Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Nicht-invasive hämodynamische Optimierung von Patienten bei großen abdominellen Eingriffen: Eine mögliche Alternative?

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

Edith Gisela Nischelsky
aus Hannover

Kiel, 2020

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. J. Renner, Chefarzt, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. D. Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie, UKSH Kiel
Tag der mündlichen Prüfung:	26.05.2021
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	06.04.2021 gez.: Prof. Dr. Franziska Theilig (Vorsitzende des Ausschusses für Promotion)

Hiermit erkläre ich, Edith Gisela Nischelsky, dass die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Titel

„Nicht-invasive hämodynamische Optimierung von Patienten zu großen abdominellen Eingriffen: Eine mögliche Alternative?“

von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzen Hilfsmittel, sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde in gleicher und ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt. Bisher habe ich weder in einem medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation eingereicht.

Hamburg, den 10.08.2020

Edith Gisela Nischelsky

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III
1. Einleitung 1
1.1. Vorwort 1
1.2. Identifizierung von Risikopatienten 2
1.2.1. ASA – Klassifikation 3
1.3. Physiologische Grundlagen - Blutkreislauf und Hämodynamik 5
1.3.1. Herz-Kreislauf-System 5
1.3.2. Blutdruck 5
1.3.3. Sauerstoffangebot 6
1.3.4. Herzzeitvolumen 6
1.3.5. Anpassungsmechanismen des Herzens 7
1.4. Hämodynamisches Monitoring 9
1.4.1. Basismonitoring 9
1.4.2. Erweitertes Monitoring 9
1.4.3. Verschiedene Arten der Blutdruckmessung 10
1.4.4. Bestimmung des Herzzeitvolumens 11
1.5. Perioperative Therapie 12
1.5.1. Flüssigkeitsmanagement 12
1.5.2. Zielgerichtete Therapie 13
1.6. Zusammenfassung und Fragestellung 14
2. Material und Methoden 15
2.1. Patientenkollektiv 15
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien 15
2.1.2. Scoring-Systeme 16
2.2. Material 19
2.2.1. Geräte 19
2.2.2. Nexfin® 19
2.2.3. Medikamente 20
2.2.4 Volumenersatzmittel 23
2.3. Methode 24
2.3.1. Narkoseverfahren: Balancierte Anästhesie 24
2.3.2. Narkose: Studie 24

2.4. Studienprotokoll ... 25
2.4.1. Vorbereitung ... 25
2.4.2. Durchführung ... 25
2.4.3. Postoperatives Verfahren ... 29
2.4.4. Postoperative Visite ... 30
2.5. Statistische Auswertung ... 30
3. Ergebnisse ... 31
3.1. Präoperative Daten ... 32
3.2. Intraoperative Erhebungen ... 33
3.2.1. Auswertung intraoperativer Messparameter ... 34
3.3. Postoperative Erhebungen ... 39
4. Diskussion ... 41
4.1. Interpretation der Ergebnisse ... 41
4.2. Klinische Relevanz ... 41
4.3. Studiendesign ... 42
4.4. ASA-Klassifikation ... 43
4.5. Early Goal Directed Therapy ... 44
4.6. Limitation der Studie ... 46
4.7. Ausblick in die Zukunft ... 47
5. Zusammenfassung ... 49
6. Literaturverzeichnis ... 50
7. Anhang ... 59
7.1. Abbildungsverzeichnis ... 59
7.2. Tabellenverzeichnis ... 59
7.3. Projektbezogene Publikationen ... 60
Danksagung ... 61
Akademischer Lebenslauf ... 62

Abkürzungsverzeichnis

A. radialis	Arteria radialis
abd.	abdominal
AF	Atemfrequenz
art.	arteriell
AZV	Atemzugvolumen
BMI	Body Mass Index
Ca^{2+}	Calcium-Ionen
CI	Cardiac Index, Herzindex
CO	Cardiac Output, Herzzeitvolumen
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAP	diastolic aortic pressure, diastolischer arterieller Druck
diast	diastolisch
DO_2	Sauerstoffangebot
D.m.	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
EGDT	Early Goal-Directed Therapy, frühe zielorientierte Therapie
GDT	Goal-Directed Therapy, zielorientierte Therapie
Hb	Hämoglobinwert
HF	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörung
HTN	(arterielle) Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
iBP	invasive blood pressure, invasiv gemessener Blutdruck
ICU	Intensive Care Unit, Intensivstation
KG	Kontrollgruppe
KHA	Krankenhausaufenthaltsdauer
LVEDP	left ventricular end-diastolic pressure,

	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVSWI	left ventricular stroke work index, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex
MAP/MAD	mean arterial pressure/mittlerer arterieller Druck
MI	Myokardinfarkt
MIC	Minimalinvasive Chirurgie
NIBP	non-invasive blood pressure, nicht-invasive Blutdruckmessung
NO	Nitritoxid
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAOP/PCWP	pulmonary artery occlusive pressure/pulmonary capillary wedge pressure,
	Lungenkapillarenverschlussdruck
pCO2	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure, positiver endexspiratorischer Druck
PLR-Test	Passive Leg Raising Test, Bein-Hochlagerungs-Test
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity, physiologischer und operativer Risikoscore zur Bestimmung von Mortalität und Morbidität
PP	pulse pressure, Pulsdruck
P-POSSUM	Portsmouth predictor equation for mortality, von Prytherch erweiterter POSSUM
PPV	pulse pressure variation, Pulsdruckvariation
OER	Oxygen extraction ratio, Sauerstoffextraktionsrate
RR	"Riva-Rocci" als Bezeichnung für den Blutdruck
SAP	systolic aortic pressure, systolischer arterieller Druck
SaO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
SG	Studiengruppe
SIRS	systemic inflammatoric response syndrome,
	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	stroke volume variation, Schlagvolumenvariation
SVR	systemic vascular resistance, systemischer Widerstand

syst	systolisch
TPR	total peripheral resistance, totaler peripherer Widerstand
VO_2	Organspezifischer Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1. Vorwort

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland so viele vollstationäre operative Eingriffe durchgeführt, wie nie zuvor. Dies ist dem offiziellen Internetauftritt der Gesundheitsberichterstattung der Bundesregierung zu entnehmen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015). Auf Grund des demographischen Wandels und der modernen operativen Behandlungsmöglichkeiten ist weiterhin ein Zuwachs der operativen Eingriffe in den nächsten Jahren zu erwarten (Statistische Ämter, 2011). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer bösartigen Erkrankung steigt, bis auf einige Ausnahmen, mit zunehmendem Alter deutlich an. Meistens besteht im Rahmen der Behandlung die Indikation zur operativen Versorgung. Jeder operative Eingriff kann postoperative Komplikationen bedingen oder sogar tödlich enden.

In den letzten Jahren wurden zu diesem Thema diverse Studien durchgeführt. Unter anderem ergab eine europaweite Studie aus 2012, dass die postoperative Mortalitätsrate von Patienten[1] nach einer stationären, nicht kardialen Operation, erschreckend hoch bei ca. 4% lag (Pearse *et al.*, 2012).

Die Wahrscheinlichkeit nach einer Operation zu versterben oder postoperative Komplikationen zu entwickeln ist sowohl abhängig von der Art der Operation als auch von der Art der zu operierenden Patientengruppe. Eine in Großbritannien 2006 durchgeführte Studie konnte belegen, dass eine kleine Gruppe von so genannten Hochrisikopatienten, die lediglich ca. 12,5% der Operierten ausmachte, für 80% der postoperativen Mortalitätsrate verantwortlich war (Pearse *et al.*, 2006). Eine einheitliche Definition, ab wann ein Patient als ein Hochrisikopatient gilt, gibt es nicht. Zusammengefasst ist dies abhängig vom zunehmenden Alter und der Schwere der vorliegenden Komorbiditäten. Natürlicherweise sind auch Hochrisikooperationen mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität verbunden (Khuri *et al.*, 2005).

Um eine deutliche Senkung der postoperativen Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrate erreichen zu können, scheinen Hochrisikopatienten, die sich einer Hochrisikooperation unterziehen, die geeignetste Gruppe zu sein.

Anzunehmen ist, dass ein Patient, der intraoperativ bereits optimal sowohl anästhesiologisch als auch chirurgisch versorgt werden konnte, ein besseres postoperatives Outcome hat als ein Patient, bei dem dieses nicht gewährleistet werden konnte. Dies ist sicherlich von vielen Faktoren abhängig.

[1] Zur besseren Übersicht wird im Verlauf lediglich die männliche Form verwendet, natürlich bezieht sich diese auf alle Geschlechter.

Ein häufiges und schwerwiegendes Problem, vor allem bei Hochrisikooperationen, ist die Einschätzung des Volumenstatus. Die Konsequenz daraus kann ein intra- und auch postoperativer hyper- bzw. hypovolämer Status des Patienten sein mit konsekutiver Organhypoperfusion, der zu einer inadäquaten Mikrozirkulation bis hin zu einem Organschaden, bzw. einem Organversagen führen kann. Dieser Umstand kann bis zum Tod führen (Shoemaker *et al*, 1990; Weyland and Scheeren, 2012).

Um frühzeitig eine Hypovolämie erkennen zu können, wird intraoperativ ein hämodynamisches Monitoring durchgeführt. Zur frühzeitigen Detektion der Hypovolämie reicht ein Basismonitoring allerdings nicht aus (Gan et al., 2002; Mythen et al., 1994).

Zusammengefasst wird ein erweitertes Monitoring bei Hochrisikopatienten während Hochrisikooperationen notwendig. Zur Vermeidung einer Hypo- bzw. Hypervolämie kann das Herzzeitminutenvolumen gemessen werden. Dies kann auf diverse Arten erfolgen (vgl. 1.4.4.). Um neuerliche Komplikationen zu vermeiden wird in dieser Studie ein nichtinvasives, kontinuierliches Verfahren, Nexfin®[2], zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) angewendet. Im Folgenden werden zunächst Fachbegriffe als auch physiologische Grundlagen erläutert, bevor in Abschnitt 1.6. die Arbeitshypothesen formuliert werden.

1.2. Identifizierung von Risikopatienten

Große Operationen verursachen ein erhöhtes Stresslevel des Körpers. Der Sauerstoffbedarf steigt. Physiologisch wird der steigende Bedarf durch eine Erhöhung des Schlagvolumens (SV), bzw. des HZVs gedeckt. Schwer kranke Patienten können auf Grund der eingeschränkten physiologischen Reserven dieses nicht oder nur bedingt leisten (Boyd *et al.*, 1959). Somit ist es notwendig, diese Patienten frühzeitig zu identifizieren und ihnen eine auf ihre Bedürfnisse abgestimmte Behandlung zukommen zu lassen. Eine einheitliche Definition des Hochrisikopatienten gibt es nicht.

Bereits 1988 legten Shoemaker et al. (Tabelle 1) klinische Kriterien zur Identifizierung von chirurgischen Hochrisikopatienten fest. Als Hochrisikopatient gilt ein Patient, der selbst oder dessen geplante Operation mindestens eines dieser Kriterien erfüllt.

Zusammengefasst bezeichnet man also Patienten entweder auf Grund ihres physiologischen präoperativen Status oder auf Grund einer notwendigen geplanten (Risiko-) Operation als Hochrisikopatienten (Older and Hall, 2004). In den letzten Jahrzehnten wurden diverse Scoringsysteme zur Identifizierung von Hochrisikopatienten erprobt, um unter anderem auch eine

[2] Zum Zeitpunkt der Studie Nexfin®, BMEYE, Amsterdam, Niederlande; inzwischen Clearsight®, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA

Vergleichbarkeit herzustellen. Das am häufigsten verwendete präoperative Scoringsystem ist in Deutschland die ASA-Klassifikation.

Tabelle 1: Klinische Kriterien zur Identifizierung von chirurgischen Hochrisikopatienten
1. Schwere Herz- oder Lungenerkrankung mit Funktionsstörung
2. Geplanter chirurgischer Eingriff bei Krebsleiden, inklusive Darmanastomose
3. Akuter Blutverlust > 2,5 Liter
4. Alter > 70 Jahre und moderater Funktionseinschränkung einer oder mehrerer Organsysteme
5. Sepsis (positive Blutkulturen oder septischer Fokus)
6. Lungenversagen
7. Akutes Abdomen
8. Akutes Nierenversagen
9. Geplanter aortenchirurgischer Eingriff

Tabelle 1 (Shoemaker *et al.*, 1988)

1.2.1. ASA – Klassifikation

Die „ASA Physical Status Classification“ der American Society of Anesthesiologists (ASA) ist eine häufig verwendete Klassifikation zur präoperativen Einschätzung des physiologischen Status eines Patienten unabhängig von Alter oder Art des chirurgischen Eingriffes (American Society of Anesthesiologists, 2014).

Ein Komitee entwickelte 1940/41 ein 6-Punkte-Schema. ASA 1-4 beschrieben den Schweregrad des Krankheitszustandes eines Patienten vor einer elektiven Operation; wobei gesunde Patienten der ASA 1 Gruppe zugeteilt wurden und multimorbide Patienten, deren Erkrankungen eine ständige lebensbedrohliche Gefahr für den Patienten darstellten (Hochrisikopatienten), der ASA 4 Gruppe zugeteilt wurden. ASA 5 und 6 entsprachen ASA 1/2 bzw. ASA 3/4 Patienten vor einer Notfalloperation.

1963 wurde diese Einteilung modifiziert: ASA 1-4 behielten ihre Bedeutungen bei. ASA 5 beschreibt moribunde, wörtlich übersetzt todgeweihte, Patienten und ASA 6 hirntote Patienten, die als Organspender fungieren. Notfalleingriffe werden mit einem „E“ für „Emergency“ (übersetzt „Notfall“) gekennzeichnet (American Society of Anesthesiologists, 2014).

Tabelle 2: ASA-Klassifikation		
ASA - Klassifikation	**Definition**	**Beispiele**
ASA I	Gesunder Patient	Gesund, Nicht-Raucher, kein/geringer Alkoholkonsum
ASA II	Patient mit leichter Systemerkrankung	Raucher, Alkoholkonsum, Übergewicht (BMI >30 < 40 kg/m^2), gut eingestellter DM/HTN, leichte Lungenfunktionsstörung
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung	Schlecht eingestellter DM/HTN, BMI >40 kg/m^2, COPD, akute Hepatitis, MI vor > 3 Monaten, regelmäßiger Dialysebedarf
ASA IV	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die konstant das Überleben bedroht	MI innerhalb der letzten 3 Monate, schwere Herzklappenerkrankungen, schwere Einschränkung der EF, Sepsis
ASA V	Moribunder Patient, der ohne Operation nicht überleben wird	Rupturiertes Bauchaortenaneurysma, massives Trauma, große intraabdominelle oder intracranielle Blutung, multiples Organversagen
ASA VI	Hirntoter Patient, der als Körperspender fungiert	

Tabelle 2 ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI; Bodymaßindex, DM; Diabetes Mellitus, HTN; arterieller Hypertonus, COPD; Chronische Obstruktive Lungenerkrankung, MI; Myokardinfarkt, EF; Ejektionsfraktion *(American Society of Anesthesiologists, 2014)*

Die ASA-Klassifikation dient also lediglich dazu, Patienten bezüglich ihres physiologischen Status einzuschätzen, unabhängig einer geplanten operativen Versorgung. Vorteile der ASA-Klassifikation sind die einfache und schnelle Anwendbarkeit, sowie der bereits gängige Gebrauch in deutschen und internationalen Krankenhäusern, der einen Vergleich gut möglich macht.
Aus diesem Grund wird auch in dieser Arbeit zur Identifizierung von Risikopatienten auf diese Einteilung zurückgegriffen.

1.3. Physiologische Grundlagen - Blutkreislauf und Hämodynamik

Zum besseren Verständnis werden im Folgenden einzelne Kreislaufparameter erläutert.

1.3.1. Herz-Kreislauf-System

Das Herz-Kreislauf-System (kardiovaskuläres System) besteht aus allen Blutgefäßen, die in einen kleinen und einen großen Kreislauf unterteilt werden können und die durch das Herz als Pumpe miteinander verbunden sind. Die Aufgaben des Herz-Kreislauf-Systems bestehen in der Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks, um die Versorgung der Organe mit Sauerstoff, den Abtransport von metabolischen Abfallprodukten (großer Kreislauf) und den Gasaustausch in der Lunge (kleiner Kreislauf) zu gewährleisten (Risau, 1997; Schmidt and Thews, 2007).

Der **große Kreislauf** transportiert das sauerstoffreiche Blut aus der linken Kammer (linker Ventrikel) des Herzens in die große Hauptschlagader (Aorta). Von hier aus zirkuliert das sauerstoffreiche Blut durch immer kleiner werdende arterielle Gefäße zu den Endstromgebieten, den Organen und Körpergeweben. Dort findet der Gasaustausch statt. Das nun sauerstoffarme Blut wird über kleine venöse Gefäße zu den großen Hohlvenen (V. Cava inferior und superior) zurückgeführt und mündet in den rechten Vorhof (rechtes Atrium) des Herzens.

Über den rechten Vorhof strömt das Blut zur rechten Kammer (rechter Ventrikel) und von dort weiter in den **kleinen Kreislauf** durch die Lunge. Hier findet der Gasaustausch statt. Sauerstoff wird in das Blut aufgenommen, Kohlendioxid verlässt das Blut und wird über die Ausatemluft abgeatmet. Das nun sauerstoffreiche Blut fließt über den linken Vorhof (linkes Atrium) in den linken Ventrikel. Nun ist der Kreislauf geschlossen (Schmidt and Thews, 2007).

1.3.2. Blutdruck

Als Blutdruck (RR) wird der Druck an einer bestimmten Stelle im Gefäßsystem beschrieben. Unterschieden wird grob zwischen arteriellem und venösem Druck.

Der arterielle RR wird wiederum in diastolischen und systolischen RR aufgeteilt. Der systolische Druck ist vor allem von der Auswurfleistung des Herzens (HZV s. 1.3.4) abhängig.

Der arterielle RR kann entweder intravasal mittels einer Drucksonde eines Katheters (invasiv) oder über eine Blutdruckmanschette (nicht invasiv), zumeist am Oberarm, gemessen werden.

Der venöse RR kann ebenfalls invasiv über eine Drucksonde, z.B. vor dem rechten Vorhof in der Vena cava superior als zentralvenöser Druck (ZVD), ermittelt werden.

