contour analysis vs. thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1999; **82**: 525-30
- [93] Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N: Measurement of cardiac output: A comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2007; **99**: 337-342
- [94] Saklad M: Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; **2**: 281-284
- [95] Sander M, Spies CD, Grubitzsch H, Foer A, Müller M, Heymann C: Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Critical Care* 2006; **10**: 164

- [96] Saugel B, Reuter DA: Use of hemodynamic algorithm after gastrointestinal surgery. *JAMA* 2014; **312**: 1469-1470
- [97] Saugel B, Kirsche SV; Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Schmid RM, Huber W: Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; **28**: 537.e1-537.e9
- [98] Shoemaker WC : New approaches to trauma management using severity of illness and outcome prediction based on noninvasive hemodynamic monitoring. *Surg Clin North Am.* 2002; **82**: 245-255
- [99] Shoemaker WC, Wo CC, Thangathurai D, Velmahos G, Belzberg H, et al.: Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J Surg* 1999; **23**: 1264-1270
- [100] Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med* 1990; **16**: 135-144
- [101] Sinclair S, James S, Singer M: Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: Randomised controlled trial. *BMJ* 1997; **315**: 909-912
- [102] Slagt C, Beute J, Hoeksema M, Malagon I, Mulder JW, Groeneveld JAB: Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis without calibration vs. thermodilution in septic shock: Evolving accuracy of software versions. *Eur J Anaesthesiol* 2010; **27**: 550-554
- [103] Soni N: Swan song for the Swan-Ganz catheter? *BMJ* 1996; **313**: 763-764
- [104] Srinivasa S, Taylor MHG, Singh PP, Yu TC, Soop M, Hill AG: Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *British Journal of Surgery* 2013; **100**: 66-74
- [105] Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA : Perioperative fluid and volume management: Physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care* 2011; **1**: 2
- [106] Takala J, Ruokonen E, Tenhunen J, Parviainen I, Jakob SM : Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients : A multi-center randomized controlled trial. *Crit Care* 2011 ; **15** :R148
- [107] Tekkis PP, Kessaris N, Kocher HM, Poloniecki JD, Lyttle J, Windsor ACJ: Evaluation of POSSUM and P-POSSUM scoring systems in patients undergoing colorectal surgery. *British Journal of Surgery* 2003; **90**: 340-345
- [108] Vincent JL: Understanding cardiac output. *Crit Care* 2008; **12**:174
- [109] Waal EEC, Wappler F, Buhre WF: Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; **22**: 71-77
- [110] Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, Fleming SC: Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay

after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 634-642

[111] Wittkowski U, Spies C, Sander M, Feldheiser A, Heymann C: Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase. *Anaesthesist* 2009; **58**: 764-786

[112] Zhang J, Qiao H, He Z, Wang Y, Che X, Liang W: Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive. *Clinics* 2012; **67**: 1149-1155

[113] Zhang Z, Xu X, Ni H: Small studies may overestimate the effect sizes in critical care meta-analysis: a meta-epidemiological study. *Crit Care* 2013; **17**: R2

Buchquellen:

[114] Deetjen Peter, Speckmann Erwin-Josef, Hescheler Jürgen (Hrsg.): Physiologie. 4. Auflage, 2005. Urban&Fischer, München, S. 422-424, S.471 ff.

[115] Heck Michael, Fresenius Michael, Busch Cornelius (Hrsg): Repetitorium Anästhesiologie. 7. Auflage, 2013, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, S. 592 ff.

[116] Herold Gerd (Hrsg.): Innere Medizin 2009, S. 191, S. 300 ff.

[117] Karow Thomas, Lang-Roth, Ruth: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11. Auflage 2003, S.52 ff, S.223 ff

[118] Larsen R, Hrsg.: Anästhesie. 10. Auflage, 2013. Urban&Fischer Verlag München, S. 195-196

[119] Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.): Die Anästhesiologie. 1. Auflage 2004. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 432

[120] Walter, Kerstin (Hrsg.): Fallbuch Physiologie. 1. Auflage 2005. Thieme Verlag Stuttgart, S. 78-79

Internetquellen:

[121] <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/technologien/proaqt-technologie/anwendung/> → Stand vom 10.03.2015.

