

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verlauf der dynamischen  $\text{StO}_2$  Response innerhalb eines  
zielorientierten hämodynamischen Algorithmus während großen  
nicht-kardiochirurgischen Eingriffen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julienne Köhler  
aus Cottbus

Datum der Promotion: 05.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstrakt.....</b>	<b>5</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1 Intraoperatives hämodynamisches Monitoring .....	7
1.2 Rolle der Mikroperfusion .....	7
1.3 Messung der Gewebesauerstoffsättigung (StO <sub>2</sub> ).....	8
1.4 Fragestellung .....	9
<b>2 Methoden .....</b>	<b>10</b>
2.1 Studiendesign .....	10
2.2 Studienzeitraum.....	10
2.3 Studienpopulation.....	10
2.3.1 Einschlusskriterien .....	10
2.3.2 Ausschlusskriterien .....	11
2.4 Datenerhebung.....	12
2.4.1 Intraoperatives hämodynamisches Management.....	12
2.4.2 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS).....	13
2.4.3 Vascular Occlusion Test (VOT).....	15
2.4.4 Erhebung der Mikroperfusionsparameter.....	17
2.4.5 Postoperative Datenerhebung.....	17
2.5 Datenmanagement und statistische Auswertung.....	18
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>20</b>
3.1 Charakteristik der Studienpopulation.....	20
3.2 Intraoperativer Verlauf der Hämodynamikparameter .....	24
3.3 Intraoperativer Verlauf des StO <sub>2</sub> im VOT.....	26
3.4 Zusammenhänge zwischen intraoperativem StO <sub>2</sub> -Verlauf und klinischen Parametern .....	28
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>35</b>
4.1 Verlauf der StO <sub>2</sub> Baseline Average.....	35
4.2 Veränderung der dynamischen StO <sub>2</sub> Response .....	36
4.3 Veränderung der dynamischen StO <sub>2</sub> Response in Zusammenhang mit intraoperativen Parametern.....	37
4.4 Dynamische StO <sub>2</sub> Response und klinisches Outcome .....	38

4.5	Limitationen .....	38
4.6	Ausblick.....	39
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>54</b>
<b>10</b>	<b>Komplette Publikationsliste .....</b>	<b>55</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>56</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
ASA	American Society of Anesthesiology
ATP	Adenosintriphosphat
baseStO <sub>2</sub>	Baseline der Gewebesauerstoffsättigung
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body-Mass-Index
CO	Kohlenmonoxid
desStO <sub>2</sub>	Desaturation Slope der Gewebesauerstoffsättigung
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FTc	Flow time corrected
GEE	Generalized Estimating Equation
HAMD-7	Hamilton Depressionsskala 7-Item Kurzform
Hb	Hämoglobin
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
HI	Herzindex
hyperStO <sub>2</sub>	Hyperaemia Recovery Area der Gewebesauerstoffsättigung
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KVD	Krankenhausverweildauer

MAD	Mittlerer arterieller Druck
MELD	Model of End Stage Liver Disease
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NO	Stickstoffmonoxid
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub> Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PACU	Postanesthesia Care Unit
PONV	Postoperative nausea and vomiting
recStO <sub>2</sub>	Recovery Slope der Gewebesauerstoffsättigung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard Operating Procedure
StO <sub>2</sub>	Gewebesauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
VOT	Vascular Occlusion Test

## **Abstrakt**

Trotz zielorientierter Therapie zur Optimierung der intraoperativen hämodynamischen Behandlung, entwickelt ein großer Anteil an Patienten postoperative Komplikationen nach schweren Operationen. Möglicherweise liegt die Ursache dafür in einer Störung der Mikroperfusion. Diese Studie untersucht erstmalig den intraoperativen Verlauf dynamischer  $\text{StO}_2$ -Variablen innerhalb eines zielorientierten hämodynamischen Algorithmus.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Subanalyse einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie an weiblichen Patienten mit metastasiertem Ovarialkarzinom, die eine zytoreduktive Operation erhielten. Die Patienten wurden intraoperativ nach einem zielorientierten Algorithmus zur Optimierung der hämodynamischen Versorgung behandelt. Dieser Algorithmus wurde mittels ösophagealer Dopplersonographie gesteuert. Während eines dreiminütigen Vascular Occlusion Tests (VOT) wurden mit der nicht-invasiven Methode der Nah-Infrarot-Spektroskopie verschiedene  $\text{StO}_2$ -Variablen in der Thenarmuskulatur während Ischämie-, Reperfusion- und hyperämer Phase gemessen. Dafür wurde der VOT alle 30 Minuten während der Operation durchgeführt.

Sowohl Desaturation Slope als auch Recovery Slope zeigten über den operativen Verlauf einen fortlaufenden Abfall. Dagegen änderten sich die  $\text{StO}_2$  Baseline Average und Hyperemia Recovery Area nicht. Ein schnellerer Abfall der  $\text{StO}_2$  während der ischämischen Phase war assoziiert mit einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation, einer längeren Krankenhausverweildauer und höheren Werten beim Sequential Organ Failure Assessment-Score. Während die Patienten zu Beginn der Operation normale Werte, vergleichbar mit gesunden Kontrollen, aufwiesen, wandelten sie sich im Verlauf hin zu einem SIRS-Status.

Diese Studie beschreibt erstmalig, dass sich die dynamische  $\text{StO}_2$  Response während des intraoperativen Verlaufs non-kardialer Chirurgie, trotz der Behandlung innerhalb eines zielorientierten Algorithmus zur Optimierung der hämodynamischen Versorgung, kontinuierlich verschlechterte.

## **Abstract**

Despite goal-directed therapy to improve haemodynamic treatment, a high number of patients developed postoperative complications after high-risk surgery. A possible reason might be a disorder in microperfusion. This study examined for the first time the intraoperative course of dynamic variables of muscle StO<sub>2</sub> within a goal-directed haemodynamic algorithm.

This study is a sub-analysis of a double-blinded, randomized controlled trial that covers patients with metastatic ovarian carcinoma undergoing cytoreductive surgery. Patients were treated intraoperatively with a goal-directed algorithm to optimize haemodynamic treatment. This algorithm was directed by oesophageal Doppler. During a 3-minute Vascular Occlusion Test (VOT) various StO<sub>2</sub> variables were measured by the noninvasive method of near-infrared spectroscopy in thenar muscle during ischemic, reperfusion and hyperaemic periods. Therefore VOT was performed every 30 minutes during the operation.

Desaturation Slope as well as Recovery Slope showed a consecutive decrease during the course of surgery. However StO<sub>2</sub> baseline average and hyperaemia recovery area did not change. A faster drop of StO<sub>2</sub> during the ischemic period of vascular occlusion was associated to longer length of stay in the intensive care unit and in the hospital and higher values of postoperative Sequential Organ Failure Assessment score. Whereas at the beginning of surgery patients showed normal values comparable to healthy controls, they underwent a transition to a systemic inflammatory response status during the course of surgery.

This study describes for the first time that dynamic StO<sub>2</sub> response during the intraoperative course of non-cardiac surgery was continually impaired while being treated with a goal-directed algorithm to optimize haemodynamic therapy.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Intraoperatives hämodynamisches Monitoring**

Die Verbesserung des perioperativen hämodynamischen Managements war in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher klinischer Studien. Dabei stellte sich heraus, dass ein erweitertes hämodynamisches Management während nicht-kardiochirurgischer Eingriffe zu einer Verbesserung des postoperativen Outcomes führt (1, 2). Wichtige Parameter für die zielorientierte Steuerung von Flüssigkeitsvolumen und Katecholamingabe stellen dabei Schlagvolumen (SV), mittlerer arterieller Druck (MAD) und Herzindex (HI) dar (3). Doch auch im Rahmen eines nach diesen Zielparametern ausgerichteten Algorithmus kam es zu einer hohen Rate an postoperativen Komplikationen (4). Es zeigte sich, dass es trotz einer Optimierung von globalen Hämodynamikparametern während des operativen Settings zu keiner verbesserten Mikroperfusion kam (5). Somit liegen die Gründe der hohen postoperativen Komplikationsraten möglicherweise in einer Störung der mikrovaskulären Reaktivität (6).

## **1.2 Rolle der Mikroperfusion**

Die Mikrozirkulation umfasst alle Gefäße mit einem Durchmesser  $< 100 \mu\text{m}$  (7) und macht mit über 70% den weitaus größten Anteil an der Gesamtzirkulation aus (8). Eine gestörte mikrovaskuläre Reaktivität führt zu einer ungleichen Verteilung des Blutflusses auf Kosten minderperfundierter Areale mit gestörter Sauerstoffextraktion (9). Beim Krankheitsbild der Sepsis wird der Mikroperfusion eine Schlüsselrolle zugeschrieben (7, 10). Störungen der Mikrozirkulation stellen einen entscheidenden Faktor für den Verlauf dieser Erkrankung dar (11). Es kommt zu einem funktionellen Shunting mit normal-, hyper- und hypoperfundierten Kapillaren, was zu einer Hypoxie vulnerabler Gewebeabschnitte führt (7, 12, 13). In Untersuchungen an septischen Patienten zeigte sich trotz normaler globaler Hämodynamikparameter eine Beeinträchtigung der Mikroperfusion (14). Diese Störung war signifikant mit der Rate an Organdysfunktionen und der Mortalität assoziiert (11, 13, 14). Doch nicht nur bei Sepsis, sondern auch bei Traumapatienten sind Mikroperfusionsstörungen von großer Bedeutung. Der Schock, eine der gefährlichsten Komplikationen bei Traumapatienten, ist gekennzeichnet durch eine inadäquate Perfusion des Gewebes (15). Besonders im hypovolämen bzw. hämorrhagischen Schock führt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer Umverteilung des Blutvolumens vom peripheren Gewebe zu den lebensnotwendigen Organen. Diese Zentralisation kann eine relevante Hypoperfusion bestimmter Gewebeabschnitte verbergen (16). Von besonderer Bedeutung sind die mesenterialen Organe. Im Fall eines sinkenden



systemischen Perfusionsdrucks, verursacht durch hämorrhagischen oder kardiogenen Schock, kommt es durch eine selektive Vasokonstriktion der afferenten mesenterialen Arteriolen zur Autotransfusion von bis zu 30% des Blutes aus dem Gastrointestinaltrakt in die systemische Zirkulation. Dies kann Ischämien der mesenterialen Organe bis hin zum Multiorganversagen verursachen (17, 18). Im kardiogenen Schock kam es bei den Betroffenen zu einer deutlichen Reduktion der Perfusion kleiner Gefäße (19). Es zeigten sich zudem signifikante Assoziationen zwischen den Veränderungen der Mikroperfusion und der Rate an Organdysfunktionen (20) sowie der Mortalität (19, 20). Auch im perioperativen Verlauf, vor allem bei Operationen mit hohem Risiko, kommt es zu Beeinträchtigungen der Mikroperfusion (21). Bei Patienten, welche riskante nicht-kardiochirurgische Prozeduren durchliefen, zeigten diejenigen mit einer postoperativen Störung der Mikroperfusion signifikant höhere Komplikationsraten, die wiederum zu einem entscheidend längeren Krankenhausaufenthalt führten. Interessanterweise unterschieden sich die globalen Hämodynamikparameter (Herzfrequenz, Herzindex, arterieller Mitteldruck) sowie Serumlaktat und zentral-venöse Sättigung zwischen den Patienten nicht (22). In abdominalchirurgischen Eingriffen war eine schlechtere Mikroperfusion der gastrointestinalen Mukosa assoziiert mit einem vermehrten Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen (23-25). Aufgrund dieser Erkenntnisse ist das Monitoring der Mikroperfusion von großem Interesse. Mittlerweile gibt es unterschiedliche Verfahren, welche man grob in direkte Methoden (Visualisierung der Mikroperfusion, z.B. Sidestream Dark Field Bildgebung) und indirekte Methoden einteilen kann. Bei Letzteren dient die Sauerstoffsättigung im Gewebe ( $StO_2$ ) als stellvertretender Marker für die Mikroperfusion (16).

### **1.3 Messung der Gewebesauerstoffsättigung ( $StO_2$ )**

Durch die Nah-Infrarot-Spektroskopie ist es möglich, in einem nicht-invasiven Verfahren, die Sauerstoffsättigung im Gewebe, speziell in der Skelettmuskulatur, zu bestimmen. In der Notfall- und Intensivmedizin zeigten Untersuchungen eine Relation zwischen einem niedrigeren  $StO_2$  und der Ausprägung von Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen (26, 27). Es bestand keine Assoziation zu systemischen Hämodynamikparametern (26). In Kombination mit einem Vascular Occlusion Test (VOT) konnten Veränderungen in der mikrovaskulären Reagibilität durch Hinweise auf eine Beeinträchtigung der dynamischen  $StO_2$  Response in Sepsis- (28-30) und Traumapatienten (31, 32) festgestellt werden. Es war zudem möglich, zu zeigen, dass diese Beeinträchtigung mit einer höheren Rate an notfallmedizinischem Interventionsbedarf (31) und der Mortalität (28-30) assoziiert war. Ein großer Vorteil des Verfahrens der Nah-Infrarot-Spektroskopie, im Vergleich zu direkten Methoden, ist die unkomplizierte Anwendung. Damit

ist es auch in größeren chirurgischen Eingriffen, in denen der Zugang zum Patienten zumeist eingeschränkt ist, gut durchführbar (33).

#### **1.4 Fragestellung**

Der intraoperative Verlauf der dynamischen  $StO_2$  Response und mögliche Zusammenhänge mit klinischen Charakteristika bzw. postoperativem Outcome ist bislang nicht evaluiert worden. Zwei Studien haben bisher den Verlauf der Sauerstoffsättigung im Gewebe und dessen Assoziationen zu perioperativen Parametern untersucht (34, 35). Allerdings wurden die Probanden nicht innerhalb eines zielorientierten hämodynamischen Algorithmus behandelt. Zudem wurde nur die absolute  $StO_2$  gemessen. Ein Vascular Occlusion Test zur Eruiierung der dynamischen  $StO_2$  Response, welche wichtige Informationen über die Phasen von Ischämie, Reperfusion und Hyperämie liefert, erfolgte nicht (33).

Daher war es Ziel der vorliegenden Studie, den Verlauf der dynamischen  $StO_2$  Response, wiedergegeben durch dynamische  $StO_2$ -Variablen, die durch  $StO_2$ -Veränderung der Muskulatur während einer induzierten Ischämie, Reperfusionsphase und reaktiver Hyperämie ermittelt wurden, zu untersuchen. Gleichzeitig sollten Assoziationen des Verlaufs der dynamischen  $StO_2$ -Variablen mit klinischen Charakteristika der prä-, intra- und postoperativen Phase in der Studienpopulation mit großen gynäkologischen Tumoroperationen aufgedeckt werden.