Häufig angegeben wird ebenfalls der **Mittlere Arterielle Druck** (MAD). Der MAD beschreibt den Mittelwert des arteriellen Blutdrucks über die Zeit (Schmidt *et al*., 2011). Dieser gilt als Marker zur Abschätzung der adäquaten Organdurchblutung.

$$MAD = RR_{diast} + (RR_{syst} – RR_{diast}) / 2$$

1.3.3. Sauerstoffangebot

Das Sauerstoffangebot (DO_2) bezeichnet die Menge an Sauerstoff, die dem Gesamtorganismus bzw. einzelnen Organen angeboten wird. Der organspezifische Sauerstoffverbrauch (VO_2) hingegen besagt, wieviel ein Organ an Sauerstoff verbraucht. Der Quotient aus VO_2 und DO_2 wird als Sauerstoffextraktionsrate (OER) bezeichnet.
DO_2 wird durch drei Parameter beeinflusst (Schmidt and Thews, 2007):

- Schlagvolumen (SV)
- Hämoglobinwert (Hb)
- arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2)

1.3.4. Herzzeitvolumen

Das HZV fungiert als Maß für die Pumpleitung des Herzens und als Parameter für die Gewebeperfusion. Es fließen abhängig von Gewicht, Größe und Alter ca. 4 - 8 Liter Blut pro Minute durch den Körper. Das HZV setzt sich aus der Herzfrequenz (HF) multipliziert mit dem SV des Herzens zusammen (Heringlake *et al*., 2015).

$$HZV\ (l/min) = SV\ (l) \times HF\ (1/min)$$

Das SV bezeichnet das Volumen, das pro Schlag ausgestoßen wird, die HF die Häufigkeit der Schläge pro Minute.
Zur Messung des HZV stehen diverse Verfahren zur Verfügung. Generell kann man diese in kontinuierliche vs. diskontinuierliche sowie in (minimal)invasive vs. nichtinvasive Verfahren unterteilen.
Häufig wird anstelle des HZV der Herzindex (Cardiac Index, CI) angegeben. Hierbei wird das HZV auf die Körperoberfläche bezogen. Bei gesunden Menschen liegt der CI zwischen 2,5 – 4,5l/min/m^2 (Reuter and Goetz, 2005).

$$CI = HZV\ (l/min) / KOF\ (m^2)$$

1.3.5. Anpassungsmechanismen des Herzens

Unter physiologischen Bedingungen und in Ruhe schlägt das Herz durchschnittlich mit einer HF von 70/min und einem SV von 70 ml. Bei Bedarf kann das HZV durch Erhöhung der HF und/oder Erhöhung des SV auf das 4-5fache gesteigert werden.
Folgende Mechanismen spielen dabei eine Rolle:

1) Autonom-nervale Steuerung über Sympathikus und Parasympathikus: langfristiger Regulationsmechanismus
2) Frank-Starling-Mechanismus: kurzfristiger automatischer Kompensationsmechanismus bei Druck- und Volumenschwankungen

Zusammenfassend ist das HZV im Wesentlichen abhängig von:

1) Kardialer Vorlast: enddiastolisches Volumen im Ventrikel und die dadurch erzeugte Vorspannung des Myokards
2) Kardialer Nachlast: Mittlerer Blutdruck in der Aorta bzw. A. pulmonalis und hieraus resultierender Auswurfwiderstand für die Ventrikel, welcher dem systemischen Gefäßwiderstand (SVR) entspricht.
3) Kontraktilität, v.a. des linken Ventrikels
4) Herzfrequenz

Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt einen autonomen und automatischen Anpassungsmechanismus des Herzens zur Sicherung eines einheitlichen SV beider Ventrikel bei kurzfristiger Änderung der Vor- bzw. Nachlast (Starling and Visscher, 1927).
Der Frank-Starling-Mechanismus tritt immer dann in Kraft, wenn es zu kurzfristigen Volumenänderungen im Körper kommt, u.a. bei der Änderung der Körperlage (orthostatische Reaktion) oder intraoperativ auf Grund von intravenöser Flüssigkeitszufuhr bzw. -verlust. Der Frank Starling-Mechanismus wird beeinflusst durch Vorlast (preload) und Nachlast (afterload) des Herzens. Unter Vorlast versteht man das enddiastolische Volumen, das sich am Ende der Füllungsphase der Diastole im Ventrikel befindet. Abhängig ist die Vorlast vom aktuellen Volumenstatus, aber auch von vorbestehenden strukturellen Pathologien, wie z.B. einer Klappeninsuffizienz. Durch ein erhöhtes enddiastolisches Volumen werden die Sarkomere[3] gedehnt. Man nimmt an, dass durch diese Vordehnung die Aktin- und Myosinfilamente[4] nun

[3] kleinste funktionale Bestandteile der quergestreiften Muskulatur, bestehend aus Aktin- und Myosinfilamenten
[4] Kleinste kontraktile Proteine, entsprechend Untereinheit eines Sarkomers.

optimal überlappen und somit eine erhöhte Sensitivität für Ca^{2+}-Ionen entsteht und die Pumpkraft des Herzens zunimmt (Konhilas, Irving and De Tombe, 2002; Farman *et al.*, 2011). Das SV, also auch das HZV, kann somit durch Erhöhung der Vorlast gesteigert werden (Schmidt and Thews, 2007).

Eine Erhöhung der Nachlast hingegen kann zu einer Abnahme des Schlagvolumens führen. Unter Nachlast versteht man den Auswurfwiderstand, gegen den der linke Ventrikel zu Beginn der Austreibungsphase arbeiten muss. Je höher die Nachlast, desto mehr Druck muss aufgebaut werden, um die Öffnung der Aortenklappe herbeiführen zu können. Auch strukturelle Pathologien, wie z.B. eine Aortenklappenstenose sind mitverantwortlich für einer erhöhte Nachlast (Schmidt and Thews, 2007).

Volumenreagibilität

Ein vom Frank-Starling-Mechanismus unlösbarer Begriff ist die Volumenreagibilität („fluid response“). Man spricht von Volumenreagibilität, wenn es zu einem gesteigerten SV bei Erhöhung der Vorlast kommt. Das SV wird in diesen Fällen um mindestens 10-15% gesteigert (Reuter, 2003). Im Zusammenhang mit dem Begriff der Volumenreagibilität tauchen in der Literatur häufig zwei weitere Fachbegriffe auf, auf die hier ebenfalls kurz eingegangen werden soll:

Pulse-Pressure-Variation

Michard beschrieb erstmals 1999 im „Critical Care Medicine“ einen möglichen Zusammenhang zwischen Volumenzufuhr, CI-Anstieg und Pulse-Pressure-Variation (Puls-Druck-Variabilität, PPV). Der Pulsdruck (pulse pressure, PP) entspricht der Pulsdruckamplitude.

$$PP = RR_{syst} - RR_{diast}$$

Die PPV wird hingegen in Prozent angegeben und bezieht sich auf die Schwankungen des Pulsdrucks während eines Atemzyklus (Michard *et al.*, 1999).

$$PPV\ (\%) = 100 \times (PP_{max} - PP_{min})/[(PP_{max} + PP_{min})/2]$$

Stroke-Volume-Variation

Die Schlagvolumenvariation (Stroke-Volume-Variation, SVV) ist die Variation der Schlagvolumina über einen Atemzyklus. SVV wird ebenfalls als ein Parameter zur Bestimmung der Volumenreagibilität genutzt.

$$SVV = SV_{max} - SV_{min}/SV_{mean} \times 100$$

1.4. Hämodynamisches Monitoring

Wie bereits im Vorfeld erläutert, ist die Art des intraoperativen Monitorings abhängig von der Konstitution des Patienten, der Art der Narkose sowie der Art des Eingriffes und dessen Dauer.
Allgemein versteht man unter hämodynamischem Monitoring die Überwachung der Kreislaufparameter. Man unterscheidet zwischen Basismonitoring und erweitertem Monitoring. Das hämodynamische Monitoring spielt vor allem in der perioperativen Phase und in der Notfall- bzw.Intensivmedizin eine große Rolle.

1.4.1. Basismonitoring

Zum Basismonitoring, welches primär als Sicherheitsmonitoring durchgeführt wird, gehören die Überwachung folgender Werte: Atemfrequenz, EKG, Nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBP), Temperatur, Sauerstoffsättigung und Überwachung der Urinproduktion (Weyland and Scheeren, 2012; Heringlake *et al.*, 2015). Diese Art des Monitorings kann bei Aufnahme in einer Notaufnahme, auf einer peripheren Station oder auch bei kleineren operativen Eingriffen an gesunden Patienten zum Einsatz kommen.

1.4.2. Erweitertes Monitoring

Bei Hochrisikopatienten bzw. risikohaften Operationen reicht das Basismonitoring nicht mehr aus. Die Patienten profitieren hingegen von einem erweiterten hämodynamischen Monitoring, insbesondere Hochrisikopatienten während einer Hochrisikooperation (Kern and Shoemaker, 2002; Gurgel and Do Nascimento, 2011).
Zu diesem Monitoring zählen unter anderem die invasive Blutdruckmessung (iBP), Messung des ZVD, des HZV, ebenso von PPV, SVV und DO_2 (Weyland and Scheeren, 2012).
Das erweiterte Monitoring ist notwendig, da das Basismonitoring nicht ausreicht, einen nicht ausgeglichenen Volumenstatus bzw. Organperfusion zu detektieren (Mythen and Webb, 1994; Gan *et al.*, 2002). Kurzfristige Volumenschwankungen können unter anderem durch den oben erläuterten Frank-Starling-Mechanismus ausgeglichen werden. Doch dieser Zustand kann dauerhaft, wenn er nicht enttarnt wird, dramatische Folgen haben. Während ein hypovolämer Status zu einer Organminderperfusion und -versorgung führen kann, kann auch ein hypervolämer Status Komplikationen, wie z.B. Rechtsherzversagen oder Lungenödem, hervorrufen.
Vor allem Hochrisikopatienten profitieren langfristig von einer intraoperativ optimierten Versorgung (Rhodes *et al.*, 2010).

1.4.3. Verschiedene Arten der Blutdruckmessung

Man unterscheidet zwischen nichtinvasiver und invasiver Blutdruckmessung.

Nicht invasive Blutdruckmessung

Zur nichtinvasiven Blutdruckmessung zählen die klassische „nicht-blutige Blutdruckmessung“, sowie die Messung des Blutdrucks mittels Fingerplethysmographie.

Die nicht invasive oder nicht-blutige Blutdruckmessung geht auf das **Riva-Rocci-Prinzip** zurück, das Anfang des 20. Jahrhunderts von Nikolai Korotkoff modifiziert worden ist. Die Messmethode ist nichtinvasiv. Eine kontinuierliche Bestimmung des Blutdrucks ist nicht möglich. Eine Blutdruckmanschette wird an Oberarm (oder Bein) angebracht, ein Stethoskop distal angelegt. Die Blutdruckmanschette wird so weit aufgepumpt, bis der Druck über dem systolischen Blutdruckwert liegt, also der periphere Puls nicht mehr palpabel ist. Hiernach wird der Druck wieder abgelassen bis die ersten Strömungsgeräusche (auch Korotkoff-Geräusche) hörbar sind. Dies entspricht dem systolischen Blutdruckwert. Der Punkt, an dem keine Strömungsgeräusche mehr hörbar sind, entspricht dem diastolischen Blutdruckwert. Dieses Verfahren kann sowohl manuell als auch automatisiert genutzt werden (Riva Rocci, 1896; Korotkoff, 1905).
Ein weiteres Verfahren zur nicht invasiven, allerdings kontinuierlichen Blutdruckmessung, ist die **Fingerplethysmographie**. Die Fingerplethysmographie geht auf die Volume-Clamp-Methode nach Peňaz zurück. Eine aufblasbare Manschette mit integriertem Photoplethysmographen wird um den Zeige- oder Mittelfinger gelegt. Die Fingermanschette erzeugt einen Gegendruck zum intraarteriellen Blutdruck, so dass der transmurale Druck „Null“ ergibt. Diese Technik bietet unter anderem der Nexfin®-Monitor, der in dieser Studie verwendet worden ist (vgl. 2.2.2).

Invasive Blutdruckmessung

Unter **invasiver Blutdruckmessung** versteht man die Messung des arteriellen oder auch venösen Drucks direkt im Gefäßsystem.
Zur arteriellen Blutdruckmessung wird eine periphere oder zentrale Arterie punktiert. Ein Katheter wird eingebracht und mit einem Drucksensor verbunden. Auf einem Monitor kann die Blutdruckkurve dargestellt werden. Es handelt sich um eine kontinuierliche Blutdruckmessung. (Schmidt and Thews, 2007; Heringlake *et al.*, 2015)

1.4.4. Bestimmung des Herzzeitvolumens

Zur Bestimmung des HZVs stehen diverse Messverfahren zur Verfügung. Grob unterscheiden kann man zwischen invasiven und nichtinvasiven Verfahren.

Die meisten invasiven Verfahren beruhen auf dem Prinzip der **Thermodilution**. Unter Thermodilution versteht man die Applikation eines Indikatorstoffes über eine einliegende Kanüle in die Blutbahn und die Messung der Konzentration des Indikatorstoffes an einer zweiten definierten Stelle über die Zeit.

Als Goldstandard gilt der Swan-Ganzer-Katheter oder auch bekannt als Pulmonaliskatheter (PAK). Ein vierlumiger Katheter wird perkutan über eine zentrale Vene durch den rechten Vorhof und die rechte Herzkammer in den Stamm der Arteria pulmonalis vorgeschobenen. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt, indem ein bekanntes Volumen einer gekühlten NaCl-Lösung (ca. 7°C) - dies entspricht in diesem Fall dem Indikatorstoff - zentralvenös in den rechten Vorhof injiziert wird. Der Bolus gelangt auf Grund des physiologischen Blutflusses in die A. pulmonalis. Hier wird die Temperaturveränderung an der Spitze des PAK registriert (Swan *et al.*, 1970).

Dieses Verfahren ist auf Grund seiner Invasivität mit potentiell schwerwiegenden Komplikationen verbunden, sodass der Einsatz dieses Verfahrens nur nach sorgfältiger Indikationsprüfung erfolgen sollte (Sakka *et al.*, 2000; Bayliss *et al.*, 2009).

Ein weiteres invasives Verfahren ist die Pulskonturanalyse. Auch hier wird eine Kanüle typischerweise arteriell über die Arteria radialis eingebracht und die Blutdruckkurve dargestellt. Unter Berücksichtigung diverser Parameter kann hieraus die Fläche unter der Kurve bestimmt werden und die HZV-Bestimmung erfolgen.

Ein kombiniertes Verfahren aus Thermodilution und Pulskonturanalyse ist die HZV-Bestimmung durch das Picco®-System. Zunächst erfolgt die Kalibrierung mittels transpulmonaler Thermodilution. Hierfür wird analog zum PAK über einen einfachen ZVK ein kühler NaCl Bolus injiziert und an einer peripheren Arterie (A. radialis/A. femoralis) die Temperaturveränderung über die Zeit gemessen. Die kontinuierliche HZV-Messung erfolgt über die Pulskonturanalyse (Pulsion Medical Systems AG, 2008).

Als nichtinvasives Verfahren gilt die Bestimmung des HZV durch Nexfin®. Hierbei ist kein Einbringen einer Kanüle in das Gefäßsystem notwendig. Eine kleine Blutdruckmanschette wird an einem Finger befestigt. Hier kann eine kontinuierliche Bestimmung der Blutdruckkurve und die Umrechnung in ein HZV erfolgen (Vgl. 2.2.2.)

Da die verschiedenen Verfahren unterschiedliche Vor- und Nachteile mit sich bringen, ist es wichtig, sorgfältig abzuwägen, ob das Risiko eines erweiterten Monitorings im Verhältnis zum

intraoperativen Risiko steht. Sowohl die pulmonalarterielle Thermodilution als auch die transpulmonale Indikatordilution bergen als invasive Maßnahmen zusätzliche Risiken, bei Anlage und Pflege. Die aktuelle Studienlage besagt, dass nicht invasive Verfahren, z.B. Nexfin®-Monitoring, den invasiven Verfahren in der Bestimmung von HZV ebenbürtig sind und insgesamt weniger Komplikationen während oder nach der Installation aufweisen (Broch *et al.*, 2012; Bubenek-Turconi *et al.*, 2013).

1.5. Perioperative Therapie

1.5.1. Flüssigkeitsmanagement

Das perioperative Flüssigkeitsmanagement ist ein fester Bestandteil einer modernen anästhesiologischen Versorgung. Das Ziel ist die Sicherstellung eines regulären Hydratationsstatus, der gleichzeitig Voraussetzung für eine adäquate Hämodynamik und somit für eine adäquate Gewebeperfusion und -oxygenierung ist (Wittkowski *et al.*, 2009).

Allgemein wird zwischen einem liberalen und einem restriktiven Infusionsregime unterschieden, wobei die Begriffe „liberal“ und „restriktiv“ immer nur in Relation zu einem (uneinheitlichen) Standard gesehen werden können (Gruenewald *et al*., 2012). So kann es sein, dass ein „restriktives Management“ eine höhere Volumengabe vorsieht als ein „liberales“, da unterschiedliche Ausgangswerte vorausgesetzt werden (Chappell *et al.*, 2008). Aus diesem Grund sollten die Begriffe „liberal“ bzw. „restriktiv“ vermieden werden.

Das perioperative Flüssigkeitsmanagement nimmt Einfluss auf das postoperative Outcome. Es kann sowohl zu Komplikationen durch Hypo- als auch Hypervolämie kommen. Um diese Komplikationen zu vermeiden und eine Optimierung des HZVs zu erzielen, ist es wichtig, festzustellen, welche Patienten von einer Volumengabe profitieren, sogenannte „Responder“, und welche nicht profitieren, sogenannte „Non-Responder“. Insgesamt reagieren 50% der Patienten nicht auf eine definierte Volumengabe mit einer adäquaten Erhöhung des HZVs (Marik *et al.*, 2009; Broch *et al.*, 2011).

Zur Bestimmung der Flüssigkeitsreagibilität können diverse Parameter bestimmt werden. Beispielsweise wurden in den letzten Jahren PPV und SVV als Indikatoren für Volumenbedürftigkeit und Volumenreagibilität kontrovers diskutiert. 2005 fasste Michard die Ergebnisse diverser Studien folgendermaßen zusammen: „Mittels kontinuierlicher Erhebung von PPV und SVV kann das Volumenbedürfnis eines druckkontrolliert beatmeten Patienten erkannt und dadurch die darauf basierende Therapie des hämodynamische Status optimiert werden“ (Michard, 2005).

