

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

DISSERTATION

**Einfluss eines flussorientierten restriktiven Volumenprotokolls auf die intraoperative
Hämodynamik während Leberteilresektion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Velizara Pavlova

Plovdiv, Bulgarien

Datum der Promotion: 09.12.2016

Abstrakt (deutsch)

Einleitung: Ein restriktives Flüssigkeitsmanagement, mit dem Ziel intraoperativ den zentralvenösen Druck unter fünf mmHg zu halten, kann die perioperative Morbidität und Mortalität nach großen Leberteilresektionen senken. Eine intraoperative, flussorientierte Volumentherapie zur Optimierung der Vorlast reduziert postoperative Komplikationen und die Krankenhausverweildauer. In dieser Arbeit wurden Patienten mit Leberteilresektionen verglichen, deren hämodynamisches Management mittels konventioneller Parameter (Kontrolle), sowie mittels zweier unterschiedlicher Monitoringverfahren (Intervention) (LiDCOrapid® [PPA] und CardioQ-ODM® [ODM] im Rahmen eines neu entwickelten, flussorientierten, aber restriktiven hämodynamischen Algorithmus) erfolgte.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, verblindete, dreiarmlige Pilotstudie bei Patienten mit Leberteilresektionen. Der Studienalgorithmus beginnt mit einer initialen Optimierung des Schlagvolumenindex (SVI), gefolgt von intravenösen Volumengaben erst nach Abfall des SVI um 25% oder unter 40ml/kg/m^2 und einer erneuten SVI-Optimierung nach Leberresektionsende. Die Steuerung des Algorithmus wurde in der ODM-Gruppe mit dem CardioQ-ODM®, in der PPA-Gruppe mit dem LiDCOrapid® durchgeführt. Primäres Ziel der Studie war der Schlagvolumenindex [SVI] im Vergleich der drei Gruppen, insbesondere vor dem Leberresektionsbeginn. Sekundäres Ziel war das Outcome der Patienten, speziell die Intensivstation- und Krankenhausverweildauer sowie das Auftreten von postoperativen Komplikationen. Aufgrund der Imbalance bezüglich des Ausmaßes der Leberresektionen mit einer hohen Rate an kleinen Eingriffen sowie einer (nicht-randomisierten) Nachrekrutierung in der Kontrollgruppe, wurden nur die beiden Interventionsgruppen statistisch ausgewertet und die Kontrolle lediglich deskriptiv dargestellt. Die Studie reduzierte sich damit praktisch auf ein zweiarmiges Design.

Ergebnisse: Für die statistische Analyse wurden in der ODM-Gruppe elf Patienten und in der PPA-Gruppe zehn Patienten eingeschlossen. Zum Leberresektionsbeginn gab es keinen gruppenspezifischen Unterschied im SVI ($p=0,397$). Innerhalb des Algorithmus blieben in der ODM-Gruppe die hämodynamischen Parameter, gemessen mit beiden Monitoren über die gesamte Operationsdauer stabil. In der PPA-Gruppe gab es bis zum Leberresektionsende einen signifikanten Abfall im SVI, der jedoch durch den CardioQ-ODM® ($p<0,001$) und nicht durch den LiDCOrapid® ($p=0,556$) dargestellt wurde. Die Pulsdruckvariation (PPV) in der PPA-Gruppe war über die gleiche Zeit signifikant angestiegen ($p=0,002$).

Postoperativ wiesen die Patienten aus der PPA-Gruppe stärkere postoperative Schmerzen ($p=0,036$) und einen höheren Opiatverbrauch ($p=0,002$) auf. Es fanden sich keine Unterschiede in der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer.

Schlussfolgerung: Die Optimierung des SVI innerhalb des flussorientierten, restriktiven Studienalgorithmus während einer Leberteileresektion unterscheidet sich zwischen dem CardioQ-ODM[®] und dem LIDCO*rapid*[®]. In der ODM-Gruppe gelang, trotz zeitbegrenzter restriktiver Volumentherapie, die Aufrechterhaltung des Schlagvolumenindex während der gesamten Operation sowie das gleichzeitige Erzielen eines niedrigen zentral-venösen Druckes während der Leberparenchymresektion. Es ist ein Einfluss des hämodynamischen Algorithmus auf die postoperativen Schmerzen festzustellen.

Abstract (englisch)

Introduction: A restrictive fluid management maintaining intraoperatively the central venous pressure below five mmHg can reduce perioperative morbidity and mortality after major liver resection. Perioperative, flow-directed volume therapy to optimize preload reduces postoperative complications and hospital length of stay. In this work we compared patients undergoing liver resection, whose haemodynamic management guided by conventional haemodynamic parameters (control) or by oesophageal Doppler monitor (intervention) (ODM, CardioQ-ODM[®]) or by pulse power wave analysis (PPA, LiDCOrapid[®] within a goal-directed algorithm adapted for liver surgery).

Methods: This was a prospective, controlled, randomized, blinded, three-arm pilot study of patients undergoing a liver resection. The study algorithm started with an initial optimization of stroke volume index (SVI), followed by fluid challenges if SVI decreased by more than 25% or if SVI has fallen below 40ml/kg/m². After sealing the liver resection area optimization of SVI was restarted. The algorithm was guided by CardioQ-ODM[®] in the ODM group and by LiDCOrapid[®] in the PPA group. Primary aim of the study was the comparison of the three groups with respect to SVI, particular before the start of the liver resection. Secondary aim of the study was postoperative outcome, based on length of stay in the ICU and in the hospital as well as the occurrence of postoperative complications. Due to an unbalance in the extension of the surgical procedures with a high rate of only minor procedures and a (non-randomised) further recruitment of patients in the conventional group, the statistical analysis was only performed with the intervention groups, and the controls were solely descriptive represented. The study was therefore reduced to a two-armed design.

Results: 11 patients in the ODM group and 10 patients in the PPA group have been included in the statistical analysis. At the beginning of the liver incision there was no difference in SVI between the groups ($p = 0.397$). The haemodynamic parameters in the ODM group remained stable over the course of surgery as shown by both monitors. In the PPA group there was a significant decline of SVI at the beginning of the liver incision measured by the CardioQ-ODM[®] ($p < 0.001$) but not by the LiDCOrapid[®] ($p = 0.556$). At the same time there was a significant increase of pulse pressure variation in the PPA group ($p = 0.002$).

The patients in the PPA group had higher postoperative pain scores ($p = 0.036$) although higher amount of opiates were administered ($p = 0.002$). There were no differences in length of stay in the ICU or in the hospital.

Conclusion: The optimization of SVI within the flow-directed, restrictive study algorithm during liver surgery differed between CardioQ-ODM[®] and LIDCO*rapid*[®]. In the ODM group it was possible to maintain the SVI during the entire surgery as well as the simultaneous low central-venous pressure during the liver incision, despite time-limited, restrictive volume therapy. An influence of the algorithm on the postoperative pain has been shown.

Inhaltverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1 Leberchirurgische Indikationsstellung/ Epidemiologie	10
1.2 Leberchirurgie/ intraoperativer Blutverlust/ anästhesiologisches Management ..	10
1.3 Fragestellung/Zielsetzung	12
2. Patienten und Methoden	13
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	13
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	14
2.3 Randomisierung / Verblindung/ Studiengruppen	14
2.4 Studiendurchführung	15
2.4.1 Präoperativer Ablauf	15
2.4.2 Intraoperativer Studienablauf	15
2.4.3 Der flussorientierte restriktive Algorithmus = Studienprotokoll	17
2.4.4 Postoperativer Studienablauf	19
2.4.5 Beschreibung der hämodynamischen Monitore	20
2.5 Statistik der Studie	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Allgemeine klinisch-demographische Parameter	26
3.2 Intraoperative anästhesiologische und chirurgische Parameter	27
3.2.1 Allgemeine intraoperative Parameter	27
3.2.2 Intraoperative Infusionen, Transfusionen und Diurese	28
3.2.3 Konventionelle und erweiterte Hämodynamik, Noradrenalin	29
3.3 Postoperative Ergebnisse	35
3.3.1 Allgemeine postoperative Parameter	35
3.3.2 Komplikationen	36
3.3.3 Schmerz	37
4. Diskussion	38
4.1 Hämodynamische Parameter - primärer Endpunkt	38
4.2 Outcome-Parameter - sekundärer Endpunkt	40
4.3 Limitationen	41
4.4 Perspektiven	42
5. Zusammenfassung	43

5.1	Einleitung	43
5.2	Methodik	43
5.3	Ergebnisse	44
6.	Literatur	46
7.	Eidesstattliche Versicherung/ Anteilserklärung	49
8.	Komplette Publikationsliste	50
9.	Danksagung	51
10.	Lebenslauf	52

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Konversions-Enzym
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiology
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-mass-index
CI/ HI	Cardiac Index/ Herzindex
CVK	Charité - Campus Virchow-Klinikum
CRF	Case Report Form
d	Tag
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
FTc	Korrigierte Flusszeit
GDT	Goal-Directed-Therapy
GGT	Gamma- Glutamyl-Transferase
g	Gramm
h	Stunde
HAES	Hydroxy-Aethyl-Stärke
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzminutenvolumen
ITS/ICU	Intensivstation
PACU	Post Anesthesia Care Unit
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber
µg	Mikrogramm
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NRS	Nutritional risk Screening score
NYHA	New York Heart Association

OP	Operation
p	Wahrscheinlichkeit des Fehlers
PDA	Periduralanästhesie
POD	Postoperativer Tag
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
PPV	Pulse Pressure Variation
PV	Peak velocity
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SBP	systolischer Blutdruck
SD	Stroke Distance
SOP	Standard Operating Procedure
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	Systemischer vaskulärer Gefäßwiderstand
SVV	Stroke Volume Variation
VAS	Visuelle Analog-Skala
ZVD	zentral-venöser Druck
z.B.	Zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Leberchirurgische Indikationsstellung/ Epidemiologie

Die Leber ist eines von den wenigen Körperorganen, das die Fähigkeit besitzt, sich zu regenerieren. Trotz akutem Verlust von bis zu 70% ihres Parenchyms, ist die Leber in der Lage mit minimalen Funktionseinbußen binnen eines halben Jahres fast 90% ihrer Ausgangsgröße wiederzuerlangen, vorausgesetzt, es besteht keine Zirrhose. [1] Diese regenerative Fähigkeit der Leber kann genutzt werden, um unterschiedlich ausgedehnte Resektionen bei benignen und malignen Lebererkrankungen durchzuführen. Trotz der guten Kapazität zur Regeneration gelten die ausgedehnteren Leberteilresektionen als Hochrisiko-eingriffe für die Entwicklung von intra- und postoperativen Komplikationen oder Tod. [2,3]

Die mittlerweile guten Kenntnisse über der Leberanatomie, die verfeinerten chirurgischen Techniken und Hilfsmittel sowie die verbesserten diagnostischen Verfahren und nicht zuletzt ein optimiertes perioperatives Management können als wichtige Gründe für die heutzutage beobachtete Reduktion in der Morbidität und Letalität nach Leberteilresektion angesehen werden. [4-7]

1.2 Leberchirurgie/ intraoperativer Blutverlust/ anästhesiologisches Management

Die Höhe des intraoperativen Blutverlustes bzw. die Menge an transfundierten Einheiten von Erythrozytenkonzentraten gelten als wichtige Determinante für die postoperative Morbidität und Mortalität bei Patienten nach Leberteilresektion. [8] Auf anästhesiologischer Seite ist das Anstreben eines niedrigen zentral-venösen Drucks ($ZVD < 5 \text{ mmHg}$) eine Möglichkeit zur Reduktion des intraoperativen Blutverlusts, besonders während der Parenchymresektion. [9-11] Dieses Vorgehen minimiert den ungehinderten Rückstau des Blutes vom rechten Herzen über die Lebervenen zur Resektionsfläche. Einige Studien konnten direkt zeigen, dass ein niedriger ZVD vorteilhaft für das perioperative Outcome und die Krankenhausverweildauer ist. [10-12] Zum Erreichen dieses Ziels wird auf eine restriktive intraoperative Volumen- und Flüssigkeitstherapie zurückgegriffen sowie bei Bedarf auf vasodilatierende Medikamente, wie z.B. Nitroprussid. [11,13,14]

Die restriktive Flüssigkeitstherapie bei Leberresektionen basiert häufig auf einer fixierten niedrigen Menge intraoperativ gegebener Infusionen. Zusätzliche Volumengaben werden dann nach Veränderungen im Blutdruck, der Herzfrequenz und der Urinausscheidung, die

sogenannten hämodynamischen Standardparameter, gesteuert. [13] Dieses Vorgehen birgt die Gefahr, eine verdeckte Hypovolämie und daraus resultierend Gewebe-Hypoperfusion zu verursachen sowie diese nicht rechtzeitig erkennen und therapieren zu können. Denn die hämodynamischen Standardparameter eignen sich schlecht als frühzeitige sensitive Indikatoren für Hypovolämie und Hypoperfusion. [15-18] Die Verkennung und die verspätete Therapie einer Hypovolämie führen zur Verschlechterung der Organperfusion und häufig zur Organdysfunktion in der postoperativen Phase. [19-21] Dies wiederum führt zur Verlängerung der Krankenhausverweildauer, Steigerung der Krankenhauskosten sowie des Mortalitätsrisikos. [14,22,23]

In den letzten Jahrzehnten hat sich eine neue Strategie zur perioperativen Flüssigkeits- und Volumentherapie etabliert - nämlich ein zielgerichtetes Volumenmanagement auf der Basis erweiterter hämodynamischer Messungen zur Erfassung z.B. des Schlagvolumenindex des Herzens (SVI). Das Ziel ist eine individuelle Vorlastoptimierung der Patienten basierend auf dem Frank-Starling-Mechanismus. [24,25] In mehreren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass eine zielgerichtete und flussorientierte Volumentherapie in der perioperativen Phase mit Hilfe minimalinvasiver hämodynamischer Monitore die postoperativen Komplikationen reduzieren kann. [24,26,27] Es existieren verschiedene minimalinvasive Verfahren für die Messung der erweiterten Hämodynamik, wie z.B. auf der Basis des Dopplerprinzips (z.B. der ösophageale Doppler) oder auf der Basis der erweiterten Analyse der arteriellen Pulscurve (z.B. der LiDCO*rapid*[®]- oder der PiCCO[®]-Monitor). Diese stellen eine gute Alternative zu den etablierten Methoden wie zum Beispiel der sehr invasiven Thermodilution mittels Pulmonalkatheter oder der Echokardiographie mit einem hohen Schulungsaufwand und einem hohen Investitionsbedarf dar.