## **2 Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Daten wurden im Rahmen einer bereits publizierten prospektiven, randomisierten, doppelblinden, zweiarmigen, klinischen Pilotstudie erhoben. Es handelt sich dabei um eine Arzneimittelprüfung der Phase IV, bei der in einem hämodynamisch gesteuerten Algorithmus der Volumengabe die Verabreichung einer balancierten kristalloiden Infusionslösung (Jonosteril<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) mit einer balancierten kolloidalen Infusionslösung (Volulyte<sup>®</sup> 6 %, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) verglichen wird. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Landes Berlin (EK 12/581/08) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4034705) bewilligt. Das Vorhaben ist bei den europäischen Behörden (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials: EudraCT 2008-006135-12) und in dem internationalen Studienregister (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register: ISRCTN 53154834) registriert (4).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Substudie innerhalb der oben genannten klinischen Studie.

### **2.2 Studienzeitraum**

Die Erhebung der Daten begann im Mai 2009 und wurde bis März 2011 fortgeführt.

### **2.3 Studienpopulation**

In die Studie wurden 48 weibliche Patienten mit primärem metastasiertem Ovarialkarzinom eingeschlossen.

#### **2.3.1 Einschlusskriterien**

Nach den folgenden Kriterien wurden die Patienten nach Befragung und Untersuchung in die Studie eingeschlossen:

- Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- Keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem Arzneimittelgesetz bei Einschluss in die Studie, während der Teilnahme und nicht geplant bis zum zehnten postoperativen Tag nach Operationsende

- Weibliche Patienten mit metastasiertem Ovarial-Karzinom zur Tumor-Reduktionsoperation in der Universitätsklinik Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin

### **2.3.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss aus der Studie:

- Alter < 18 Jahre
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege
- Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten
- Lebererkrankung (Child B- oder C-Zirrhose, MELD Score > 10)
- Zustand nach oder akute Pankreatitis
- Nachgewiesene Koagulopathien (z.B. von Willebrand)
- Neurologische / psychiatrische Erkrankung
- Unklare Anamnese einer Alkoholerkrankung
- Chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV
- Status nach der American Society of Anesthesiology größer als IV
- Renale Insuffizienz mit einem Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl oder > 150 µmol/l oder Abhängigkeit von Hämodialyse
- Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgen-Thorax-Aufnahme im Rahmen der präoperativen Diagnostik
- Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen
- Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
- Hyperkaliämie über 5,8 mmol/l oder eine Hybernatriämie über 155 mmol/l
- Anamnestisch bekannte Hypermagnesiämie
- Anamnestisch bekannte metabolische Alkalosen
- Entgleister Diabetes mellitus (Blutzucker > 300 mg/dl bei Aufnahme)
- Präoperative Ileus-Symptomatik

- Mitarbeiterin der Charité
- Verletzung des Studienprotokolls
- Fehlende intraoperative Evaluierung des StO<sub>2</sub>
- Fehlerhafte Messungen durch Vascular Occlusion Test

## **2.4 Datenerhebung**

Innerhalb des Studienzeitraumes wurden 48 gynäkologische Patienten während Längslaparotomien zum Tumordebulking bei malignem Ovarialkarzinom begleitet. Alle Patienten durchliefen einen interdisziplinären klinischen Behandlungspfad. Für den Bereich Anästhesie der Charité CVK ist dieser im Rahmen des Qualitätsmanagements in Form einer Standard Operating Procedure (SOP) festgelegt und kann jederzeit auf den Intranetseiten der Charité eingesehen werden. Präoperativ wurde im Rahmen der Studie etwaige Begleitmedikation, der Patientenstatus nach ASA- und NYHA-Klassifikation sowie der PONV-Score erhoben. Des Weiteren wurden die Probanden hinsichtlich eines Risikos für Mangelernährung mittels Nutritional Risk Screening (NRS 2002) (36) sowie auf einen riskanten Alkoholkonsum mit dem Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (37) und auf das Vorliegen einer depressiven Störung mittels Hamilton Depressionsskala mit 7-Items (HAMD-7) (38) gescreent.

### **2.4.1 Intraoperatives hämodynamisches Management**

Das hämodynamische Management wurde nach einem festgelegten Algorithmus mittels ösophagalem Doppler Monitor (EDM, CardioQ-ODM<sup>TM</sup>, Deltex Medical, Chichester, UK) gesteuert (3).

Kurz nach Einleitung der Narkose wurde ein 200 ml Volumenbolus über eine Dauer von 5 Minuten gegeben. Stieg das mit dem Ösophagus-Doppler gemessene Schlagvolumen (SV) hiernach um  $\geq 10\%$  an, wurde ein weiterer Bolus initiiert, bis ein Anstieg des SV  $\geq 10\%$  ausblieb. Die nächste Messung des SV erfolgte dann 15 Minuten später oder bei einer relevanten hämodynamischen Änderung des mittleren arteriellen Drucks (MAD) bzw. der Herzfrequenz. Bei einem Abfall des SV um  $\geq 10\%$  der vorausgehenden Messung wurde ein erneuter Volumenbolus von 200 ml initiiert (4, 33).

Als Studienlösung für die Volumengabe diente entweder ein balanciertes Kristalloid (Jonosteril<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) oder ein balanciertes Kolloid (Volulyte<sup>®</sup>, 6 %, 130/0,4, Fresenius Kabi). Jeder Studienpatient wurde hierfür randomisiert. Nach Erreichen der

maximalen Menge von 50 ml/kgKG an Studienlösung wurde die Volumentherapie mit Fresh Frozen Plasma weitergeführt. Im Falle eines Absinkens des MAD unter 70 mmHg (60 mmHg bei präoperativ bestehender Hypo- bzw. 80 mmHg bei präoperativer Hypertonie) beinhaltete der hämodynamische Algorithmus die zusätzliche Gabe von Noradrenalin. Positiv inotrope Substanzen wurden bei einem Herzindex von unter 2,5 l/min/m<sup>2</sup> und fehlendem Ansprechen des Schlagvolumens auf weitere Volumengabe verabreicht. Bei einer FTc von unter 300 ms, verursacht durch hämodynamische Instabilität oder starken Blutverlust, wurde ein doppelter Volumenbolus von 400 ml verabreicht (4, 33). Im Rahmen des zielorientierten hämodynamischen Algorithmus wurde zwischen Volumentherapie und Flüssigkeitstherapie unterschieden (3, 39). Während die Volumentherapie nach dem bereits beschriebenen Schema durch Gabe von Jonosteril oder Volulyte erfolgte, wurde die Flüssigkeitstherapie intraoperativ durch eine kontinuierliche, restriktive Gabe von balancierten Kristalloiden realisiert (33). Die Notwendigkeit zur Transfusion von Blutprodukten außerhalb des Hämodynamikprotokolls oblag dem diensthabenden Anästhesisten, welcher nicht zum Studienpersonal gehörte.

Über den gesamten intraoperativen Verlauf fand neben der Messung des kardialen Schlagvolumens ein umfassendes hämodynamisches Monitoring statt. Außerdem wurden halbstündlich Blutgasanalysen (arteriell und gemischt-venös) durchgeführt, sowie die Harnausscheidung protokolliert, die gegebenenfalls vorhandene Aszitesmenge dokumentiert und Blut für weitere Laboruntersuchungen abgenommen (4).

Die Sauerstoffsättigung im Gewebe (StO<sub>2</sub>) wurde mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie unter Durchführung eines Vascular Occlusion Tests (VOT) gemessen.

#### **2.4.2 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS)**

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie ist ein nicht-invasives Verfahren, um die Gewebeoxygenierung zu messen. Die Methode wurde 1977 zum ersten Mal von Jöbsis (40) beschrieben und wurde seitdem in verschiedenen klinischen Bereichen angewendet. Das physikalische Prinzip der Messung beruht darauf, dass ausgesendetes Licht beim Auftreffen auf Stoffe durch Reflexion, Streuung und Absorption in seiner Transmission verändert wird (40-42). Dabei wird die Absorption und damit die Veränderung des Lichts durch einen Stoff von den darin enthaltenen Chromophoren bestimmt. Diese haben ihre Absorptionsmaxima bei spezifischen Wellenlängen. Licht im Nah-Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von 700 - 1000 nm kann, aufgrund einer niedrigen Absorption, Gewebe gut durchdringen (41). Das Licht wird dabei vor allem von Bilirubin, Cytochrom C Oxidase, Myoglobin und dem im Blut enthaltenen Hämoglobin

absorbiert (42, 43). Das Absorptionsspektrum von Hämoglobin wird durch die Oxydationszustände des Häms beeinflusst. Ein desoxygeniertes Hämoglobinmolekül weist bei 760 nm ein Absorptionsmaximum auf. Dies trifft für oxygeniertes Hämoglobin nicht zu (Abbildung 1) (41, 43).

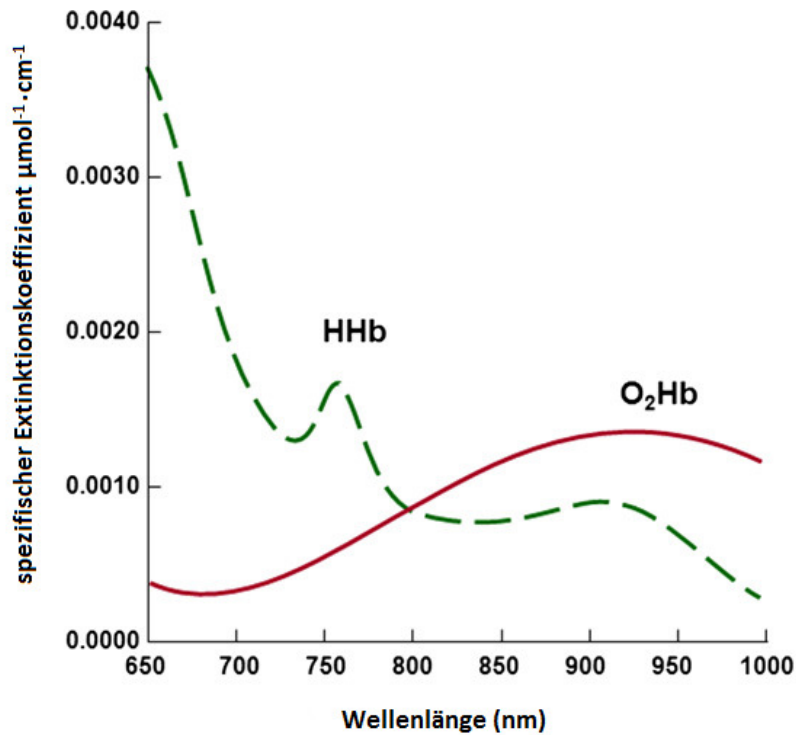


Abbildung 1 Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (41)

Wird nun Licht einer definierten Wellenlänge durch eine emitierende Optode ausgesendet, durchdringt es das Gewebe und wird von einer Empfängeroptode registriert. Nun kann über das Lambert-Beer-Gesetz der prozentuale Anteil an oxygeniertem Hämoglobin am Gesamthämoglobin im untersuchten Gewebe bestimmt werden (41, 43).

Lambert-Beer-Gesetz:

$$E_{\lambda} = \log\left(\frac{I_0}{I_1}\right) = \epsilon_{\lambda} \cdot c \cdot d$$

$I_0$ : Intensität des einfallenden (eingestrahnten) Lichtes (Einheit:  $\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$ )

$I_1$ : Intensität des transmittierten Lichtes (Einheit:  $\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$ )

$C$ : Stoffkonzentration der absorbierenden Substanz in der Flüssigkeit (Einheit:  $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ )

$\epsilon_{\lambda}$ : dekadischer Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge  $\lambda$

$d$ : Schichtdicke des durchstrahlten Körpers (Einheit: m)

Der Anteil des oxygenierten Hämoglobins wird als  $\text{StO}_2$  bezeichnet und in Prozent angegeben. Wariar et al. konnten zeigen, dass die Messung der Sauerstoffsättigung mittels NIRS stark mit den Messergebnissen der CO-Oxymetrie korreliert (44). Die absolute Menge an Hämoglobin im untersuchten Gewebeabschnitt wird als Tissue Hemoglobin Index (THI) wiedergegeben. Die hohe Blutkonzentration in großen Gefäßen stört die Messung. Somit werden alle Gefäße bis maximal 100  $\mu\text{m}$  Durchmesser (Arteriolen, Venolen, Kapillaren) in die Berechnung einbezogen (28). Da sich 90 Prozent des mikrozirkulatorischen Blutvolumens in den Kapillaren und postkapillären Venolen befindet, spiegelt die  $\text{StO}_2$  vor allem den Sauerstoffanteil des postextraktionellen Gewebes wider (27). Es ist ein lokaler Wert, welcher abhängig ist von Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage des entsprechenden Gewebes. Störungen in der Mikroperfusion führen zu einer inadäquaten Sauerstoffversorgung und somit zu einer sinkenden  $\text{StO}_2$ . Damit lässt die Gewebeoxygenierung Schlüsse auf den Status der Mikroperfusion zu (45).