Auch in dieser Studie werden PPV und SVV als Indikatoren für das perioperative Flüssigkeitsmanagement herangezogen.
Zusammengefasst ist es wichtig, die Flüssigkeitstherapie individuell an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen, aber dennoch feste Kriterien zu haben, nach denen die Flüssigkeitssubstitution und Kreislaufregulation erfolgen. Dieser Grundgedanke liegt der viel diskutierten „Zielgerichteten Therapie“ zu Grunde.

1.5.2. Zielgerichtete Therapie

Die zielgerichtete Therapie (Goal Directed Therapy, GDT) ist ein Überbegriff für diverse Therapiekonzepte, die mittels hämodynamischer Indikatoren die Optimierung des Flüssigkeitsmanagements bzw. der Inotropika-Therapien gewährleisten sollen.
Shoemaker et al. machte in den 80er Jahren die Beobachtung, dass Hochrisikopatienten, die perioperativ ein adäquates HZV und DO_2 zur Verfügung hatten, große chirurgische Eingriffe mit einer höheren Wahrscheinlichkeit überlebten (Shoemaker *et al.*, 1988). Unterschiedlichste Konzepte der GDT liegen derweil vor. Einfache Algorithmen beschränken sich auf eine Maximierung des SV durch Flüssigkeitszufuhr, andere komplexere Algorithmen beziehen weitere Kreislaufparameter, wie HZV und eine Therapie mittels Katecholaminen und Vasodilatatoren mit ein. Shoemaker et al. konnte 1990 nachweisen, dass sich durch die Anwendung einer GDT und der Vermeidung der „Sauerstoffschuld“ die Letalität und Morbidität der Patienten deutlich reduzieren lässt. Diese Beobachtung konnte unlängst durch diverse Studien bestätigt werden (Hamilton *et al.*, 2011; Pearse *et al.*, 2014).
Die Early Goal Directed Therapy (EGDT) ist ein Behandlungsprotokoll, das 2001 erstmals von E. Rivers et al publiziert wurde (E.Rivers *et al.*, 2001). Patienten, die im septischen Geschehen in einer Notaufnahme vorgestellt wurden, wurden bereits dort nach einem protokollbasierten Therapiekonzept für mindestens 6 Stunden behandelt. Dieses bezog folgende Parameter mit ein: ZVD, MAD, Urinausscheidung und die zentralvenöse Sättigung (SvO2). Um diese Parameter möglichst zu optimieren, konnte sowohl durch Flüssigkeitszufuhr, als auch Bluttransfusionen oder medikamentös interveniert werden.
Rivers zeigte in dieser Studie, dass Patienten, die im septischen Geschehen nach der oben beschriebenen EGDT behandelt worden waren, deutlich profitierten, nicht zuletzt, weil auf Grund einer frühzeitigen Identifizierung von schwer kranken Patienten eine ebenfalls frühzeitige Intervention und hämodynamische Stabilisierung erfolgen konnte.
Es erfolgte im Verlauf die Erweiterung des Einsatzbereiches des EGDT, unter anderem auch in das perioperative Setting. Die oben genannten Parameter wurden durch diverse weitere ergänzt.

Als wichtige zu benennen, da kontrovers diskutiert und häufig angewendet, sind HZV, PPV, SVV und DO_2.

Ziel aller EGDT ist es, so früh wie möglich eine Sauerstoffschuld zu erkennen und zu beheben bzw. diese initial zu verhindern.

1.6. Zusammenfassung und Fragestellung

Die steigende Lebenserwartung und niedrige Geburtenrate in Deutschland führen dazu, dass die Bevölkerung im Schnitt immer älter wird. Im Jahre 2050 werden nach heutigen Hochrechnungen ca. 40% der Bevölkerung 60 Jahre und älter sein. Die Expansionstheorie nach Gruenberg besagt, dass sich mit steigender Lebenserwartung auch die Phase der gesundheitlichen Beeinträchtigung ausweitet und somit die Menschen zwar länger leben, aber auch länger krank sind (Gruenberg, 1977). Somit würde auch die Anzahl der schwer kranken, multimorbiden Patienten, die sich potenziell einem operativen Eingriff unterziehen müssen, immer mehr zunehmen. Hieraus resultieren nicht nur steigende Kosten für das deutsche Gesundheitssystem, sondern auch eine aufwändigere und schwierigere interdisziplinäre Versorgung der Patienten.

In vielen Studien konnte inzwischen gezeigt werden, dass das Basismonitoring nicht immer ausreicht, (Gan et al., 2002; Mythen et al., 1994) um intraoperativ eine adäquate Perfusion und somit eine optimale hämodynamische Situation zu sichern. Ebenfalls steht fest, dass ein erweitertes hämodynamisches Monitoring nur in Kombination mit einem genauen Therapieprotokoll zur Reduktion von Morbidität und Mortalität führt (Gurgel and Do Nascimento, 2011). Weiterhin konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass ein frühzeitiger Beginn der EGDT notwendig ist, um einer Hypoxie direkt vorzubeugen bzw. um die Sauerstoffschuld zu minimieren (Heyland *et al.*, 1996; Kern and Shoemaker, 2002).

Viele EGDT-Protokolle basieren inzwischen auf HZV, PPV, SVV und DO_2 Monitoring. Dies erforderte bisher zusätzliche invasive Maßnahmen, wie z.B. PAK, zum erweiterten hämodynamischen Monitoring, die potentiell zusätzliche Komplikationen bergen können (James Dean Sandham, Mohapi *et al.*, 2010).

Im Rahmen dieser Studie soll nun geklärt werden, ob es möglich ist, eine EGDT auf einem non-invasiven Verfahren zur HZV-Messung aufzubauen.

Außerdem soll eruiert werden, ob die Patienten von dem vorliegenden Therapiekonzept profitieren und dadurch sogar die zunehmenden Kosten auf Grund von langen Krankenhausaufenthalten reduziert werden können.

2. Material und Methoden

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission UKSH Kiel, AZ B260/11, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Schwanenweg 20, 24105 Kiel, Deutschland) genehmigt. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, Single Center Studie, die von Mai 2012 bis August 2014 am Universitätsklinikum-Schleswig-Holstein Campus Kiel (UKSH) durchgeführt wurde. Es wurden nur einwilligungsfähige Patienten in die Studie mit einbezogen.
Zusätzlich wurde die Studie auf Clinical Trials.gov (NCT02559141) registriert.

2.1. Patientenkollektiv

Es wurden 86 Patienten im Rahmen dieser Studie am Universitätsklinikum-Schleswig-Holstein, Campus Kiel, aufgeklärt und untersucht. Sieben dieser Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Gründe waren unter anderem technische Probleme und Änderung des operativen Vorgehens.
Es wurden nur Patienten miteinbezogen, die sich einem elektiven Eingriff in den operativen Abteilungen der Allgemein- und Viszeralchirurgie bzw. der Urologie unterzogen.
Mindestens am Vortag des geplanten Eingriffes wurden die Patienten zusätzlich zur Prämedikationsvisite mündlich und schriftlich über die geplante Studie aufgeklärt. Ein Widerruf der Einwilligungserklärung war jederzeit möglich.
Anhand einer vor Beginn der Studie festgelegten Liste wurden Patienten präoperativ in die Kontroll- bzw. Studiengruppe (KG bzw. SG) aufgenommen.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine elektive, große, offene, abdominelle Operation unter Allgemeinanästhesie vorgenommen werden sollte, deren Dauer präoperativ auf mindestens 90 Minuten geschätzt wurde. Die Patienten mussten präoperativ als ASA II oder ASA III Patienten eingestuft werden, ein Blutverlust von mindestens 1000 ml sollte zu erwarten sein und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Bluttransfusionen sollte gegeben sein.
Patienten unter 18 Jahren, schwangere Patientinnen, Patienten/innen aus anderen Fachbereichen, wie der Gynäkologie, ASA I/IV, sowie Patienten/innen mit bekannten Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) oder geplanten laparoskopischen Eingriffen konnten nicht in die Studie aufgenommen werden.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien	
Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
Offen abdominelle colorectale, gastrale oder urologische Eingriffe mit einer OP-Dauer von mindestens 90 Minuten und einem Blutverlust > 20%	Großer Eingriff, der nicht auf den Bauchraum begrenzt ist, sowie laparoskopische Eingriffe
ASA II und ASA III	ASA I und ASA IV
Erweitertes hämodynamisches Monitoring indiziert (ZVK und invasive RR-Messung)	Arrhythmien (z.B. VHF), schwere Aortenklappenstenose
Patient einwilligungsfähig und aufgeklärt	Patient < 18 Jahren oder nicht einwilligungsfähig
	Schwangere und stillende Frauen

Tabelle 3 ASA - American Society of Anesthesiologists; ZVK - zentraler Venenkatheter; VHF - Vorhofflimmern

2.1.2. Scoring-Systeme

Die Patienten wurden präoperativ mittels der ASA Klassifikation der ASA Gruppe II oder III zugeordnet. Zusätzlich wurde der P-Possum Score errechnet, um für die Auswertung der Ergebnisse objektive Vergleiche zwischen und innerhalb einer Gruppe durchführen zu können.

P-POSSUM-Score

POSSUM-Score steht als Akronym für “Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity”. Es handelt sich um ein Punktesystem, das 1991 von Copeland et al. veröffentlicht worden ist (Copeland, Jones and Walters, 1991) und von Prytherch et al. zum „Portsmouth predictor equation for mortality“ (P-POSSUM) überarbeitet worden ist (Prytherch *et al.*, 1998).

Präoperativ werden 18 Parameter, 12 physiologische und 6 operative Parameter, überprüft. Alle Parameter werden je dem vierstufigen Punktesystem zugewiesen (Punktwerte 1, 2, 4, 8). Es ergeben sich mögliche Werte zwischen 18 und 140 Punkten (s. Tab. 4). Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird sowohl das Morbiditäts- als auch Mortalitätsrisiko berechnet.

Zur Bestimmung des P-POSSUM-Scores wurde ausschließlich der Calculator der „Vascular Anaesthesia Society of Great Britain and Ireland“ (VASGBI) verwendet.

Tabelle 4: P-Possum Score				
Physiologische Parameter				
Alter (Jahre)	< 61	61 - 70	> 70	
Herz	Keine Einschränkung	Diuretika, Digoxin,	Periphere Ödeme, Warfarin	Kardiomegalie
Atmung	Keine Dyspnoe	Dyspnoe unter schwerer Belastung, leichte COPD	Dyspnoe unter leichter Belastung, mittlere COPD	Dyspnoe in Ruhe, Lungenfibrose
EKG	Ohne pathologischen Befund		ST-Strecken Veränderungen	
Syst. RR (mmHg)	110 - 130	100 – 109 oder 131 – 170	90 – 99 oder >170	< 90
HF (Schlag/min)	50 - 80	40 – 49 oder 81 - 100	101 - 120	< 40 oder > 120
Hb (g/dl)	13 – 16	11,5 – 12,9 oder 16,1 – 17	10 – 11,4 oder 17,1 – 18	< 10 oder > 18
Leukozyten/nl	4 - 10	3,1 – 4 oder 10,1 - 20	< 3 oder > 20	
Harnstoff (mmol/l)	< 7,6	7,6 – 10	10,1 – 15	> 15
Natrium (mmol/l)	> 135	131 - 135	126 - 130	< 126
Kalium (mmol/l)	3,5 – 5	3,2 – 3,4 oder 5,1 – 5,3	2,9 – 3,1 oder 5,4 – 5,9	< 2,9 oder > 5,9
GCS	15	12 – 14	9 - 11	< 9

Operative Parameter				
Art der Operation	Klein	Mittel	Groß	Sehr groß
Anzahl Eingriffe	1	2	> 2	
geschätzter Blutverlust (ml)	< 100	100 – 500	501 - 1000	> 1000
Peritoneale Verschmutzung	keine	wenig (serös)	lokaler Eiter	freie Darmperforation, Eiter oder Blut
Malignitätsstatus	nicht maligne	lokal begrenzt	maligne, mit LK-Metastasen	Maligne, mit Fernmetastasen
Dringlichkeit	Elektiv	Notfall	Operation innerhalb der nächsten 2 Stunden	

Tabelle 4 Zusammenfassung und deutsche Übersetzung „VASGBI“ (https://www.vasgbi.com/riskscores.php, abgerufen 10.01.2017)

EKG = Elektrokardiogramm, Syst. RR = systolischer Blutdruck, HF = Herzfrequenz, Hb = Hämoglobin, GCS = Glasgow Coma Scale

2.2. Material

2.2.1. Geräte

Für die Messungen wurden folgende Geräte verwendet:

- Narkosegerät:
  - 5-Punkt-EKG (ECG; S/5, GE Healthcare, Helsinki, Finland)
  - Non-invasive Blutdruckmessung: über eine Manschette am Oberarm
  - Pulsoxymetrie: Über einen transkutanen Lichtsensor kann die Sauerstoffkonzentration im Blut ermittelt werden.
  - Beatmungsparameter
  - Zentralvenöser Katheter (ZVK)
- Invasive Blutdruckmessung über A. radialis (Arrow International, Inc. Reading, PA, USA)
- Nexfin®-Monitor (zu Zeiten der Studie: BMEYE, Amsterdam, Niederlande, Heute: Clearsight TM, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA)
- Blasenverweilkatheter (DK)
- Peripherer Venenverweilkatheter
- Spritzenpumpe

Alle Geräte werden entsprechend MedGV regelmäßig gewartet.

2.2.2. Nexfin®

Das Nexfin®-Monitoring ist ein Verfahren, das das SV jedes einzelnen Herzschlages mittels Pulskonturanalyse des non-invasiv gemessen arteriellen Blutdrucks ermittelt. Die Nexfin®-Technologie basiert auf der Volume-Clamp-Methode (Peňaz,1973) und deren Automatisierung mittels Physiocal (Wesseling *et al.*, 1995).

Mittels einer aufblasbaren Manschette, die am Mittelphalangen des Zeige- oder Mittelfingers angebracht wird, wird das Volumen der Fingerarterie durch Gegendruck konstant gehalten (Volume-Clamp-Methode). Der benötigte Gegendruck wird durch einen eingebauten photoelektrischen Plethysmographen und mittels eines automatischen Algorithmus (Physiocal) errechnet. Auf Grundlage der erhaltenen Blutdruckkurve des Fingers wird die Blutdruckkurve des Oberarms (A. brachialis) rekonstruiert. Die Fläche unter der Systole wird in einen Algorithmus eingeschleust, der auf Grundlage der individuellen Patientendaten SV und HZV errechnet. Die Daten werden kontinuierlich und in Echtzeit von Schlag zu Schlag erhoben.

Die Messeinheit besteht aus einem druckkontrollierenden Servo-Modul, der aufblasbaren Fingermanschette mit photoelektrischem Plethysmographen und einer Nullelektrode. Die

Messeinheit ist mittels eines pneumatischen und elektrischen Kabels mit dem Nexfin®-Monitor verbunden. Das Servo-Modul wird um das Handgelenk befestigt. Die Fingermanschette wird an dem Zeige- oder Mittelfinger angebracht und mit dem Servo-Modul verbunden. Ebenfalls wird die Nullelektrode am Oberkörper auf Herzhöhe angebracht und mit dem Servo-Modul verbunden. Ein Nullabgleich wird vorgenommen (BMEYE, 2011).
Der Nexfin®-Monitor wurde während der Studie zur kontinuierlichen, non-invasiven Bestimmung des Blutdrucks, des CI, PPV und SVV genutzt. Alle Patienten wurden an den Nexfin®-Monitor angeschlossen. Aber nur in der Studiengruppe wurden die erhobenen zusätzlichen Parameter zur intraoperativen Therapie genutzt.
In dieser Studie wurde Nexfin® auf Grund seiner Nichtinvasivität ausgewählt, um die Risiken für die Patienten so gering wie möglich zu halten. In vorausgegangenen Studien hatte sich zudem bestätigt, dass Nexfin® im Vergleich mit anderen Möglichkeiten der HZV-Bestimmung ebenbürtig ist (Bogert *et al.*, 2010; Broch *et al.*, 2012; Balzer *et al.*, 2016).

2.2.3. Medikamente

- Anästhetika
    - Midazolam: 0,1 mg/kg/KG oral
    - Sufentanil: 0,5µg/kg/KG iv
    - Propofol: 1,5 mg/kg/KG iv
    - Rocuronium: 0,6mg/kg/KG iv
    - Sevofluran
- Volumenersatzmittel
    - Kristalloide Flüssigkeit
    - Kolloidale Flüssigkeit
    - Blutprodukte
- Medikamente zur hämodynamischen Stabilisierung
    - Noradrenalin
    - Akrinor (Theophyllin + Noradrenalin)

    Nur in der Studiengruppe:
    - Dobutamin

Es wurden nur Marken oder Generika eingesetzt, die in der UKSH Apotheke am Campus Kiel gelistet und überprüft worden sind.

Medikamente zur hämodynamischen Stabilisierung

1. Katecholamine

Zu den Katecholaminen zählen natürliche Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) und synthetische Katecholamine (wie Dobutamin, Isoprenalin). Katecholamine wirken an Adrenozeptoren oder Dopamin-Rezeptoren, bei denen es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren handelt (Ahlquist, 1948). Die natürlichen Katecholamine spielen als Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und im vegetativen Nervensystem eine Rolle, u.a. bei der Regulierung des Blutdrucks neben diverser anderer Effekte.

Physiologisch findet die Biosynthese der natürlichen Katecholamine im Nebennierenmark statt: L-Tyrosin wird hydroxyliert und decarboxyliert, wodurch Dopamin entsteht. Dopamin wird wiederum zu Noradrenalin hydroxyliert. Im letzten Schritt wird Noradrenalin methyliert und es entsteht Adrenalin (Molinoff and Axelrod, 1971). Die natürlichen Katecholamine können auch synthetisch hergestellt werden.

Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin stehen als Medikamente zur Verfügung und werden vor allem in der Intensiv- und Notfallmedizin zur Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauffunktionen verabreicht.

2. Noradrenalin

Noradrenalin als physiologische, vasoaktive Substanz ist der hauptsächliche Neurotransmitter des Sympathikus und wirkt vor allem an α-, aber auch an β-Rezeptoren.