Bei einer Leberresektion würde eine intravenöse Volumengabe im Sinne des Frank-Starling-Prinzips mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer Vorlastoptimierung zu einem erhöhten Risiko für einen Rückstau in die Leber und der damit verbundenen Blutungsgefahr führen, besonders während der Leberparenchymresektion. Hier ist daher eine restriktivere Flüssigkeitsstrategie zu bevorzugen.

In der aktuellen Literatur ist unserem Wissen nach bis zum jetzigen Zeitpunkt kein hämodynamischer Algorithmus auf der Basis erweiterter Hämodynamikparameter zu finden, der ein intraoperatives flussorientiertes restriktives Volumenmanagement mittels minimalinvasivem Monitoring bei Leberresektionen beschreibt oder getestet hat.

1.3 Fragestellung/ Zielsetzung

Die Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob sich drei unterschiedliche Monitoring- bzw. Management-Verfahren (LiDCO*rapid*[®] [PPA] und CardioQ-ODM[®] [ODM] im Rahmen eines neu entwickelten, flussorientierten, aber restriktiven hämodynamischen Algorithmus sowie eine Kontrolle mit konventionellem hämodynamischen Management) in Bezug auf ausgewählte intraoperative hämodynamische Parameter sowie dem postoperativen Outcome bei Patienten mit Leberteilresektion unterscheiden.

Die primäre Zielsetzung bestand im Vergleich der drei Verfahren in Bezug auf den Schlagvolumenindex [SVI], insbesondere vor dem intraoperativen Beginn der Leberresektion. Zur besseren Darstellung und Verständigung der Hämodynamik wurden zusätzliche hämodynamische Parameter (z.B. HI, PPV, SVV etc.) als sekundäre Endpunkte analysiert.

Weitere sekundäre Ziele waren das Outcome an Hand von intraoperativem Blutverlust, der Anzahl der Organdysfunktionen, Infektionen, Schmerzscore sowie Intensiv- und Krankenhausverweildauer.

Die Kontrollgruppe mit konventionellem hämodynamischen Management war auf Grund von Imbalancen der Operationsschwere gegenüber den beiden anderen Gruppen sowie (nicht-randomisierter) Nachrekrutierung von Patienten aus der statistischen Analyse auszuschließen und wird in der Arbeit nur deskriptiv dargestellt. Damit beziehen sich sämtliche statistischen Vergleiche ausschließlich auf die beiden *lege artis* randomisierten Gruppen LiDCO*rapid*[®] [PPA] und CardioQ-ODM[®] [ODM].

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit war als eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, verblindete, drei-armige Pilotstudie geplant. Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt und ist im internationalen Studienregister (*International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*: ISRCTN 64578872, eingereicht am 10. März 2009, akzeptiert am 3. Dezember 2009, Studienleiter: Frau Prof. Dr. Claudia Spies) angemeldet und von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin am 22. Januar 2009 (Nr. EA 1/004/09) genehmigt worden. Die Studie wurde nach den international anerkannten ethischen und wissenschaftlichen Sicherheitsstandards der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) durchgeführt. [28]

Zur Durchführung der Studie wurden Patienten gescreent, bei denen am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine elektive Leberteilresektion in der Periode zwischen März 2009 und August 2010 geplant war.

Da die Kontrollgruppe mit konventionellem hämodynamischen Management auf Grund von Imbalancen der Operationsschwere gegenüber den beiden anderen Gruppen sowie (nicht-randomisierter) Nachrekrutierung von Patienten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen werden musste, reduzierte sich die Studie praktisch auf eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, verblindete, zwei-armige Pilotstudie, die wegen der geringen Stichprobenumfänge den Charakter einer Beobachtungsstudie besitzt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Insgesamt 50 Patienten wurden gescreent, 48 davon erfüllten die Einschlusskriterien - ein Patient lehnte die Teilnahme an der Studie ab, ein weiterer Patient verfügte über keine ausreichenden Deutschkenntnisse. (Tabelle 1)

Einschlusskriterien:
• Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
• Patienten zur elektiven Leberteilresektion an der Charité, Campus Virchow-Klinikum
Ausschlusskriterien:
• Alter < 18 Jahre
• Fehlende schriftliche Einwilligungserklärung
• Mangelndes deutsches Sprachverständnis
• Schwangerschaft oder Stillzeit
• fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von der pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
• Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (nach AMG §40(1) 4)
• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Teilnahme
• Unklare Alkohol-Anamnese
• Mitarbeiter der Charité
• Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege sowie Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten
• Nachgewiesene Koagulopathien (z.B. von Willebrand)
• Neurologische / psychiatrische Erkrankung
• Bei Krankenhaus-Aufnahme chronische Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV
• Status nach der American Society of Anesthesiology größer als IV
• Renale Insuffizienz mit Abhängigkeit von Hämodialyse
• Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgen-Thorax-Aufnahme präoperativ
• Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie
• Allergie gegen Gelatine-Präparate

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

2.3 Randomisierung / Verblindung/ Studiengruppen

Zum Studienbeginn wurde von einem Biostatistiker des Studienzentrums eine randomisierte Liste in Blöcken von jeweils sechs Patienten erstellt. Verschlossene und undurchsichtige Briefumschläge mit fortlaufender Nummer, beinhaltend die Gruppenzugehörigkeit, wurden entsprechend dieser Liste vorbereitet. Die Randomisierung der eingeschlossenen Studienpatienten erfolgte am Operationstag auf die drei parallelen Gruppen in Verhältnis 1:1:1 nach der schriftlichen Einwilligung des Patienten. Die Studie wurde nicht stratifiziert.

Jeder Patient erhielt ein Pseudonym aus dem Studienkürzel LE und eine fortlaufende Nummer (z.B. LE1001 für den ersten Patienten). Die behandelnden Chirurgen und der Patient blieben über die gesamte Dauer der Studie entsprechend der Studiengruppenzugehörigkeit verblindet.

Der Saalanästhesist wurde in der PPA-Gruppe für CardioQ[®], in der ODM-Gruppe für LiDCOrapid[®] und in der deskriptiven Kontroll-Gruppe für beide Geräte verblindet.

Dem Studienteam zur Datenerfassung wurde am Operationstag die Gruppenzugehörigkeit mitgeteilt.

2.4 Studiendurchführung

2.4.1 Präoperativer Ablauf

Die ausführliche Aufklärung und die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme aller Studienpatienten fanden am Tag vor dem geplanten chirurgischen Eingriff statt. Es folgte die präoperative Erhebung der klinisch-demographischen Daten der Patienten.

Alle Patienten wurden nach der Aufnahme auf die Station entsprechend der Routine der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie für den operativen Eingriff vorbereitet. Die perioperative anästhesiologische Betreuung und Vorbereitung der Studienpatienten erfolgte nach den aktuell geltenden Standard Operating Procedures (SOPs) zum Management der Leberteileresektionen der zertifizierten Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin (im Intranet der Klinik, unter <http://ais/index.php/Hauptseite>). Es wurde ein präoperatives Nüchternheitsgebot für feste Nahrung von sechs Stunden sowie für klare Flüssigkeit von zwei Stunden angesetzt.

2.4.2 Intraoperativer Studienablauf

Etwa 30 Minuten vor der Narkoseinduktion erhielten die Patienten zur Prämedikation Midazolam in Tablettenform, 3,75mg oder 7,5mg je nach Körpergewicht und Alter der Patienten.

Unter laufendem Standardmonitoring (Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, nichtinvasive arterielle Blutdruckmessung und Sauerstoffsättigung) und Präoxigenierung mit 100% Sauerstoff wurde die Narkose nach dem geltenden Klinikstandard mit einem Fentanyl-Bolus (1-3 µg/kg KG) als Opiat sowie Thiopental (3-5 mg/kg KG) oder Propofol (2-3 mg/kg KG) als Hypnotikum eingeleitet. Die Muskelrelaxation erfolgte mit Rocuronium (0,6mg/kg KG) oder

Cisatracurium (0,1mg/kg KG). Es folgte eine balancierte Anästhesie mit Desfluran und repetitiven Fentanyl-Boli (1-3 µg/kg KG) und ggf. kontinuierlicher Remifentanil-Applikation (0,1-0,3µg/kg/min). Die Standardüberwachung der Beatmung beinhaltete die inspiratorische Sauerstoffkonzentration, die Kapnometrie und -graphie, das Atemminutenvolumen, die Beatmungsdrücke und die in- und expiratorische Konzentration der Inhalationsanästhetika. Zur Überwachung und Aufrechterhaltung der Normothermie wurden eine Temperatursonde und ein Warmluftzirkulationssystem eingesetzt.

Nach der Einleitung der Allgemeinanästhesie sowie das Anlegen des erweiterten Standardmonitorings für Leberteilresektion (invasive arterielle und zentral-venöse Blutdruckmessung, Magensonde, Blasenkatheter) wurden beide Hämodynamikmonitore (LiDCOrapid® und CardioQ-ODM®) vom Studienteam bei allen Studienpatienten angeschlossen. Die erweiterten hämodynamischen Messungen führten wir parallel in allen drei Gruppen mit beiden Monitoren aus.

Eine kristalloide Infusionslösung wurde restriktiv bis zum Algorithmusbeginn zur Sicherstellung der Applikation der Narkosedikamente infundiert.

In der Kontroll-Gruppe erfolgte das hämodynamische Management nach Ermessen des Saalanästhesisten entsprechend dem Klinikstandard für Leberteilresektion. Die Bewertung und die Substitution des Volumenbedarfs sowie die intravenöse Gabe von Noradrenalin basierte auf restriktiven Gesichtspunkten anhand der erfassbaren Parameter, wie dem präoperativen arteriellen Blutdruck (MAD bei normotensiven Patienten >70mmHg; bei hypertensiven Patienten >80mmHg), der Herzfrequenz (zwischen 40-100 Schläge/min), der Urinproduktion (>0,5ml/kg/h) und der peripheren Durchblutung. Es wurde ein zentral-venöser Druck (ZVD) unter 5mmHg angestrebt und bei Bedarf wurden zu dessen Senkung Nitro-Präparate oder Enoximon titriert eingesetzt. Der Saalanästhesist und die Chirurgen blieben verblindet für die Messungen der beiden hämodynamischen Monitore.

In den beiden Gruppen mit Monitoringverfahren (LiDCOrapid® [PPA] und CardioQ-ODM® [ODM]) (Intervention) wurde das hämodynamische Management nach dem Studienprotokoll (siehe unten) durchgeführt. Der Schlagvolumenindex (SVI) wurde als Zielparameter benutzt. In der ODM-Gruppe war der SVI des CardioQ-ODM®-Monitors zielführend. Alle erweiterten hämodynamischen Parameter des CardioQ-ODM® waren in dieser Gruppe für das behandelnde anästhesiologische Team frei sichtbar.

In der PPA-Gruppe erfolgte die hämodynamische Steuerung nach den vom LiDCOrapid®-Monitor gemessenen Werten, die wiederum zugänglich für das behandelnde Team waren.

Die parallelen hämodynamischen Messungen mit dem jeweils anderen, nicht zur Steuerung benutzten Monitor, waren nur für das Studienteam zugänglich.

Während der Volumenintervention und der Erhebung der hämodynamischen Daten wurden keine Veränderungen im anästhesiologischen Management, in der Ventilation, in der Menge an Noradrenalin oder an inotropen Substanzen vorgenommen. Die Dopplersonde wurde vor jeder Messung zur Sicherung eines optimalen Signals kontrolliert. Alle 30 Minuten wurden die arterielle und venöse Druckkurven genullt und ein „fast flush test“ durchgeführt. [14]

2.4.3 Der flussorientierte restriktive Algorithmus = Studienprotokoll

Der Studienalgorithmus wurde von einem Outcome-basierten zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus für nicht-kardio-chirurgische Eingriffe [29] abgeleitet und an die Besonderheiten der Leberchirurgie angepasst.

Der flussorientierte restriktive Algorithmus unterteilte sich in drei Phasen:

1. Primäre Optimierung des Schlagvolumenindex (SVI) zum Operationsbeginn

Diese Phase fing mit der ersten erweiterten hämodynamischen Messung nach der Narkoseeinleitung an. Nach dieser Messung wurden 200ml einer kolloidalen Lösung als Volumenbolus über fünf Minuten appliziert. Bei einem Anstieg des Schlagvolumenindex (SVI) um mehr als 10% wurde der Volumenbolus solange wiederholt, bis das SVI nicht mehr um 10% angestiegen ist. Dieser optimierte Schlagvolumenindex wurde als Ausgangs-SVI bezeichnet und diente als Referenzwert für die nächste restriktive Phase.

2. Restriktive Optimierung des Schlagvolumenindex (SVI) bis zum Leberresektionsende

Diese Phase begann mit dem Erreichen des Ausgangs-SVI und endete mit der Versiegelung der Leberresektionsfläche. In dieser Periode wurde ein Volumenbolus von 200ml kolloidaler Infusionslösung erst bei einem Abfall des SVI um mehr als 25% vom Ausgangs-SVI, oder der SVI fiel unter 40ml/kg/m², gegeben. Das Ziel war somit die Aufrechterhaltung eines SVI größer als 40ml/kg/m² bzw. es sollte nicht tiefer als 75% des Ausgangs-SVI fallen. Ein erhöhter zentralvenöser Druck als Zeichen eines venösen Rückstaus in der Leber oder die klinische Angabe der Chirurgen für stärkere venöse Leberblutung unabhängig von der Höhe des ZVD-

Wertes wurde mit Enoximon oder intravenösen Nitro-Präparaten behandelt. Die Aufrechterhaltung eines Ziel-Blutdrucks von mindestens 100mmHg systolisch und eines mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) von größer als 65mmHg wurde mittels kontinuierlicher und/oder Boli-Gaben von Noradrenalin erzielt.

3. Erneute Optimierung des Schlagvolumenindex (SVI) nach dem Leberresektionsende

Diese Phase erstreckte sich von der Versiegelung der Leberresektionsfläche bis zum Operations- und Narkoseende. Die erneute Volumenoptimierung begann mit einer Gabe von 200ml einer kolloidalen Lösung. Dieser Volumenbolus wurde solange wiederholt bis sich kein weiterer Anstieg um mehr als 10% des SVI fand.

Der flussorientierte, restriktive Algorithmus ist schematisch in Abbildung 1 abgebildet und stellt das Studienprotokoll dieser Interventionsstudie dar.