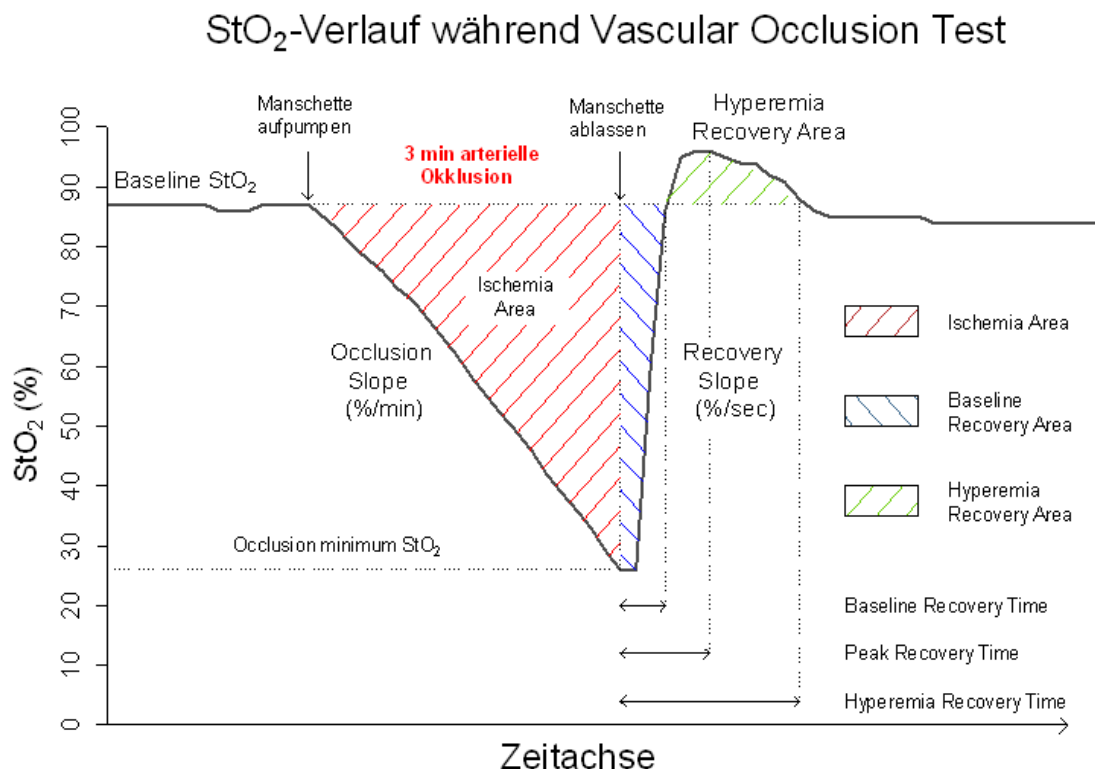
Durch die Positionierung der NIRS-Sonde auf der peripheren Skelettmuskulatur ergibt sich die Möglichkeit einer nicht-invasiven und unkomplizierten Bestimmung der Mikroperfusion der peripheren Mikrogefäße. Da es im Falle von Zirkulationsstörungen zur Zentralisation des Blutflusses in die vitalen Organe kommt, kann die Verschlechterung der peripheren Gefäßperfusion ein früher Marker für eine vitale Gewebehypoperfusion sein (46, 47).

### 2.4.3 Vascular Occlusion Test (VOT)

Durch dynamische Messungen lassen sich funktionale Parameter erheben, welche den Status der peripheren Mikroperfusion genauer verifizieren. Hierdurch ist es möglich, neben dem



Steady State der Gewebeoxygenierung, die Reaktivität der Mikroperfusion zu erfassen (32). Während des arteriellen Vascular Occlusion Tests (VOT) wird oberhalb der NIRS-Sonde eine Manschette über den systolischen Blutdruck aufgepumpt und entweder für eine definierte Zeit oder bis ein festgelegter  $StO_2$ -Abfall erreicht ist so belassen. Durch fehlenden Blutzug- und -abfluss kommt es zu einem Verbrauch des oxygenierten Hämoglobins, während das Gesamthämoglobin konstant bleibt (Ischämie). Anschließend wird der Manschettendruck rasch entfernt. Der Blutfluss in den Gefäßen setzt wieder ein und führt zu einem Wiederanstieg des oxygenierten Hämoglobins bzw. Auswaschen des desoxygenierten Hämoglobins (Reperfusion). Somit steigt die  $StO_2$  rasch an und kann kurzzeitig die alte Baseline überschreiten (reaktive Hyperämie) (32, 46, 48). Während des Tests wird der Verlauf der  $StO_2$  aufgezeichnet. Im Anschluss an die Untersuchungen können die Daten mit der entsprechenden Software ausgewertet werden. In Abbildung 2 ist der  $StO_2$ -Verlauf während des VOT illustriert.



**Abbildung 2** Schema des  $StO_2$ -Verlaufs während eines 3-minütigen Vascular Occlusion Tests (VOT), Baseline  $StO_2$  reflektiert das absolute  $StO_2$  vor und nach dem VOT, wobei die dynamische  $StO_2$  Response durch den Occlusion Slope während der ischämischen Phase, den Recovery Slope während der Reperfusionsphase und die Hyperaemia Recovery Area während der hyperämischen Phase reflektiert wird (33).

#### **2.4.4 Erhebung der Mikroperfusionsparameter**

Die Sauerstoffsättigung der Thenarmuskulatur wurde kontinuierlich alle 2 Sekunden mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) gemessen. In dieser Studie kam dafür der InSpectra™ StO<sub>2</sub> Tissue Oxygenation Monitor der Firma Hutchinson Technology (Model 650, Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA) zum Einsatz. Dieser sendet Licht mit einer Wellenlänge von 680 - 800 nm aus. Es wurde ein 15 mm Sensor (Sensor 1615, Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA) verwendet, welcher 95 % aller Signale bis zu 14 mm unter der Hautoberfläche detektiert. Um die vaskuläre Reaktivität zu bestimmen, wurde in 30-minütigen Abständen der VOT durchgeführt. Dafür wurde eine Blutdruckmanschette über der Arteria brachialis, entsprechend der Seite, an der der NIRS-Sensor platziert wurde, auf 50 mmHg über dem systolischen arteriellen Blutdruck aufgeblasen. Nach 3 Minuten in diesem Zustand wurde die Luft abrupt vollständig abgelassen. Entsprechend dem VOT konnten 4 verschiedene Phasen unterschieden werden: Baseline, Entsättigung, Reperfusion und Hyperämie. Anhand dieser Phasen wurden von der InSpectra™ Software die Variablen (1.) Baseline, vor dem VOT, (2.) Desaturation Slope, während der arteriellen Okklusion, (3.) Recovery Slope, während der Reperfusionsphase und (4.) Hyperaemia Recovery Area, während der hyperämischen Phase berechnet (33).

Aus folgenden Gründen wurden Daten aus der Analyse ausgeschlossen: (a) Die arterielle Okklusion wich mehr als 10 % von den festgelegten 3 Minuten ab, (b) der zeitliche Abstand zwischen zwei VOT betrug weniger als 15 Minuten und (c) die intraoperativ aufgezeichnete VOT-Kurve konnte durch die Analyse Software nicht korrekt ausgewertet werden. Der Datensatz einer Patientin konnte nicht eingeschlossen werden, da der InSpectra™ StO<sub>2</sub> Tissue Oxygenation Monitor nicht etabliert werden konnte.

#### **2.4.5 Postoperative Datenerhebung**

Nach Ende der Operation wurden die Patienten bis zur Krankenhausentlassung visitiert, während des Aufenthaltes auf der PACU bzw. Intensivstation bis zum 2. postoperativen Tag zweimal täglich, danach bis zum 8. postoperativen Tag einmal täglich. Dabei wurden Blutproben für serologische Untersuchungen abgenommen, Ein- und Ausfuhr protokolliert, umfangreiche kognitive Testungen durchgeführt sowie der körperliche Status und globale Hämodynamikparameter erfasst. Diese dienten auch zur Erhebung der postoperativen SOFA-Scores (4).

## 2.5 Datenmanagement und statistische Auswertung

Bei der zugrunde liegenden Hauptstudie handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Medikamentenstudie, bei der die Patienten entweder eine balancierte kristalloide oder eine balancierte kolloidale Infusionslösung erhielten. Da in der Literatur eine verbesserte Mikroperfusion durch kolloidale Lösungen in tierexperimentellen Studien (49-51) sowie experimentellen Modellen zur Hämodilution und hämorrhagischem Schock (52) beschrieben wurde, testeten wir alle  $\text{StO}_2$ -Parameter einzeln auf einen signifikanten Zusammenhang mit der Gruppenrandomisierung. Dafür führten wir eine verallgemeinerte Schätzungsgleichung (GEE), adjustiert für multiple Messungen pro Patient, durch. Weder der zeitliche Verlauf der  $\text{StO}_2$  Baseline Average noch irgendein dynamischer  $\text{StO}_2$ -Parameter war mit der Studiengruppe assoziiert, was für valide Ergebnisse der Subanalyse auch nach Mischung der randomisierten Gruppen spricht. Trotzdem bezogen wir die Art der Volumenlösung in alle Regressionsanalysen mit ein, um alle anderen Kovariaten zu bereinigen.

Aufgrund der begrenzten Fallzahl und der nicht-normalen Verteilung wurden die Daten als Median (25. Perzentil; 75. Perzentil) bzw. als Häufigkeiten (%) wiedergegeben. Nach einer allgemeinen Testung wurden Post-hoc-Analysen durchgeführt, um spezielle Gruppenunterschiede zu festen Zeitpunkten (Mann-Whitney-U-Test) oder innerhalb der Gruppen zu zwei gepaarten Zeitpunkten (Wilcoxon-Test) zu testen. Ein zweiseitiger p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle Tests müssen als explorative Datenanalyse verstanden werden. Deshalb erfolgten keine Korrekturen für multiple Tests (33).

Veränderungen der interessierenden klinischen Outcomes wurden, unter Berücksichtigung der Zeit, mittels multivariater nonparametrischer Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design (1. (unabhängiger) Faktor: Gruppe, 2. (abhängiger) Faktor: Wiederholungen innerhalb der Zeit) ausgewertet. Dafür wurden alle Zeitpunkte gleichzeitig auf der entsprechenden Response-Kurve verglichen.

Folgende Hypothesen wurden mit dieser Analyse getestet: Unterschiede zwischen den Gruppen (über die Zeit) [Gruppen], kontinuierliche Veränderung über die Zeit (unabhängig der Gruppen) [Gesamtzeit], Interaktion zwischen Gruppen und Zeit [Gruppe x Zeit] als auch kontinuierliche Veränderungen über die Zeit für jede Gruppe einzeln [Zeitverlauf] (33).

Um die klinischen Einflussfaktoren zu untersuchen, die mit den VOT-Parametern einhergehen, wurde für die  $\text{StO}_2$  Baseline Average, den Desaturation Slope, den Recovery Slope und die Hyperaemia Recovery Area eine multivariate allgemeine Schätzungsgleichung (GEE) mit

mehreren Messungen pro Patient durchgeführt. Präoperative Charakteristika, intraoperative Größen und postoperative klinische Outcomes wurden zunächst univariat getestet, bevor das multivariate GEE-Modell für die VOT-Parameter erstellt wurde. Es wurden adjustierte Odds Ratios mit einem 95%-Konfidenzintervall errechnet. Im Hinblick auf die klinische Interpretation wurden die Odds Ratios für Noradrenalin, Herzfrequenz und Temperatur auf Änderungen in  $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , 5 Schläge pro Minute bzw.  $0,1^\circ\text{C}$ -Schritten angepasst (33).

Alle numerischen Berechnungen wurden mittels IBM© SPSS© Statistics, Version 20, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., SAS, Version 9.1, Copyright© by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA, und dem R Project for Statistical Computing, Version 3.0.2 durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristik der Studienpopulation

Von den ursprünglich 48 Studienpatienten der Hauptstudie mussten 17 Studienpatienten ausgeschlossen werden, da keine StO<sub>2</sub>-Messungen etabliert werden konnten. Ein weiterer Studienpatient fiel aus der Studie, weil der erste VOT erst 3 Stunden nach OP-Beginn erfolgte. Insgesamt konnten 30 Probanden in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 3) (33).

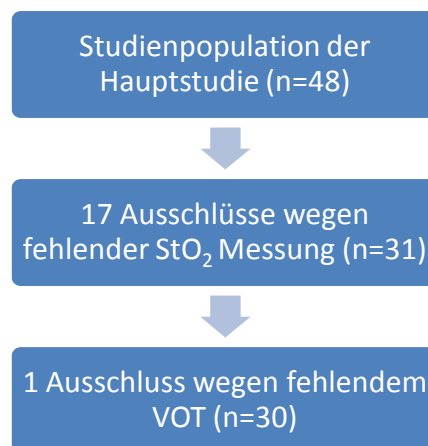


Abbildung 3 Darstellung des Ausschlussverfahrens der Studienpopulation

In Tabelle 1 sind die demographischen Charakteristika der Studienpopulation dargestellt. Das Alter lag bei 58,0 (46,0; 65,0) Jahren. Der errechnete BMI der Teilnehmer betrug 25,2 (22,8; 28,7) kg/m<sup>2</sup>. Nach der ASA-Klassifikation wiesen 4 (13,3 %) der Probanden einen Status von I, 14 (46,7 %) einen Status von II und 12 (40,0 %) der Studienpatienten einen Status von III auf. Nach NYHA-Klassifikation bestanden keine (76,7 %) oder nur leichte (23,3 %) Einschränkungen der körperlichen Aktivität durch eine kardiale Vorerkrankung.

<b>Demografische Daten</b>	<b>Studienpopulation (n = 30)</b>
Alter (Jahre)	58,0 (46,0; 65,0)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 (22,8; 28,7)
American Society of Anesthesiology (ASA) Status	
ASA Physical Status I, n (%)	4 (13,3)
ASA Physical Status II, n (%)	14 (46,7)
ASA Physical Status III, n (%)	12 (40,0)
Vorbestehender arterieller Hypertonus, n (%)	9 (30)
Assessment nach New York Heart Association (NYHA)	
NYHA Status I, n (%)	23 (76,7)
NYHA Status II, n (%)	7 (23,3)
Dauermedikation	
Beta-Adreno-Rezeptor-Antagonisten, n (%)	7 (23,3)
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitoren, n (%)	6 (20,0)
Angiotensin Typ 1 Rezeptor Antagonisten, n (%)	1 (3,3)
Statine, n (%)	4 (13,3)
Diuretika, n (%)	3 (10,0)
Andere Medikamente, n (%)	6 (20,0)
Postoperative nausea and vomiting (PONV) Score	
PONV Score I, n (%)	2 (6,7)
PONV Score II, n (%)	6 (20,0)
PONV Score III, n (%)	12 (40,0)
PONV Score IV, n (%)	10 (33,3)
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (37)	1 (0; 2)
Hamilton Depressionsskala 7-Item (HAMD-7) (38)	1 (1; 3)
Präoperative Flüssigkeitskarenz (min)	660 (330; 870)
Präoperative Nahrungskarenz (min)	1260 (1009; 1451)

**Tabelle 1** Demografische Daten der Studienpopulation, dargestellt als Median (25. bzw. 75. Perzentil) bzw. Häufigkeit (%) (33)

Die gynäkoonkologischen Daten sind in Tabelle 2 aufgezeigt. Von den Studienpatienten wurden 24 (80,0 %) mit einem kurativen Ziel operiert. Dabei wiesen 19 (63,3 %) der Probanden bereits Stadium 3 nach FIGO-Klassifikation auf. Von den 30 Studienteilnehmern zeigten 14 (46,7 %) beim spezifischen Tumormarker CA 125 hohe Werte von über 500 U/ml. Bei 18 (60,0 %) der Probanden bestand bereits Aszites. Der jeweilige operative Eingriff umfasste bei allen Studienpatienten multiple chirurgische Prozeduren zur onkologischen Zytoreduktion.