[122]https://www.stanford.edu/group/ccm_echocardio/wikiupload/thumb/f/f3/Schema_Frank_Starling_curves.jpg/480px-Schema_Frank_Starling_curves.jpg → Stand vom 30.01.2015.

[123] S3 Leitlinien zur Volumentherapie [www.amwf.org] → Stand vom 14.11.2014.

8.ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1: Kriterien zur Identifikation von Hochrisikopatienten.....	9
Abbildung 2: Frank-Starling-Kurve: Beziehung zwischen Vorlast und Schlagvolumen bei Respondern und Non-Respondern auf Volumengabe.....	12
Abbildung 3: Behandlungsalgorithmus I vor Schnitt zur initialen Evaluierung.....	22
Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus II zur weiteren Evaluierung.....	23
Abbildung 5: Erfasste Komplikationen	28
Abbildung 6: Der proAQT Sensor.....	31
Abbildung 7: Patientenrekrutierung.....	34
Abbildung 8: MAP – intraoperative Messung.....	37
Abbildung 9: ZVD – intraoperative Messung.....	39
Abbildung 10: HF – intraoperative Messung.....	40
Abbildung 11: MAP – postoperative Messung.....	42
Abbildung 12: ZVD – postoperative Messung.....	43
Abbildung 13: HF – postoperative Messung.....	44
Abbildung 14: Krankenhausverweildauer nach Studiengruppe.....	50
Abbildung 15: Anzahl der Komplikationen sortiert nach Diagnosegruppen.....	51
Tabelle 1: Berechnung des POSSUM Score – physiologischer und operativer Score.....	25
Tabelle 2: ASA Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos.....	26
Tabelle 3: Übersicht der gemessenen BGA-Parameter.....	27
Tabelle 4: Demographische Patientendaten.....	35
Tabelle 5: Präoperative Morbidität gemäß ASA und POSSUM Score im Vergleich.....	35
Tabelle 6: Verteilung der durchgeführten Operationen in beiden Patientengruppen.....	36
Tabelle 7: Signifikante Unterschiede intraoperativ erhobener Blutdrucke.....	38
Tabelle 8: Darstellung der Ventilationsparameter zu den definierten Zeitpunkten.....	45
Tabelle 9: Messwerte der Blutgasanalysen zu Beginn der OP.....	46
Tabelle 10: Messwerte der Blutgasanalysen bei Ende der OP.....	46
Tabelle 11: Messwerte der Blutgasanalysen bei Entlassung aus dem Aufwachraum.....	47
Tabelle 12: Pulsoxymetrische Messwerte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3.....	47
Tabelle 13: Intra- und postoperative Flüssigkeitgesamt看anz.....	48
Tabelle 14: Flüssigkeitsbilanz kumulativ.....	48
Tabelle 15: Outcome beider Patientengruppen im Vergleich.....	49

9. DANKSAGUNG

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Daniel Reuter aus der Arbeitsgruppe Hämodynamik am UKE für die Bereitstellung eines interessanten Themas zur Promotion.

Ganz besonders möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. Cornelia Salzwedel aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE, für eine angenehme und produktive Zusammenarbeit, alle Geduld mit mir und die vielen motivierenden Worte zur Fertigstellung dieser Dissertationsschrift danken. Sie war es, die mich bei meinen ersten Schritten durch die Klinik begleitet hat.

Meiner Familie, meinen Eltern, Barbara und Reinhold Schaefer, sowie meiner Schwester Anne gebührt besonderer Dank für ihre stetige Unterstützung nicht nur während der letzten drei Jahre und insbesondere für ihre Liebe und optimistische Lebenseinstellung, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Besonderer Dank sei an meine Freunde Joel, Ronja & Johannes für die Unterstützung und alle Anregungen gerichtet.

Weiterhin danke ich allen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des UKE und dem anästhesiologischen Funktionsdienst für die Möglichkeit der Studiendurchführung und das tagtägliche Miteinander.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei allen Patienten bedanken, die sich trotz ihres bevorstehenden Eingriffs zur Studienteilnahme bereit erklärt haben.

10. LEBENSLAUF

11. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere hiermit, dass ich, Daniel Sebastian Schaefer, die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht genutzt 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 einer anderen Universität zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 16.04.2015

Daniel Schaefer