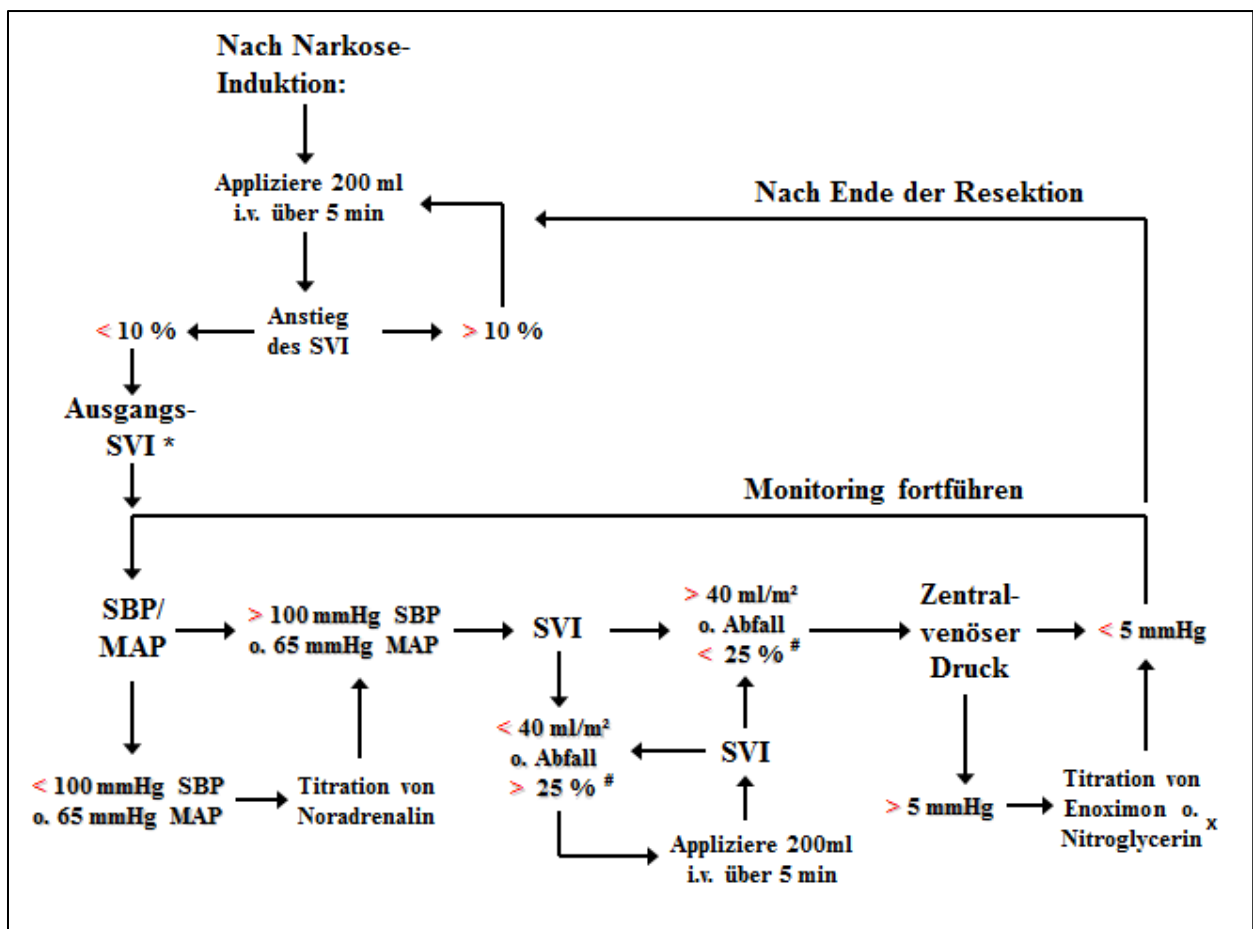


Abbildung 1: Der flussorientierte, restriktive Algorithmus zur Steuerung der intraoperativen Hämodynamiktherapie. [14]

Legende: SVI =Schlagvolumenindex; SBP =Systolischer Blutdruck; MAP =Mittlerer Arterieller Blutdruck

Die intraoperative Flüssigkeits- und Volumetherapie wurde bei allen Gruppen mit einer balancierten, kristalloiden Infusionslösung (Jonosteril[®], Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) sowie mit einer unbalancierten, kolloidalen Infusionslösung (Gelafundin[®] 4%, B.Braun, Melsungen, Deutschland) durchgeführt.

Die Blutverluste wurden nach dem Hämoglobin-Wert und den Risikofaktoren der Patienten, entsprechend den aktuellen Transfusionsrichtlinien, mit Erythrozytkonzentraten substituiert. Bei klinischen Zeichen einer gestörten Gerinnung oder ausgeprägten Blutverlusten wurden nach Ermessen der Saalanästhesisten Gefrier-Plasma gegeben.

Die Operation erfolgte nach dem üblichen klinischen Standard der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.

2.4.4 Postoperativer Studienablauf

Die Patienten wurden nach Operationsende entweder im anästhesiologischen Aufwachraum (Postanaesthesia Care Unit = PACU), auf der Intermediate Care- oder auf der High Dependency Care-Intensivstation versorgt. Die Verlegung auf die Normalstation erfolgte nach der Erfüllung der Entlassungskriterien der behandelnden PACU oder Intensivstation. Das Studienteam hatte keinen Einfluss auf die postoperative Betreuung der Patienten und deren Therapie, entsprechend auch keinen Einfluss auf die postoperative Volumen- und Flüssigkeitstherapie der Patienten.

Neben der routinemäßigen Betreuung durch die Ärzte der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie erfolgte täglich eine Visite durch das Studienteam zur Erfassung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen und Komplikationen, die nicht mit dem zu erwartenden postoperativen Verlauf vereinbar waren.

Alle neu aufgetretenen Komplikationen wurden bis zum achten postoperativen Tag registriert. Diese Komplikationen wurden prospektiv nach MedDRA [30] klassifiziert und retrospektiv nach Clavien [31] ausgewertet. (Tabelle 2)

<i>Neurologische</i>	Delirium, positiver Delir-Score und Notwendigkeit medikamentöser Therapie
<i>Kardiovaskuläre</i>	Hypotonie mit der Katecholaminbedarf von $>0,3\mu\text{g/kg/min}$ am OP-Tag sowie $>0,1\mu\text{g/kg/min}$ ab dem 1. postoperativen Tag oder therapierefraktär; therapierefraktäre postoperative Tachykardien oder mit einer Herzfrequenz $>130/\text{min}$; Herzfrequenzen unter $40/\text{min}$; akute myokardiale Ischämie oder Infarkt; postoperative Hämorrhagie mit Transfusions- oder operativen Interventionsbedarf
<i>Pulmonale /Respiratorische</i>	Pleuraerguss, mit der Notwendigkeit einer Entlastung und Kompromittieren des Gasaustausches; Ateminsuffizienz, die eine intermittierende Masken-CPAP über 24h oder eine Intubation notwendig macht; therapiebedürftiger Bronchospasmus
<i>Renale</i>	Urinausscheidung $<0,5\text{ml/kg/h}$ über 6h; Nierenfunktionsstörung ab Grad 2 definiert nach RIFLE-Kriterien sowie Bedarf einer Nierenersatztherapie
<i>Abdominale</i>	Nichtauftreten von Darmgeräuschen bis zum 2., von Flatus bis zum 3. und vom Stuhl bis zum 5. postoperativen Tag; Die Ausbildung von Fistulae, Flüssigkeitsverhalte im Operationsgebiet, die eine chirurgische/radiologische Intervention benötigen; Anastomoseninsuffizienz; Leberfunktionsstörung (Reanstieg der AST, ALT, GGT, AP nach primär postoperativem Abfall; Albumin $<2,0\text{ mg/dl}$; Gesamt-Protein $<3,0\text{ g/dl}$; Thrombozyten $<50.000/\text{nl}$; Leberversagen
<i>Infektionen</i>	aller Organsysteme nach ICD-10 Kriterien [32]
<i>Andere</i>	therapiebedürftige laborchemische Abweichungen; therapiebedürftige allergische Reaktion

Tabelle 2: Beschreibung der Komplikationen

2.4.5 Beschreibung der hämodynamischen Monitore

CardioQ – ODM[®], Deltex Medical, Chichester, West Sussex, Großbritannien

Das CardioQ-ODM[®] ist ein transösophagealer Dopplermonitor, ein minimal-invasives, diskontinuierliches Verfahren für die Messung der erweiterten Hämodynamik.

Über eine ca. 6mm dicke Einwegsonde (CardioQ-ODM[®]-System, Deltex Medical, Chichester, West Sussex, Großbritannien) platziert im distalen Ösophagus, auf der Höhe des fünften-sechsten thorakalen Wirbels, wird die Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta descendens auf der Basis vom Dopplerprinzip ermittelt. Die richtige Platzierung der Sonde ist auf dem Monitor aufgrund einer typischen Wellenform einschätzbar und verifizierbar über ein typisches Doppler-Geräusch. Aus einem Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Flusskurve wird dann die Stroke Distance (SD) bestimmt. Mithilfe eines integrierten Nomogramms wird eine Umrechnungskonstante, anhand von Alter, Größe und Gewicht des Patienten, generiert und die Berechnung vom Schlagvolumen aus der Stroke Distance ermöglicht. [33] Im Grunde genommen sind Parameter wie z.B. Stroke Distance, Flowtime (FT, Flusszeit) oder Peak Velocity (PV, Spritzengeschwindigkeit) direkt gemessene Variablen. Die Parameter, wie z.B. Schlagvolumen (SV), Schlagvolumenindex (SVI), Herzminutenvolumen (HZV), Herzindex (HI), FTc (korrigierte Flusszeit) sind aus den direkt bestimmten Parametern abgeleitete Variablen.

Der ösophageale Doppler ist ein klinisch gut validiertes minimal-invasives hämodynamisches Verfahren. Im Jahr 2011 hat das „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE) Empfehlung für die klinische Benutzung dieses Geräts bei Patienten mit großen oder Hoch-Risiko-Eingriffen in Großbritannien ausgesprochen, die dazu führte, dass der britische Gesundheitsdienst (National Health Service [NHS]) für Großbritannien die Implementierung des ösophagealen Dopplers in der klinischen Routine fördert. Diese Empfehlung des NICE stützt sich auf die evidenzbasierte Reduktion von postoperativen Komplikationen, Krankenhausverweildauer, Kosten und Mortalität unter der Benutzung vom ösophagealen Doppler. [34,35]

LiDCOrapid® - LiDCO Ltd., London, Großbritannien

Bei den LiDCO-Monitoren handelt es sich um ein minimal-invasives Verfahren bei Vorliegen einer arteriellen Linie, das anhand der arteriellen Blutdruckkurve des Patienten erweiterte Hämodynamikparameter kontinuierlich ermittelt. [36] Der Berechnungsalgorithmus (Autokorrelationsalgorithmus) im LiDCOrapid® sowie bei allen LiDCO-Monitoren basiert auf der „Pulse power“-Analyse (PulseCO Algorithmus), die die Korrelation zwischen Druck und Fluss postuliert. [37] Im LiDCOrapid® wird aber keine externe Kalibrierung mit Lithium-Indikator-Injektion zum Kalibrieren des Algorithmus benutzt, sondern die Korrektur der Compliance und die Skalierung der hämodynamischen Parameter (z.B. Schlagvolumen) erfolgt durch ein integriertes Nomogramm. Das Nomogramm ermittelt ein Schätzwert durch die patientenspezifischen Daten, wie Alter, Körpergröße und Gewicht. [38] Eine externe Kalibrierung gegen ein bekanntes Herzzeitvolumen mittels eines anderen HZV-Geräts ist auch beim LiDCOrapid® möglich um präzisere Absolutwerte zu erhalten. [36,38]

Neben den statischen Parametern (SV, SVI etc.) berechnet der Monitor auch die sogenannten dynamischen Parameter - die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (Pulse Pressure Variation=PPV). Diese beiden Parameter sind gute Prädiktoren für die Volumenreagibilität der Patienten. [39]

Für die Pulse-Power-Analyse (PPA) sind die gemessenen Nominalwerte und besonders die Fähigkeit Veränderungen im HZV zu folgen als adäquat angesehen. [37,38] Validierungsstudien für den LiDCOrapid® fehlen jedoch zurzeit.

Das LiDCOrapid® kann an jede arterielle Kanüle mit einem speziellen Adapterkabel angeschlossen werden.

Endpunkte:

Der primäre Endpunkt der Studie war der Schlagvolumenindex [SVI], insbesondere vor dem intraoperativen Beginn der Leberresektion.

Sekundäre Endpunkte wurden bis zum 8. postoperativen Tag erhoben und beinhalteten weitere intraoperative hämodynamische Parameter sowie den intraoperativen Blutverlust, die Anzahl der Organdysfunktionen, Infektionen, Schmerzscores und Intensiv- und Krankenhausverweildauer.

2.5 Statistik der Studie

Vor dem Anfang der Studie wurden Dokumentationsbögen in Papierform (CRFs) sowie eine elektronische Microsoft Excel Datenbank zur Datenerhebung vorbereitet. Die Daten wurden aus Datenschutzgründen nur unter dem jeweiligen Patientenpseudonym auf dem dafür vorgesehenen Server der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin erfasst.

Bei Überprüfung der Homogenität der Patientendaten in den drei Vergleichsgruppen wurden Imbalancen in der Kontrollgruppe, verglichen mit den beiden anderen Gruppen, in Bezug auf die Operationsschwere festgestellt. Zudem waren in der Kontrollgruppe Patienten (nicht-randomisiert) nachrekrutiert worden. Eine statistische Auswertung der Daten der Kontrollgruppe im Vergleich mit den beiden übrigen Gruppen verbot sich aus diesen Gründen und die Studie wurde deshalb praktisch als eine zwei-armige, prospektive, randomisierte, kontrollierte, verblindete Pilotstudie in Bezug auf die beiden Interventionsgruppen (LiDCO*rapid*[®] [PPA] und CardioQ-ODM[®] [ODM]) statistisch evaluiert. Zur Erleichterung der klinischen Interpretation und als Orientierung wurden aber die deskriptiven statistischen Maßzahlen der Kontrollgruppe im Vergleich angegeben und die entsprechenden Werte in die Grafiken eingetragen.

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse wurden entsprechend der Skalierung der Daten und nach Prüfen der Verteilungen auf Normalität als Median [25% bzw. 75% Perzentile] oder Häufigkeiten [%] angegeben. Für den Vergleich der Interventionsgruppen auf signifikante Unterschiede für die klinischen Parameter wurde der zweiseitige, exakte, nicht-parametrische Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben herangezogen. Zum Vergleich von Häufigkeiten wurden der exakte Mantel-Haenszel-Test (für geordnete kategoriale Variablen) oder der exakte Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Als post-hoc-Test zum Vergleich über feste Zeitpunkte innerhalb der Gruppen wurde der gepaarte (exakte) Wilcoxon-Test eingesetzt. Zum

Vergleich der Studiengruppen hinsichtlich zeitlicher Veränderungen intraoperativer hämodynamischer Parameter, sowie die Gesamtmengen an Volumen von Patienten, wurde eine multivariate, nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Gruppen, 2. Faktor (abhängig): Zeit) durchgeführt. Alle Zeitverläufe wurden dabei simultan analysiert. In der nicht-parametrischen multivariaten Analyse wurden folgende Hypothesen getestet:

1. Gabt es Unterschiede zwischen den Gruppen (über die Zeit) [Gruppe]?
2. Gabt es systematische Änderungen in der Zeit (über die Gruppen) [Zeit gesamt]?
3. Waren Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und Zeit feststellbar, d.h. waren mögliche Gruppenunterschiede in speziellen Zeitabschnitten besonders ausgeprägt bzw. änderten sich mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in der Zeit [Gruppe*Zeit]?
4. Waren systematische Änderungen in der Zeit in jeder Gruppe einzeln festzustellen [Zeit]?