<b>Gynäkoonkologische Daten</b>	<b>Studienpopulation (n = 30)</b>
Kuratives Operationsziel (vs. palliativ), n (%)	24 (80)
CA 125 Level im Serum (U/ml)	463 (162; 1417)
Patienten mit CA 125 >500 U/ml, n (%)	14 (46,7)
Patienten mit Aszites, n (%)	18 (60,0)
<b>Klassifikation nach FIGO</b>	
Stadium 1, n (%)	4 (13,3)
Stadium 2, n (%)	1 (3,3)
Stadium 3a, n (%)	3 (10,0)
Stadium 3b, n (%)	6 (20,0)
Stadium 3c, n (%)	10 (33,3)
<b>Durchgeführte chirurgische Prozeduren</b>	
Hysterektomie, n (%)	21 (70,0)
Adnektomie, n (%)	25 (83,3)
Omentektomie, n (%)	27 (90)
Dickdarmresektion, n (%)	14 (46,7)
Dünndarmresektion, n (%)	5 (16,7)
Pelvine Lymphknotendissektion, n (%)	20 (66,7)
Para-aortale Lymphknotendissektion, n (%)	22 (73,3)
Peritonektomie, n (%)	26 (86,7)
Appendektomie, n (%)	10 (33,3)
Partiale Zystektomie, n (%)	2 (6,6)
Partiale Hepatektomie, n (%)	2 (6,7)
Splenektomie, n (%)	5 (16,7)
Diaphragma Resektion, n (%)	4 (13,4)

**Tabelle 2** Gynäkoonkologische Daten der Studienpopulation, dargestellt als Median (25. bzw. 75. Perzentil) bzw. Häufigkeit (%) (33)

Der Tabelle 3 sind die intraoperativen Daten der Studienpopulation zu entnehmen. Die Operationen dauerten im Median 4 Stunden und 24 Minuten. Nach SOP erhielten alle Studienpatienten ein Wärmesystem zur Erhaltung der Körpertemperatur. Der geschätzte intraoperative Blutverlust betrug 1025 (600; 2538) ml. Während des chirurgischen Eingriffs wurden 490 (0; 1040) ml Erythrozytenkonzentrate und 1318 (705; 2849) ml Fresh Frozen Plasma transfundiert. Die maximale Dosierung von Noradrenalin über den Perfusor betrug 0,160 (0,89; 0,245)  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ .

<b>Intraoperative Daten</b>	<b>Studienpopulation (n = 30)</b>
Operationsdauer (h:min)	4:24 (3:45; 5:48)
Randomisierung in balancierte Kristalloidgruppe (vs. balancierte Kolloide), n (%)	15 (50)
Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) (53, 54)	
POSSUM physiologischer Score (Punkte)	15,0 (13,0;18,3)
POSSUM operativer Score (Punkte)	32,0 (30,8; 37,0)
POSSUM-Score gesamt (Punkte)	48,0 (44,5; 51,5)
POSSUM-Score Risikovorhersage Morbidität (%)	93,7 (89,7; 96,8)
POSSUM-Score Risikovorhersage Mortalität (%)	19,5 (12,2; 30,5)
Durchgeführte total intravenöse Anästhesie, n (%)	18 (60,0)
Patienten mit bis zum dritten postoperativen Tag liegendem Periduralkatheter, n (%)	28 (93,3)
Kumulative Dosis Fentanyl (mg)	0,20 (0,19; 0,26)
Antibiotische Prophylaxe vor Operation, n (%)	29 (96,7)
Wärmesystem genutzt, n (%)	30 (100)
Infusion balancierter Kristalloide (ml)	2550 (1000; 4525)
Infusion balancierter Kolloide (ml)	1800 (0; 3525)
Patienten mit intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten, n (%)	19 (63,3)
Patienten mit intraoperativ transfundiertem Fresh Frozen Plasma, n (%)	26 (86,7)
Erythrozytenkonzentrate intraoperativ transfundiert (ml)	490 (0; 1040)
Fresh Frozen Plasma intraoperativ transfundiert (ml)	1318 (705; 2846)
Maximale Dosis Noradrenalin ( $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ )	0,160 (0,089; 0,245)
Kumulative Dosis Noradrenalin ( $\mu\text{g}$ )	1304 (747; 2197)
Patienten mit Indikation inotroper Medikamente, n (%)	1 (3,3)
Geschätzte Summe intraoperativer Blutverlust (ml)	1025 (600; 2538)
Diuresemenge ( $\text{ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ )	1,69 (0,62; 2,25)

**Tabelle 3**                    **Intraoperative Daten der Studienpopulation, dargestellt als Median (25. bzw. 75. Perzentil) bzw. Häufigkeit (%) (33)**

Die mediane Krankenhausverweildauer betrug 14 Tage und 11 Stunden. Davon fielen 1 Tag und 15 Stunden auf den Aufenthalt auf der PACU bzw. Intensivstation. Der postoperativ ermittelte SOFA-Score lag in der Studienpopulation zu allen drei Messzeitpunkten im Median bei 1. Bei 26 (86,7%) der Probanden traten postoperative Komplikationen gemäß Clavien-Klassifikation (55)



auf. Nach der Entlassung verstarb 1 (3,3%) Studienpatient innerhalb der ersten drei Monate nach dem chirurgischen Eingriff (Tabelle 4).

<b>Postoperative Parameter</b>	<b>Studienpopulation (n = 30)</b>
Krankenhausverweildauer (KVD) (d:h)	14:11 (11:17; 17:06)
Verweildauer auf Postanesthesia Care Unit (PACU) oder Intensivstation(d:h)	01:15 (00:15; 02:22)
Erythrozytenkonzentrate transfundiert während KVD (Einheiten)	4 (2; 6)
Fresh Frozen Plasma transfundiert während KVD (Einheiten)	8 (4; 13,8)
Notwendigkeit postoperativer Nachbeatmung, n (%)	8 (26,7)
Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score	
SOFA-Score direkt nach Operation	1,0 (0; 4.3)
SOFA-Score 6h nach Operation	1,0 (0; 3.5)
SOFA-Score 1d nach Operation	1,0 (0,8; 3,3)
Anzahl an Komplikationen pro Patient nach Clavien-Klassifikation (55) (Anzahl)	3 (1; 4)
Anzahl Patienten mit Komplikationen nach Clavien-Klassifikation (55), n (%)	26 (86,7)
Intrahospitale Mortalität, n (%)	0 (0)
Mortalität innerhalb von 3 Monaten, n (%)	1 (3,3)

**Tabelle 4** Postoperative Daten der Studienpopulation, dargestellt als Median (25. bzw. 75. Perzentil) bzw. Häufigkeit (%) (33)

### 3.2 Intraoperativer Verlauf der Hämodynamikparameter

Der Verlauf der hämodynamischen Parameter über die gesamte OP-Zeit ist in Abbildung 4A-F illustriert. Im operativen Verlauf kam es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz und der Dosierung des Noradrenalins, um den mittleren arteriellen Druck (MAD) über die Zeit konstant zu halten. Dabei kam es zu einem bedeutenden Abfall des Schlagvolumenindex (SVI) und Anstieg der zentral venösen Sättigung. Die Temperatur blieb über den Eingriff hinweg konstant (Abbildung 4A-F).

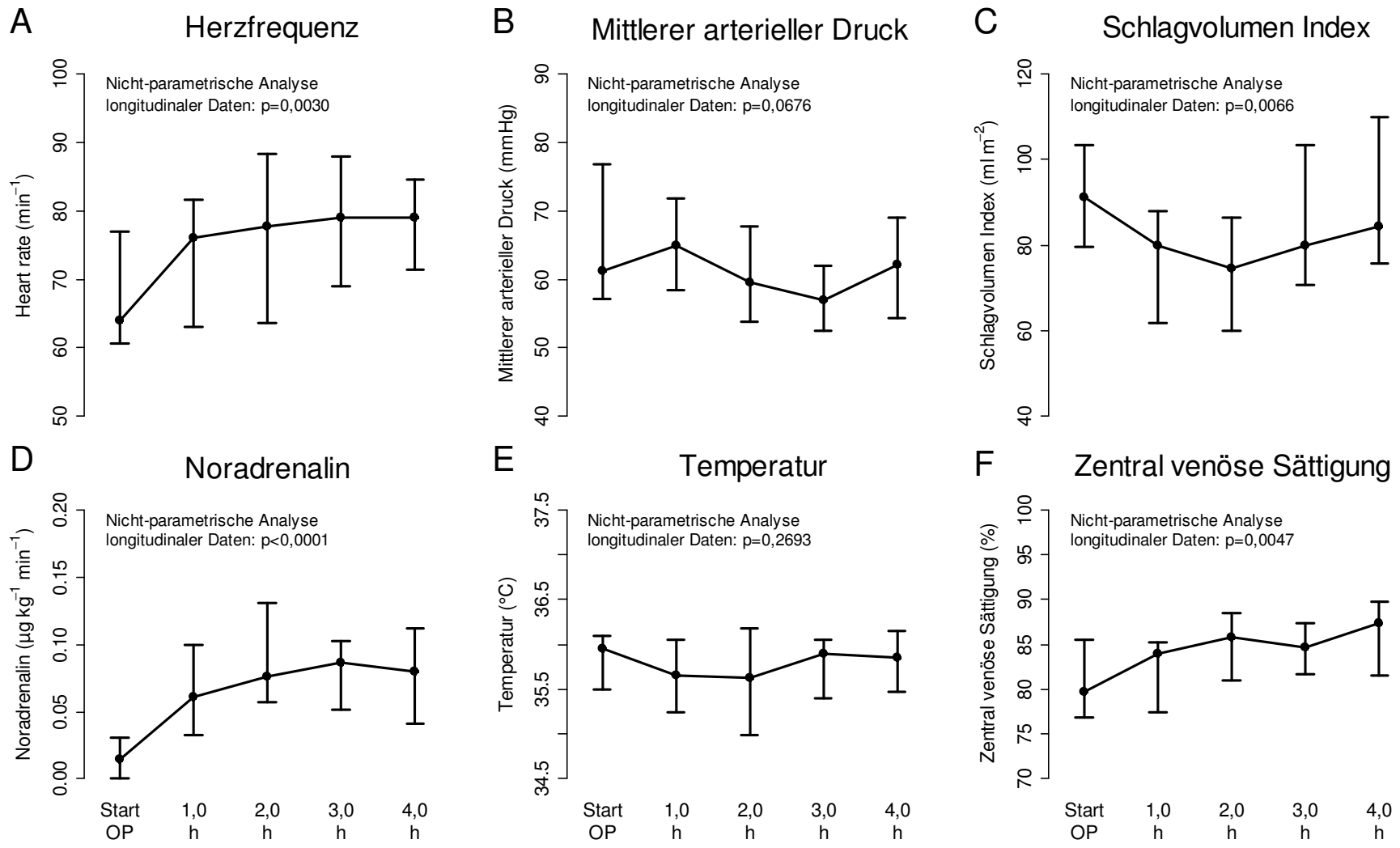


Abbildung 4A-F Operativer Verlauf von Herzfrequenz (A), Mittlerer arterieller Druck (B), Schlagvolumen Index (C), Noradrenalin Gabe (D), Temperatur(E) und Zentral venöse Sättigung (F) der Studienpopulation, Daten präsentiert als Median (25. Perzentil; 75. Perzentil) (33)

### 3.3 Intraoperativer Verlauf des StO<sub>2</sub> im VOT

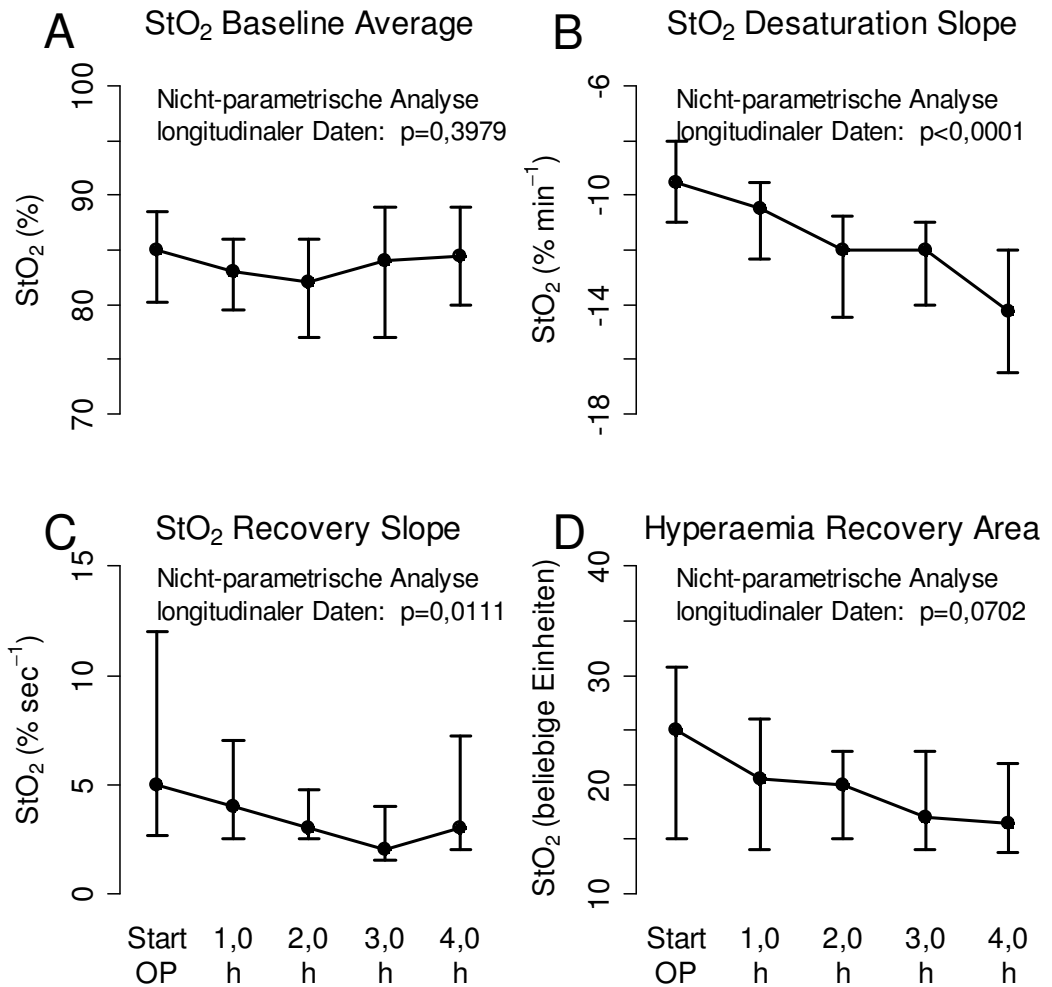
Die gemessene mediane Baseline der StO<sub>2</sub> (baseStO<sub>2</sub>) betrug 85,0 (79,5; 89,0) % (Tabelle 5) und blieb über den gesamten operativen Verlauf weitgehend konstant (p=0,3979) (Tabelle 5, Abbildung 5A). Es zeigte sich eine breite Verteilung der Quartile, was dafür spricht, dass es eine große Streuung der baseStO<sub>2</sub> unter den Probanden gab. Der Desaturation Slope (desStO<sub>2</sub>), dargestellt in Abbildung 5B, fiel von Beginn bis Ende der Operation kontinuierlich ab (p<0,001). Dabei sank das StO<sub>2</sub> Occlusion Minimum von 50,0 (40,6; 59,3) % zu Beginn des Eingriffs auf 31,5 (25,6; 45,8) % nach 4 Stunden Operation (Tabelle 5). Auch der Recovery Slope (recStO<sub>2</sub>) zeigte einen stetigen Abfall über die operative Zeit (p=0,0111) (Abbildung 5C) und nahm nach 3 Stunden Operation den niedrigsten Wert von 2,0 (1,25; 4,5) %/s an (Tabelle 5). Die große Spanne der Quartile zu Beginn der OP impliziert, dass zu dem Zeitpunkt auch bei diesem Parameter eine große interindividuelle Streubreite vorlag (Tabelle 5, Abbildung 5C). Die maximale StO<sub>2</sub> während der hyperämen Phase (StO<sub>2</sub> Peak Recovery) betrug initial 96,0 (94,8; 98,0) % und blieb über den operativen Verlauf nahezu konstant (p=0,3274) (Tabelle 5). Auch die Hyperaemia Recovery Area änderte sich über den operativen Verlauf nicht signifikant (p=0,0702) (Tabelle 5, Abbildung 5D).