Die α1-Rezeptorwirkung führt durch Vasokonstriktion an den Gefäßen zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Druckes (MAD) bei gleichbleibenden HZV. Dies führt zu einer Steigerung des Perfusionsdrucks. Erst in höheren Dosierungen wirkt Noradrenalin ebenfalls über β1-Rezeptoren, wodurch das HZV gesteigert wird. Indikationen für den perioperativen Gebrauch von Noradrenalin ist ein nicht adäquater Perfusionsdruck, der trotz Vorlastoptimierung durch einen adäquaten Volumenausgleich nicht optimiert werden kann (Hollenberg *et al.*, 2004).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 1 – 3 Minuten. Sowohl eine kontinuierliche Gabe als auch eine Bolusgabe sind möglich.

In dieser Studie wurde Noradrenalin bei Bedarf in beiden Gruppen vorwiegend kontinuierlich intravenös über eine Spritzenpumpe verabreicht.

3. Dobutamin

Dobutamin entfaltet seine Wirkung vor allem über den β1-Rezeptor am Herzen.
Eine G-Protein gekoppelte Signalkaskade bewirkt die Aktivierung der Proteinkinase A. Die Proteinkinase phosphoryliert L-Typ-Calciumkanäle und Phospholamban. Als Folge ist die Öffnungswahrscheinlichkeit der HCN-Kanäle (funny channel) am Herzen erhöht. Dies führt zu einem schnelleren und stärkeren Calciumeinstrom in die Zelle (positiv inotrop). Nach der Kontraktion des Herzmuskels wird das Calcium auch schneller aus der Zelle herausgepumpt (positiv lusitrop, positiv chronotrop). Somit bewirkt Dobutamin eine Erhöhung des SV und folglich auch des HZV.
Auf die peripheren Gefäße hat Dobutamin auf Grund seiner sich gegenseitig nahezu aufhebenden Wirkung an β2- und α1- Rezeptoren kaum Einfluss.
Dobutamin wird perioperativ zur Hebung des HZV bei ausgeglichenem Volumenstatus eingesetzt (Hollenberg *et al.*, 2004). Die Wirkdauer ist mit ca. 2 - 3 Minuten kurz, der Wirkeintritt erfolgt nach ca. 2 Minuten.
In der Studie wurde Dobutamin über eine Spritzenpumpe ausschließlich der Studiengruppe verabreicht.

4. Akrinor

Akrinor ist ein Kombinationspräparat, das sowohl intravenös als auch intramuskulär in der Intensiv- und Notfallmedizin zur Therapie des hypotonen Blutdrucks eingesetzt wird.
Es besteht aus den Wirkstoffen Theodrenalin (Theophyllin und Noradrenalin) und Cafedrin (Theophyllin und Norephedrin) im Verhältnis 1:20. Die beiden Präparate wirken vor allem über β1- und β2-Rezeptoren.
Theodrenalin wirkt positiv inotrop und steigert den Blutdruck, das HZV und den peripheren Gefäßwiderstand.
Die Wirkung von Cafedrin setzt langsamer ein und bewirkt ebenfalls eine erhöhte Herzkontraktilität, Steigerung des Blutdrucks und des HZV.
Akrinor wurde in der Studie zur kurzfristigen Steigerung des Blutdrucks als Bolus in beiden Gruppen genutzt.

2.2.4 Volumenersatzmittel

Unter Volumenersatz versteht man den Ersatz an intravasalem Volumen zur Vermeidung einer Hypovolämie bzw. zur Aufrechterhaltung der Normovolämie. Abzugrenzen vom Volumenersatz ist der Flüssigkeitsersatz, der den Ausgleich von Verlusten aus dem Interstitium und dem Intrazellularraum (IZR) bezeichnet. Als Volumenersatzmittel stehen in der periinterventionellen Therapie sowohl kristalloide als auch kolloidale Lösungen zur Verfügung.

Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen beinhalten keine Makromoleküle, sondern Elektrolyte oder Zucker. Da die onkotische Komponente fehlt, diffundiert intravasal verabreichtes Volumen schnell in den Extravasalraum. Die Verweildauer der kristalloiden Lösung beträgt ca. 15 – 30 Minuten. Der Volumeneffekt ist mit 20% gering, da nach ca. 30 – 60 Minuten nur noch ¼ der Infusionsmenge im Intravasalraum verbleibt (Jacob *et al.*, 2012). Beim Erzielen eines adäquaten Volumeneffekts muss somit immer auf die damit einhergehende Gefahr der interstitiellen Überwässerung geachtet werden (Adams, Piepenbrock and Hempelmann, 1998). Kristalloide Flüssigkeiten werden zum perioperativen Volumenersatz durch Urinproduktion, Perspiratio insensibilis und initial bei Blutverlust bis 500 ml verabreicht.

In Deutschland stehen diverse kristalloide Lösungen zur Verfügung, die anhand ihrer Natriumkonzentration unterteilt werden.

In der Studie wurden beiden Gruppen vor allem Sterofundin-ISO®, eine balancierte Vollelektrolytlösung (B. Braun Melsung) als kristalloide Lösung verabreicht.

Kolloidale Lösungen

Kolloidale Lösungen enthalten Makromoleküle, wie z.B. Albumin, oder Makromoleküle, die die wasserbindende Funktion von Albumin imitieren, wie z. B. Hydroxyethylstärke. Hierdurch ist die Diffusion des freien Wassers ins Interstitium eingeschränkt und die kolloidalen Lösungen verbleiben länger im intravasalen Raum. Eingesetzt werden Kolloide vor allem bei Blut- und Plasmaverlust.

Neben dem natürlichen Humanalbumin (HA), werden in Deutschland vor allem die künstlichen Kolloide Hydroxyethylstärke (HES) oder Gelatinepräparate verwendet.

HES® wird sowohl aus Wachsmaisstärke als auch aus Kartoffelstärke synthetisch hergestellt. Amylose (10 – 30 %) und Amylopektin (70 – 90%) bilden die Polysaccharide der Stärke.

In Deutschland sind verschiedenste Produkte auf dem Mark. In der Studie wurde HES 6% verwendet.

Diverse Studien zeigten vor einigen Jahren, dass eine strenge Indikationsstellung und Nutzen-Risikoabwägung vor der Gabe von HES® zu erfolgen habe, da HES im Verdacht stand für ein erhöhtes Risiko von Nierenfunktionsstörungen und für tödliche Verläufe verantwortlich zu sein (Committee, 2011; Perner *et al.*, 2012). Laut Hersteller beträgt die empfohlene maximale Tagesdosis 50 ml/kg KG. Aber auch hierunter zeigten sich vermehrt die oben genannten Komplikationen (Hartog *et al.*, 2013). 2018, also nach Abschluss dieser Studie, wurde aus diesem Grund ein Rote-Hand-Brief vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erlassen, der die Verwendung von HES-Produkten noch mehr einschränkt.

Blutbestandteile

Das Blut setzt sich aus dem Plasma (Fibrinogen und Serum) und den Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) zusammen.
Bei Bedarf können einzelne Bestandteile des Blutes dem Körper intravenös zugeführt werden. Vor allem spielen Humanalbumin als Volumenersatzmittel und Erythrozytenkonzentrate (EK) bei Hämoglobinabfall in der GDT eine Rolle.

2.3. Methode

2.3.1. Narkoseverfahren: Balancierte Anästhesie

Als Narkoseverfahren wurde in dieser Studie die „balancierte Anästhesie“ gewählt, also eine Kombination aus Inhalationsanästhesie mittels Verabreichung volatiler Medikamente und intravenöser Anästhesie. Unter einem volatilen Inhalationsanästhetikum wird ein Medikament verstanden, welches durch einen Verdampfer über eine Narkoseapparatur verabreicht und von dem Patienten durch Inhalation aufgenommen wird (Lundy, 1926).
Die balancierte Anästhesie ist ein Standardverfahren, das vor allem bei langen und mittellangen chirurgischen Eingriffen eingesetzt wird. Außerdem nimmt die balancierte Anästhesie weniger Einfluss auf das Herzkreislaufsystem als die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) und ist dieser somit bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung und instabilem Kreislauf überlegen.
Die Gesamtwirkung der Narkose zeichnet sich durch die synergistische Wirkung der Medikamente aus. Das Kombinationsprinzip führt zu einer niedrigeren Dosierung der einzelnen Medikamente und dadurch zu einer erhöhten Flexibilität während der Narkose (Tonner, 2005).

2.3.2. Narkose: Studie

In der vorliegenden Studie wurden Propofol als Hypnotikum, Sufentanil als Analgetikum und Rocuronium als Muskelrelaxanz intravenös verabreicht. Als volatiles Medikament wurde Sevofluran gewählt.

Über das Narkosegerät wurden die HF, EKG, NIBD, SpO2, ZVD sowie Beatmungsparameter erhoben.

Unmittelbar vor dem operativen Eingriff wurde den Patienten intravenös Propofol und Sufentanil injiziert. Rocuronium wurde ebenfalls intravenös zur Muskelrelaxierung verabreicht. Nach der endotrachealen Intubation wurde den Patienten über das Narkosegerät zusätzlich Sevofluran als volatiles Anästhetikum verabreicht. Das Vorgehen entsprach streng den evidenzbasierten Standards der Klinik.

2.4. Studienprotokoll

2.4.1. Vorbereitung

Alle Patienten wurden mindestens am Vortag der geplanten Operation ausführlich anamnestisch evaluiert. Somit konnten die Patienten in die ASA Gruppen II und III eingeteilt werden.

Am Tag der Operation erhielt jeder Patient standardgemäß 30 Minuten vor der Anästhesie-Einleitung Midazolam 0,1mg/kg per os.

2.4.2. Durchführung

Ein 5-Punkt-EKG, mindestens ein peripherer venöser Verweilkatheter, ein SpO_2-Sensor am Finger sowie ein DK wurden zur routinemäßigen Versorgung angelegt.

Die Patienten wurden horizontal gelagert (Null- oder Neutrallagerung). Der Blutdruck wurde non invasiv mittels Manschette an beiden Oberarmen gemessen. Dieser Vorgang ist notwendig um Patienten mit einer Blutdruckdifferenz von >10mmHg im Seitenvergleich zu identifizieren und somit im Seitenvergleich entstehenden Messungenauigkeiten vorzubeugen.

Als nächstes wurde in Lokalanästhesie ein Radialiskatheter zur invasiven Blutdruckmessung gelegt. Der Fingercuff des Nexfin®-Monitors wurde auf der kontralateralen Seite zum Radialiskatheter angebracht. Nur bei einer Blutdruckdifferenz von >10mmHG gegenüber NIBP, wurde der Fingercuff auf der ipsilateralen Seite installiert.

Alle Geräte wurden genullt. Hierauf folgend wurde der „Passive Leg Raising Test“ (PLR) zur Klärung der Volumenreagibilität durchgeführt: Der Patient sollte mindestens zwei Minuten mit erhöhtem Kopfteil (45°) ruhig liegen, der SV-Index (SVI) konnte über den Nexfin®-Monitor abgelesen werden. Danach wurde das Kopfteil tiefgestellt und die Beine um 45° angehoben. Wieder sollte der SVI nach zwei Minuten abgelesen werden.

Die beiden SVI-Werte wurden verglichen. Wenn der zweite SVI-Wert über 15% nach PLR gestiegen war, wurde der Patient als „Volumen Responder“, also als volumenreagibel, eingeschätzt (Marik *et al.*, 2009; Broch *et al.*, 2011). Die Werte wurden notiert. In der

Studiengruppe wurde den Respondern eine zusätzliche Volumengabe Sterofundin® 500ml vor Narkoseeinleitung verabreicht.

Nach Beendigung des PLR wurde eine balancierte Allgemeinanästhesie mit Sufentanil und Propofol intravenös nach dem Standardprotokoll am UKSH durchgeführt. Der Patient wurde vor Intubation voll oxygeniert. Die Muskelrelaxation erfolgte mittels Rocuronium. Nach Intubation wurde zusätzlich Sevofluran als volatiles Anästhetikum verabreicht. Eine druckkontrollierte Beatmung wurde durchgeführt, wobei ein PEEP von 5-10 cmH_20 und ein AZV von 8 ml/kg KG einzuhalten waren. Die AF wurde an den pCO_2 Wert angepasst, der normokapnisch zwischen 35-40 mmHg liegen sollte. Ein ZVK wurde nach Möglichkeit in die rechte V. jugularis interna eingeführt - zur Messung des ZVDs und zur kontinuierlichen Verabreichung von Volumen. Allen Patienten wurde über die gesamte Dauer des Eingriffes kontinuierlich Sterofundin® als kristalloide Flüssigkeit per Tropfinfusion gegeben (6 ml/kg KG/h).

Zur hämodynamischen Behandlung sollten neben den Anästhetika ausschließlich Noradrenalin, Akrinor, Volumenersatzmittel und in der SG zusätzlich Dobutamin gegeben werden.

Sowohl in der SG als auch in der KG wurden während der Operation alle 15 Minuten von einem nicht in die Therapie involvierten Mitglied die Nexfin®-, Arteria Radialis- und ZVK-Werte dokumentiert. Alle 60 Minuten wurden sowohl eine venöse als auch eine arterielle BGA durchgeführt und die Beatmungswerte notiert. Nach Beendigung des operativen Eingriffs wurden Blutverlust, Urinausscheidung, Flüssigkeitszufuhr, Katecholaminverbrauch sowie die Zeit bis zur Extubation dokumentiert.

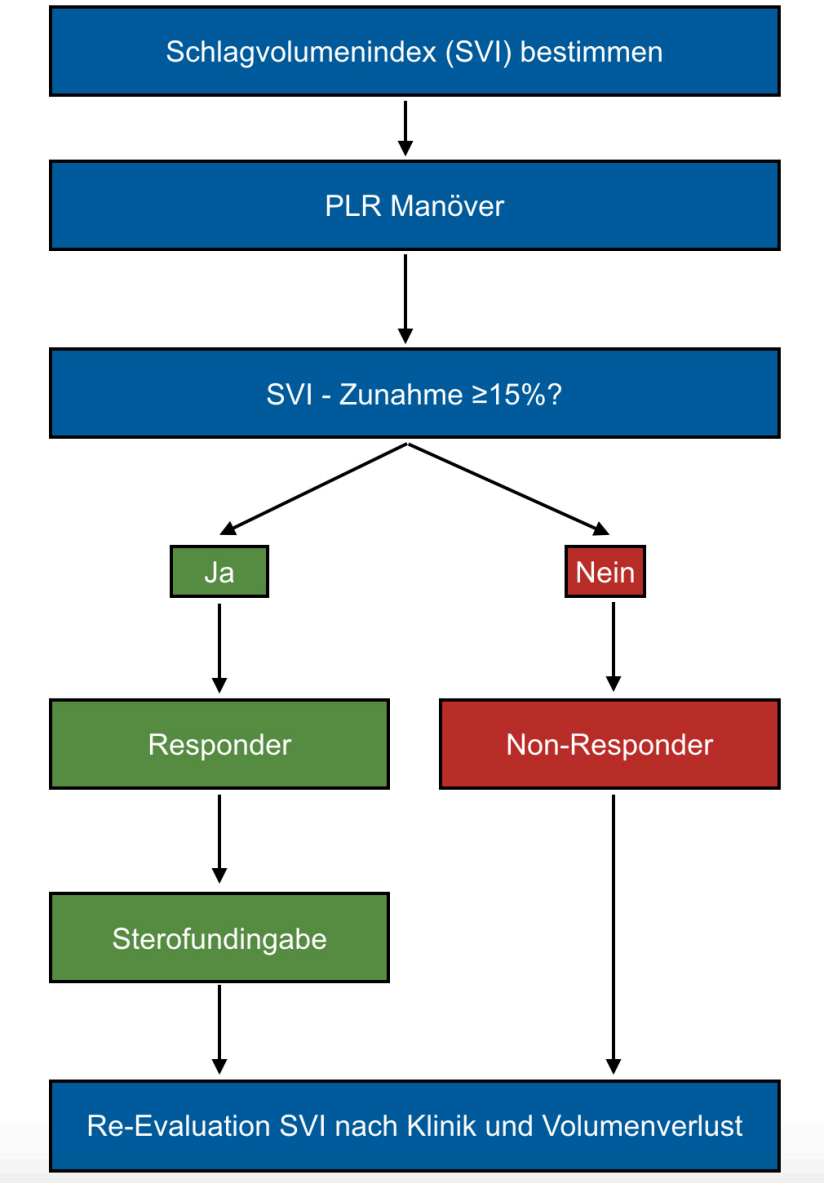

Abbildung 1: Zielorientierter hämodynamischer Algorithmus der Studiengruppe

SVI, Schlagvolumenindex; PLR, Passive Leg Raising

Kontrollgruppe (KG)

In der KG wurde der Nexfin®- Monitor für den behandelnden Arzt verdeckt. Die Patienten wurden nach folgendem Algorithmus therapiert: MAP ≥ 65mmHg, ZVD <12mmHg, Hb ≥ 8g/dl.

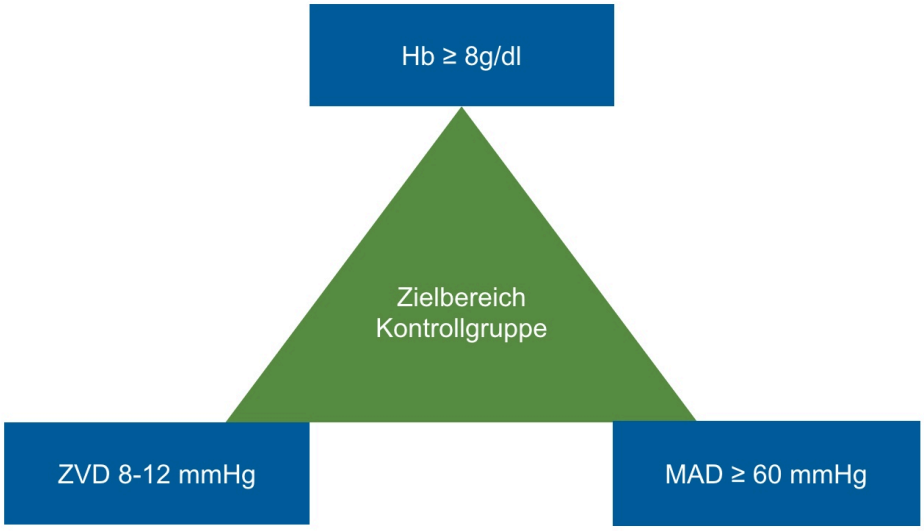

Abbildung 2: Algorithmus der Kontrollgruppe

Studiengruppe (SG)

Die SG wurde nach einem EGDT-Algorithmus therapiert.