Um den Einfluss unterschiedlicher Baseline-Werte (Beginn der Operation) zu adjustieren, wurde in Einzelfällen eine nichtparametrische Kovarianzanalyse für longitudinale Daten mit der Baseline als Kovariate durchgeführt. [14]

Nach der Globaltestung mit der multivariaten Analyse wurden univariate post-hoc-Vergleiche zur Detektion von Differenzen hinsichtlich der Gruppen zu spezifischen Zeitpunkten durchgeführt (exakte Mann-Whitney-Tests).

Ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle Tests dienten der explorativen Datenanalyse. Daher wurde keine Adjustierung auf multiple Testung durchgeführt. Alle Kalkulationen erfolgten mit Hilfe von IBM[®] SPSS[®] Statistics, Version 21, Copyright[®] 1989, 2010 SPSS Inc., und SAS[®], Version 9.1 (Copyright[®] von SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Die graphische Auswertung erfolgte mit „*The R Project for Statistical Computing*“ in der Version 3.0.2.

3. Ergebnisse

Für die Studie wurden insgesamt 50 Patienten gescreent. Zwei Patienten haben abgelehnt, ein Patient hatte nicht ausreichende Deutschkenntnisse. Sieben Patienten wurden zusätzlich ohne Randomisierung rekrutiert (siehe Abbildung 2). Insgesamt 41 Patienten wurden randomisiert. Bei drei Patienten fand nach dem Studieneinschluss und der Randomisierung keine Operation statt (zwei aus der PPA- und einer aus der Kontroll-Gruppe). Ein Patient aus der Kontroll-Gruppe hat seine Einwilligung vor der Operation zurückgezogen.

Drei Patienten (zwei aus der ODM- und einer aus der PPA-Gruppe) mussten aufgrund der Änderung des chirurgischen Eingriffs ausgeschlossen werden. Bei diesen Patienten fanden folgende Eingriffe statt: eine biliodigestive Anastomose (n=1), eine Pyloruserhaltende Pancreatikoduodenektomie (n=1) und eine diagnostische Lymphadenektomie (n=1).

In der Kontroll-Gruppe mussten vier Patienten aufgrund der intraoperativen Veränderung des chirurgischen Eingriffs nachträglich ausgeschlossen werden. Bei drei Patienten fand eine explorative Laparotomie und bei einem Patienten eine diagnostische Lymphadenektomie statt. In dieser Gruppe gab es außerdem weniger Patienten, bei denen eine erweiterte Resektion an der Leber stattfand. Um gleiche Stichprobenumfänge zwischen dieser Gruppe und den beiden Interventions-Gruppen zu erreichen, wurden in der Kontroll-Gruppe Patienten mit einem erweiterten chirurgischen Eingriff an der Leber (erweiterte Hemihepatektomie oder Trisektorektomie) nicht-randomisiert nachrekrutiert. Das führte allerdings dazu, dass die Kontroll-Gruppe nur begleitend deskriptiv, aber ohne statistischen Vergleich mit den beiden Interventionsgruppen, dargestellt werden konnte.

In die statistische Analyse für den primären und die sekundären Endpunkte der Studie wurden 21 Patienten aufgenommen (n=11 in der ODM-Gruppe, n=10 in der PPA-Gruppe) (Abbildung 2, CONSORT-Diagramm).

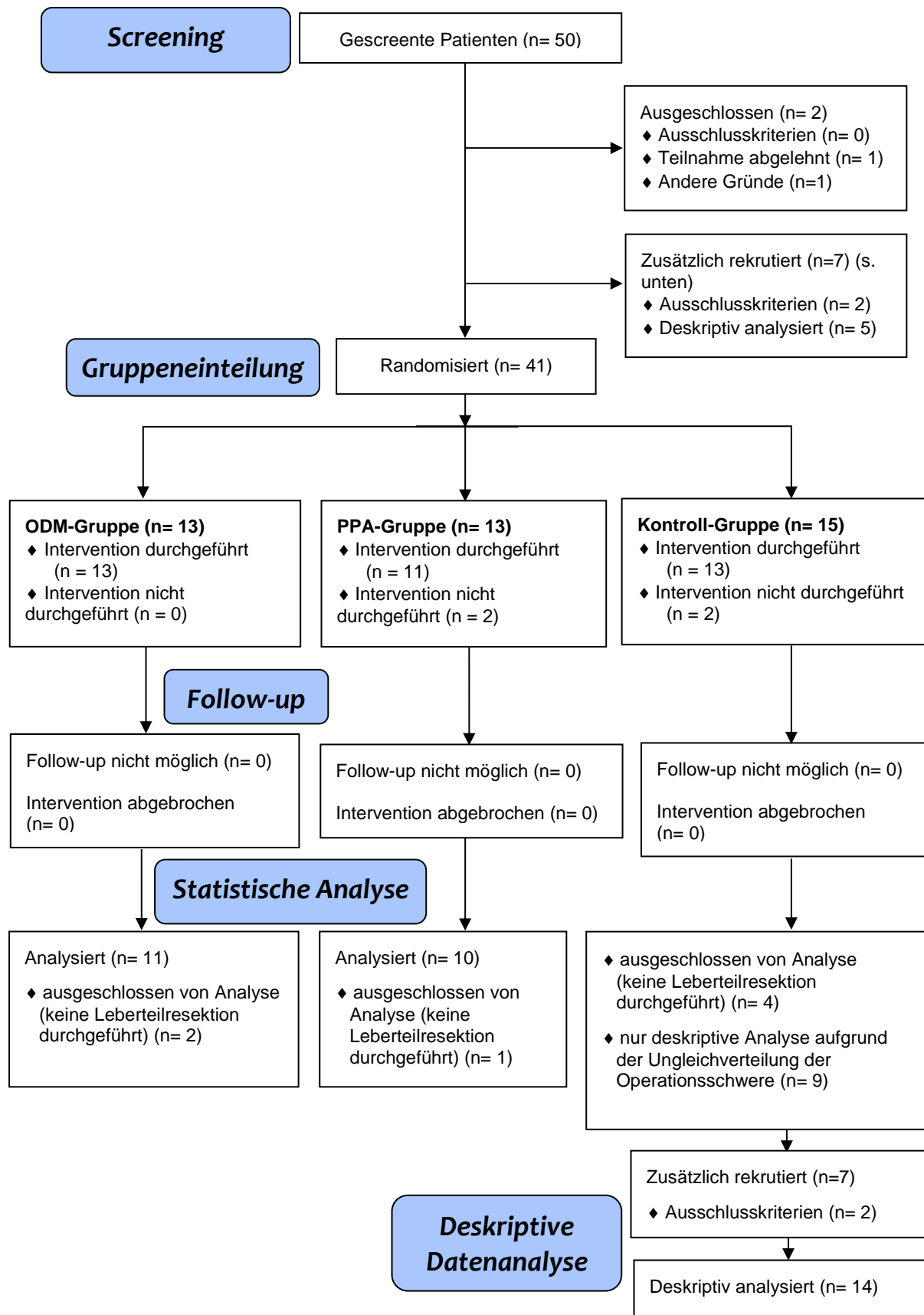


Abbildung 2: CONSORT- Diagramm - Flussdiagramm der evaluierten Patienten nach der CONSORT-Empfehlung [14,40]

3.1 Allgemeine klinisch-demographische Parameter

Parameter	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n = 14)	ODM-Gruppe (n = 11)	PPA-Gruppe (n = 10)	p-Wert ODM vs. PPA
Alter (Jahre)	59(51;68)	69(56;75)	52(41;65)	#0,015
Patienten über 65 Jahre	5(35,7)	6(54,5)	2(20)	\$0,183
Geschlecht, weiblich, n (%)	5 (35,7)	5 (45,5)	5 (50,0)	\$1,000
Body Mass Index (BMI; kg/m ²)	25(22;30)	25(23;27)	24(22;29)	#0,931
Körperoberfläche (KOF; m ²)	1,8(1,6;1,9)	1,8(1,6;1,9)	1,8(1,6;1,9)	#0,824
Klassifikation nach Empfehlung der American Society of Anesthesiology				\$0,509
ASA I, n (%)	2(14,3)	1(10)	1(10)	
ASA II, n (%)	8(57,1)	6(60)	3(30)	
ASA III, n (%)	4(28,6)	3(30)	6(60)	
Charlson Komorbiditäts-Index	5,5 (3,5; 6,0)	6,0 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 9,3)	#0,199
Dauermedikation				
Beta-Blocker, n (%)	3(21,4)	5(50)	1(11,1)	\$0,141
ACE-Hemmer, n (%)	3(21,4)	4(40)	2(22,2)	\$0,628
Statine, n (%)	3(21,4)	1(10)	1(11,1)	\$0,846
Kalziumkanal-Blocker, n (%)	3(21,4)	3(30)	1(11,1)	\$0,582
Diuretika, n (%)	1(7,1)	1(10)	1(11,1)	\$1,000
Schmerzmedikamente, n (%)	1(7,1)	2(18,2)	0(0)	\$0,476
Andere Medikamente, n (%)	12(85,7)	6(60)	6(66,7)	\$1,000
Arterielle Hypertonie, n (%)	7(50)	6(60)	3(30)	\$0,370
Chronische Herzinsuffizienz NYHA II (vs. NYHA I), n (%)	1 (7,1)	0(0)	1 (10)	\$1,000
Diabetes mellitus, n (%)	3 (21,4)	3 (30)	2 (20)	\$0,226
Metabolic Equivalent of Task Activity (MET) score	5(4,7;5)	5(4;5)	5(4;5)	#1,000
Nutritional Risk Screening score	3(2;4)	2(1,5;3)	4(2;4)	#0,136

Tabelle 3: allgemeine klinisch-demographische Parameter

Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich für ODM-Gruppe vs. PPA-Gruppe entweder auf den exakten Mann-Whitney-Test (#), den exakten Mantel-Haenszel-Test (\$) für unabhängige Stichproben oder auf den exakten Chi-Quadrat-Test (\$). [14]

Die Patienten in der ODM-Gruppe (Median (Quartile) 69 (56; 75) Jahre) waren im Median mit 17 Jahren älter als in der PPA-Gruppe (52 (41; 65) Jahre; p=0,015). Die weiteren allgemeinen

Patientencharakteristika zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen. (Tabelle 3).

3.2 Intraoperative anästhesiologische und chirurgische Parameter

3.2.1 Allgemeine intraoperative Parameter

Die allgemeinen intraoperativen anästhesiologischen und chirurgischen Parameter zeigten keine gruppenspezifischen Unterschiede. (Tabelle 4)

Parameter	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n = 14)	ODM-Gruppe (n = 11)	PPA-Gruppe (n = 10)	p-Wert ODM vs. PPA
Leberresektion				§0,820
Trisektorektomie	6(42,9)	5(45,5)	5(50)	
Hemihepatektomie	3(21,4)	6(54,5)	4(40)	
Segmentresektion	5(35,7)	0(0)	1(10)	
Operationsdauer (hh:mm)	04:05 (02:50;05:28)	04:00 (03:20;05:45)	04:57 (04:17;05:43)	#0,290
Narkosedauer (hh:mm)	05:40 (03:57;07:05)	05:09 (04:53;07:19)	06:23(05:29;07:11)	#0,401
Fentanyl (mg)	0,58 (0,46; 0,76)	0,40 (0,30; 0,65)	0,50 (0,29;0,65)	#0,987
Remifentanyl, n (%)	6(42,9)	5(45,5)	7(70)	\$0,387
Remifentanyl höchste Rate (µg/kg/min)	0(0;0,16)	0(0;0,20)	0,20(0;0,28)	#0,205
Ketamin, n (%)	8(57,1)	4(36,4)	8(80)	\$0,080
Dipidolor oder Morphin (mg Morphin Equivalent)	1,0(0;4,3)	5,0(0;5,0)	2,8(0;5,0)	#0,300
Clonidin (µg)	0(0;150)	0(0; 0)	0(0;41)	#0,213
Inotrope Substanzen, n (%)	0	1(9,1)	1(10)	\$1,000

Tabelle 4: intraoperative anästhesiologische und chirurgische Allgemeinparameter

Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich für ODM-Gruppe vs. PPA-Gruppe entweder auf den exakten Mann-Whitney-Test (#), den exakten Mantel-Haenszel-Test (§) für unabhängige Stichproben oder auf den exakten Chi-Quadrat-Test (\$). [14]

3.2.2 Intraoperative Infusionen, Transfusionen und Diurese

Die beiden Interventionsgruppen unterschieden sich weder in den infundierten Mengen an Infusionen noch in den Transfusionseinheiten. Die Diurese ergab auch keinen signifikanten Unterschied. (Tabellen 5 und 6)

Die intraoperativen Parameter wurden zu jeweils vier Zeitpunkten zwischen den Gruppen verglichen:

- T1 – die erste hämodynamische Messung nach der Narkoseeinleitung zum Operationsbeginn
- T2 – vor dem Beginn der Leberresektion
- T3 – nach der Beendigung der Leberinzision/Leberresektionsende
- T4 – am Operationsende