Parameter	Operationsbeginn	Nach 1,0h Operation	Nach 2,0h Operation	Nach 3,0h Operation	Nach 4,0h Operation	p-Wert für Zeitverlauf
StO <sub>2</sub> Baseline Average (%)	85,0 (79,5; 89,0)	83,0 (78,8; 86,5)	82,0 (76,0; 86,0)	84,0 (75,0; 89,0)	84,5 (79,6; 89,0)	0,3979
StO <sub>2</sub> Desaturation Slope (%/min)	-9,5 (-8,0; -11,0)	-10,5 (-9,4; -12,5)	-12,0 (-10,5; -15,5)	-12,0 (-11,0; -15,0)	-14,3 (-12,0; -17,5)	<0,0001
Ischemia Area (Einheiten/min)	-58,8 (-50,0; -37,0)	-55,7 (-65,8; -45,5)	-71,0 (-79,3; -53,0)	-70,0 (-82,5; -53,5)	-70,8 (-84,4; -61,9)	<0,0001
StO <sub>2</sub> Occlusion Minimum (%)	50,0 (40,6; 59,3)	45,0 (37,0; 50,0)	35,3 (26,0; 44,0)	38,0 (22,5; 51,3)	31,5 (25,6; 45,8)	<0,0001
StO <sub>2</sub> Baseline Recovery Time (s)*	9,0 (7,9; 13,6)	13,0 (10,5; 15,3)	15,0 (11,0; 20,0)	19,0 (14,0; 23,5)	21,8 (11,3; 28,3)	<0,0001
StO <sub>2</sub> Recovery Slope (%/s)	5,0 (2,5; 14,5)	4,0 (2,3; 7,5)	3,0 (2,5; 5,0)	2,0 (1,25; 4,5)	3,0 (2,0; 9,8)	0,0111
Baseline Recovery Area (Einheiten/min)	-3,0 (-5,0; -2,0)	-5,0 (-6,3; -3,8)	-6,0 (-10,0; -4,0)	-8,5 (-10,5; -5,0)	-9,5 (-12,0; -5,0)	<0,0001
StO <sub>2</sub> Peak Recovery Time (s)*	29,0 (22,0; 34,5)	28,7 (20,0; 34,0)	28,0 (24,0; 39,0)	34,0 (25,0; 49,5)	38,5 (28,0; 51,5)	0,0003
StO <sub>2</sub> Peak Recovery (%)	96,0 (94,8; 98,0)	95,0 (94,0; 97,5)	95,0 (91,5; 97,5)	95,0 (89,0; 98,0)	95,8 (94,0; 98,0)	0,3274
Hyperaemia Recovery Area (beliebige Einheiten)	25,0 (14,8; 31,0)	20,5 (13,8; 27,0)	20,0 (14,0; 23,0)	17,0 (13,5; 25,0)	16,5 (13,3; 24,6)	0,0702

**Tabelle 5**

**Werte der dynamischen StO<sub>2</sub>-Variablen während des VOT über den operativen Verlauf, dargestellt als Median (25. bzw. 75. Perzentil)**

**\*markiert die Zeit nach Ablassen der Blutdruckmanschette (33)**



**Abbildung 5A-D** Werte der Parameter während der 4 Phasen des VOT: StO<sub>2</sub> Baseline Average (A), StO<sub>2</sub> Desaturation Slope (B), StO<sub>2</sub> Recovery Slope (C), StO<sub>2</sub> Hyperaemia Recovery Area (D), dargestellt über den operativen Verlauf; Daten präsentiert als Median (25. Perzentil; 75. Perzentil) (33)

### 3.4 Zusammenhänge zwischen intraoperativem StO<sub>2</sub>-Verlauf und klinischen Parametern

Mittels der GEE-Analyse wurden mögliche Assoziationen zwischen dem operativen Verlauf der StO<sub>2</sub>-Parameter und prä-, intra- bzw. postoperativen Größen untersucht.

Ein präoperativ ermitteltes höheres Risiko für Mangelernährung, evaluiert mittels Nutritional Risk Screening (NRS 2002) (36), war mit einem signifikant stärker abfallenden desStO<sub>2</sub> (Tabelle 7) und einer geringeren Hyperaemia Recovery Area (Tabelle 9) sowie mit einem steileren Recovery Slope (Tabelle 8) verbunden. Die präoperativ längere Dauer der

Flüssigkeitskarenz war mit positiveren Werten des Desaturation Slopes (Tabelle 7) und der Hyperemia Recovery Area (Tabelle 9), aber einer geringeren StO<sub>2</sub> Baseline (Tabelle 6) assoziiert. Zudem zeigte sich eine Assoziation zwischen einer längeren Dauer der präoperativen Karenz fester Nahrung und einem steileren recStO<sub>2</sub> (Tabelle 8).

<b>Abhängige Variable: Baseline Average StO<sub>2</sub> (%)</b>				
<b>Parameter</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert der Einzelgröße</b>	<b>p-Wert der Quelle</b>
Aszites (vs. keine)	2,18	0,022 - 216,6	-	0,7399
ASA Physical Status II (vs. ASA I)	8,54	0,001 - 100206	0,6538	0,7451
ASA Physical Status III (vs. ASA I)	0,592	0,000 - 1487	0,8955	
NRS 2002 von 2 (vs. NRS 0)	47,0	0,244 - 9084	0,1516	0,2021
NRS 2002 von 3 (vs. NRS 0)	24,0	0,026 - 22362	0,3621	
NRS 2002 von 4 (vs. NRS 0)	1559	0,196 - 1,24.E+07	0,1087	
NRS 2002 von 5 (vs. NRS 0)	3,66	0,004 - 3793	0,7141	
Alter (Jahre)	0,880	0,675 - 1,147	-	0,3434
Präop.Flüssigkeitskarenz (min)	0,990	0,981 - 0,998	-	0,0193
Präop. Nahrungskarenz (min)	0,999	0,992 - 1,007	-	0,8887

**Tabelle 6 Assoziation präoperativer Parameter mit baseStO<sub>2</sub>**

<b>Abhängige Variable: Desaturation Slope (%/min)</b>				
<b>Parameter</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert der Einzelgröße</b>	<b>p-Wert der Quelle</b>
Aszites (vs. keine)	0,944	0,157 - 5,666	-	0,9499
ASA Physical Status II (vs. ASA I)	3,58	1,141 - 11,25	0,0289	0,0702
ASA Physical Status III (vs. ASA I)	3,16	0,394 - 25,41	0,2786	
NRS 2002 von 2 (vs. NRS 0)	0,032	0,007 - 0,143	0,0000	<0,0001
NRS 2002 von 3 (vs. NRS 0)	0,062	0,004 - 0,863	0,0385	
NRS 2002 von 4 (vs. NRS 0)	0,108	0,026 - 0,449	0,0022	
NRS 2002 von 5 (vs. NRS 0)	0,001	0,000 - 0,003	<0,0001	
Alter (Jahre)	0,998	0,923 - 1,080	-	0,9646
Präop. Flüssigkeitskarenz (min)	1,001	1,000 - 1,003	-	0,0225
Präop. Nahrungskarenz (min)	1,000	0,998 - 1,002	-	0,7588

**Tabelle 7** Assoziation präoperativer Parameter mit desStO<sub>2</sub> (33)

<b>Abhängige Variable: Recovery Slope (%/sec)</b>				
<b>Parameter</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert der Einzelgröße</b>	<b>p-Wert der Quelle</b>
Aszites (vs. keine)	0,543	0,063 - 4,661	-	0,5781
ASA Physical Status II (vs. ASA I)	0,075	0,001 - 10,96	0,3083	0,0987
ASA Physical status III (vs. ASA I)	0,005	0,000 - 0,997	0,0499	
NRS 2002 von 2 (vs. NRS 0)	0,358	0,044 - 2,885	0,3347	0,0006
NRS 2002 von 3 (vs. NRS 0)	60,79	1,124 - 3288	0,0437	
NRS 2002 von 4 (vs. NRS 0)	54,11	0,811 - 3609	0,0626	
NRS 2002 von 5 (vs. NRS 0)	22,84	0,405 - 1288	0,1284	
Alter (Jahre)	0,973	0,894 - 1,058	-	0,5222
Präop. Flüssigkeitskarenz (min)	0,997	0,993 - 1,002	-	0,2465
Präop. Nahrungskarenz (min)	1,003	1,000 - 1,006	-	0,0245

**Tabelle 8** Assoziation präoperativer Parameter mit recStO<sub>2</sub> (33)

<b>Abhängige Variable: Hyperaemia Recovery Area (beliebige Einheiten)</b>				
<b>Parameter</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert der Einzelgröße</b>	<b>p-Wert der Quelle</b>
Aszites (vs. keine)	0,408	0,002 - 82,543	-	0,7405
ASA Physical Status II (vs. ASA I)	0,014	0,000 - 176,4	0,3740	0,0829
ASA Physical Status III (vs. ASA I)	42,29	0,002 - 807606	0,4566	
NRS 2002 von 2 (vs. NRS 0)	0,000	0,000 - 0,000	<0,0001	<0,0001
NRS 2002 von 3 (vs. NRS 0)	0,000	0,000 - 0,006	0,0018	
NRS 2002 von 4 (vs. NRS 0)	0,000	0,000 - 0,000	<0,0001	
NRS 2002 von 5 (vs. NRS 0)	0,000	0,000 - 0,000	0,0001	
Alter (Jahre)	1,026	0,776 - 1,358	-	0,8556
Präop. Flüssigkeitskarenz (min)	1,012	1,002 - 1,022	-	0,0174
Päop. Nahrungskarenz (min)	1,003	0,994 - 1,012	-	0,5065

**Tabelle 9** Assoziation präoperativer Parameter mit hyperStO<sub>2</sub>

Mit Blick auf die intraoperativen Parameter zeigte sich in der GEE-Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigeren StO<sub>2</sub> Baseline Average und einem steigenden Noradrenalinverbrauch (Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]: 0,819 [0,691-0,970]; p=0,0211), wohingegen es keine Assoziationen mit makro-hämodynamischen Variablen, arterieller Hämoglobinkonzentration oder der Temperatur gab (Abbildung 6).

Der Zusammenhang zwischen den Parametern der dynamischen StO<sub>2</sub> Reponse und den intraoperativen Größen ist in Abbildung 6 illustriert. Der Anstieg der intraoperativen Noradrenalinindosierung war verbunden mit einem deutlich stärkeren Abfall der StO<sub>2</sub> während der arteriellen Okklusion (kleinere, also negativere Werte des desStO<sub>2</sub>) über die Operationszeit (Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]: 0,810 [0,755-0,869]; p<0,0001). Auch eine höhere Herzfrequenz und ein niedrigerer arterieller Hämoglobinwert waren mit kleineren (negativeren) Werten des Desaturation Slopes assoziiert (Abbildung 6). Der Verlauf der Reperfusion zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit der Noradrenalinindosierung. Eine höhere Noradrenalingabe ging mit kleineren Werten des recStO<sub>2</sub>, also einer schlechteren Reperfusion, einher (Odds Ratio: 0,772; p=0,0468) (Abbildung 6). Lediglich bei der Hyperaemia Recovery Area zeigte sich eine Beziehung zu einem makro-hämodynamischen Parameter. Höhere Werte des SVI waren mit einer kleineren Hyperaemia Recovery Area assoziiert (p=0,0243) (Abbildung 6).