Für die Steuerung der Therapie wurden PPV, SVV, CI und MAP herangezogen. Folgende Zielwerte wurden festgelegt: PPV und SVV je ≤10 %, CI ≥ 2,5 l/min/m^2 und MAP ≥ 65 mmHg.

Wenn die Zielparameter nicht erreicht wurden, konnten kristalloide oder kolloidale Flüssigkeiten zum Volumenersatz, ebenso Noradrenalin, Akrinor oder Dobutamin als hämodynamisch wirksame Substanzen gegeben werden.

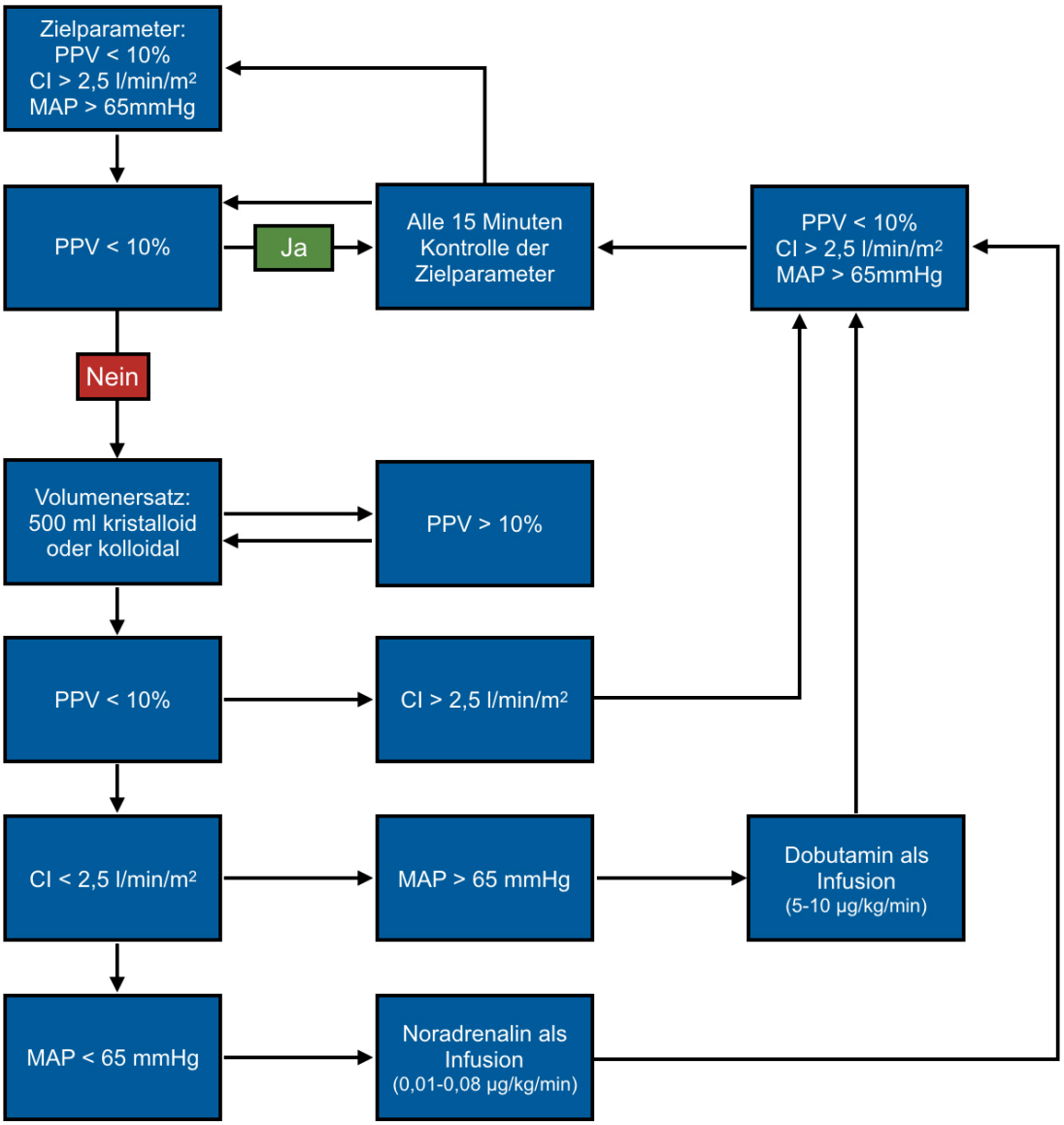

Abbildung 3: Ziel-orientierter hämodynamischer Optimierungs-Algorithmus in der Studiengruppe
PPV, Pulse Pressure Variation; CI, Cardiac Index; MAP, mittlerer arterieller Blutdruck

2.4.3. Postoperatives Verfahren

Nach Beendigung des operativen Eingriffes, wurde der hämodynamische Verlauf der Patienten weitere 180 Minuten mittels Nexfin® und invasiver Blutdruckmessung auf allen postoperativen Stationen, inklusive Intensivstationen, überwacht. Ein postoperativer Algorithmus wurde nicht angewendet. Blut- und Urinverlust sowie Katecholamin- und Flüssigkeitsbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ wurden dokumentiert.

2.4.4. Postoperative Visite

Die Patienten wurden bis zur Entlassung postoperativ täglich visitiert und anfallende Komplikationen wurden dokumentiert. Die Informationen wurden durch Patientenbefragung und aus den elektronischen oder ggf. handschriftlichen Akten entnommen.

Die Komplikationen wurden in 5 Untergruppen eingeteilt: generelle, infektiöse, kardiovaskuläre, respiratorische und abdominelle Komplikationen. Zusätzlich zu den Komplikationen wurde die Länge des Krankenhausaufenthaltes als weiterer Parameter notiert.

2.5. Statistische Auswertung

Die Festlegung der Stichprobengröße basiert auf nicht veröffentlichten internen Erhebungen der Abteilung für Anästhesie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel für ein vergleichbares Patientenkollektiv. Die postoperative Komplikationsrate betrug 45%.

Durch das Studienprotokoll soll erreicht werden, dass die Morbidität von den bisherigen 45% auf 30% gesenkt wird. Dafür wurde eine Stichprobengröße von 35 Patienten pro Gruppe einkalkuliert. Das Signifikanzniveau und die Power wurden nach den Vorgaben Cohens für Wirksamkeitsstudien im medizinischen Behandlungsbereich festgelegt. Das Signifikanzniveau wurde zweiseitig mit 5% festgelegt. Nach Cohen ergibt sich daraus eine Power von 80%.

Für den Fall, dass aus diversen Gründen 10 – 20 % der Patienten aus der Studie ausscheiden könnten, wurde die Stichprobengröße auf 43 Patienten pro Gruppe aufgestockt.

Die Statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit einer herkömmlichen Statistiksoftware (GraphPad Prism 5, Graph Pad Software Inc., San Diego, CA, USA; Sigma Plot 13.0 for Windows 7, Systat Software, Inc., San Jose, CA).

Die intraoperativ erhobenen Datensätze wurden von Beginn der Operation bis Minute 225 ausgewertet, da dies der Dauer der durchschnittlichen Operationszeit entspricht.

Zur Analyse der parametrischen Daten wurde der Students‘ t-Test genutzt und zur Auswertung der nicht parametrischen Daten der Mann-Whitney U-Test. Als Signifikanztests wurden der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fischer genutzt, wobei die statistische Signifikanz mit $p < 0,05$ angenommen wurde.

Die erhaltenen Werte wurden stets als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Median mit Interquartilabstand (IQR) angegeben.

3. Ergebnisse

Während der Studie wurden prä-, intra- und postoperativ neben dem CI und HZV diverse Kreislauf- und laborchemische Parameter notiert. Die Auswertung der Daten erfolgte hinsichtlich der zuvor definierten Fragestellungen (vgl. Kap. 1.6.):

1. Ist es möglich eine EGDT auf ein non-invasives Verfahren zur HZV-Messung aufzubauen?
   a) Ist dieses technisch und zuverlässig auch in längeren Operationen durchzuführen?
   b) Zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen KG und SG hinsichtlich der erhobenen Parameter CI und PPV aufgrund der unterschiedlichen Therapiekonzepte?
2. Profitieren die Patienten vom vorliegenden Therapiekonzept? Treten weniger postoperative Komplikationen auf?
3. Können durch das Therapiekonzept die zunehmenden Kosten auf Grund von langen Krankenhausaufenthalten reduziert werden?

Insgesamt wurden 115 Patienten für die Studie aufgeklärt. Bereits präoperativ mussten aber 29 Patienten aus der Studie wieder ausgeschlossen werden, da unerwartete Komplikationen, wie zuvor nicht bekanntes Vorhofflimmern, vorlagen oder die Patienten am Operationstag ihre Zustimmung zurückzogen. Bei 86 Patienten wurden intraoperativ Daten erhoben. Die Datenerhebung musste intraoperativ bei 7 Patienten abgebrochen werden, da es zu einer Änderung des operativen Vorgehens kam und somit diese aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Schlussendlich verblieben 79 Patienten, 39 Patienten in der SG und 40 Patienten in der KG. Ein Patient aus der SG wurde auf Grund von intraoperativ aufgetretenen, langanhaltenden Herzrhythmusstörungen während des operativen Eingriffs aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Es wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Studie beobachtet. Ebenso wenig kam es zu einem Abbruch der Studie aufgrund von technischen Problemen, die auf das hämodynamische Monitoring mittels Nexfin® zurückzuführen waren. Die Fingermanschette wurde alle 90 Minuten an einem anderen Finger angebracht.

ad 1.a) Ist dieses (non-invasiv basierende EGDT) komplikationslos und zuverlässig auch in längeren Operationen durchzuführen?

Der Ausschluss von Patienten aus der Studie musste aus diversen Gründen erfolgen, allerdings nie aufgrund technischer Probleme wie einem langanhaltenden Signalverlust des Nexfin®-

Moduls. Lediglich beim Auftreten von bisher nicht bekannten, langanhaltenden Kontraindikationen, wie VHF, konnte keine zuverlässige Messung mehr erfolgen.
Zusammengefasst ist es also technisch problemlos möglich, eine GDT auf ein non-invasives Modul aufzubauen.

3.1. Präoperative Daten

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 58 männlichen Patienten und 21 weiblichen Patienten zusammen. Tabelle 5 zeigt die erhobenen Basisdaten der Patienten sowie die präoperativen hämodynamischen und laborchemischen Parameter. Das Patientenkollektiv wies keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf demografische Daten, präoperative Risiko-Scores, präoperative hämodynamische Parameter oder Laborwerte zwischen der SG und KG auf.
Die präoperativen Daten wurden mittels Student's t-Test, Mann Whitney U-Test, Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest oder exakte Chi-Quadrat-Test nach Fischer analysiert.

Tabelle 5: Demographische Daten und präoperative hämodynamische und laborchemische Auswertung

	Studiengruppe (n = 39)	Kontrollgruppe (n = 40)	p-Wert
Alter (Jahre)	67 (9)	65 (13)	0,40
Geschlecht: m/w	28/11	30/10	0,49
Größe (cm)	174 (9,6)	176 (8,1)	0,33
Gewicht (kg)	79,7 (19,3)	80,8 (14,3)	0,78
ASA II/III	28/11	28/12	n.a.
POSSUM (physiologischer Score)	18,0 (3,7)	17,5 (3,1)	0,52
POSSUM (operativer Score)	17,4 (4,1)	18,0 (4,5)	0,53
NIBP Syst. (mmHg)	135 (27)	138 (23)	0,58
NIBP Diast. (mmHg)	72 (12)	75 (9)	0,17
MAD	95 (17)	98 (13)	0,40
CI (l/min/m²)	2,8 (0,7)	2,9 (0,9)	0,65

	Studiengruppe (n = 39)	Kontrollgruppe (n = 40)	p-Wert
HF (min^{-1})	71 (11)	72 (13)	0,56
SV (ml)	79 (23)	79 (21)	0,95
O_2 (%)	95 (2)	96 (5)	0,52
PPV (%)	10 (6)	11 (6)	0,43
SVV (%)	8 (5)	9 (5)	0,66
WBK (10^3/µl)	7,78 (0,48)	7,42 (0,44)	0,58
Laktat (mmol/l)	0,88 (0,30)	0,85 (0,23)	0,56
Hb (g/dl)	12,9 (2,0)	13,0 (1,9)	0,73
Epidurale Anästhesie	6	6	n.a.
PONV in der Anamnese	1	2	n.a.

Tabelle 5: Die Parameter werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.
ASA = Physikalische Status Klassifikation der Amerikanischen Gesellschaft für Anästhesie, POSSUM = Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity, NIBP syst. = non-invasiver systolischer Blutdruck, NIBP diast. = non-invasiver diastolischer Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Druck, CI = kardialer Index, HF = Herzfrequenz, SV = Schlagvolumen, O_2 = Sauerstoffsättigung, PPV = pulse pressure variation, SVV = stroke volume variation, WBK = weiße Blutkörperchen, Hb = Hämoglobin, PONV = postoperative nausea and vomiting, n.a. = nicht ausgewertet

3.2. Intraoperative Erhebungen

Da der durchschnittliche operative Eingriff in der SG 227 Minuten (93) und in der KG 230 Minuten (80) dauerte, beschränkt sich die folgende Ergebnisanalyse lediglich auf Werte zwischen Beginn des operativen Eingriffes (Minute 0) bis zur 225. Minute. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Operationsdauer in der KG zu der SG.

3.2.1. Auswertung intraoperativer Messparameter

Die intraoperative Therapie in beiden Gruppen wurde unter anderem am MAD ausgerichtet. Dieser zeigte im Durchschnitt zwischen Minute 0-225 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Signifikante Unterschiede hingegen zeigten sich bei der Auswertung von CI und PPV, anhand derer lediglich in der SG die Therapie ausgerichtet worden ist.

Herzindex (CI)

In den ersten 75 Minuten zeigten sich zunächst keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den CI zwischen SG und KG (s. Abb. 4). Beide Gruppen starteten im Durchschnitt mit einem CI über dem angestrebten Mindestmaß von 2,5 l/min/m^2. Nach 15 Minuten war in beiden Gruppen ein starker Abfall der CI Werte zu erkennen auf unter 2,5 l/min/m^2. Der durchschnittliche CI der SG erreichte bereits wieder ab Minute 45 die gesetzte Grenze von 2,5 l/min/m^2, wohingegen in der KG erst ab Minute 60 die Grenze erreicht wurde. Ab Minute 90 bis 225 liegen signifikante Unterschiede zwischen den CI Werten der SG im Vergleich zur KG vor, wobei die CI Werte der SG im Durchschnitt immer über der angestrebten Grenze liegen und der CI der KG auch teilweise den angestrebten CI nicht erreicht. Einzige Ausnahme ist Minute 105, hier kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erreicht werden. Aber auch hier liegt der durchschnittliche CI der SG über der gesetzten Grenze und höher als in der KG.
Zusammengefasst konnte also gezeigt werden, dass der CI der SG früher den Zielbereich wieder erreicht und danach stets in diesem Bereich zu halten war. Außerdem konnte demonstriert werden, dass ohne direktes Monitoring des CI, dieser nicht automatisch durch Messung und Therapie anhand der Basisparameter in den gewünschten Zielbereich kommt.

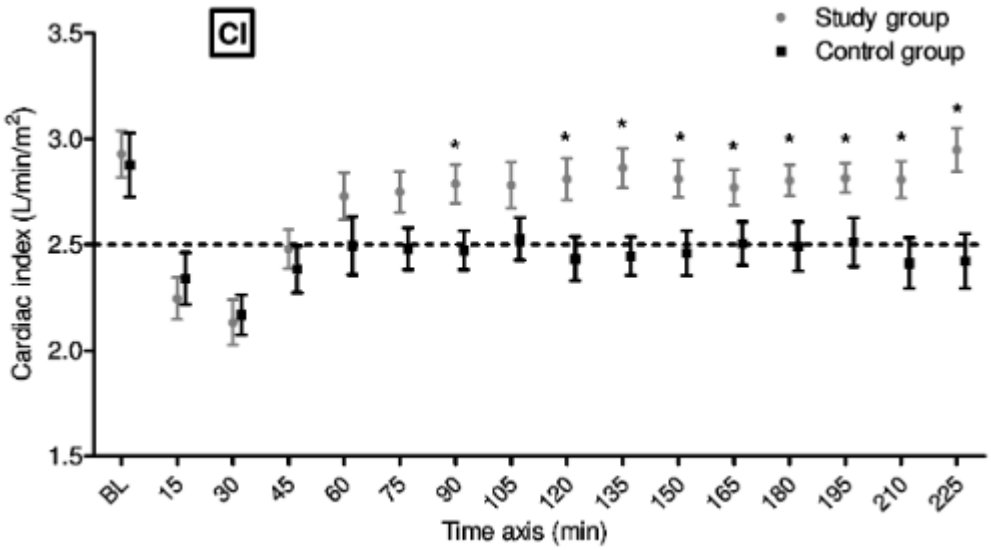

Abbildung 4: Vergleich der Varianz des intraoperativen Herzindexes (CI)
SG (grau) und KG (schwarz), * p<0,05 (SG vs. KG)

PPV

PPV zeigt zu verschiedensten Zeiten signifikante Unterschiede in der SG und KG (s. Abb. 5). Umgekehrt proportional zum CI steigt sowohl in der SG als auch in der KG der PPV ab Minute 15 an. Allerdings zeigt sich hier im Unterschied zum CI, bereits bei Minute 30 ein signifikanter Unterschied zwischen SG und KG. Hier lag im Durchschnitt der PPV der SG bereits im gewünschten Bereich, wohingegen dies erst ab Minute 45 in der KG gelang.

Ab Minute 105 bis 225 ist das PPV in der SG, (außer in Minute 165 und 195), stets im gewünschten Bereich, wohingegen das PPV in der KG in dieser Zeit nicht mehr unter 10% fällt. Ab Minute 165 steigt das PPV in der KG sogar stetig an. Auch hiermit kann also demonstriert werden, dass das PPV nur, solange es gemessen und anhand der Ergebnisse therapiert wird, das gewünscht Ergebnis erreicht und dieses nicht automatisch eintritt.