Parameter	Zeitpunkt	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n = 14)	ODM-Gruppe (n= 11)	PPA-Gruppe (n = 10)	Nicht-parametrische longitudinale Analyse ODM vs. PPA
Kristalloid (ml)	T1	650(350;950)	300(200;600)	175(100;1000)	Gruppe: 0,8562 Zeit gesamt: <0,0001 Gruppe*Zeit: 0,4769 Zeit ODM: <0,0001 Zeit PPA: <0,0001
	T2	1325(1000;2813)	1475(800;1600) ^{#1}	1200(800;1525)	
	T3	1800(1000;2950)	1700(913;2088) ^{#1}	1650(1075;1885) ^{#1}	
	T4	2200(1975;3850)	1800(1300;2500) ^{#1}	2100(1588;2488) ^{#1}	
Kolloid (ml)	T1	0(0;0)	0(0;0)	0(0;200)	Gruppe: 0,3998 Zeit gesamt: <0,0001 Gruppe*Zeit: 0,4128 Zeit ODM: <0,0001 Zeit PPA: <0,0001
	T2	0(0;500)	600(200;1000) ^{#1}	525(350;650) ^{#1}	
	T3	0(0;500)	700(500;1350) ^{#1}	625(400;800) ^{#1}	
	T4	0(0;500)	1700(950;2450) ^{#1}	1300(950;1600) #1#2	
Kristalloid +Kolloid (ml)	T1	800(350;1025)	450(200;600)	425(100;1025)	Gruppe: 0,5430 Zeit gesamt: <0,0001 Gruppe*Zeit: 0,4898 Zeit ODM: <0,0001 Zeit PPA: <0,0001
	T2	1450(1050;2888)	1900(1675;2250) ^{#1}	1675(1400;1975) ^{#1}	
	T3	1800(1475;3200)	2425(1863;2825) ^{#1}	2200(1888;2493) ^{#1}	
	T4	2650(2050;4000)	3300(2750;4725) #1#2	3075(2800;3638) #1#2	
Diurese (ml)	T1	28(0;85)	0(0;100)	115(53;163)	Gruppe: 0,6562 Zeit gesamt: <0,0001 Gruppe*Zeit: 0,3973 Zeit ODM: <0,0001 Zeit PPA: <0,0001
	T2	160(91;355)	390(80;940) ^{#1}	385(148;830)	
	T3	259(147;428)	385(78;1055) ^{#1}	390(195;890) ^{#1}	
	T4	398(199;563)	515(328;1193) ^{#1}	590(240;938) ^{#1}	

Tabelle 5: intraoperative Infusionen und Diurese

Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt für die folgenden intraoperativen Zeitpunkte: T1 = erste hämodynamische Messung/Beginn der Operation; T2 = vor der Leberresektion; T3 = nach

der Leberresektion; T4 = zum Operationsende dargestellt. Statistische Signifikanzen innerhalb der Gruppen (exakter gepaarter Wilcoxon-Test) zum jeweiligen Zeitpunkt versus T1: #1 ($p < 0,05$), versus T2: #2 ($p < 0,05$). Die nicht-parametrische longitudinale Analyse für den Vergleich der Parameter zwischen der ODM und der PPA wurden durch die aufgeführten p-Werte dargestellt. [14]

Parameter	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n = 14)	ODM-Gruppe (n = 11)	PPA-Gruppe (n = 10)	p-Wert ODM vs. PPA
Gefrier-Plasma (Einheiten/Patient)	1,0(0;5,3)	2,0(0;6,0)	2,0(2,0;8,5)	#0,529
Erythrozytenkonzentrate (Einheiten/Patient)	0(0;2,0)	1,0(0;2,0)	0(0;2,5)	#0,638
Blutverlust (ml)	1000(210;1275)	720(393;1300)	450(350;975)	#0,566

Tabelle 6: intraoperative Transfusionen

Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich für ODM-Gruppe vs. PPA-Gruppe auf den exakten Mann-Whitney-Test (#). [14]

3.2.3 Konventionelle und erweiterte Hämodynamik, Noradrenalin

Alle hämodynamischen Parameter zu den Zeitpunkten T1 bis T4 sind in den Grafiken 3 bis 6 sowie in der Tabelle 7 zusammengefasst. Im Weiteren werden die Ergebnisse zu den einzelnen Zeitpunkten beschrieben:

- T1-Zeitpunkt

Außer einer höheren FTc (die korrigierte Flusszeit) in der PPA-Gruppe ($p=0,013$) fanden sich keine Unterschiede zum Beginn der Operation zwischen den Interventionsgruppen.

- T2-Zeitpunkt

Zum Leberresektionsbeginn war der Schlagvolumenindex (der primäre Endpunkt) in der ODM-Gruppe 49 (37; 53) ml/m² und in der PPA-Gruppe 48 (41; 56) ml/m², somit gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen ($p=0,397$). Ein signifikanter Abfall des SVI im Vergleich zum Beginn der Operation zeigte sich in der PPA-Gruppe jedoch nur mit dem CardioQ-ODM[®] gemessen ($p < 0,05$, Grafiken 3 und 4).

In der PPA-Gruppe fiel der ZVD signifikant ab. Die Schlagvolumenvariation (SVV, $p=0,048$) und die Spitzengeschwindigkeit (PV, $p=0,017$) waren in der PPA-Gruppe höher als in der ODM- Gruppe.

- T3-Zeitpunkt

Zum Leberresektionsende haben wir die meisten hämodynamischen Veränderungen beobachtet.

In der PPA-Gruppe war der Schlagvolumenindex, mit dem CardioQ-ODM[®] gemessen, mit 32 (22; 37) ml/m² signifikant niedriger als in der ODM-Gruppe mit 45 (37; 54) ml/m² ($p=0,013$). Außerdem war in der PPA-Gruppe über die Operationszeit einen SVI-Abfall zu erkennen, jedoch nur in den Werten des CardioQ-ODM[®] ($p<0,001$), aber nicht in den Werten des LiDCOrapid[®] ($p=0,556$). Die Patienten der ODM-Gruppe zeigten weder mit dem CardioQ-ODM[®] ($p=0,119$) noch mit dem LiDCOrapid[®] ($p=0,565$) einen signifikanten Abfall im SVI während der Operation (Grafiken 3 und 4).

Der Herzindex ($p=0,001$) sowie die korrigierte Flusszeit (FTc; $p<0,001$), beide mit ODM-Monitor gemessen, fielen über die Operationszeit nur in der PPA-Gruppe ab. Außerdem blieb in der PPA-Gruppe der ZVD weiterhin signifikant niedrig ($p<0,001$) und die PPV zeigte einen Anstieg über die Operationszeit ($p=0,002$, Grafik 5).

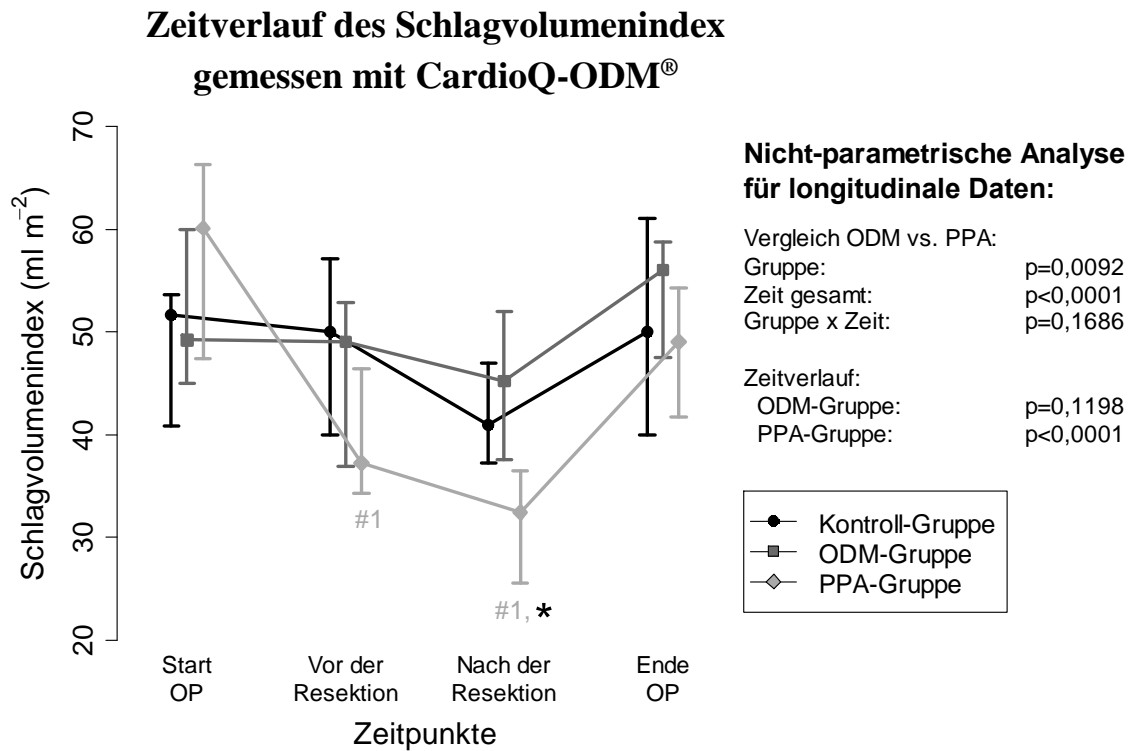
Die kontinuierliche Noradrenalin-Laufrate in der PPA-Gruppe stieg bis zum Ende der Leberresektion an. Analog zum erhöhten Noradrenalin-Bedarf ist der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) in der PPA-Gruppe über die Operationszeit angestiegen ($p=0,0002$, Grafik 6).

Der mittlere arterielle Druck (MAD) und die Herzfrequenz (HF) blieben in beiden Interventionsgruppen während der Operation stabil. In der ODM-Gruppe ist zwar die HF signifikant über die Operationszeit hinweg angestiegen, bleibt jedoch zu allen Zeitpunkten im Normbereich.

Zusammengefasst fielen in der PPA-Gruppe signifikant der Schlagvolumenindex, der Herzindex und die FTc mit CardioQ-ODM[®] gemessen ab. Die Schlagvolumenvariation (SVV) und die PPV, gemessen mit dem LiDCOrapid[®], stiegen ebenfalls in der PPA-Gruppe signifikant über die Operationszeit hinweg an. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten der ODM-Gruppe solche hämodynamischen Veränderungen nicht.

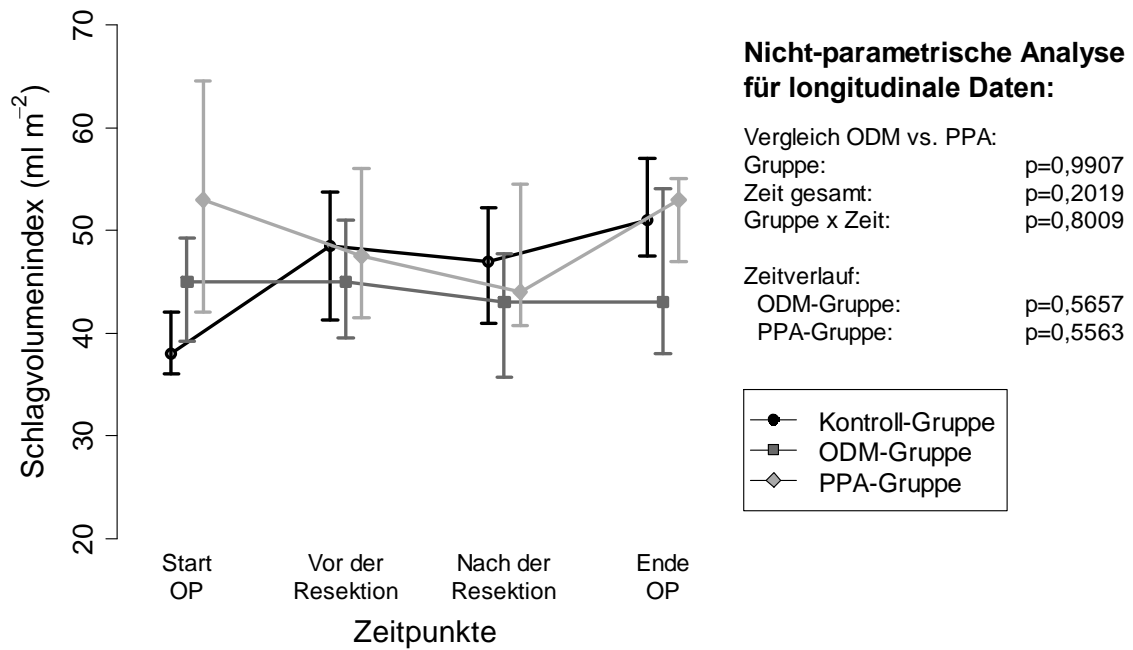
- **T4-Zeitpunkt**

Am Operationsende stiegen in der PPA-Gruppe im Vergleich zum T3-Zeitpunkt der SVI und der HI, gemessen mit ODM, wieder an und der Noradrenalin-Bedarf reduzierte sich. Interessanterweise war der HI_{ODM} in der ODM-Gruppe vom T1-Zeitpunkt zum T4-Zeitpunkt signifikant angestiegen, obwohl der Einsatz von inotropen Substanzen in beiden Gruppen gleich war.



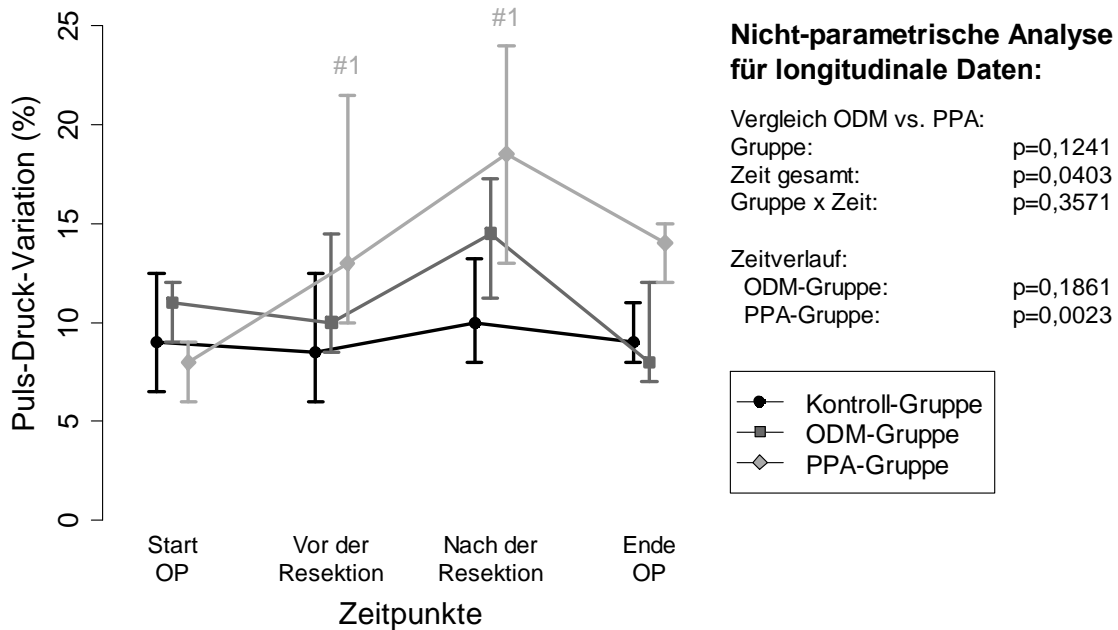
Grafik 3: Zeitverlauf des Schlagvolumenindex gemessen mit CardioQ-ODM® [14]