# Assoziation des zeitlichen Verlaufs der Parameter des Vascular Occlusion Tests mit intraoperativen Charakteristika

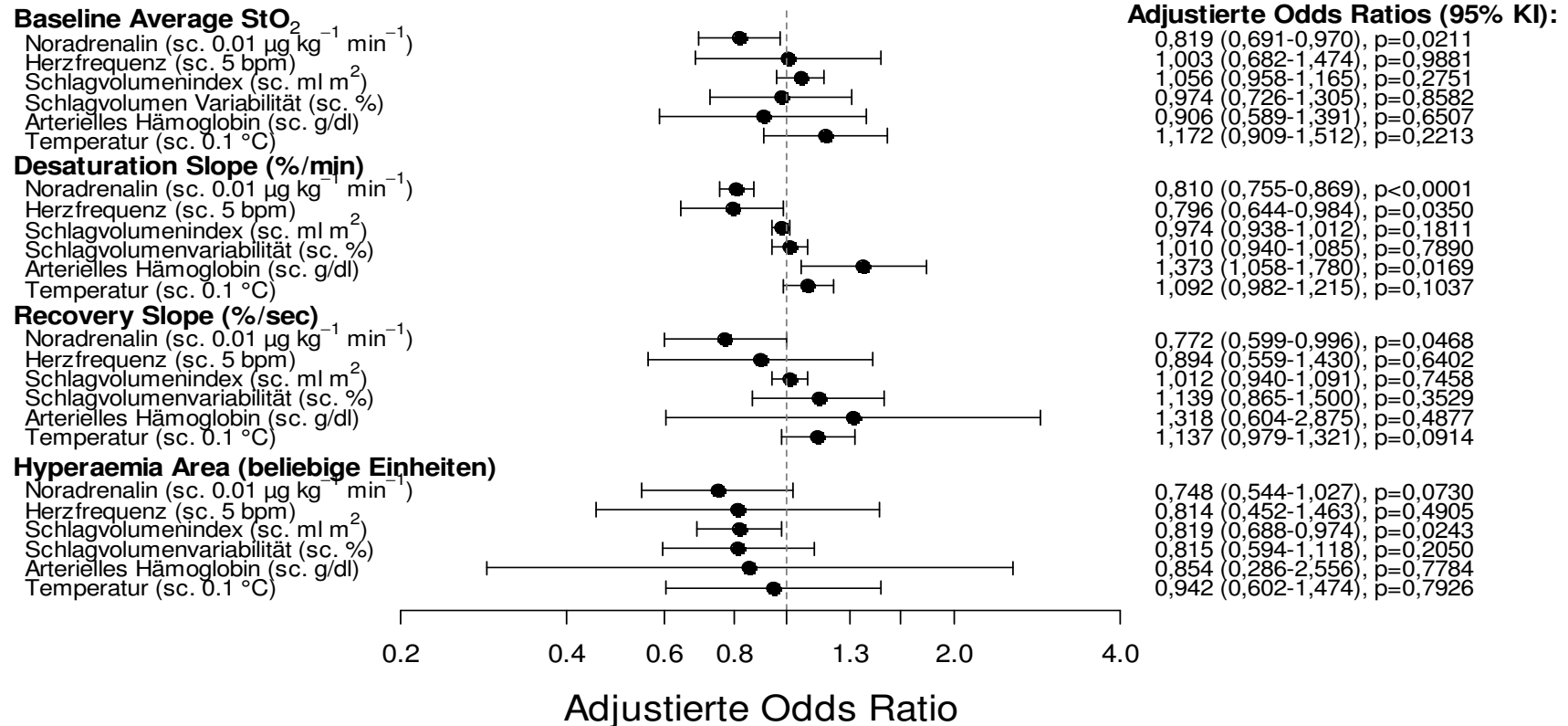


Abbildung 6 Forest plot zeigt Assoziation des zeitlichen Verlaufs der Parameter aus VOT mit intraoperativen Charakteristika durch Präsentation der Odds Ratios aus GEE; Odds Ratios sind auf logarithmischer Skala angeordnet und für alle anderen Kovariaten adjustiert; für klinische Interpretation wurden Odds Ratios von Noradrenalin, Herzfrequenz und Temperatur auf 0,01 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>, 5 Schläge/min bzw 0,1-°C-Schritte angepasst (33)

# Assoziation des zeitlichen Verlaufs der Parameter des Vascular Occlusion Tests mit postoperativen Charakteristika

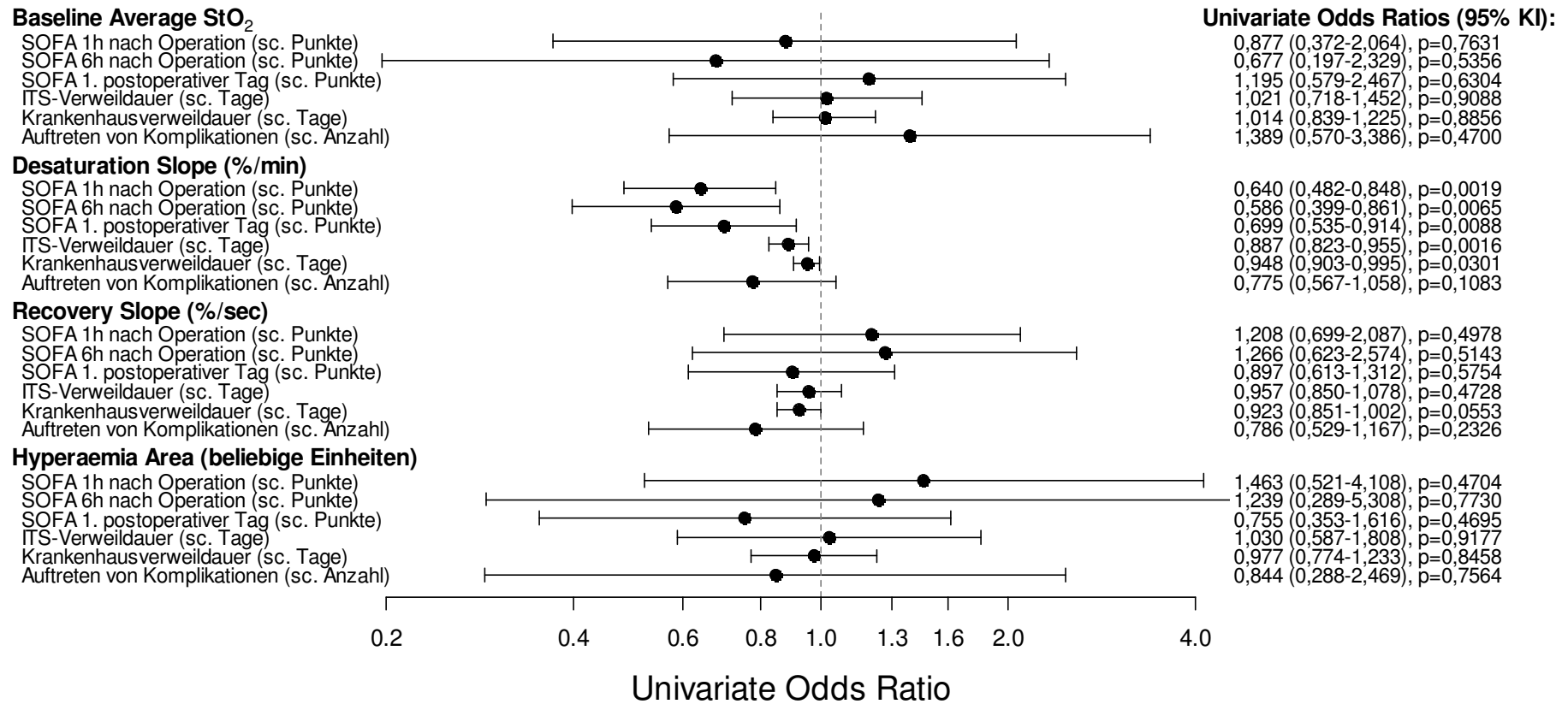


Abbildung 7 Forest plot zeigt Assoziation des zeitlichen Verlaufs der Parameter aus VOT mit postoperativem Outcome durch Präsentation der Odds Ratios aus GEE; univariate Odds Ratios sind auf logarithmischer Skala angeordnet (33)

Bei Betrachtung des klinischen Outcomes zeigte sich lediglich beim zeitlichen Verlauf des Desaturation Slopes eine Beziehung zu postoperativen Parametern. Eine längere Krankenhausverweildauer, längere Liegezeiten auf der PACU bzw. Intensivstation sowie höhere SOFA-Scores 1 Stunde postoperativ, 6 Stunden postoperativ sowie am ersten postoperativen Tag waren mit kleineren (negativeren) Werten des Desaturation Slopes verbunden (Abbildung 7) (33).

## 4 Diskussion

Die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit beziehen sich auf die dynamische  $\text{StO}_2$  Response, welche durch den Verlauf der  $\text{StO}_2$  während des VOT widergespiegelt wird. Dabei sind die Kernaussagen, dass (1.) es trotz zielorientiertem hämodynamischem Management zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der dynamischen  $\text{StO}_2$  Response kam, (2.) die Verschlechterung der dynamischen  $\text{StO}_2$  Response mit der verabreichten Menge an Noradrenalin, Herzfrequenz, Schlagvolumenindex und arteriellem Hämoglobin assoziiert war und (3.) ein schnellerer Abfall der  $\text{StO}_2$  während der arteriellen Okklusion mit schlechteren postoperativen SOFA-Scores und längerer Verweildauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus insgesamt verbunden war.

Bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock (28-30, 48, 56) sowie bei Traumapatienten im Rahmen des notfallmedizinischen Settings (31, 32) fand das Verfahren der Nah-Infrarot-Spektroskopie bereits Anwendung, um Veränderungen der  $\text{StO}_2$  zu detektieren. Bislang fanden sich keinerlei Daten über den intraoperativen Verlauf der dynamischen  $\text{StO}_2$  Response und dessen Assoziation mit klinischen Parametern. Diese Studie beschreibt erstmalig diesen Zusammenhang während non-kardialer Chirurgie. Die Patienten dieser Studie wurden innerhalb eines festgelegten, zielorientierten Hämodynamikprotokolls behandelt. Die Volumentherapie erfolgte schlagvolumenorientiert in Anlehnung an den Frank-Starling-Mechanismus. Zudem wurden zur Aufrechterhaltung von MAD und kardialer Auswurfleistung Noradrenalin bzw. inotrope Substanzen verabreicht (3, 4). Trotz alledem zeigte sich bei den Patienten eine kontinuierliche Beeinträchtigung der dynamischen  $\text{StO}_2$  Response. Die Werte von Desaturation Slope ( $\text{desStO}_2$ ) und Recovery Slope ( $\text{recStO}_2$ ) fielen während des Eingriffs signifikant ab. Dabei erreichte der Recovery Slope im Verlauf der Operation Werte, die vergleichbar sind mit denjenigen, welche für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock beschrieben wurden (33).

### 4.1 Verlauf der $\text{StO}_2$ Baseline Average

Die mediane  $\text{StO}_2$  Baseline Average in unserer Studienpopulation ist vergleichbar mit Werten, die in anderen Untersuchungen an gesunden Probanden (57, 58) und Patienten mit urologischen sowie abdominalchirurgischen Eingriffen (34, 35) beschrieben wurden. In der vorliegenden Studie blieb die  $\text{baseStO}_2$  über den gesamten operativen Verlauf konstant, jedoch zeigte sich, dass ein höherer Bedarf an Noradrenalin und eine längere präoperative Flüssigkeitskarenz mit einer schlechteren  $\text{StO}_2$  Baseline Average assoziiert war. Diese Tatsache wird durch eine Studie von Spruit et al. gestützt. Diese konnte zeigen, dass Patienten mit intraoperativem Bedarf an

Noradrenalin signifikant niedrigere  $\text{StO}_2$ -Werte aufwiesen als jene, welche kein Noradrenalin benötigten (35). Während es in Untersuchungen mit Traumapatienten Assoziationen zwischen absoluter  $\text{StO}_2$  und frühzeitigem Transfusionsbedarf (59, 60), multiplen Organversagen (27, 61) und der Mortalität (27) gab, zeigte sich in unserer operativen Studienpopulation keinerlei Zusammenhang zwischen  $\text{baseStO}_2$  und postoperativem Outcome. Diese fehlende Assoziation wurde auch in Studien zur Sepsis und septischem Schock beobachtet. Es zeigte sich kein Unterschied der absoluten  $\text{StO}_2$  zwischen Sepsispatienten und gesunden Kontrollen (28, 48, 62). Der Grund hierfür könnte am heterogenen Blutfluss mit einem Nebeneinander von hypo- und hyperperfundierten Arealen, den septische Patienten aufweisen, liegen (6, 45).

#### **4.2 Veränderung der dynamischen $\text{StO}_2$ Response**

Der Recovery Slope lag zu Beginn der Operation bei  $5,0$  ( $2,5$ ;  $14,5$ )  $\%/sec$ . Dieser Wert ist vergleichbar mit den Ergebnissen gesunder Probanden. So beschrieben Gomez et al. bei der gesunden Kontrollgruppe ihrer Studie einen Recovery Slope von  $5,20 \pm 1,19 \%/sec$  (32), während Creteur et al. sowie Doerschug et al. Werte von  $4,8 \pm 1,6 \%/sec$  (28) bzw.  $4,7 \pm 1,1 \%/sec$  (62) bei den gesunden Probanden erhoben. Mit fortschreitendem operativem Verlauf fiel der  $\text{recStO}_2$  stetig ab und erreichte Werte von  $3,0$  und  $2,0$  ( $1,25$ ;  $4,5$ )  $\%/sec$  in der 2. bzw. 3. Stunde nach Operationsbeginn. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen septischer Patienten. So fanden Mesquida et al. und Skarda et al. Werte von  $3,02 \pm 1,7 \%/sec$  (30) bzw.  $2,3 \pm 1,0 \%/sec$  (48) bei Patienten mit schwerer Sepsis. In einer Untersuchung von Creteur et al. wiesen Patienten mit schwerer Sepsis einen Recovery Slope von  $3,2 \pm 1,6 \%/sec$  bzw. Patienten mit septischem Schock von  $2,3 \pm 1,3 \%/sec$  auf (28). In einer Studie von Shapiro et al. hatten Patienten mit septischem Schock ein  $\text{recStO}_2$  von  $2,4 \pm 1,6 \%/sec$  (63). Diese Daten vor dem Hintergrund des bedeutenden Anstiegs des Noradrenalinbedarfs und der Herzfrequenz implizieren, dass die Patienten dieser Studie trotz einer optimalen hämodynamischen Versorgung, innerhalb von 3 Stunden Operation von einem Status vergleichbar mit gesunden Kontrollen, zu einem operativ induzierten, manifesten SIRS auf der Ebene der mikrovaskulären Reagibilität übergingen (33).