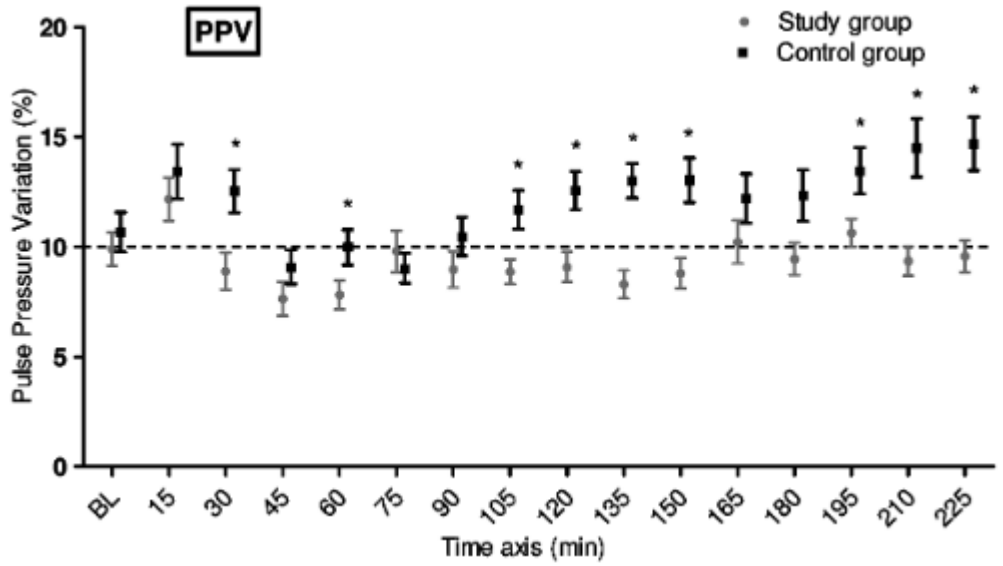

Abbildung 5: Vergleich des intraoperativen PPV
SG (grau) und KG (schwarz), * p<0,05 (SG vs. KG)

ad 1.b) Zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen KG und SG hinsichtlich der erhobenen Parameter CI und PPV aufgrund der unterschiedlichen Therapiekonzepte?
Die Auswertung ergab, dass es signifikante Unterschiede zwischen den CI- und PPV-Messungen im Vergleich zwischen der SG und KG gab. Dies ist auf der einen Seite nachvollziehbar, da lediglich in der SG der CI und das PPV offen gemessen wurden und anhand dieser Messwerte die Therapie erfolgte. Auf der anderen Seite zeigt sich hier erneut, dass anhand eines Basistherapiekonzepts (KG) kein zuverlässiger Rückschluss auf den CI oder den Volumenstatus (PPV) erfolgen kann. Somit erscheint eine direkte Messung der Werte unerlässlich.

Lactat

Der Normbereich des Lactats ist definiert zwischen 0,63–2,44 mmol/l. Zu keiner Zeit konnten signifikante Unterschiede zwischen SG und KG dargestellt werden. Ebenso war das Lactat im Durchschnitt in der SG und der KG stets im Normbereich.

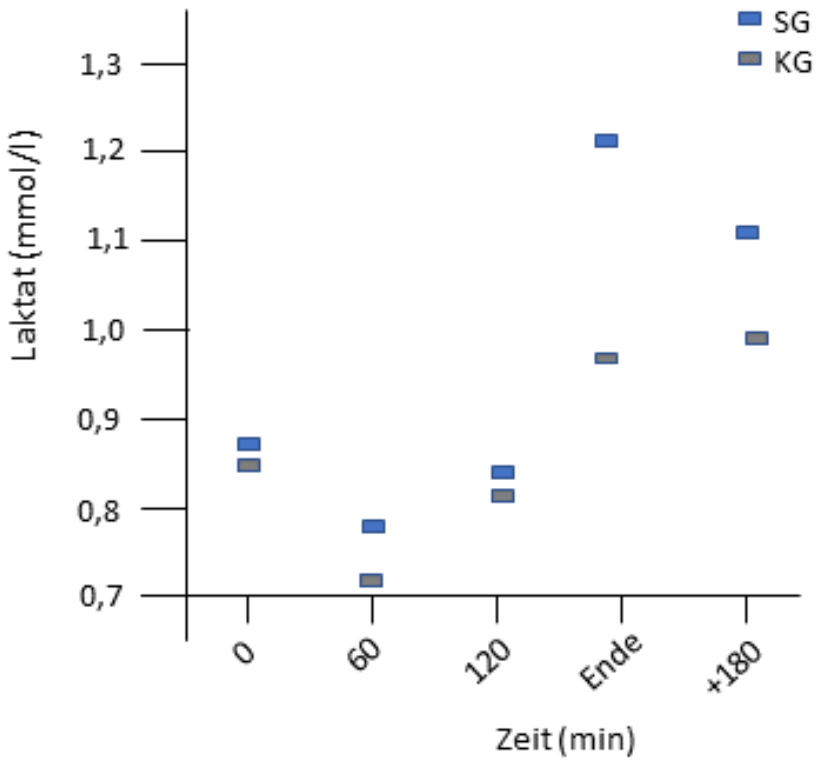

Abbildung 6: Vergleich der durchschnittlichen intra- und postoperativen Laktatkonzentration SG (blau) und KG (grau); + postoperativ

Volumenbilanz

Als Volumenersatz wurden im Schnitt in der SG ebenso viel kristalloide Flüssigkeit gegeben wie in der KG. Allerdings erhielten die Patienten in der SG vermehrt kolloidale Flüssigkeit als in der KG.

Die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate (EK), der intraoperative Blutverlust und die intraoperative Urinausscheidung unterschieden sich nicht signifikant.

In der KG wurde vermehrt „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) eingesetzt (s. Tabelle 6).

Medikamente

Noradrenalin kam vermehrt in der KG zum Einsatz, wohingegen Dobutamin wie vorgesehen nur in der SG verabreicht worden ist (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Intraoperativer Flüssigkeitshaushalt und hämodynamisch wirksame Medikamente			
	SG (n = 39)	**KG (n = 40)**	**p-Wert**
Kristalloide Lsg.	3000 (2000 – 4000)	3000 (2250 – 3875)	= 0,99
Kolloidale Lsg.	500 (250 – 1000)	250 (0 – 1000)	= 0,06
EK	0 (0 – 0 bei n = 14)	0 (0 – 0 bei n = 8)	= 0,22
FFP	0 (0 – 0 bei n = 0)	0 (0 – 0 bei n = 2)	= 0,59
Blutverlust (ml)	800 (300 – 1500)	675 (400 – 1150)	= 0,44
Urinausscheidung (ml)	300 (200 – 700)	300 (150 – 637)	= 0,58
Flüssigkeitsbilanz	+ 2300 (1500 – 3300)	+ 2350 (1500 – 3400)	= 0,95
Noradrenalin (µg)	40,2 (0 – 186 bei n = 15)	60,6 (0 – 232 bei n = 21)	= 0,18
Akrinor® (ml)	0,5 (0 – 1,5 bei n = 25)	0,8 (0 – 2 bei n = 24)	= 0,40
Dobutamin (µg)	11 (0 – 50 bei n = 22)	0 (0 – 0 bei n = 0)	= 0,57

Tabelle 6: Auswertung durch Student‘s t-test. Angegebene Werte als Median und (Interquartilabstand), EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma

Extubationszeit

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Extubationszeit: SG 15 (7) Minuten vs. KG: 17 (8) Minuten.

3.3. Postoperative Erhebungen

Komplikationen

Insgesamt traten mehr Komplikationen in der KG (132) als in der SG auf (94).
Dies zeigt sich auch in der isolierten Betrachtung der ASA Gruppen: Somit erlitten ASA II Patienten in der KG durchschnittlich 2,5 Komplikationen pro Patient, in der SG 2,1 Komplikationen pro Patient.

Eine ausgeprägtere Differenz wird im Vergleich der ASA III Patienten deutlich. Während in der KG jeder Patient 5,1 Komplikationen erleidet, sind es in der SG lediglich 3,0.

Zudem gab es in der SG mehr Patienten (10) ohne Komplikationen als in der KG (6) (s. Tabelle 7).

ad 2. Profitieren die Patienten vom vorliegenden Therapiekonzept? Treten weniger postoperative Komplikationen auf?
Eine Tendenz der SG zu weniger Komplikationen, besonders in der Betrachtung der Subgruppe der ASA III Patienten, ist zu verzeichnen. Allerdings sind die Unterschiede nicht signifikant.

Krankenhausaufenthalt

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug 9 Tag in der SG und in der KG. Auch in der Untersuchung der Subgruppen der ASA II und ASA III Patienten, konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ebenso verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt nach Komplikationen in beiden Gruppen gleichermaßen (s. Tabelle 7).

ad 3. Können durch das Therapiekonzept die zunehmenden Kosten auf Grund von langen Krankenhausaufenthalten reduziert werden?
Eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer war nicht feststellbar.

Tabelle 7: Krankenhausaufenthaltsdauer und postoperative Komplikationen			
	SG (n=39)	**KG (n=40)**	**p-Wert**
KHA insgesamt (d)	9 (7 – 15)	9 (7 – 15,25)	0,82
KHA ASA II (d): - Insgesamt - Ohne Komplikationen - ≥ 1 Komplikation	 8 (7 – 12,5) 7 (6 – 9,5) 9 (7 – 21)	 8 (7 – 11,75) 7 (6 – 8) 10 (8 – 13)	 0,71 0,50 0,65
KHA ASA III (d): - Insgesamt - Ohne Komplikationen - ≥ 1 Komplikation	 13 (7 – 18) 6,5 (3,75 – 8,5) 16 (13 – 46)	 14,5 (7,5 – 33,5) 6,5 (6 – 7) 17,5 (9,75 – 39,75)	 0,64 0,81 0,92
Komplikationen: - Insgesamt - ASA II - ASA III	 94 61 (2,1 pro Patient) 33 (3,0 pro Patient)	 132 71 (2,5 pro Patient) 61 (5,1 pro Patient)	 0,22 0,43 0,17

Tabelle 7: Datenanalyse durch Mann Whitney U-Test und exakte Chi-Quadrat-Test nach Fischer, Daten sind als Median und (Interquartilabstand) angegeben

KHA (d)= Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen

4. Diskussion

4.1. Interpretation der Ergebnisse

Zunächst lässt sich anhand der Ergebnisse feststellen, dass eine nicht-invasiv gesteuerte hämodynamische Überwachung mit Nexfin® von Patienten (ASAII/III) während einer großen abdominellen Operation durchaus zuverlässig möglich ist. Bereits in anderen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass Nexfin® dem bisherigen Goldstandard, dem Pulmonaliskatheter, bei der Messung des HZV/CI ebenbürtig ist (Broch *et al.*, 2012). Somit lässt sich schlussfolgern, dass Nexfin® als nicht-invasives Modul durchaus eine technisch mögliche Alternative im täglichen Gebrauch darstellt.

Zusätzlich konnte eine hämodynamische Optimierung der Patienten der SG nachgewiesen werden. Die erhobenen Parameter (CI, PPV) in der SG lagen im Vergleich zu denen der KG über den Großteil der Operationsdauer im vorgegebenen Zielbereich. Da PPV derzeit als gemeinhin bester Parameter für die Feststellung des Volumenbedarfs gilt, konnte somit gezeigt werden, dass ohne spezielle Monitoringverfahren die Einschätzung des Volumenbedarfs nicht sicher möglich, aber notwendig ist (Yang and Du, 2014; Michard, Chemla and Teboul, 2015).

Allerdings konnte trotz der durchgeführten EGDT der gewünschte postoperative Nutzen (weniger Komplikationen, kürzere Kankenhausaufenthaltsdauer) nicht signifikant belegt werden. Dennoch zeichnete sich in der Auswertung ein deutlicher Trend ab, dass durch die EGDT das Auftreten von postoperativen Komplikationen in der Studiengruppe vermindert werden konnte. Zudem konnte gezeigt werden, dass ASA III Patienten mehr von der EGDT profitieren als ASA II Patienten. Die ASA III Patienten der SG hatten insgesamt weniger postoperative Komplikationen als die der KG und insgesamt blieben mehr Patienten ohne jegliche Komplikation. Allerdings blieben auch diese Ergebnisse ohne statistische Signifikanz.

4.2. Klinische Relevanz

Sowohl die Handhabung des Nexfin®-Monitors als auch die Durchführung der EGDT ist einfach anzuwenden, schnell durchführbar und ohne große Umstände in den perioperativen Ablauf integrierbar.

Somit stellt auch die Schulung der Ärzte kein Hindernis dar. Ganz im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen Methoden (Pulmonaliskatheter, Picco), da diese stets eine gewisse Erfahrung des behandelnden Arztes voraussetzen und zudem auf Grund ihrer Invasivität vermehrte Komplikationen mit sich bringen, wie z.B. Kathetersepsis (James Dean Sandham, Mohapi *et al.*, 2010; Belda *et al.*, 2011).

Andererseits muss bedacht werden, dass die Anschaffung neuer Geräte kostspielig ist. Ebenfalls muss eine Kalkulation erfolgen über die Anzahl der benötigten Geräte. In diesem Fall muss festgelegt werden, ob die Nexfin®-Technologie lediglich intraoperativ oder auch prä- bzw. postoperativ auf z.B. Intensivstationen verwendet werden sollte.

2006 konnte in einer Studie in Großbritannien gezeigt werden, dass nur 15% der Patienten nach einem Hochrisikoeingriff auf eine Intensivstation verlegt werden (Pearse *et al.*, 2006). Auffällig ist dies, da bereits andere Studien belegten, dass eine präoperative hämodynamische Optimierung mittels GDT auf Intensivstation (Curran and Grounds, 1998) sowie das Weiterführen der GDT für mindestens 8 Stunden nach Ende des operativen Eingriffes (Pearse *et al.*, 2005) das Auftreten von Komplikationen deutlich nach Hochrisikoeingriffen reduzieren. Lees et al. suggeriert, dass es zu einem generellen Umdenken und einer Umstrukturierung im Gebrauch der Intensivversorgung kommen sollte. Somit sollten Patienten nicht erst Intensivpflege erhalten, wenn es zu Komplikationen gekommen sei, sondern Hochrisikopatienten sollten ebenfalls präventiv diese Zuwendung erhalten (Lees, Hamilton and Rhodes, 2009). Die meisten Patienten auch in dieser Studie wurden nicht auf Intensivstation überwacht, sondern wurden auf eine periphere chirurgische Station verlegt.

In anderen Studien wurde die Befürchtung geäußert, dass eine kontinuierliche Blutdruck- und auch HZV-Messung mittels Nexfin® bei schwer kranken Patienten aufgrund von geringer Perfusion, eines erhöhten vaskulären Widerstandes oder peripherer Ödeme nicht möglich sei. Mehrere Studien konnten hingegen bereits zeigen, dass die Daten qualitativ vergleichbar mit invasiven Verfahren sind (Broch *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2012).

4.3. Studiendesign

„Große abdominelle Eingriffe“ ist ein weitaufgestellter Begriff. In der Studie wurde dieser als ein Eingriff definiert, der mittels Laparotomie durchgeführt wird, über 90 Minuten dauert und von den Fachabteilungen der Urologie und Viszeralchirurgie durchgeführt wird. Ob es sich um einen benignen oder malignen oder sogar metastasierten Befund handelt, wurde lediglich im P-POSSUM-Score vermerkt. Auch wenn der P-POSSUM-Score der SG mit der KG vergleichbar war, bildet die Dignitätsfrage lediglich einen Punkt von sechs Punkten ab (Vgl. 2.1.2). Naturgemäß ist bei einer großen Operation auf Grund eines malignen Befundes, z.B. einer Whipple-Operation, eine höhere Komplikationsrate zu erwarten als bei einem ausgedehnten entzündlichen Befund, wie z.B. bei einer Sigmaresektion aufgrund einer Sigmadivertikulitis. Somit wäre eine engere Definierung der Einschlusskriterien retrospektiv wünschenswert gewesen. Ob dieser Aspekt tatsächlich einen signifikanten Unterschied ausmachen würde, bleibt spekulativ.

4.4. ASA-Klassifikation

Das Herausfiltern der Risikopatienten, die vor allem von einer EGDT profitieren würden, ist überaus wichtig. Die ASA-Klassifikation kann dabei helfen, hat aber auch einige Schwachstellen.

Zum Ersten ist generell zu diskutieren, ob die ASA-Klassifikation das ideale Einteilungssystem zur Identifizierung von Hochrisikopatienten ist, da diese nicht in erster Linie als Risikoscore zu verstehen ist, sondern lediglich die Patienten in Gruppen anhand ihres physiologischen Allgemeinzustandes zuordnet. Allerdings konnte inzwischen belegt werden, dass ein Patient der sich in einem schlechteren Allgemeinzustand befindet, also einer höheren ASA-Klassifikation zuzuordnen ist, während einer großen Operation ein höhere Mortalitätsrisiko hat, als ein Patient in einem guten Allgemeinzustand (Lagasse, 2002).

Jeder Patient, der sich einem operativen Eingriff unterzieht, ausgeschlossen sind operative Notfallsituationen, wird von einem Anästhesisten und einem Chirurgen mindestens am Vortag, anamnestisch befragt, untersucht und über den Eingriff und die ggf. zu erwartenden Komplikationen aufgeklärt. Während der Narkoseaufklärung wird der Patient einer Risikogruppe zugeteilt. Hierzu wird die ASA-Klassifikation herangezogen. Mittels der ASA-Klassifikation lassen sich Patienten schnell, innerhalb weniger Minuten, einer Risikogruppe zuteilen. Die Zuordnung basiert lediglich auf dem physischen Zustand des Patienten, der anhand der anamnestischen Befragung eingeschätzt wird. So ist eine weltweite Vergleichbarkeit von Patientenkollektiven mit geringem Aufwand möglich.

Der einfachen und schnellen Einteilung steht der Mangel an objektiven Kriterien gegenüber. Owens et al stellte fest, dass nur 5,9 von 10 Patienten von 304 Anästhesisten übereinstimmend eingeteilt wurden (William D. Owens, James A. Felts, 1978).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen unter anderem, dass eine Unterscheidung zwischen ASA I und II Patienten, aber auch zwischen ASA II/III Patienten anhand der ASA Klassifikation nicht zuverlässig ist. Somit lässt sich also spekulieren, dass einzelne Patienten, die mit in diese Studie aufgenommen worden sind, fälschlicherweise einer ASA Klassifikation zugeordnet worden sind, der sie nicht angehören. Da aufgrund der durchgeführten Studie angenommen werden kann, dass vor allem ASA III Patienten von einem ausgedehnten hämodynamischen Management profitieren, muss darüber diskutiert werden, wie eine sicherere Identifizierung von Risikopatienten (ASA III) perspektivisch erfolgen kann.