Zeitverlauf des Schlagvolumenindex gemessen mit LiDCOrapid®



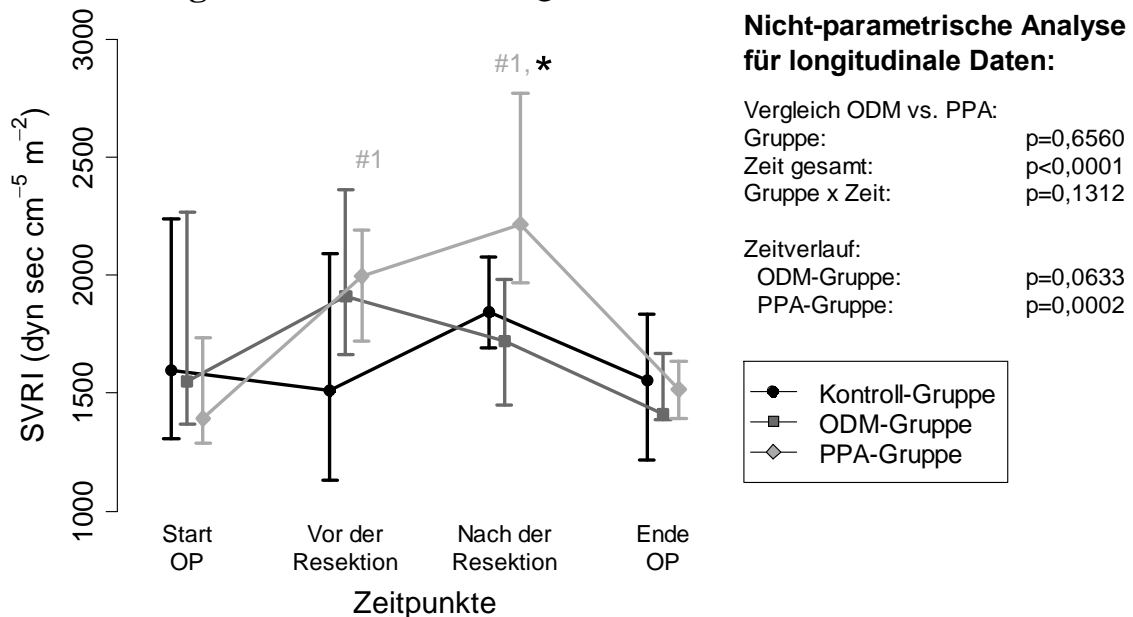
Grafik 4: Zeitverlauf des Schlagvolumenindex gemessen mit LiDCOrapid® [14]

Zeitverlauf der Puls-Druck-Variation



Grafik 5: Zeitverlauf der Puls-Druck-Variation (Pulse Pressure Variation =PPV) gemessen mit LiDCOrapid® [14]

Zeitverlauf des systemischen vaskulären Widerstandsindex gemessen mit CardioQ-ODM®



Grafik 6: Zeitverlauf des systemischen vaskulären Widerstandsindex gemessen mit CardioQ-ODM® [14]

Parameter	Zeitpunkt	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n=14)	ODM-Gruppe (n=11)	PPA-Gruppe (n=10)	Nichtparametrische longitudinale Analyse ODM vs. PPA
Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAP; mmHg)	T1	69(66;77)	68(61;91)	74(58;88)	Gruppe: 0,4611 Zeit gesamt: 0,1881 Gruppe*Zeit: 0,5461 Zeit ODM: 0,0991 Zeit PPA: 0,9339
	T2	75(67;81)	82(76;96)	78(70;86)	
	T3	76(70;83)	75(69;81)	74(69;84)	
	T4	74(64;81)	76(70;81)	75(69;82)	
Noradrenalin (µg/kg/min)	T1	0,01(0;0,09)	0(0;0,10)	0,01(0;0,04)	Gruppe: 0,2495 Zeit gesamt: <0,0001 Gruppe*Zeit: 0,0364 Zeit ODM: 0,0033 Zeit PPA: <0,0001
	T2	0,03(0;0,07)	0,01(0;0,10)	0,04(0,03;0,10)	
	T3	0,02(0;0,07)	0,06(0;0,25)	0,15(0,06;0,27) ^{#1}	
	T4	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0) ^{#2#3}	
Herzfrequenz (HF; Schläge/min)	T1	62(60;83)	59(54;80)	71(53;84)	Gruppe: 0,6208 Zeit gesamt: 0,0412 Gruppe*Zeit: 0,3973 Zeit ODM: 0,0001 Zeit PPA: 0,1186
	T2	81(71;93)	67(64;88)	72(66;87)	
	T3	86(74;93)	73(67;83)	79(73;108)	
	T4	78(69;92)	76(67;87)	74(65;94)	
Zentralvenöser Druck (ZVD; mmHg)	T1	6(4;9)	5(2;7)	7(6;11)	Gruppe: 0,1466 Zeit gesamt: 0,0015 Gruppe*Zeit: 0,7438 Zeit ODM: 0,0910 Zeit PPA: <0,0001
	T2	4(2;5)	3(2;5)	2(1;4) ^{#1}	
	T3	3(1;4)	2(-1;5)	2(0;3) ^{#1}	
	T4	4(2;7)	6(2;8)	4(3;8)	
Herzindex (HI _{ODM} ; l/min/m ² KOF)	T1	3,0(2,3;4,1)	2,9(2,2;3,6)	3,8(3,0;5,0)	Gruppe: 0,0319 Zeit gesamt: 0,0003 Gruppe*Zeit: 0,4400 Zeit ODM: 0,0236 Zeit PPA: <0,0016
	T2	4,0(3,1;4,9)	3,1(2,4;4,0)	3,0(2,5;3,5)	
	T3	3,3(2,9;4,3)	3,4(2,5;3,9)	2,8(2,3;3,1) ^{#1}	
	T4	3,0(3,0;6,0)	4,0(3,0;5,0)	4,0(3,0;4,0) ^{#3}	
Herzindex (HI _{PPA} ; l/min/m ² KOF)	T1	2,4(2,2;3,5)	2,4(2,2;3,5)	3,6(2,9;4,9)	Gruppe: 0,9604 Zeit gesamt: 0,4100 Gruppe*Zeit: 0,3657 Zeit ODM: 0,0771 Zeit PPA: 0,7613
	T2	3,3(2,9;5,0)	3,0(2,3;3,9)	3,3(2,8;4,2)	
	T3	4,1(3,0;4,9)	3,3(2,2;3,9)	3,9(3,0;4,7)	
	T4	4,0(3,0;5,0)	3,0(2,5;4,5)	4,0(3,0;5,5)	
Korrigierte Flusszeit (FT _{CODM} ; ms)	T1	370(344;398)	361(331;373)	381(372;430) *	Gruppe: 0,1764 Zeit gesamt: 0,0015 Gruppe*Zeit: 0,4754 Zeit ODM: 0,3751 Zeit PPA: <0,0001
	T2	371(317;416)	352(338;377)	318(308; 373)	
	T3	365(330; 402)	332(302;386)	298(269;343) ^{#1}	
	T4	352(319;396)	358(332;380)	345(307;377)	
Spitzengeschwindigkeit (PV _{ODM} ; cm/s)	T1	74(56;86)	61(53;92)	99(62;127)	Gruppe: 0,6717 Zeit gesamt: 0,0145 Gruppe*Zeit: 0,1043 Zeit ODM: 0,0185 Zeit PPA: 0,1611
	T2	80(65;106)	62(57;64)	78(70; 109) *	
	T3	77(67;93)	64(58;97)	80(56; 104)	
	T4	92(71;101)	69(63;108)	104(71;125)	
Schlagvolumenvariation (SVV _{PPA} ; %)	T1	8(5;11)	6(5;9)	7(5;12)	Gruppe: 0,2020 Zeit gesamt: 0,5561
	T2	9(5;18)	7(5;12)	12(11;14) *	

	T3	8(6;12)	11(7;15)	11(8;18)	Gruppe*Zeit: 0,1668
	T4	5(4;8)	8(5;12)	12(7;13)	Zeit ODM: 0,3102 Zeit PPA: 0,0456

Tabelle 7: konventionelle und erweiterte hämodynamische Parameter

Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt für die folgenden intraoperativen Zeitpunkte: T1 = erste hämodynamische Messung/Beginn der Operation; T2 = vor der Leberresektion; T3 = nach der Leberresektion; T4 = zum Operationsende dargestellt. Statistische Signifikanzen innerhalb der Gruppen (exakter gepaarter Wilcoxon-Test) zum jeweiligen Zeitpunkt versus T1: #1 ($p < 0,05$), versus T2: #2 ($p < 0,05$), versus T3: #3 ($p < 0,05$) und () für den Vergleich zwischen den Interventionsgruppen (exakter Mann-Whitney-Test): $p < 0,05$ für den jeweiligen Zeitpunkt ODM-Gruppe vs. PPA-Gruppe. Die nicht-parametrische longitudinale Analyse für den Vergleich der Parameter zwischen der ODM und der PPA wurden durch die aufgeführten p-Werte dargestellt. [14]*

3.3 Postoperative Ergebnisse

3.3.1 Allgemeine postoperative Parameter

Zwischen den beiden Interventionsgruppen fanden sich keine Unterschiede bezüglich der postoperativen Allgemeinparameter. (Tabelle 8)

Parameter	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n = 14)	ODM-Gruppe (n = 11)	PPA-Gruppe (n = 10)	p-Wert ODM vs. PPA
ITS/ PACU-Verweildauer (dd:hh)	00:21(00:17;01:01)	00:21(00:18;01:03)	00:23(00:20;03:13)	#0,251
Krankenhausverweildauer präoperativ (dd:hh)	02:12(01:00;06:06)	03:00(01:00;08:00)	02:00(01:18;03:06)	#0,448
Krankenhausverweildauer postoperativ (dd:hh)	10:12(07:18;23:12)	13:00(12:00;19:00)	13:00(09:18;22:12)	#0,905
Nachbeatmung	0	0	1(10)	\$0,476
Entlassung innerhalb von 30 Tagen, n (%)	12(85,7)	10(90,9)	9(90)	\$1,000
Transfundierte Patienten (gesamt), n (%)	7(50)	9(82)	8(80)	\$1,000

Tabelle 8: Postoperative Allgemeinparameter

Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich für ODM-Gruppe vs. PPA-Gruppe entweder auf den exakten Mann-Whitney-Test (#) für unabhängige Stichproben oder auf den exakten Chi-Quadrat-Test (\$). [14]

3.3.2 Komplikationen

Alle Komplikationen wurden bis zum achten postoperativen Tag prospektiv registriert und nach MedDRA [30] aufgeteilt. Nach Beendigung der Studie wurden sie retrospektiv nach Clavien [31] graduiert und nach Entblindung ausgewertet.

In der ODM-Gruppe entwickelten 55% der Patienten mindestens eine Komplikation, in der PPA-Gruppe waren es 90%. Es zeigte sich hier jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen ($p=0,149$). In der ODM-Gruppe waren die meisten Komplikationen (46%) Grad 0, in der PPA-Gruppe (60%) waren es Grad II. (Tabelle 9)

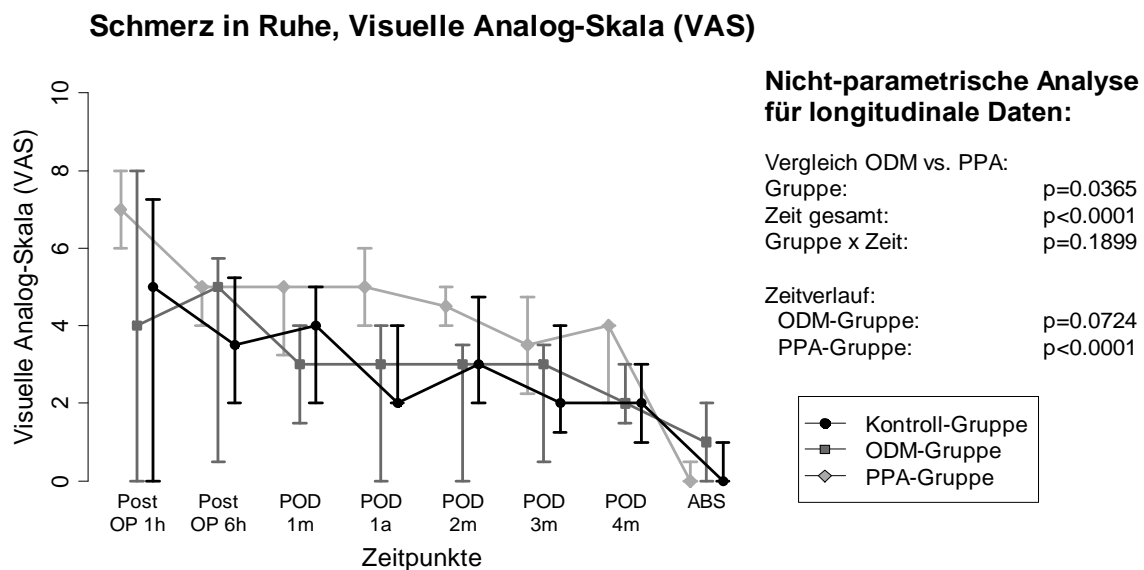
Parameter	Deskriptive Kontroll-Gruppe (n = 14)	ODM-Gruppe (n = 11)	PPA-Gruppe (n = 10)	p-Wert ODM vs. PPA
Patienten mit Komplikationen, n (%)	11(79)	6(55)	9(90)	\$0,149
Gesamtzahl von Komplikationen pro Patient (Anzahl) [31,41]	1,5(0,8;3,0)	1,0(0;2,0)	2,0(1,0;3,0)	#0,273
Höchster Grad einer Komplikation [31,41]				§0,254
Clavien Grad 0, n (%)	3(21)	5(46)	1(10)	
Clavien Grad I, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	
Clavien Grad II, n (%)	8(57)	3(27)	6(60)	
Clavien Grad IIIa, n (%)	2(14)	2(18)	2(20)	
Clavien Grad IIIb, n (%)	1(7)	1(9)	1(10)	