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedenen Faktoren, welche den Desaturation Slope ( $\text{desStO}_2$ ) bestimmen. Während der arteriellen Okklusion kommt es zum Sistieren des Blutflusses. Die Geschwindigkeit des Sauerstoffabfalls im Gewebe ist somit entweder durch den Sauerstoffverbrauch im Gewebe bedingt oder durch ein gestörtes lokales Sauerstoffangebot, verursacht durch eine veränderte Mikrozirkulation (16). Bei den Patienten unserer Studie kam es zu einem immer schnelleren Abfall der  $\text{StO}_2$  während der induzierten Ischämie. Dies bedeutet,

dass es während der Operation zu einem immer höheren Sauerstoffverbrauch oder bzw. und zu einem immer schlechteren Sauerstoffangebot im untersuchten Gewebe kam. In Untersuchungen zur Sepsis konnte gezeigt werden, dass diese einen biphasischen Verlauf aufweist. In der akuten Phase der Sepsis kommt es zu einem abrupten Anstieg der Sekretion sogenannter Stresshormone und einer damit einhergehenden Steigerung der mitochondrialen und metabolischen Aktivität. Durch die schwere Entzündungsreaktion, verbunden mit sekundären Veränderungen im Hormonhaushalt, kommt es im weiteren Verlauf zu einer verminderten Energieproduktion und Einschränkungen des normalen zellulären Stoffwechsels (64).

#### **4.3 Veränderung der dynamischen StO<sub>2</sub> Response in Zusammenhang mit intraoperativen Parametern**

In mehreren bisher veröffentlichten Studien wurde die Mikrozirkulation von gesunden Probanden mit der von Sepsispatienten verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es während einer Sepsis zu deutlichen Veränderungen in der Mikrozirkulation kommt. Diese sind gekennzeichnet durch die Abnahme des Anteils perfundierter Kapillaren, verbunden mit einer steigenden Heterogenität des Blutflusses. Zudem kommt es zu einer Abnahme der Kapillardichte (13, 65, 66). Diese Veränderungen erklären möglicherweise auch den schnelleren Abfall des Desaturation Slopes bzw. den langsameren Anstieg des Recovery Slopes. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass eine höhere arterielle Hämoglobinkonzentration mit einem langsameren Abfall des Desaturation Slopes einherging und eine höhere Herzfrequenz sowie ein höherer Noradrenalinbedarf mit einem schnelleren Abfall des Desaturation Slopes und langsameren Anstieg des Recovery Slopes verbunden war. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die kontinuierliche Verschlechterung der dynamischen StO<sub>2</sub> Response in unserer chirurgischen Studienpopulation auch mit einer gestörten Mikroperfusion einherging (33).

Der Recovery Slope wird stärker von lokalen Mechanismen bestimmt. Die Reperfusion wird maßgeblich durch die von Endothelzellen induzierte Gefäßdilatation durch Aktivierung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen (67) und Ausschüttung lokaler Mediatoren wie Prostaglandine (68), Adenosin (69) und besonders NO (70, 71) charakterisiert. Der recStO<sub>2</sub> ist somit vor allem durch die endotheliale Integrität gekennzeichnet. Die Beobachtung, dass lediglich der Noradrenalinbedarf mit dem Recovery Slope assoziiert war, unterstützt zudem die Hypothese, dass der Recovery Slope durch die Interaktion aus endothelialer Integrität und Perfusionsdruck charakterisiert wird (16).

#### **4.4 Dynamische StO<sub>2</sub> Response und klinisches Outcome**

Obwohl sich sowohl Desaturation Slope als auch Recovery Slope während des operativen Verlaufs signifikant verschlechterten, war lediglich der Desaturation Slope mit den postoperativen SOFA-Scores, der Verweildauer auf der PACU bzw. Intensivstation und der Krankenhausverweildauer assoziiert. In der Literatur sind für beide Parameter Assoziationen zum postoperativen Outcome beschrieben. Der Recovery Slope war bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock assoziiert mit der Mortalität (28, 29) und der ITS-Verweildauer (30). Der Desaturation Slope war mit dem SOFA-Score (30, 56) und der ITS-Verweildauer verbunden (30). Letztendlich ist nicht geklärt, weshalb in der vorliegenden Studie nur der Desaturation Slope mit dem postoperativen Outcome assoziiert war und der Recovery Slope nicht. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass es sich in den vorhergehenden Studien um Patienten handelte, die zu Beginn der Untersuchung bereits eine manifeste Sepsis aufwiesen. Dahingegen entwickelte sich bei unserer Studienpopulation erst im operativen Verlauf der Status eines substantiellen SIRS.

#### **4.5 Limitationen**

Die dynamische StO<sub>2</sub> Response, ermittelt durch die NIRS in Kombination mit einem Vascular Occlusion Test, ist ein leicht anzuwendendes Verfahren, um Aussagen über die mikrovaskuläre Reagibilität zu gewinnen. Aufgrund der nicht-invasiven Applikation ist es in Situationen mit eingeschränktem Zugang zum Patienten gut geeignet. Ein wesentlicher Nachteil des Verfahrens ist, dass es nicht klären kann, ob sich die Störung auf der Ebene der Vasoreaktivität/ Mikroperfusion befindet oder bzw. und ob die Gewebeoxygenierung bzw. der Sauerstoffverbrauch betroffen sind (6, 33). Dies ist auch hinsichtlich der unterschiedlichen Narkoseverfahren, die in dieser Studie Anwendung fanden (TIVA 60 % versus balancierte Anästhesie 40 %) zu bedenken. Die Narkosetiefe wurde mittels BIS gesteuert und lag bei Werten von 40-55. Es werden weitere Studien gefordert, um den Einfluss des Narkoseverfahrens auf die StO<sub>2</sub>-Messungen aufzuzeigen.

Aktuell gibt es keinen Goldstandard für die Untersuchung der mikrovaskulären Reagibilität. Wie oben bereits beschrieben, existieren verschiedene Möglichkeiten, den Vascular Occlusion Test durchzuführen, und so variiert dieser in den unterschiedlichen Studien. Der Sondenabstand und der Ort der Platzierung beeinflussen die Messungen ebenfalls (72). Dennoch waren die Ergebnisse der verschiedenen Studien bezüglich des Recovery Slopes sehr konsistent. Inwiefern die Untersuchung mit repetitiv erzeugten dreiminütigen Ischämien und Reperfusionen selbst

Einfluss auf die mikrovaskuläre Reaktivität hatte, ist aufgrund bisher fehlender Daten noch unklar.

Es hat sich gezeigt, dass die Abkühlung der Körperoberfläche durch Vasokonstriktion zu einer Beeinflussung der  $\text{StO}_2$ -Messung führt (73). Auch wenn sich die Körpertemperatur unserer Probanden während des operativen Verlaufs nicht änderte, zeigte sich eine Variabilität innerhalb der Patientengruppe. Daher bezogen wir die Körpertemperatur in alle Regressionsanalysen mit ein. Zu bedenken ist allerdings, dass es sich bei der ermittelten Körpertemperatur um die Körperkerntemperatur, gemessen mittels Ösophagussonde, handelt. Zwar wurden mittels Wärmeluftsystemen die Abkühlung der Körperoberfläche gemäß SOP verhindert, aufgrund der langen Operationsdauer und dem Einsatz von vasokonstriktiven Substanzen ist ein stärkerer Abfall der Körperoberflächentemperatur im Vergleich zur Körperkerntemperatur jedoch nicht auszuschließen. Des Weiteren stellt sich die Frage, inwiefern der Body-Mass-Index einen Einfluss auf die  $\text{StO}_2$ -Messungen hatte (74). Die Thenarmuskulatur zeichnet sich neben der guten Erreichbarkeit auch durch das relativ geringe umgebende Fettgewebe aus (45). Dennoch bezogen wir auch den BMI in die GEE-Analysen mit ein. Es zeigte in unserer Studienpopulation keine Assoziation zwischen BMI und jeglichen  $\text{StO}_2$ -Parametern.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Pilotstudie mit einer Probandenzahl von 30 Patienten. Um umfassendere Erkenntnisse zu erhalten, sollten Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

#### **4.6 Ausblick**

Um den Zusammenhang zwischen Mikroperfusion und Gewebeoxygenierung genauer zu verifizieren, wäre eine Kombination der Nah-Infrarot-Spektroskopie mit Vascular Occlusion Test und einem videomikroskopischen Verfahren, allen voran die Sidestream Dark Field Bildgebung, aufschlussreich. So wäre es möglich, genaue Zusammenhänge oder Unterschiede aufzuzeigen.

Im Bereich der Sepsis wurde bereits nach neuen pharmakologischen Ansatzpunkten gesucht, die Mikroperfusion zu verbessern. In einer kleinen Studie an Patienten mit septischem Schock zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Mikroperfusion durch Gabe von Nitroglycerin als einen NO-Donator (75). Ein anderer Ansatz ist die Substitution von Hydrocortison. Durch die Gabe von 50 mg Hydrocortison i.v. über 6 Stunden konnte bei Patienten mit septischem Schock eine mäßige, aber anhaltende Verbesserung der Mikroperfusion erreicht werden (76). Allerdings blieb jeweils unklar, inwiefern dies Auswirkungen auf das klinische Outcome hatte. Weiteres



Potenzial haben antioxidative Substanzen wie Vitamin C (77, 78) zur Verbesserung der Mikroperfusion. Hier besteht jedoch noch großes Forschungspotenzial im Rahmen klinischer Studien. Zudem muss sich zeigen, ob Methoden zur Verbesserung der Mikroperfusion in der Sepsis auch auf das operativ-induzierte SIRS übertragbar sind.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2008 Jan;63(1):44-51. PubMed PMID: 18086070. Epub 2007/12/19. eng.
2. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *The British journal of surgery*. 2009 Apr;96(4):331-41. PubMed PMID: 19283742. Epub 2009/03/14. eng.
3. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C, et al. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery. *The Journal of international medical research*. 2012;40(4):1227-41. PubMed PMID: 22971475.
4. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British journal of anaesthesia*. 2013 Feb;110(2):231-40. PubMed PMID: 23112214.
5. Stens J, de Wolf SP, van der Zwan RJ, Koning NJ, Dekker NA, Hering JP, et al. Microcirculatory perfusion during different perioperative hemodynamic strategies. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2015 May;22(4):267-75. PubMed PMID: 25689594. Epub 2015/02/18. eng.
6. De Backer D, Donadello K, Cortes DO. Monitoring the microcirculation. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2012 Oct;26(5):361-6. PubMed PMID: 22833180.
7. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care (London, England)*. 2005;9 Suppl 4:S13-9. PubMed PMID: 16168069. Pubmed Central PMCID: PMC3226164. Epub 2005/09/20. eng.
8. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive care medicine*. 2005 Dec;31(12):1661-8. PubMed PMID: 16205889.
9. Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive care medicine*. 1998 Jan;24(1):3-11. PubMed PMID: 9503216. Epub 1998/03/21. eng.

10. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical care (London, England)*. 2004 Dec;8(6):462-8. PubMed PMID: 15566617. Pubmed Central PMCID: PMC1065042. Epub 2004/11/30. eng.
11. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2004 Sep;32(9):1825-31. PubMed PMID: 15343008. Epub 2004/09/03. eng.
12. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Critical care medicine*. 1999 Jul;27(7):1369-77. PubMed PMID: 10446833. Epub 1999/08/14. eng.
13. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Jul 1;166(1):98-104. PubMed PMID: 12091178. Epub 2002/07/02. eng.
14. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Critical care medicine*. 2013 Mar;41(3):791-9. PubMed PMID: 23318492. Epub 2013/01/16. eng.
15. Muller JC, Kennard JW, Browne JS, Fecher AM, Hayward TZ. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012 Jun;27(3):340-51. PubMed PMID: 22593102. Epub 2012/05/18. eng.
16. Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C. Skeletal muscle oxygen saturation (StO<sub>2</sub>) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. *BioMed research international*. 2013;2013:502194. PubMed PMID: 24027757. Pubmed Central PMCID: PMC3763593. Epub 2013/09/13. eng.
17. Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB. The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. *Shock (Augusta, Ga)*. 2001 May;15(5):329-43. PubMed PMID: 11336191. Epub 2001/05/05. eng.
18. Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Current opinion in critical care*. 2003 Apr;9(2):127-32. PubMed PMID: 12657975. Epub 2003/03/27. eng.

19. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *American heart journal*. 2004 Jan;147(1):91-9. PubMed PMID: 14691425. Epub 2003/12/24. eng.
20. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European heart journal*. 2010 Dec;31(24):3032-9. PubMed PMID: 20829210. Epub 2010/09/11. eng.
21. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Current opinion in critical care*. 2010 Jun;16(3):250-4. PubMed PMID: 20179590.
22. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive care medicine*. 2009 Apr;35(4):671-7. PubMed PMID: 18936911.
23. Pierie JP, De Graaf PW, Poen H, Van der Tweel I, Obertop H. Impaired healing of cervical oesophagostomies can be predicted by estimation of gastric serosal blood perfusion by laser Doppler flowmetry. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1994 Nov;160(11):599-603. PubMed PMID: 7858044. Epub 1994/11/01. eng.
24. Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K. Predictive value of blood flow in the gastric tube in anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy. *World journal of surgery*. 2002 Nov;26(11):1319-23. PubMed PMID: 12297918. Epub 2002/09/26. eng.
25. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Diseases of the colon and rectum*. 2000 Jan;43(1):76-82. PubMed PMID: 10813128. Epub 2000/05/17. eng.
26. Lima A, van Bommel J, Jansen TC, Ince C, Bakker J. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2009;13 Suppl 5:S13. PubMed PMID: 19951385. Pubmed Central PMCID: PMC2786115. Epub 2010/01/09. eng.
27. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *The Journal of trauma*. 2007 Jan;62(1):44-54; discussion -5. PubMed PMID: 17215732.

28. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive care medicine*. 2007 Sep;33(9):1549-56. PubMed PMID: 17572876.
29. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Critical care (London, England)*. 2009;13 Suppl 5:S6. PubMed PMID: 19951390. Pubmed Central PMCID: PMC2786108. Epub 2010/01/09. eng.
30. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive care medicine*. 2012 Apr;38(4):592-7. PubMed PMID: 22310873. Epub 2012/02/09. eng.
31. Guyette FX, Gomez H, Suffoletto B, Quintero J, Mesquida J, Kim HK, et al. Prehospital dynamic tissue oxygen saturation response predicts in-hospital lifesaving interventions in trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012 Apr;72(4):930-5. PubMed PMID: 22491607. Pubmed Central PMCID: PMC3770128. Epub 2012/04/12. eng.
32. Gomez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O<sub>2</sub> saturation response. *Intensive care medicine*. 2008 Sep;34(9):1600-7. PubMed PMID: 18523754.
33. Feldheiser A, Hunsicker O, Kaufner L, Kohler J, Sieglitz H, Casans Frances R, et al. Dynamic muscle O saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. 2016 Mar;63(3):149-58. PubMed PMID: 26318757. Epub 2015/09/01. La respuesta de la saturacion dinamica muscular en cirugia no cardiaca se altera pese a la terapia hemodinamica dirigida por objetivos. Eng Spa.
34. Abdelmalak BB, Cata JP, Bonilla A, You J, Kopyeva T, Vogel JD, et al. Intraoperative tissue oxygenation and postoperative outcomes after major non-cardiac surgery: an observational study. *British journal of anaesthesia*. 2013 Feb;110(2):241-9. PubMed PMID: 23171726.
35. Spruit RJ, Schwarte LA, Hakenberg OW, Scheeren TW. Association of intraoperative tissue oxygenation with suspected risk factors for tissue hypoxia. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2013 Oct;27(5):541-50. PubMed PMID: 23564237.

36. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2003 Jun;22(3):321-36. PubMed PMID: 12765673. Epub 2003/05/27. eng.
37. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* (Abingdon, England). 1993 Jun;88(6):791-804. PubMed PMID: 8329970. Epub 1993/06/01. eng.
38. McIntyre RS, Konarski JZ, Mancini DA, Fulton KA, Parikh SV, Grigoriadis S, et al. Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAMD-7 scale. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005 Nov 22;173(11):1327-34. PubMed PMID: 16301700. Pubmed Central PMCID: PMC1283499. Epub 2005/11/23. eng.
39. Roche AM, Miller TE. Goal-directed or goal-misdirected - how should we interpret the literature? *Critical care* (London, England). 2010;14(2):129. PubMed PMID: 20236472. Pubmed Central PMCID: PMC2887118. Epub 2010/03/20. eng.
40. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* (New York, NY). 1977 Dec 23;198(4323):1264-7. PubMed PMID: 929199. Epub 1977/12/23. eng.
41. Pellicer A, Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011 Feb;16(1):42-9. PubMed PMID: 20580625.
42. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *British journal of anaesthesia*. 2009 Dec;103 Suppl 1:i3-13. PubMed PMID: 20007987.
43. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Filho IP, et al. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation*. 2006 Jan;68(1):27-44. PubMed PMID: 16325319.
44. Wariar R, Gaffke JN, Haller RG, Bertocci LA. A modular NIRS system for clinical measurement of impaired skeletal muscle oxygenation. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2000 Jan;88(1):315-25. PubMed PMID: 10642395. Epub 2000/01/21. eng.

45. Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Annals of intensive care*. 2012;2(1):11. PubMed PMID: 22569165. Pubmed Central PMCID: 3488540.
46. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive care medicine*. 2005 Oct;31(10):1316-26. PubMed PMID: 16170543.
47. Creteur J. Muscle StO<sub>2</sub> in critically ill patients. *Current opinion in critical care*. 2008 Jun;14(3):361-6. PubMed PMID: 18467900. Epub 2008/05/10. eng.
48. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2007 Apr;27(4):348-53. PubMed PMID: 17414414. Epub 2007/04/07. eng.
49. Funk W, Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology*. 1995 Apr;82(4):975-82. PubMed PMID: 7717571.
50. Inan N, Iltar S, Surer H, Yilmaz G, Alemdaroglu KB, Yazar MA, et al. Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on ischaemia/reperfusion in rabbit skeletal muscle. *European journal of anaesthesiology*. 2009 Feb;26(2):160-5. PubMed PMID: 19142092.
51. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology*. 2009 Mar;110(3):496-504. PubMed PMID: 19225390.
52. Villela NR, Salazar Vazquez BY, Intaglietta M. Microcirculatory effects of intravenous fluids in critical illness: plasma expansion beyond crystalloids and colloids. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009 Apr;22(2):163-7. PubMed PMID: 19307891. Epub 2009/03/25. eng.
53. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *The British journal of surgery*. 1998 Sep;85(9):1217-20. PubMed PMID: 9752863. Epub 1998/09/30. eng.
54. Richards CH, Leitch FE, Horgan PG, McMillan DC. A systematic review of POSSUM and its related models as predictors of post-operative mortality and morbidity in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010 Oct;14(10):1511-20. PubMed PMID: 20824372. Epub 2010/09/09. eng.

55. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004 Aug;240(2):205-13. PubMed PMID: 15273542. Pubmed Central PMCID: PMC1360123. Epub 2004/07/27. eng.
56. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive care medicine*. 2006 Jan;32(1):87-92. PubMed PMID: 16261341. Epub 2005/11/02. eng.
57. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *The Journal of trauma*. 2005 Apr;58(4):806-13; discussion 13-6. PubMed PMID: 15824660. Epub 2005/04/13. eng.
58. Larsson A, Uusijarvi J, Eksborg S, Lindholm P. Tissue oxygenation measured with near-infrared spectroscopy during normobaric and hyperbaric oxygen breathing in healthy subjects. *European journal of applied physiology*. 2010 Jul;109(4):757-61. PubMed PMID: 20217118. Epub 2010/03/11. eng.
59. Moore FA, Nelson T, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, Rhee P, et al. Massive transfusion in trauma patients: tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *The Journal of trauma*. 2008 Apr;64(4):1010-23. PubMed PMID: 18404069. Epub 2008/04/12. eng.
60. Smith J, Bricker S, Putnam B. Tissue oxygen saturation predicts the need for early blood transfusion in trauma patients. *The American surgeon*. 2008 Oct;74(10):1006-11. PubMed PMID: 18942633. Epub 2008/10/24. eng.
61. Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L, et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients: a prospective observational study. *The Journal of trauma*. 2006 Oct;61(4):780-8; discussion 8-90. PubMed PMID: 17033541. Epub 2006/10/13. eng.
62. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007 Aug;293(2):H1065-71. PubMed PMID: 17483235.



63. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najarro G, Singh S, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Critical care* (London, England). 2011;15(5):R223. PubMed PMID: 21939529. Pubmed Central PMCID: PMC3334769. Epub 2011/09/24. eng.
64. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004 Aug 7-13;364(9433):545-8. PubMed PMID: 15302200. Epub 2004/08/11. eng.
65. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2012 May;40(5):1443-8. PubMed PMID: 22430243. Epub 2012/03/21. eng.
66. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock* (Augusta, Ga). 2010 Apr;33(4):387-91. PubMed PMID: 19851124. Epub 2009/10/24. eng.
67. Vallet B, Curtis SE, Guery B, Mangalaboyi J, Menager P, Cain SM, et al. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blockade impairs O<sub>2</sub> extraction during progressive ischemia in pig hindlimb. *Journal of applied physiology*. 1995 Dec;79(6):2035-42. PubMed PMID: 8847271. Epub 1995/12/01. eng.
68. Michiels C, Arnould T, Knott I, Dieu M, Remacle J. Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. *The American journal of physiology*. 1993 Apr;264(4 Pt 1):C866-74. PubMed PMID: 8476019. Epub 1993/04/01. eng.
69. Ishibashi Y, Duncker DJ, Zhang J, Bache RJ. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise. *Circulation research*. 1998 Feb 23;82(3):346-59. PubMed PMID: 9486663. Epub 1998/03/05. eng.
70. Blitzer ML, Lee SD, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide mediates hypoxic vasodilation of resistance vessels in humans. *The American journal of physiology*. 1996 Sep;271(3 Pt 2):H1182-5. PubMed PMID: 8853358. Epub 1996/09/01. eng.
71. Umbrello M, Dyson A, Feelisch M, Singer M. The key role of nitric oxide in hypoxia: hypoxic vasodilation and energy supply-demand matching. *Antioxidants & redox signaling*. 2013 Nov 10;19(14):1690-710. PubMed PMID: 23311950. Epub 2013/01/15. eng.

72. Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijn E, Heger M, Goedhart PT, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Critical care (London, England)*. 2009;13 Suppl 5:S4. PubMed PMID: 19951388. Pubmed Central PMCID: PMC2786106. Epub 2010/01/09. eng.
73. Lima A, van Genderen ME, Klijn E, Bakker J, van Bommel J. Peripheral vasoconstriction influences thenar oxygen saturation as measured by near-infrared spectroscopy. *Intensive care medicine*. 2012 Apr;38(4):606-11. PubMed PMID: 22349421. Pubmed Central PMCID: 3307997.
74. van Beekvelt MC, Borghuis MS, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2001 Jul;101(1):21-8. PubMed PMID: 11410110. Epub 2001/06/21. eng.
75. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2002 Nov 2;360(9343):1395-6. PubMed PMID: 12423989. Epub 2002/11/09. eng.
76. Buchele GL, Silva E, Ospina-Tascon GA, Vincent JL, De Backer D. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2009 Apr;37(4):1341-7. PubMed PMID: 19326575. Epub 2009/03/28. eng.
77. Tymk K, Li F, Wilson JX. Delayed ascorbate bolus protects against maldistribution of microvascular blood flow in septic rat skeletal muscle. *Critical care medicine*. 2005 Aug;33(8):1823-8. PubMed PMID: 16096461. Epub 2005/08/13. eng.
78. Tymk K. Critical role for oxidative stress, platelets, and coagulation in capillary blood flow impairment in sepsis. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2011 Feb;18(2):152-62. PubMed PMID: 21199094. Epub 2011/01/05. eng.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Absorbtionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (41) .....	14
Abbildung 2:	Schema des $StO_2$ -Verlaufs während eines 3-minütigen VOT (33).....	16
Abbildung 3:	Darstellung des Ausschlussverfahrens der Studienpopulation.....	20
Abbildung 4A-F:	Operativer Verlauf von systemischen Hämodynamikparametern (33).....	25
Abbildung 5A-D:	Werte der $StO_2$ -Parameter während VOT (33).....	28
Abbildung 6:	Assoziation des zeitlichen Verlaufs der Parameter aus VOTmit intraoperativen Charakteristika (33).....	32
Abbildung 7:	Assoziation des zeitlichen Verlaufs der Parameter aus VOTmit postoperativen Charakteristika (33) .....	33

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten der Studienpopulation (33).....	21
Tabelle 2: Gynäkoonkologische Daten der Studienpopulation (33).....	22
Tabelle 3: Intraoperative Daten der Studienpopulation (33).....	23
Tabelle 4: Postoperative Daten der Studienpopulation (33) .....	24
Tabelle 5: Werte der dynamischen StO <sub>2</sub> -Variablen während des VOT (33) .....	27
Tabelle 6: Assoziation präoperativer Parameter mit baseStO <sub>2</sub> .....	29
Tabelle 7: Assoziation präoperativer Parameter mit desStO <sub>2</sub> (33).....	30
Tabelle 8: Assoziation präoperativer Parameter mit recStO <sub>2</sub> (33).....	30
Tabelle 9: Assoziation präoperativer Parameter mit hyperStO <sub>2</sub> .....	31

## 8 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Julienne Köhler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Verlauf der dynamischen StO<sub>2</sub> Response innerhalb eines zielorientierten hämodynamischen Algorithmus während großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an erfolgten Publikationen**

Julienne Köhler hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Aarne Feldheiser, MD; Oliver Hunsicker, MD; Lutz Kaufner, MD; Julienne Köhler, MD; Heike Sieglitz, MD; Rubén Casans Francés, MD; Klaus-Dieter Wernecke, PhD, Jalid Sehoul, MD, PhD, Claudia Spies, MD: Dynamic muscle O<sub>2</sub> saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy – La respuesta de la saturación dinámica muscular en cirugía no cardíaca se altera pese a la terapia hemodinámica dirigida por objetivos; Revista Española de Anestesiología y Reanimación; 2015

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei der Erhebung der Primärdaten im Rahmen der Studie im intraoperativen und postoperativen Setting
- Mitarbeit bei der Erstellung der Datenbank
- Auswertung der mit Nah-Infrarot-Spektroskopie (via der InSpectra™ StO<sub>2</sub> Tissue Oxygenation Monitor) intraoperativ erhobenen Daten mittels InSpectra™ Software
- Durchführung der deskriptiven Statistik mittels IBM© SPSS© Statistics
- Literaturrecherche, kritischer Vergleich der Literatur mit eigenen Ergebnissen
- Mitarbeit bei der Konzeption der Papers, Korrekturlesen, Durchsicht der finalen Version

Unterschrift der Doktorandin

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10 Komplette Publikationsliste

Die vorliegende Dissertation ist in folgende Publikation eingegangen:

Feldheiser A, Hunsicker O, Kaufner L, Köhler J, Sieglitz H, Casans Francés R, et al. Dynamic muscle O<sub>2</sub> saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2016 Mar;63(3):149-58. PubMed PMID: 26318757. Epub 2015/09/01. La respuesta de la saturación dinámica muscular en cirugía no cardíaca se altera pese a la terapia hemodinámica dirigida por objetivos. Eng

Spa.



## 11 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das alleinige Werk einer einzelnen Person, sondern lebt von der konstruktiven Kritik und Unterstützung eines Teams. Mein besonderer Dank geht an

Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Möglichkeit, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen, die Schaffung der wissenschaftlichen Rahmenbedingungen und nicht zuletzt für ihren außerordentlichen Einsatz für Ihre Doktoranden. Die Doktorandentreffen mit ihr waren stets geprägt von anregenden Diskussionen, welche den Blickwinkel erweiterten.

Dr. med. Aarne Feldheiser möchte ich herzlich für seine hervorragende Betreuung und die gemeinsame Themenfindung danken. Besonders dankbar bin ich für seinen guten Rat zur Arbeitsplanung, durch den ich effektiv meine Zeit nutzen konnte.

Oliver Hunsicker danke ich für die tolle Zusammenarbeit, die mich sehr motiviert hat, auch Durststrecken zu überwinden.

Dem gesamten BalaCriCo-Team, besonders meinen Mitdoktoranden Kathrin Solzbach, Heike Sieglitz, Mandy Koch, David Liehre, Alexander Giebels, Jean-Phillip Zallet und Oliver Hunsicker sowie den Studienärzten, danke ich für die kameradschaftliche Teamarbeit.

Ein ganz spezielles Dankeschön geht an die Studienteilnehmerinnen, die sich trotz der schweren Phase ihres Lebens dazu bereit erklärt haben, an dieser wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen.

Kilian Kaufhold danke ich für seine Unterstützung bei technischen Fragen und vor allem für den Rückhalt, den er mir in den letzten Jahren gegeben hat.

Der größte Dank aber gebührt meinen Eltern, Dres. med. Karina und Wolfgang Köhler, die auch in schwierigen Zeiten immer für mich da waren.