Als alternatives Scoringsystem wäre beispielsweise die Mannheimer Risikocheckliste zu nennen, die 1975 von Lutz et al entwickelt worden ist. Diese ist eine Weiterentwicklung der ASA-

Klassifikation, die aber durch ein Punktevergabesystem für objektivierbare Untersuchungsbefunde präzisiert wird. Insgesamt gibt es Punkte für 15 Kriterien, die die Einteilung in 5 Risikogruppen erlaubt (Lutz, 1980).

Der Nachteil der Mannheimer-Checkliste ist die Komplexität der Einteilung und damit die fragliche klinische Durchführbarkeit. Zudem konnte ein signifikanter Nutzen der Mannheimer Checkliste nicht nachgewiesen werden, so dass dieses Scoringsystem keinen weiteren Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat. Bereits vorgestellt in Kapitel 2.1.2 wurde der P-POSSUM-Score. Auch bei diesem handelt es sich um einen komplexen Risikoscore. Neben den beiden vorgestellten Scores gibt es noch diverse weitere Einteilungsmöglich. Allen ist aber der kompliziertere Aufbau und die damit nicht einhergehende klinische Praktikabilität gemein.

Zudem ist die ASA-Klassifikation aufgrund ihrer Einfachheit und schnellen Durchschaubarkeit bereits weltweit anerkannt und allen bisherigen komplexeren Scoringsystemen ebenbürtig (Gilbert, Larocque and Patrick, 2000). Eine wirkliche Alternative, die die ASA-Klassifikation ersetzen könnte, gibt es zurzeit noch nicht (Junger *et al.*, 2002).

4.5. Early Goal Directed Therapy

Obwohl in den letzten knapp 30 Jahren diverse Forschungsgruppen immer wieder Daten veröffentlichten, dass vor allem Hochrisikopatienten bei Hochrisikooperationen von einer EGDT profitieren, konnte sich dieses Verfahren bis heute in Deutschland nicht standardmäßig etablieren. Eine Erklärung dafür ist möglicherweise, dass die meisten bisher erschienenen Studien eher kleine Patientenkollektive untersuchten, die als Singlecenterstudien konzipiert waren (Hamilton, Cecconi and Rhodes, 2011).

Die Hauptaussage dieser Studien ist, dass das hämodynamische Monitoring an ein Therapiekonzept gekoppelt sein muss, um einen positiven Effekt zu erzielen (Kern and Shoemaker, 2002; Gurgel and Do Nascimento, 2011; Challand *et al.*, 2012). Durch die Festlegung eines verbindlichen Behandlungsprotokolls nimmt unter anderem die individuelle Erfahrung des behandelnden Arztes weniger Einfluss auf das Outcome eines Patienten. Auch das Therapieprotokoll der KG in dieser Studie beinhaltet einen festen Algorithmus. Zu diskutieren wäre, ob auch diese (schriftliche) Therapieplanfestlegung bereits einen positiven Effekt hatte, insbesondere bei unerfahreneren Ärzten. Das könnte unter anderem eine Erklärung dafür sein, dass es für die ASA II Patienten aus beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. der Komplikationen gab.

Auch scheint eine präoperativ begonnene EGDT sich positiv auf das Outcome der Patienten auszuwirken (Gurgel and Do Nascimento, 2011). Des Weiteren konnte sogar in einer 15-Jahre Follow-Up-Studie gezeigt werden, dass die EGDT nicht nur einen positiven Effekt auf die unmittelbaren postoperativen Komplikationen und Mortalität hat, sondern auch, dass die Patienten, die eine EGDT perioperativ erhalten hatten, im Durchschnitt 3 Jahre länger lebten (Rhodes *et al.*, 2010).
Nun bleibt allerdings dennoch die Frage, welches dieser vielen EGDT-Konzepte sollte standardmäßig verwendet werden, an welchen Parametern soll sich orientiert werden und von wann bis wann soll die EGDT durchgeführt werden.

Das vorliegende EGDT Protokoll dieser Studie wurde nach den bisherigen wissenschaftlichen Standards erarbeitet. Arulkumaran fasste 2014 in einer durchgeführten Metastudie zusammen, dass eine Kombination aus Flüssigkeitsmanagement und Inotropikatherapie die besten Erfolgsaussichten versprechen würde (Arulkumaran *et al.*, 2014). Nun stellt sich aber die Frage, wie der Volumenbedarf dem Inotropikabedarf gegenüber abgegrenzt werden kann und der genaue Volumenbedarf bestimmt werden kann. Beispielsweise muss berücksichtigt werden, dass eine alleinige liberale Volumentherapie zu verheerenden postoperativen Komplikationen führen kann, selbst bei physiologisch gesunden Patienten (Challand *et al.*, 2012). Daher ist es umso wichtiger den Volumenbedarf möglichst genau zu bestimmen, um solche Komplikationen vermeiden zu können. Als verlässliche Parameter zur Bestimmung des Volumenbedarfs gelten hierfür PPV und SVV (Kramer *et al.*, 2004; Hofer *et al.*, 2005). Auf der anderen Seite musste inzwischen auch festgestellt werden, dass PPV und SVV nach aktuellen Daten ihre Genauigkeit bei nicht intubierten Patienten verlieren. Daher scheint der Gebrauch von PPV und SVV als Volumenbedarfsmarker nur bei intubierten Patienten, vor allem intraoperativ sinnvoll und möglich zu sein (MacDonald *et al.*, 2015).

Auch die Festlegung starrer Grenzen bei PPV und SVV scheint nicht zielführend zu sein, da der Volumenbedarf nicht anhand starrer Parameter bestimmt werden kann, sondern zu dem auch Vorerkrankungen und individuelle Risikofaktoren eines Patienten berücksichtigt werden müssen (Vos *et al.*, 2015). Ähnliches gilt für das HZV/CO, auch hier scheint eher der Parametertrend wichtig zu sein, als eine klar definierte Grenze.

Über dies gibt es allerdings auch Hinweise darauf, dass eine EGDT nicht bei jeder Patientengruppe indiziert zu sein scheint. Challand et al. musste 2016 feststellen, dass Patienten (ASA I/II) in gutem Allgemeinzustand, die sich einem kolorektalen Eingriff unterzogen haben, nicht

nur nicht von einer EGDT profitieren, sondern dieses sogar negative Folgen aufweisen kann (Challand *et al.*, 2012).

Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass das Studienprotokoll nach bestem Wissen und Gewissen und nach dem wissenschaftlichen Stand (2012) angelegt worden ist. Die Durchführung einer EGDT scheint hinsichtlich des Outcomes der Patienten durchaus wichtig zu sein. Die Patientengruppe sollte sich allerdings auf Risikopatienten (ASA III) beschränken. Welche Parameter aber beachtet werden sollen, welche Grenzen gesetzt werden sollen, ist noch nicht abschließend geklärt worden.

4.6. Limitation der Studie

Auch wenn die technische Durchführbarkeit der hämodynamischen Überwachung mittels Nexfin® möglich ist, kann dieses Verfahren nicht bei allen Patienten angewendet werden. Dadurch, dass nicht-invasiv das HZV bestimmt werden soll, nutzt Nexfin® die Veränderungen der Pulskurve. Voraussetzungen sind ein gleichmäßiger Puls und intakte Arterien. Patienten mit arteriovenösen Shunts, einer fortgeschrittenen pAVK der oberen Extremität oder Herzrhythmusstörungen können nicht mittels Nexfin®-Monitoring überwacht werden. Laut des Kompetenznetzes für Vorhofflimmern e.V. (AFNET) waren in Deutschland 2012 1,8 Millionen Menschen (2,2% der Bevölkerung) von Vorhofflimmern betroffen. Die Häufigkeit steigt zudem mit dem Alter deutlich an. Bei den 60-80jährigen sind 4-6% von Vorhofflimmern betroffen[5].Diese Altersklasse entspricht in etwa unserem in der Studie abgebildeten Patientenkollektiv.

Ein weiteres Problem stellen intraoperativ neu aufgetretene HRST dar. Auch wenn Nexfin® bei herzgesunden Patienten den etablierten invasiven Methoden ebenbürtig ist, müssen für diesen Fall alternative, zumeist invasive Maßnahmen dennoch ergriffen werden.

Bedauerlicherweise konnte in dieser Studie nur die Tendenz, ohne statistische Signifikanz, aufgezeigt werden, dass Hochrisikopatienten von einer EGDT profitieren. ASA II Patienten scheinen im Gegensatz zu ASA III Patienten weniger zu profitieren, so dass sich in Zukunft lediglich auf die Gruppe der ASA III Patienten konzentriert werden sollte (Vgl. 4.4.).

Erwähnenswert ist auch, dass es sich bei der Studie um eine Single-Center-Studie handelt. Um dem Anspruch eines einheitlichen EGDT-Protokolls langfristig näher zu kommen, sollten weitere, auch multizentrische Studien erfolgen.

[5] AFNET, https://www.kompetenznetz-vorhofflimmern.de/de/vorhofflimmern/patienteninformation-vorhofflimmern/volkskrankheit-vorhofflimmern-deutschland, abgerufen am 10.01.2017)

Zuletzt soll erwähnt werden, dass auch in Erwägung gezogen werden muss, den Behandlungszeitraum auszuweiten, um den vollen Effekt einer GDT messen zu können (Vgl. 4.5.).

4.7. Ausblick in die Zukunft

Bisher gibt es weder in Deutschland, noch europa- oder weltweit, einheitliche Standardprotokolle für die intraoperative Therapie während großer Operationen an Hochrisikopatienten.

In der S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ der DGAI[6] von 2014 werden Methoden, wie Thermodilution und Pulskonturanalyse, zur Bestimmung des HZV und PPV/SVV zwar angesprochen und vorgestellt, aber nicht verbindlich in die Leitlinie mitaufgenommen. Es wurde bemängelt, dass sowohl die Patientenkollektive als auch die genutzten Parameter zum Zeitpunkt der Entstehung der S3-Leitlinie zu heterogen gewesen seien. Ein verbindliches Protokoll zur Steuerung der Volumentherapie gebe es daher noch nicht. Zur perioperativen hämodynamischen Optimierung wurden aber dennoch allgemein flussbasierte Parameter empfohlen (Albers *et al.*, 2014). 2020 wird eine neue Leitlinie erwartet. Ob in dieser die Empfehlung eines verbindlichen Protokolls zur perioperativen Volumentherapie ausgesprochen wird, bleibt abzuwarten. Bisher spielt die individuelle Erfahrung eines Arztes eine große Rolle. Auch bei der Anwendung einer EGDT scheint der behandelnde Arzt zwar einer Lernkurve zu unterliegen (Pearse *et al.*, 2014), aber ebenso scheint ein fester Standard, die Aufmerksamkeit des Behandlers zu erhöhen und Unsicherheiten in Bezug auf das weitere Vorgehen, z.B. Volumengabe, vorzubeugen (Cecconi and Rhodes, 2014). Wenn ein einheitliches EGDT-Protokoll festgelegt werden könnte, könnte sich die Ausbildung gerade junger Ärzte durch festgelegte Behandlungsprotokolle vereinfachen und die individuelle Versorgung der Patienten verbessern. Bis zur Festlegung von allgemeingültigen Behandlungs- und Überwachungsalgorithmen wird die GDT und insbesondere die Verwendung von Nexfin®-Monitoren trotz ihrer Praktikabilität nur einzelnen Zentren vorbehalten sein. Eine Routine-Anwendung ist somit in Deutschland noch nicht absehbar.

Die Chirurgie befindet sich zurzeit in einem großen Wandel, hin von der konventionellen „offenen Chirurgie“ zur „Minimalinvasiven-“ oder „Roboter-assistierten Chirurgie“. Ein Vorteil der Minimalinvasiven-Chirurgie (MIC) ist die Reduktion des intraoperativen Volumenverlustes. Ein Nachteil die hämodynamischen Veränderungen aufgrund von extremen Lagerungen der Patienten und Anlage des notwendigen Kapnoperitoneums (Zdichavsky *et al.*, 2011).

[6] Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Das hämodynamische Monitoring wird also nicht notwendigerweise einfacherer, sondern im Gegenteil komplexer. Aus diesem Grund wird es umso wichtiger Studien zum Thema EGDT und hämodynamische Überwachungsmöglichkeiten voranzutreiben.

5. Zusammenfassung

Große chirurgische Eingriffe vor allem in Kombination mit Hochrisikopatienten bergen viele Risiken und können sogar tödlich enden. Ein Risiko ist die okkulte Hypoperfusion und Sauerstoffunterversorgung intraoperativ. Um diese kontrollieren zu können, müssen der Volumenstatus und die Herzfunktion überwacht werden. Invasive Verfahren, wie der Pulmonaliskatheter, sind intraoperativ und auf Intensivstationen bereits etabliert. Das Problem ist, dass diese ebenfalls Komplikationen mit sich bringen können und meist erst bei Komplikationen eingesetzt werden. Um präventiv agieren zu können wurden sogenannte Early Goal Directed Therapy Protokolle entwickelt, die auf verschiedenen hämodynamischen Parametern beruhen und eine Kombination aus Volumen- und Inotropikatherapie darstellen. Das Nexfin®-Monitoring stellt ein komplett nicht invasives System dar, mit dem der Herzindex und die Pulsdruckvariation auf Basis der Pulskonturanalyse kontinuierlich ermittelt werden.
Ziel dieser Studie ist es, zu zeigen, dass eine Early Goal Directed Therapy mit Nexfin®-Monitoring nicht nur möglich ist, sondern ebenfalls den Patienten ein besseres Outcome ermöglicht.
Hierfür werden zwei Patientengruppen, die großen, offen-chirurgischen Eingriffen unterzogen werden, bezüglich postoperativer Komplikationen und der Krankenhausaufenthaltsdauer verglichen. Es handelt sich hierbei lediglich um ASA II und ASA III Patienten. Die eine Patientengruppe wird durch eine Standardtherapie mit Standardmonitoring (Kontrollgruppe), die andere durch eine Early Goal Directed Therapy unter Nexfin®-Monitoring (Studiengruppe) behandelt. Insgesamt wurden 79 Patienten in eine Kontroll- (n=40) oder Studiengruppe (n=39) eingeteilt. In der Studiengruppe mit Early Goal Directed Therapy wurde solange Flüssigkeit substituiert, bis die Pulsdruckvariation ≤ 10% und ein Herzindex Anstieg ≥2.5 l/min erreicht wurden. Der Mittlere Arterielle Blutdruck wurde durch Gabe von Vasopressoren bei ≥ 65 mmHg gehalten, falls die PPV ≤ 10% betrug. Dobutamingabe erfolgte, sobald Pulsdruckvariation ≤ 10% und der Herzindex ≤ 2.5 l/min betrug. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten lediglich nach dem intraoperativen Standardprotokoll behandelt. Postoperativ erfolgte die Überwachung der Patienten für weitere 3 Stunden im Aufwachraum.

Die Auswertung ergab, dass eine nicht-invasiv gesteuerte hämodynamische Überwachung und Optimierung mittels Nexfin®-Technologie während großer abdomineller Operationen durchaus zuverlässig möglich ist. Allerdings konnte trotzdem der gewünschte postoperative Nutzen (weniger Komplikationen, kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer) zwar nachgewiesen aber nicht statistisch signifikant belegt werden. Zudem konnte bestätigt werden, dass vor allem ASA III Patienten von einer Early Goal Directed Therapy profitieren, allerdings blieb auch dieses Ergebnis ohne statistische Signifikanz.

6. Literaturverzeichnis

Adams, H., Piepenbrock, S. and Hempelmann, G. (1998) 'Volumenersatzmittel: Pharmakologie und klinischer Einsatz', *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther,* 33, pp. 2–17.

Ahlquist, R. P. (1948) 'A study of the adrenotropic receptors', *Am J Physiol*, 153(3), pp. 586–600.

Albers, J., Bauer, M., Eikermann, M., Gnass, I. (2014) *S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen*, *AWMF-Register-Nr.:001/020*. Available at: AWMF-online.de., abgerufen am 10.02.2019

American Society of Anesthesiologists (2014) 'ASA Physical Status Classification System', *ASA*, pp. 1–2.

Arulkumaran, N., Corredor, C., Hamilton, M. A., Ball, J., Grounds, R. M., Rhodes, A., Cecconi, M. (2014) 'Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: A meta-analysis', *Br J Anaesth*, 112(4), pp. 648–659.

Balzer, F., Habicher, M., Sander, M., Sterr, J., Scholz, S., Feldheiser, A., Müller, M., Perka, C.,

Treskatsch, S. (2016) 'Comparison of the non-invasive Nexfin® monitor with conventional methods for the measurement of arterial blood pressure in moderate risk orthopaedic surgery patients', *J Int Med Res*, 44(4), pp. 832–843.

Bayliss, M., Andrade, J., Heydari, B., Ignaszewski, A. (2009) 'Jeremy Swan and the pulmonary artery catheter: Paving the way for effective hemodynamic monitoring', *B C Med J*, 51(7), pp. 302–307.

Belda, F., Belda, F., Aguilar, G., Teboul, J., Pestaña, D., Redondo, F., Malbrain, M., Luis, J., Ramasco, F., Umgelter, A., Wendon, J., Kirov, M., Fernández-Mondéjar, E. (2011) 'Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring', *Br J Anaesth*, 106(4), pp. 482–486.

BMEYE (2011) *Deutsche Broschüre ccNexfin*.

Bogert, L., Wesseling, K., Schraa, O., Van Lieshout, E., De Mol, B., Van Goudoever, J., Westerhof, B., Van Lieshout, J. J. (2010) 'Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease', *Anaesth*, 65(11), pp. 1119–1125.

Boyd, A., Tremblay, R., Spencer, F., Bahnson, H. (1959) 'Estimation of cardiac output soon after intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass.', *Ann surg*, 150, pp. 613–26.

Broch, O., Bein, B., Gruenewald, M., Höcker, J., Schöttler, J., Meybohm, P., Steinfath, M., Renner, J. (2011) 'Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index', *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(6), pp. 686–693.

Broch, O., Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schöttler, J., Caliebe, A., Steinfath, M., Malbrain, M., Bein, B. (2012) 'A comparison of the Nexfin ® and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery', *Anaesth*, 67(4), pp. 377–383.