Tabelle 9: Postoperative Komplikationen

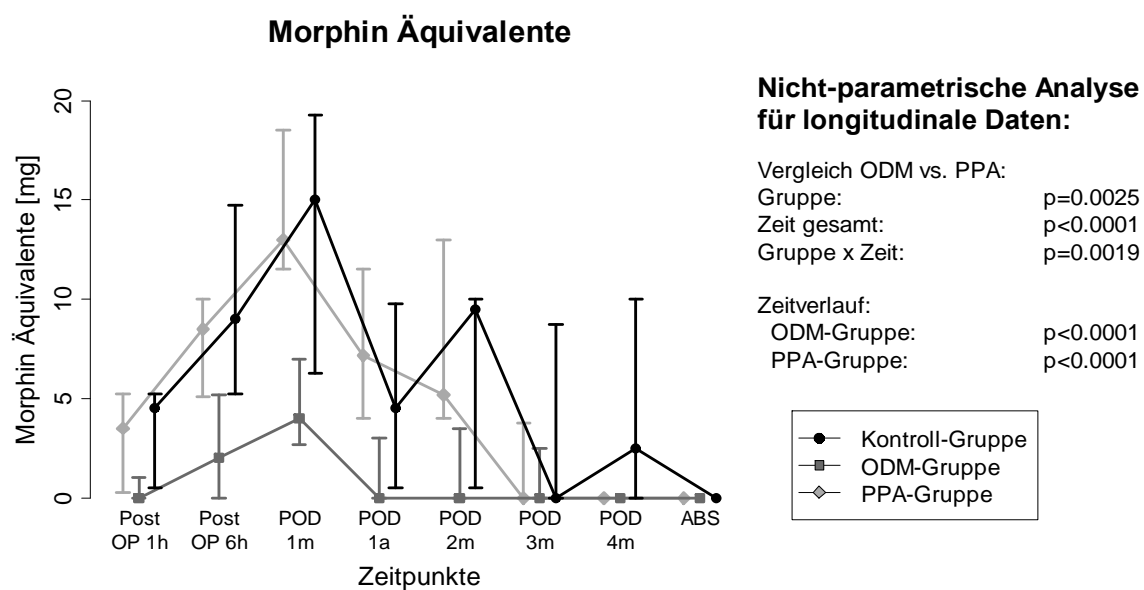
Legende: Die Ergebnisse sind als Median (25er; 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich für ODM-Gruppe vs. PPA-Gruppe entweder auf den exakten Mann-Whitney-Test (#), den exakten Mantel-Haenszel-Test (§) für geordnete kategoriale Variablen oder auf den exakten Chi-Quadrat-Test (\$). [14]

3.3.3 Schmerz

Die Schmerzstärke wurde an acht Zeitpunkten – eine Stunde postoperativ (postop 1h), sechs Stunden postoperativ (postop 6h), erster postoperativer Tag morgens (POD 1m) und abends (POD 1a), zweiter (POD 2m), dritter (POD 3m), vierter postoperativer Tag morgens (POD 4m) und zur Abschlussvisite (ABS) - mit der visuellen Analogskala (VAS) erhoben. Die Patienten aus der PPA-Gruppe gaben signifikant stärkere Schmerzen an und erhielten mehr Schmerzmittel ($p = 0,0365$ bzw. $p = 0,0025$). (Abbildungen 7 und 8)



Grafik 7: Schmerz in Ruhe nach der visuellen Analogskala (VAS) [14]



Grafik 8: Morphin-Äquivalente [14]

4. Diskussion

Im Zentrum dieser Arbeit standen die hämodynamischen Veränderungen unter dem Einfluss eines neu entwickelten, flussorientierten, intraoperativen Hämodynamikprotokolls mit volumen-restriktiven Ansatzpunkten während einer Leberteilresektion.

Die Hauptergebnisse sind, (1.) dass es zum Leberresektionsbeginn keinen Unterschied bezüglich des SVI zwischen den Studiengruppen gab; (2) dass die ODM-Gruppe bezüglich der hämodynamischen Parameter, gemessen mit beiden Monitoren über die gesamte Operationsdauer, stabil blieb, wohingegen in der PPA-Gruppe es bis zum Leberresektionsende einen signifikanten Abfall im SVI gab, der durch den CardioQ-ODM[®] und nicht durch den LiDCORapid[®] aufgezeigt wurde; und (3.) dass die Patienten aus der PPA-Gruppe postoperativ stärkere Schmerzen und einen höheren Opiatverbrauch aufwiesen.

4.1 Hämodynamische Parameter - primärer Endpunkt

Es gab zum Zeitpunkt vor der Leberresektion unter dem Einsatz des zielgerichteten, hämodynamischen Algorithmus keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen bezüglich des Schlagvolumenindex (SVI) als das primäre Ziel dieser Arbeit. Es war jedoch zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Abfall des SVI in der PPA-Gruppe mit dem CardioQ-ODM[®]-Monitor festzustellen. Dieser Abfall blieb weiter signifikant auch während der nächsten Phase bis zum Leberresektionsende. Zum Zeitpunkt nach der Leberresektion der mit CardioQ-ODM[®] gemessene SVI war niedriger in der PPA-Gruppe als in der ODM-Gruppe. Interessanterweise zeigte sich dieser Unterschied nicht in den parallelen Messungen des PPA-Monitors. Da die beiden hämodynamischen Monitore kein Goldstandard für hämodynamische Messungen sind, ist es nur anhand des SVI und dessen Verlauf nicht möglich zu behaupten, ob die Patienten stabil oder instabil waren. [14] Andererseits lassen die Veränderungen in den weiteren hämodynamischen Indikatoren, wie die höhere Schlagvolumenvariation (SVV) vor der Leberresektion, der Anstieg der PPV, der Abfall im HI und der FTc während der Leberresektion und der Anstieg des Noradrenalin-Bedarfs in der PPA-Gruppe, eine Verschlechterung in der hämodynamischen Stabilität dieser Gruppe im Gegensatz zu den Patienten aus der ODM-Gruppe vermuten. Interessanterweise gab es zu keinem Zeitpunkt Unterschiede in den verabreichten Mengen an den gesamten Flüssigkeiten, obwohl der ZVD in der PPA-Gruppe schon zum Zeitpunkt vor der Leberresektion signifikant abgefallen war.

Nordström und Kollegen fanden bei 20 Patienten während elektiver Darmoperationen in einer Beobachtungsstudie nur eine schwache Übereinstimmung zwischen den Absolutwerten des Schlagvolumens, gemessen mit dem ösophagealen Doppler, und dem LiDCOrapid® [42]. In unserer Studie lassen uns die Unterschiede zwischen den hämodynamischen Werten gemessen mit den beiden Monitoren sowie der oben beschriebene Verlauf der erweiterten hämodynamischen Parametern außerdem vermuten, dass sich die hämodynamische Optimierung mit dem CardioQ®-ODM und dem LiDCOrapid® innerhalb des Studienalgorithmus unterscheidet.

Die dynamischen Parameter SVV und PPV spiegeln mit hoher Sensitivität und Spezifität die Volumenreagibilität eines Patienten wieder. [38,39] Obwohl in unserer Studie der SVI_{LiDCO} und der HI_{LiDCO} keine signifikanten Veränderungen zeigten, sprachen die SVV- und die PPV-Veränderungen in der PPA-Gruppe für eine erhöhte Volumenreagibilität, besonders während der Leberparenchymresektion. Daher könnte die Integration der Parameter PPV oder SVV als zweiter oder auch als primärer Zielparameter in einem Volumenalgorithmus eine mögliche Verbesserung für die Steuerung einer Volumentherapie mit dem LiDCOrapid® sein. In unserem Fall würde es jedoch heißen, den hier verwendeten Algorithmus weiterentwickeln zu müssen. Die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen wäre damit unmöglich gemacht. In dem Sinne wären weitere randomisierte Studien zu fordern, besonders, weil die aktuelle Lage der Studien, die die dynamischen Parameter mit Puls-Konturverfahren in einem zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus einsetzen und untersuchen, sehr lückenhaft ist. [43-45]

Im Gegensatz zu den vielen Veränderungen in den erweiterten hämodynamischen Parametern zeigten die Standardparameter, HF und MAD, in den beiden Interventionsgruppen einen stabilen Verlauf während der Operation. Da diese Werte in der PPA-Gruppe nicht zu Veränderungen der SVV und der PPV assoziiert waren, könnte es den Aspekt unterstreichen, dass diese Parameter nicht ausreichend wären, um eine okkulte Hypovolämie rechtzeitig zu detektieren und daraus resultierend zu therapieren.

In den beiden Interventionsgruppen erzielten wir operationsspezifisch innerhalb des Studienalgorithmus einen niedrigen ZVD während der Leberparenchymresektion, jedoch nur in der PPA-Gruppe sank er signifikant. Die Aufrechterhaltung eines niedrigen ZVD während der Leberparenchymresektion führt zur Minimierung der Blutverluste und der Transfusionen. [9,13] Dies wiederum ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die perioperativen Morbidität und Mortalität. [5,8] Wir haben keine erhöhte Blutungsneigung oder Transfusionsbedarf unter dem Einsatz des Algorithmus während der Operation beobachtet. Außerdem war es in der ODM-Gruppe möglich, innerhalb des hämodynamischen Algorithmus einen niedrigen ZVD als

Zeichen des reduzierten Rückflusses in die Leber zu erreichen und gleichzeitig den systemischen Blutfluss ohne Einbußen im SVI, HI oder FTc, oder einen Einstieg in den Noradrenalin-Bedarf bzw. einen Anstieg der SVV und der PPV aufrecht zu erhalten.

Nach dem Ende der Leberparenchymresektion erfolgte in den beiden Interventionsgruppen eine Optimierung der Vorlast im Sinne des Frank-Starling-Prinzips. Mehrere Studien konnten für andere Operationen wie kolorektale Chirurgie oder die Traumatologie zeigen, dass eine intraoperative, zielgerichtete Volumentherapie nach diesem Prinzip zu einer deutlichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter im Vergleich zu einer Standardgruppe im Operationsverlauf führt. [25,46,47] Wir konnten zwar keine Verbesserung des SVI in den Interventionsgruppen gegenüber dem SVI zum Beginn der Operation zeigen, es fand aber in der ODM-Gruppe ein Anstieg des Herzindex während der Operation statt. Ein Haupteinflussfaktor für diesen Unterschied könnte die integrierte volumen-restriktive Phase während der Leberparenchymresektion als spezifisches Merkmal dieser Art von Chirurgie sein. In der PPA-Gruppe ist es andererseits innerhalb des Algorithmus zum Operationsende trotzdem noch gelungen, die bis zum Resektionsende abgefallenen Werte durch eine Besserung des SVI und des HI sowie eine Reduktion des Bedarfes an Noradrenalin wieder zu erzielen. Aus methodischen Gründen haben wir außerdem keinen statistischen Vergleich mit der Kontroll-Gruppe durchgeführt, somit fehlte uns eine Gegenstellung Interventionsgruppe zu Standard/Kontroll-Gruppe.

Uns ist keine andere Studie bekannt, die den Einfluss eines flussorientierten, restriktiven Algorithmus auf die Hämodynamik mit Hilfe zweier minimal-invasiver Monitoren in einer verblindeten Situation untersucht hat. In dem Sinne sind weitere große randomisierte Studien notwendig, um den Einfluss des Algorithmus auf die Hämodynamik und dessen klinischen Bedeutung zu untersuchen, insbesondere bei Eingriffen mit restriktiver Volumentherapie.

4.2 Outcome-Parameter - sekundärer Endpunkt

Die Outcome-Parameter Intensivstation- und Krankenhausverweildauer zeigten keine Gruppenunterschiede. Helling und Kollegen ermittelten eine mittlere Krankenhausverweildauer bei großen Leberteileresektionen von $10,2 \pm 5,9$ Tage, wobei der Anteil der Hemihepatektomien in dieser Studie überwiegt. [48] In unserem Studienkollektiv fand sich ein höherer Anteil der erweiterten Leberresektionen (z.B. Trisektorektomien) im Vergleich zu den Hemihepatektomien. Dieser Umstand könnte einen Einfluss auf die längere

Krankenhausverweildauer von als Median (25%, 75% Quartile) 13 (12; 19) Tagen für die ODM-Gruppe und 13 (9; 22) Tagen für die PPA-Gruppe in unserer Studienpopulation erklären. Da diese Studie als Pilot-Projekt nicht geplant war, um den klinischen Einfluss des Algorithmus zu untersuchen, sind weitere Studien mit einer höheren Patientenzahl notwendig, um diese Fragen zu beantworten.

Ein interessanter Unterschied in den postoperativen Komplikationen war die signifikant höhere Schmerzintensität bei den Patienten der PPA-Gruppe. Sie haben auch einen höheren Opiatverbrauch als in der ODM-Gruppe, obwohl sie intraoperativ weder vermehrt Opiate noch vermehrt Clonidin oder Ketamin erhalten haben. Bei akutem Blutverlust von etwa 1,5l bei gesunden Freiwilligen war der Abfall im Schlagvolumen mit einer Verschlechterung der intragastralen Mikroperfusion assoziiert, ohne dass sich die HF oder der arterielle Blutdruck verändert hätten. [16] Bei herzinsuffizienten Patienten ist eine der ersten Regionen mit reduzierter Perfusion der obere Gastrointestinaltrakt. [49] Diese Daten der Literatur in Verbindung mit unseren Ergebnissen lassen uns vermuten, dass eventuell der reduzierte Blutfluss im Operationsgebiet des Studienkollektivs zu der Entwicklung der stärkeren Schmerzen beigetragen haben könnte. Jones und Kollegen haben neulich in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten nach Leberresektion innerhalb eines ERAS-Protokolls eine frühe postoperative GDT (goal-directed therapy) durchgeführt. Die Patienten der ERP-Gruppe (Interventionsgruppe) zeigten dabei am 2. POD, obwohl der PDA-Katheter früher rausgezogen wurde, weniger Schmerzen als in der Standardgruppe. [50] Wir vermuten daher, dass eine rechtzeitige Wiederherstellung/ Verbesserung der Durchblutung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes als Operationsgebiet einen positiven Effekt auf die postoperativen Schmerzen haben könnte. Weitere Studien mit größerer Patientenzahl sowie mit der primären Zielsetzung „Schmerzintensität“ sind notwendig, um diese Ergebnisse zu prüfen und ggf. zu bestätigen.

Wir haben keine Komplikationen verbunden mit den beiden hämodynamischen Monitoren registriert.

4.3 Limitationen

Die geringe Patientenzahl ist sicherlich eine Limitation der Studie sowie die Durchführung in nur einem Krankenhaus aufgrund des Pilot-Charakters der Studie. Der Ausschluss der

Kontrollgruppe aus der Analyse hatte außerdem die Studie praktisch auf ein zweiarmiges Design reduziert.

Wir hatten außerdem keinen Einfluss auf die prä- und postoperative Volumentherapie. Das könnte zusätzlich einen Einfluss auf das Outcome der Patienten ausgeübt haben.

Zudem kann man vermuten, dass der Volumenalgorithmus womöglich nicht die optimalen Zielparameter für den LiDCO*rapid*[®]-Monitor beinhaltete.

4.4 Perspektiven

Bei Leberteileresektionen konnte das untersuchte flussorientierte, hämodynamische Studienprotokoll die Hämodynamikwerte der Patienten aufrechterhalten, trotz seines restriktiven Charakters und ohne eine erhöhte Blutung während der Leberparenchymresektion zu verursachen. Inwiefern das aber auch klinisch relevante Unterschiede zur Standardtherapie oder anderen Therapieoptionen darstellt, müsste in weiteren größeren randomisierten Studien untersucht werden.

Obwohl sich ein positiver Effekt des Algorithmus in der ODM-Gruppe bezüglich der postoperativen Schmerzen vermuten lässt, ist wegen der geringen Patientenzahl und der sekundären Zielsetzung keine eindeutige Schlussfolgerung zu ziehen. Hier sind weitere Studien mit der konkreten Zielsetzung „postoperativer Schmerz“ mit einer höheren Patientenzahl notwendig.

5. Zusammenfassung

5.1 Einleitung

Leberteilresektionen bleiben trotz aller perioperativen Verbesserungen in dem chirurgischen und anästhesiologischen Management Hoch-Risiko-Eingriffe. Um den intraoperativen Blutverlust zu minimieren, wird häufig eine restriktive Volumen- und Flüssigkeitstherapie mit dem Ziel durchgeführt, einen niedrigen ZVD während der Leberparenchymresektion zu erhalten.

Die Standardparameter wie MAD und HF spiegeln unzuverlässig den Volumenstatus wider. In dem Sinne wären die erweiterten hämodynamischen Parameter wie SV, HZV etc. bessere Indikatoren. Die Integration dieser Parameter in einem sogenannten zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus, mit dem Ziel der Optimierung der kardialen Vorlast der Patienten, war in zahlreichen Studien vorteilhaft für das postoperative Outcome der Patienten im Vergleich zur Standardtherapie. Die große Herausforderung ist aktuell einen zielgerichteten Algorithmus herauszuarbeiten, der die Besonderheiten in der Leberchirurgie abdeckt, d.h. einen flüssigkeitsrestriktiven Anteil hat.

Ziel dieser Arbeit war es, die intraoperative Hämodynamik unter einem flussorientierten restriktiven Volumenalgorithmus während einer Leberteilresektion unter dem Einsatz zweier minimal-invasiver hämodynamischer Monitore (Intervention) im Vergleich mit einem konventionellen hämodynamischen Management (Kontrolle) zu untersuchen. Das primäre Ziel bestand im Vergleich des Schlagvolumenindex (SVI), insbesondere vor dem intraoperativen Beginn der Leberresektion, zwischen den drei Gruppen. Die intraoperative Hämodynamik wurde auf der Basis von erweiterten hämodynamischen Parametern bewertet. Sekundäres Ziel war es, das Outcome der Patienten zwischen den Gruppen zu vergleichen.

5.2 Methodik

Nach Genehmigung der Studie durch die lokalen Behörden und Einwilligung der Studienteilnehmer wurden 35 Patienten mit einer Leberteilresektion in diese prospektive, randomisierte, kontrollierte, verblindete, dreiarmlige Pilotstudie eingeschlossen. Sie wurden in zwei Interventionsgruppen, ODM-, PPA- sowie eine Kontroll-Gruppe randomisiert. In den beiden Interventionsgruppen wurde das intraoperative Volumenmanagement mithilfe von zwei hämodynamischen Monitoren: CardioQ[®] in der ODM-Gruppe und LiDCO[®]rapid[®] in der PPA-Gruppe durchgeführt. Alle hämodynamischen Parameter wurden an vier Zeitpunkten zwischen

den beiden Interventionsgruppen verglichen: zum Operationsbeginn, vor dem Leberresektionsbeginn, nach dem Leberresektionsende und am Operationsende. Die postoperativen Komplikationen wurden bis zum achten postoperativen Tag erfasst.

Wegen einer Imbalance bezüglich der Operationsschwere sowie einer (nicht-randomisierten) Nachrekrutierung in der Kontrollgruppe, wurden nur die beiden Interventionsgruppen statistisch ausgewertet und die Kontrolle lediglich deskriptiv dargestellt. Die Studie reduzierte sich damit praktisch auf ein zweiarmiges Design. Der Vergleich der Interventionsgruppen wurde mit dem zweiseitigen, exakten, nicht-parametrischen Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben durchgeführt. Zum Vergleich von Häufigkeiten wurden der exakte Mantel-Haenszel-Test (bei geordneten kategorialen Variablen) oder der exakte Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Zeitliche Veränderungen von Parametern mit Bezug auf die intraoperativen hämodynamischen Daten von Patienten sowie die Gesamtvolumenmengen wurden mithilfe einer multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten analysiert. Alle Zeitverläufe wurden dabei simultan ausgewertet.

Für statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 gewertet.

5.3 Ergebnisse

Das Studienkollektiv zeigte keine Unterschiede bezüglich demographischer, klinischer, intraoperativer und postoperativer allgemeiner Parameter, außer dass die Patienten der PPA-Gruppe jünger als die der ODM-Gruppe waren.

Es fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied im SVI, insbesondere vor der Leberresektion – dem primären Ziel dieser Arbeit. Die meisten hämodynamischen Veränderungen zeigten sich zum Ende der Leberparenchymresektion in der PPA-Gruppe. In der Zeitverlaufsanalyse sind in der PPA-Gruppe der Schlagvolumenindex, der Herzindex und die FTc gemessen mit dem CadrioQ-ODM[®] abgefallen bei einem Anstieg der PPV und SVV. Der Vergleich zeigte zu diesem Zeitpunkt höhere Werte des SVI in der ODM-Gruppe. In Gegensatz dazu waren in den mit LiDCOrapid[®] gemessenen SVI und HI keine Veränderungen in keiner der beiden Interventionsgruppen zu sehen.

Des Weiteren waren zum Leberresektionsbeginn die Spitzengeschwindigkeit (PV) und der SVV in der PPA-Gruppe höher. Nach dem Leberresektionsende bis zum Operationsende sind in der PPA-Gruppe der SVI und der HI wieder angestiegen. Der ZVD-Abfall während der Operation wurde von einem Anstieg der Noradrenalin-Lauftrate bis zum Leberresektionsende

und dann wiederum von einem Abfall bis zum Operationsende begleitet. Die hämodynamischen Standardparameter, die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck blieben über die Operationsdauer in beiden Gruppen stabil.

Bis auf den Parameter „Schmerzen“ gab es in den postoperativen Parametern keine Gruppenunterschiede. Die Patienten der PPA-Gruppe wiesen in Ruhe stärkeren Durchschnittsschmerz auf und hatten einen höheren postoperativen Opiatverbrauch als die Patienten der ODM-Gruppe.

6. Literatur

1. Middleton PF, Duffield M, Lynch SV, et al. Living donor liver transplantation—Adult donor outcomes: A systematic review. *Liver Transplantation* 2006;12:24-30
2. Andres A, Toso C, Moldovan B, et al. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg* 2011;146:1246-1252
3. Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *Journal of gastroenterology* 2012;47:1125-1133
4. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-330
5. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406; discussion 406-397
6. Heriot AG, Karanjia ND. A review of techniques for liver resection. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2002;84:371-380
7. Herz S, Puhl G, Spies C, et al. [Perioperative anesthesia management of extended partial liver resection. Pathophysiology of hepatic diseases and functional signs of hepatic failure]. *Der Anaesthesist* 2011;60:103-117
8. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving Perioperative Outcome Expands the Role of Hepatectomy in Management of Benign and Malignant Hepatobiliary Diseases. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association* 2004;CXXII:296-308
9. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *The British journal of surgery* 1998;85:1058-1060
10. Chen H, Merchant NB, Didolkar MS. Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2000;4:162-167
11. Moug SJ, Smith D, Leen E, Angerson WJ, Horgan PG. Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2007;33:1036-1041
12. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World journal of gastroenterology : WJG* 2006;12:935-939
13. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *Journal of the American College of Surgeons* 1998;187:620-625
14. Feldheiser A, Pavlova V, Weimann K, et al. Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial. *PloS one* 2015;10:e0132715
15. Scalea TM, Maltz S, Yelon J, et al. Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. *Critical care medicine* 1994;22:1610-1615
16. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, et al. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive care medicine* 1997;23:276-281
17. Webb AR. Recognizing hypovolaemia. *Minerva anesthesiologica* 2001;67:185-189
18. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004;8:R60-65
19. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive care medicine* 1994;20:99-104

20. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesthesia and analgesia* 2000;90:1052-1059
21. Holte K, Foss NB, Andersen J, et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *British journal of anaesthesia* 2007;99:500-508
22. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of Long-Term Survival After Major Surgery and the Adverse Effect of Postoperative Complications. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association* 2005;123:32-48
23. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *The New England journal of medicine* 2009;361:1368-1375
24. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesthesia and analgesia* 2011;112:1392-1402
25. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British journal of anaesthesia* 2005;95:634-642
26. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R154
27. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *The British journal of surgery* 2009;96:331-341
28. Rock EP, Molloy VJ, Humphrey JS. GCP data quality for early clinical development. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010;16:1756-1763
29. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, et al. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery. *The Journal of international medical research* 2012;40:1227-1241
30. MSSO M. Medical Dictionary for Regulatory Activities Maintenance and Support Services Organization. In. <http://www.meddramsso.com/>; 2013
31. 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. *Ann Surg* 2004;240:205-213
32. DIMDI. ICD-10-GM - Amtliche Diagnosenklassifikation. In. <http://www.dimdi.de/static/de/klasi/icd-10-gm/index.htm>; 2013
33. Singer M, Clarke J, Bennett ED. Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Critical care medicine* 1989;17:447-452
34. NHS. CardioQ-ODM oesophageal doppler monitor. In. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13312/52624/52624.pdf>; 2011
35. Kuper M, Gold SJ, Callow C, et al. Intraoperative fluid management guided by oesophageal Doppler monitoring. *BMJ* 2011;342:d3016
36. LiDCO. LiDCOrapid Brochure-Fluid management just got easier. In. http://www.lidco.com/archives/LiDCOrapid_brochure_2103.pdf; 2013
37. Rhodes A, Sunderland R. Arterial Pulse Power Analysis: The LiDCO™plus System. In. <http://www.lidco.com/docs/Rhodes-Sunderland.pdf>; 2005
38. Jonas M, Fennell, J. , Brudney, CS. Haemodynamic optimisation of the surgical patient revisited. *Anaesthesia international* 2008;2
39. Cecconi M, Monti G, Hamilton MA, et al. Efficacy of functional hemodynamic parameters in predicting fluid responsiveness with pulse power analysis in surgical patients. *Minerva anesthesiologica* 2012;78:527-533
40. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine* 2010;8:18

41. Cunningham SC, Kavac SM. What is a surgical complication? *World journal of surgery* 2009;33:1099-1100; author reply 1101
42. Nordstrom J, Hallsjo-Sander C, Shore R, Bjorne H. Stroke volume optimization in elective bowel surgery: a comparison between pulse power wave analysis (LiDCOrapid) and oesophageal Doppler (CardioQ). *British journal of anaesthesia* 2013;110:374-380
43. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists* 2011;49:59-65
44. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2010;24:487-497
45. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007;11:R100
46. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *The British journal of surgery* 2006;93:1069-1076
47. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *British journal of anaesthesia* 2012;108:53-62
48. Helling TS, Blondeau B. Anatomic segmental resection compared to major hepatectomy in the treatment of liver neoplasms. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2005;7:222-225
49. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32
50. Jones C, Kelliher L, Dickinson M, et al. Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *The British journal of surgery* 2013;100:1015-1024

7. Eidesstattliche Versicherung/ Anteilserklärung

„Ich, Velizara Pavlova, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss eines flussorientierten restriktiven Volumenprotokolls auf die intraoperative Hämodynamik während Leberteileresektion“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt 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) 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Pavlova hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Aarne Feldheiser, **Velizara Pavlova**, Karin Weimann, Oliver Hunsicker, Martin Stockmann, Mandy Koch, Alexander Giebels, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia D. Spies
„Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial“, PLOS ONE, 2015

Beitrag im Einzelnen: Probanden rekrutieren, Durchführen der Experimente, Mitarbeit bei der Bearbeitung der Datenbank und an der Erstellung der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

8. Komplette Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

1. Aarne Feldheiser, **Velizara Pavlova**, Tommaso Bonomo, Ansgar Jones, Christina Fotopoulou, Jalid Sehouli, Klaus-Dieter Wernecke and Claudia D. Spies

Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm

Veröffentlich in British Journal of Anaesthesia am 30. Oktober 2012

2. Aarne Feldheiser, **Velizara Pavlova**, Karin Weimann, Oliver Hunsicker, Martin Stockmann, Mandy Koch, Alexander Giebels, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia D. Spies

Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial

Veröffentlich in PLOS ONE am 17. Juli 2015

Diese Arbeit ist in die folgende veröffentlichte Originalarbeit eingegangen:

Aarne Feldheiser, Velizara Pavlova, Karin Weimann, Oliver Hunsicker, Martin Stockmann, Mandy Koch, Alexander Giebels, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia D. Spies

Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial

Veröffentlich in PLOS ONE am 17. Juli 2015

9. Danksagung

Frau Prof. Dr. Claudia Spies danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas, die Vorbereitung des Studienprotokolls und des Ethikantrags sowie aller formellen Voraussetzungen zur Studie. Ebenso danke ich für die Möglichkeit in einem kompetenten Studienteam zu arbeiten, in dem ich zu jeder Zeit auf großartige Unterstützung und Antworten auf meine immer mehr während der Arbeit werdenden Fragen bekommen habe, die wissenschaftliche Begleitung des Projekts, die Dateninterpretation und die finale Durchsicht meiner Dissertationsarbeit. Ihre Tür stand immer offen, um jedes Problem zu klären und zu beseitigen.

Herrn Dr. Aarne Feldheiser gilt mein ganz besonderer tiefer Dank. Er hatte mich durchgehend während der Durchführung der Studie sowie während des Bearbeitens der Daten und des Niederschreibens der Arbeit grenzenlos unterstützt. Ich danke ihm für die vielen aufklärenden Diskussionen und die Geduld. Ich habe viel von ihm gelernt. Ich habe aber auch einen guten Freund gewonnen.

Herrn Dr. Ansgar Jones und **Frau Dr. Karin Weimann** danke ich für die großartige Zusammenarbeit. Ich habe von euch beiden viel gelernt.

Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke danke ich für die statistische Vorbereitung der Studie und die Hilfestellung für die korrekte Bearbeitung der Daten, sowie für die Durchsicht der Arbeit.

Bei der gesamten **Arbeitsgruppe** bedanke ich mich für die Hilfestellung bei der Datenerhebung und der Dokumentation. Ihr habt es geschafft, die manchmal schweißtreibenden Momente während der Studie mit freundlicher und kompetenter Unterstützung problemlos zu bewältigen.

Und zuletzt danke ich am meisten **meiner Familie** - meinen Eltern, die mir die Ausbildung in meinem Traumberuf ermöglicht hatten. Meinem Ehemann kann ich nicht genug danken, dass er mir immer über die Jahre des Studiums, der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit hinweg den Rücken freigehalten hat und mich in den schwierigsten Momenten wiederaufbauen konnte.

Und meinen beiden Töchtern, die mir eine unglaubliche Energie und Kraft schenken, gilt meine unendliche Liebe.

10. Lebenslauf

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