Bubenek-Turconi, S., Craciun, M., Miclea, I., Perel, A. (2013) 'Noninvasive continuous cardiac output by the nexfin before and after preload-modifying maneuvers: A comparison with intermittent thermodilution cardiac output', *Anesth and Analg*, 117(2), pp. 366–372.

Cecconi, M. and Rhodes, A. (2014) 'Goal-directed therapy: Time to move on?', *Anesth and Analg*, 119(3), pp. 516–518.

Challand, C., Struthers, R., Sneyd, J. R., Erasmus, P. D., Mellor, N., Hosie, K. B., Minto, G. (2012) 'Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery', *Br J Anaesth*, 108(1), pp. 53–62.

Chappell, D., Jacob, M., Hofmann-Kiefer, K., Conzen, P., Rehm, M. (2008) 'A rational approach to perioperative fluid management', *Anesthesiol*, 109(4), pp. 723–40.

Chen, G., Meng, L., Alexander, B., Tran, N. P., Kain, Z. N., Cannesson, M. (2012) 'Comparison of noninvasive cardiac output measurements using the Nexfin monitoring device and the esophageal doppler', *J Clin Anesth*, 24(4), pp. 275–283.

Copeland, G. P., Jones, D., Walters, M. (1991) 'POSSUM: A scoring system for surgical audit', *Br J Surg*, 78(3), pp. 355–360.

Curran, J. E., Grounds, R. M. (1998) ‘Ward versus intensive care management of high-risk surgical patients’, *Br J Surg*, 85(7), pp. 956–961.

Farman, G., Gore, D., Allen, E., Schoenfelt, K., Irving, T., de Tombe, P. (2011) ‘Myosin head orientation: A structural determinant for the frank-starling relationship’, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300(6), pp. 2155–2160.

Gan, J., Soppitt, A., Maroof, M., El-Moalem, H., Robertson, K., Moretti, E., Dwane, P. (2002) ‘Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery’, *Anesthesiol*, 97(4), pp. 820–6.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015) 'Operationen und Prozeduren der vollständigen Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern', abgerufen am 10.01.2017, von http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.

Gilbert, K., Larocque, B. J., Patrick, L. T. (2000) ‘Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery’, *Ann Intern Med*, 133(5), pp. 356–359.

Gruenberg, E. M. (1977) ‘The failures of success’, *Milbank Mem Fund Q Health Soc*, 53(1), pp. 3–24.

Gruenewald, M., Broch, O. and Bein, B. (2012) ‘Perioperatives Flüssigkeitsmanagement – Zielgerichtete Therapie’, *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 47(07/08), pp. 490–498.

Gurgel, S. T., Do Nascimento, P. (2011) ‘Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: A systematic review of randomized clinical trials’, *Anesth and Analg*, 112(6), pp. 1384–1391.

Hamilton, M. A., Cecconi, M.,Rhodes, A. (2011) ‘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 and Analg*, 112(6), pp. 1392–1402.

Hartog, C., Welte, T., Schlattmann, P., Reinhart, K. (2013) ‘Fluid replacement with hydroxyethyl starch in critical care’, *Dtsch Arztebl Int*, 110(26), pp. 443-50.

Heringlake, M., Paarmann, H., Heinze, H., Groesdonk, H., Brandt, S. (2015) ‘Hämodynamisches und respiratorisches Monitoring’, In: *Die Intensivmedizin*, Springer, Berling, pp. 173–206.

Heyland, D., Cook, D., King, D., Kernerman, P., Brun-Buisson, C. (1996) ‘Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence’, *Crit Care Med*, 24(3), pp 51-524.

Hofer, C., Müller, S., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M., Zollinger, A. (2005) ‘Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients under going off-pump coronary artery bypass grafting’, *Chest*, Elsevier, 128(2), pp. 848–854.

Hollenberg, S., Ahrens, T., Annane, D., Astiz, M., Chalfin, D., Dasta, J., Heard, S., Martin, C.,

Napolitano, L., Susla, G., Totaro, R.,Vincent, J., Zanotti-Cavazzoni, S. (2004) ‘Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update’, *Crit Care Med*, 32(9), pp. 1928–1948.

Jacob, M., Chappell, D., Hofmann-Kiefer, K., Helfen, T., Schuelke, A., Jacob, B., Burges, A.,

Conzen, P., Rehm, M. (2012) ‘The intravascular volume effect of Ringer’s lactate is below 20%: a prospective study in humans.’, *Crit Care*, 16(3), R86.

Junger, A., Engel, J., Quinzio, L., Banzhaf, A., Jost, A., Hempelmann, G. (2002) ‘Risikoindizes, Scoring-Systeme und prognostische Modelle in der Anästhesie und Intensivmedizin. Teil I: Anästhesie, *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 37(09), pp. 520–527.

Kern, J. W., Shoemaker, W. C. (2002) ‘Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients.’, *Crit care med*, 30(8), pp. 1686–1692.

Khuri, S., Henderson, W., DePalma, R., Mosca, C., Healey, N., Kumbhani, D. (2005) ‘Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications’, *Ann Surg*, 242(3), pp. 326–343.

Konhilas, J. P., Irving, T. C., De Tombe, P. P. (2002) ‘Myofilament calcium sensitivity in skinned rat cardiac trabeculae: Role of interfilament spacing’, *Circulation Research*, 90(1), pp. 59–65.

Kramer, A., Zygun, D., Hawes, H., Easton, P., Ferland, A. (2004) ‘Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery’, *Chest*. Elsevier, 126(5), pp. 1563–1568.

Lagasse, R. S. (2002) ‘Anesthesia safety: Model or myth? A review of the published literature and analysis of current original data’, *Anesthesiol*, 97(6), pp. 1609–1617.

Lees, N., Hamilton, M., Rhodes, A. (2009) ‘Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients’, *Crit Care*, 13(5), p. 231.

Lundy, J. (1926) ‘Balanced anaesthesia’, *Minn Med*, 9, p. 399.

Lutz, H. (1980) ‘Präoperative Risikoeinschätzung nach objektiven Kriterien’, *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 15(04), pp. 287–292.

MacDonald, N., Ahmad, T., Mohr, O., Kirk-Bayley, J., Moppett, I., Hinds, C. J., Pearse, R. M. (2015) ‘Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: An observational substudy of the OPTIMISE trial’, *Br J Anaesth*, 114(4), pp. 598–604.

Marik, P.E., Cavallazzi, R., Vasu, T., Hirani, A. (2009) ‘Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature.’, *Crit care med*, 37(9), pp. 2642–7.

Michard, F. (2005) ‘Volume management using dynamic parameters: The good, the bad, and the ugly’, *Chest*, 128(4), pp. 1902–1904.

Michard, F., Chemla, D., Richard, C., Wysocki, M., Pinsky, M. R., Lecarpentier, Y., Teboul, J. L. (1999) ‘Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP.’, *Am J Respir Crit Care Med*, 159(3), pp. 935–939.

Michard, F., Chemla, D., Teboul, J. L. (2015) ‘Applicability of pulse pressure variation: How many shades of grey?’, *Crit Care*, 19(1), pp. 15–17.

Molinoff, P. B., Axelrod, J. (1971) ‘Biochemistry of Catecholamines’, *Annu Rev Biochem*, 40(1), pp. 465–500.

Myburgh, J., Bellomo, R., Cass, A., French, J., Finfer, S., Gattas, D., Glass, P., Lee, J., Lipman, J., Liu, B., McArthur, C., McGuinness, S., Rajbhandari, D., Taylor, C., Webb, S. (2011) 'The crystalloid versus hydroxyethyl starch trial: protocol for a multi-centre randomised controlled trial of fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to 0.9% sodium chloride (saline) in intensive care patients on mortality', *Inten Care Med*, 37(5), pp. 816–823.

Mythen, M. G., Webb, A. R. (1994) 'Intensive care medicine intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost', *Inten Care Med*, 20, pp. 99-104.

Older, P., Hall, A. (2004) 'Clinical review: how to identify high-risk surgical patients.', *Crit Care*, 8(5), pp. 369–372.

Owens, D., Felts, J., Spitznagel, E. (1978) 'ASA physical status classifications: A study of consistency of ratings.', *Anesthesiol*, 31(4), pp. 305–309.

Pearse, R.M., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R. M., Bennett, E. D. (2005) 'Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]', *Critl Care*, 9(6), R687.

Pearse, R. M., Harrison, D., James, P., Watson, D., Hinds, C., Rhodes, A., Grounds, R., Bennett, E. (2006) 'Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom.', *Crit Care*, 10(3), R81.

Pearse, R.M., Moreno, R.P., Bauer, P., Pelosi, P., Metnitz, P., Spies, C., Vallet, B., Vincent, J.L., Hoeft, A., Rhodes, A. (2012) 'Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study', *Lancet*, 380(9847), pp. 1059–1065.

Pearse, R.M., Harrison, D., MacDonald, N., Gillies, M., Blunt, M., Ackland, G., Grocott, M.,

Ahern, A., Griggs, K., Scott, R., Hinds, C., Rowan, K. (2014) 'Effect of a perioperative, cardiac-output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery', *JAMA*, 311(21), pp. 2110–2181.

Perner, A., Haase, N., Guttormsen, A., Tenhunen, J., Klemenzson, G., Åneman, A., Madsen, K., Møller, M., Elkjær, J., Poulsen, L., Bendtsen, A., Winding, R., Steensen, M., Berezowicz, P.,

Søe-Jensen, P., Bestle, M., Strand, K., Wiis, J., White, J., Thornberg, K., Quist, L., Nielsen, J., Andersen, L., Holst, L., Thormar, K., Kjældgaard, A., Fabritius, M., Mondrup, F., Pott, F., Møller, T., Winkel, P., Wetterslev, J. (2012) 'Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis', *N Engl J Med*, 367(2), pp. 124–134.

Prytherch, D., Whiteley, M., Higgins, B., Weaver, P., Prout, W., Powell, S. (1998) 'POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality', *Br J Surg*, 85(9), pp. 1217–1220.

Pulsion Medical Systems AG (2008) PiCCO-Technology, Hemodynamic monitoring at the highest level, abgerufen am 17.03.2017, von https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/PiCCO-Technology-Brochure.pdf

Reuter, D. A., Goetz, A. E. (2005) 'Messung des Herzzeitvolumens', *Der Anaesthesist*. Springer-Verlag, 54(11), pp. 1135–1153.

Rhodes, A., Cecconi, M., Hamilton, M., Poloniecki, J., Woods, J., Boyd, O. (2010) 'Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: A 15-year follow-up study', *Inten Care Med*, 36(8), pp. 1327–1332.

Risau, W. (1997) 'Mechanisms of angiogenesis', *Nature*, 386(6626), pp. 671–674.

Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E. (2001) 'Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock', *N Engl J Med*, 345(19), pp. 1368–1377.

Sakka, S., Reinhart, K., Wegscheider, K., Meier-Hellmann, A., (2000) 'Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output?', *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14(2), pp. 119–124.

Sandham, J., Hull, R., Brant, R., Knox, L., Pineo, G., Doig, C., Laporta, D., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A., Jacka, M. (2003) 'A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients.', *N Engl J*, 348(1), pp. 5-14.

Schmidt, R. F., Thews, G. (2007) *Physiologie des Menschen*, *SpringerVerlag Berlin Heidelberg*, pp. 324-358.

Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M. (2011) Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. *SpringerVerlag Berlin Heidelberg*, Auflage 31, p. 626.

Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B., Waxman, K., Lee, T. S. (1988) 'Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients', *Chest*, 94(6), pp. 1176–1186.

Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B. (1990) 'Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients', *Inten Care Med*, 16, pp. S135–S144.

Starling, E. H., Visscher, M. B. (1927) 'The regulation of the energy output of the heart', *J Physiol*, 62(3), pp. 243–261.

Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2011) 'Demographischer Wandel in Deutschland:Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern', abgerufen am 20.01.2017, von https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00012505/5871101119004.pdf.

Swan, H. J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D. (1970) 'Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter.', *N Engl J Med*, 283(9), pp. 447–451.

Tonner, P. H. (2005) 'Balanced anaesthesia today', *Baillieres Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 19(3), pp. 475–484.

Vos, J., Poterman, M., Salm, P., Van Amsterdam, K., Struys, M., Scheeren, T., Kalmar, A. (2015) 'Noninvasive pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness at multiple thresholds: a prospective observational study', *Can J Anaesth*, 62(11), pp. 1153–1160.

Wesseling, K.H., de Wit, B., van der Hoeven, G.M.A., van Goudoever, J., Settels, J.J. (1995) 'Physiocal, calibrating finger vascular physiology for finapres', *Homeost*, pp. 67–82.

Weyland, A., Scheeren, T. (2012) ‘Hämodynamisches Monitoring - Verbessertes Outcome durch erweitertes perioperatives hämodynamisches Monitoring’, *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther,* 47(2), pp. 92–99.

Wittkowski, U., Spies, C., Sander, M., Erb, J., Feldheiser, A., Von Heymann, C. (2009) ‘Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase: Verfügbare Systeme, praktische Anwendung und klinische Daten’, *Anaest*, 58(8), pp. 764–786.

Yang, X., Du, B. (2014) ‘Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis’, *Crit Care*, 18(6), pp. 1–13.

Zdichavsky, M., Kirschniak, A., Glatzle, J., Meile, T., Küper, M., Gögele, H., Blank, G., Hoffmann, J., Wichmann, D., Königsrainer, A. (2011) ‘Minimalinvasive Chirurgie - Immer sinnvoll?’, *Lege artis - Das Magazin zur ärztlichen Weiterbildung*, 1(01), pp. 38–44.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ziel-orientierter hämodynamischer Algorithmus der Studiengruppe	S. 27
Abbildung 2:	Algorithmus der Kontrollgruppe	S. 28
Abbildung 3:	Ziel-orientierter hämodynamischer Optimierungs-Algorithmus in der Studiengruppe	S. 29
Abbildung 4:	Vergleich der Varianz des intraoperativen Herzindexes	S. 35
Abbildung 5:	Vergleich der Varianz des intraoperativen PPV	S. 36
Abbildung 6:	Vergleich der durchschnittlichen intra- und postoperativen Laktatkonzentration	S. 37

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Kriterien zur Identifizierung von chirurgischen Hochrisikopatienten	S. 3
Tabelle 2:	ASA-Klassifikation	S. 4
Tabelle 3:	Ein- und Ausschlusskriterien	S. 16
Tabelle 4:	P-Possum Score	S. 17/18
Tabelle 5:	Demographische Daten und präoperative hämodynamische und laborchemische Auswertung	S.32/33
Tabelle 6:	Intraoperativer Flüssigkeitshaushalt und hämodynamisch wirksame Medikamente	S. 38
Tabelle 7:	Krankenhausaufenthaltsdauer und postoperative Komplikationen	S. 40

7.3. Projektbezogene Publikationen

Poster

Carstens A., **Nischelsky E**., Vellmer L., Broch O., Grünewald M., Francksen H., Renner J.

Ziel gerichtete Therapie unter Anwendung eines nicht invasiven Nexfin Monitoringsystems bei offen chirurgischen Eingriffen, Deutscher Anästhesie Congress (DAC) 2015 (Düsseldorf, Deutschland, 07.-09. Mai 2015).

Journal Article

Broch, O., Carstens A.; Gruenewald M., **Nischelsky E**., Vellmer L., Bein B., Aselmann H., Steinfath M., Renner J. (2016) 'Non-invasive hemodynamic optimization in major abdominal surgery: A feasibility study', Minerva Anestesiologica, 82(11).

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. med. Jochen Renner, der auch nach vielen Jahren noch mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. med. Arne Carstens, der mir während des praktischen Anteils eine große Unterstützung war und stets mit vollem Einsatz unser Projekt vorangetrieben hat. Danke für die Motivation! Außerdem darf das gesamte Team der Anästhesie und der chirurgischen Fachabteilungen des ZOP am UKSH in Kiel nicht vergessen werden, die mir die Tage im Zentral-OP sehr leicht gemacht haben.

Danke, Lukas Vellmer, dass wir uns regelmäßig bei langen Operationen ablösen konnten und ich dich auch in diesem Lebensabschnitt als guten Freund an meiner Seite wusste und wir uns stets über Erfolge und Misserfolge austauschen konnten.

Auch möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir stets motivierend zur Seite standen und mir immer den Rücken freigehalten haben - und dies nicht nur während dieser Phase, sondern bereits mein gesamtes Leben!

Liebe Dr. med. Lisa Redelfs, danke, dass du trotz wachsenden Babybauchs noch die Zeit gefunden hast, als Korrekturleserin tätig zu sein.

Ein besonderer Dank gilt auch Lukas Käding, ohne dessen Motivation diese Dissertation eines Tages im Sande verlaufen wäre. Danke für deine motivierende Art, deine Begeisterungsfähigkeit und dein Verständnis.

Akademischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienname:	Nischelsky
Vorname:	Edith Gisela
Geburtsdatum:	11.11.1990 in Hannover
Familienstand:	ledig
Nationalität:	Deutsch

Schulische Laufbahn

1996 - 2000	Grundschule Gartenheimstraße Hannover
2000 - 2002	Orientierungsstufe Gartenheimstraße Hannover
2002 - 2009	Gymnasium Leibnizschule Hannover
2009	Abitur

Freiwilliges Soziales Jahr

08/2009 – 08/2010	Bistum Hildesheim, Grundschule San Pedro in Coroico, Bolivien

Hochschulstudium

10/2010 – 11/2016	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2010	erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2015	zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2016	dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

11/2015 – 10/2016	1. Tertial:	Evangelisches Diakonie Krankenhaus Gröpelingen, Bremen, Klinik für Urologie
	2. Tertial:	Karapitiya Teaching Hospital, University of Ruhuna, Sri Lanka, Klinik für Chirurgie und Evangelisches Diakonie Krankenhaus Gröpelingen, Bremen, Klinik für Chirurgie
	3. Tertial:	Universitätsklinikum Kiel, Klinik für Innere Medizin

Praktische Tätigkeiten

2012-2015	Regelmäßige Tätigkeit als studentische Hilfskraft im pflegerischen Bereich am Universitätsklinikum Kiel

Promotion

2014-2020	Doktorandin an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Komm. Direktor: Professor Dr. med. Markus Steinfath Arbeitsgruppe Hämodynamik Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Renner

Beruflicher Werdegang

seit 05/2017	Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie in der Immanuel-Albertinen-Diakonie, Standort Albertinen-Krankenhaus Hamburg

Hamburg, den 10.08.2020

Edith G. Nischelsky