

Aus dem
CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte / Campus Virchow Klinikum
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Intraoperative hämodynamische Optimierung innerhalb eines Ziel-gerichteten Algorithmus

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Aarne Feldheiser

Eingereicht: September, 2015
Dekan: Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Professor Dr. med. Ulf Peter Neumann
2. Gutachter/in: Professor Dr. med. Benedikt Pannen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung und Stand der Forschung.....	3
a) Perioperative Morbidität und Mortalität.....	3
b) Hämodynamisches Monitoring	4
c) Intravenöse Infusionslösungen.....	10
d) Fragestellung.....	13
2. Eigene Arbeiten	14
a) Die Entwicklung eines intraoperativen hämodynamischen Behandlungsalgorithmus für eine Ziel-gerichtete Therapie.....	14
b) Einfluss einer Ziel-gerichteten Therapie mit einer unbalancierten, kristalloiden und balancierten kristalloiden, kolloidalen Infusionslösung	31
c) Einfluss einer Ziel-gerichteten Therapie mit einer balancierten, kristalloiden und balancierten, kolloidalen Infusionslösung	52
d) Vergleichbarkeit von hämodynamischen Monitoren zur Durchführung einer Ziel- gerichteten hämodynamischen Therapie.....	63
e) Adaption des Ziel-gerichteten hämodynamischen Behandlungsalgorithmus für eine restriktive Volumentherapie bei Leberchirurgie.....	75
3. Diskussion	98
a) Bedeutung der Ziel-gerichteten hämodynamischen Therapie in der perioperativen Medizin	98
b) Adaptationen der Behandlungsalgorithmen an die hämodynamischen Monitore und die Art der Chirurgie	100
c) Effekte der intravenösen Infusionslösungen innerhalb eines Ziel-gerichteten Behandlungsalgorithmus.....	103
d) Perspektiven.....	105
4. Zusammenfassung.....	107
Literaturangaben	109
Danksagung	114
Erklärung	115

Abkürzungsverzeichnis

aOR	Adjustiertes Odds Ratio
ASA	American Society of Anesthesiology
CI	Konfidenz Intervall
EMA	Europäischen Arzneimittelagentur
ERAS®	Enhanced Recovery After Surgery (=Beschleunigte postoperative Erholung)
ERP	Enhanced Recovery Partnership
FTc	Flow time corrected (=korrigierte, systolische Flusszeit)
HES	Hydroxy-Ethyl-Stärke
LiDCO™	Lithium dilutions cardiac output
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NHS	National Health Service
NICE	National Institute of Clinical Excellence
ODM	Ösophagealer Doppler-Monitor
PCA	Puls-Kontur-Analyse
PiCCO™	Puls contour continuous cardiac output
POSSUM-Score	Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity-Score
PPV	Puls pressure variability (=Variabilität des Puls-Drucks)
PRAC	Pharmako-Vigilanzausschuß für Risikobewertung
PV	Peak velocity (=maximale Flussgeschwindigkeit)
QM	Qualitätsmanagement
RCT	Randomized, controlled trial (=randomisierte, kontrollierte Studie)
S _{cv} O ₂	Zentral-venöse Sauerstoff-Sättigung
SD	Stroke distance (=Schlagdistanz)
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SV	Stroke volume (=Schlagvolumens des Herzens)
SVI	Stroke volume index (=indiziertes Schlagvolumens des Herzens)
SVV	Stroke volume variability (=Variabilität des Schlagvolumens)
TISS-Score	Therapeutic Intervention Scoring System-Score
ZVD	Zentral-venöser Druck

1. Einleitung und Stand der Forschung

a) Perioperative Morbidität und Mortalität

Bei einem globalen jährlichen Volumen von 236 Millionen großen chirurgischen Eingriffen¹ hat sich in einer einwöchigen Erhebung in Europa gezeigt, dass die postoperative Mortalität mit 3,8% nach wie vor hoch ist.² Dabei zeigte sich eine hohe Variabilität zwischen den europäischen Staaten mit 1,5% in Finnland auf der einen und Polen mit 10% postoperativer Mortalität auf der anderen Seite. Diese hohe Variabilität legte eine hohe Abhängigkeit von der Organisation der perioperativen Abläufe und der klinischen Behandlungsstandards zum einen und den vorhandenen Ressourcen auf der anderen Seite dar.

Die Allokation von intensivmedizinischen Ressourcen wies ebenfalls eine sehr hohe Variabilität zwischen den Ländern auf.^{2, 3} Dabei wurden in Spanien mehr als 11% der Patienten postoperativ auf eine Intensivstation verlegt, wohingegen es in den nordischen Ländern Schweden, Finnland und Schweden unter 2% waren. Auf der anderen Seite wiesen diese nordischen Länder mit die niedrigsten postoperativen Mortalitäten auf. Diese Daten legen nahe, dass eine prä- und intraoperative Optimierung der Behandlungsabläufe nicht nur Intensivkapazitäten senken können, sondern auch einen direkten Einfluss auf postoperative Mortalität haben könnte.²

Daten zum Outcome der Patienten nach allgemein- und gefäßchirurgischen Eingriffen in einer Registerstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika zeigte, dass es zwischen den beobachteten Kliniken eine große Variabilität in der postoperativen Mortalität gab. Dabei waren die Inzidenzen der postoperativen Komplikationen zwischen einem Cluster an Zentren mit niedriger Mortalität zu einem Cluster mit einer hohen Mortalität nicht unterschiedlich. Der Unterschied fand sich in der Mortalität nach dem Erleiden einer postoperativen Komplikation mit etwa 10% in Krankenhäusern mit niedriger im Vergleich zu 20 % in Zentren hoher Gesamtmortalität.⁴

Das Auftreten einer postoperativen Komplikation hat aber nicht nur einen Einfluss auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, sondern es zeigte sich bei einer Langzeit-Nachverfolgung von Patienten nach operativen Eingriffen, dass diejenigen, die eine postoperative Komplikation erlitten, bis zu 2.000 Tage nach dem Eingriff noch ein höheres Risiko zu versterben hatten im Vergleich zu Patienten ohne erlittene Komplikation.⁵

b) Hämodynamisches Monitoring

Perioperativ erfolgt die Überwachung des Kreislaufs und die hämodynamische Therapie mit Infusionslösungen und Katecholaminen anhand der standardmäßig zu erhebenden Herzfrequenz, dem Blutdruck und klinischer Parameter wie zum Beispiel die kapilläre Füllungszeit. Hämodynamisches Standardmonitoring ermöglicht aber nicht eine Einschätzung des Herzminutenvolumens oder des Schlagvolumens des Herzen bzw. des peripheren vaskulären Widerstandes.^{6, 7}

Die erweiterten Fluss-Parameter können durch hämodynamisches Monitoring erfasst werden, z. B. mittels der Thermodilutionstechnik mit dem pulmonal-arteriellen Katheter, des Puls-Kontur- oder Puls-Power-Verfahrens abgeleitet aus dem arteriellem Blutdruck-Signal oder durch Ultraschallmethoden wie der transösophagealen Echokardiographie oder dem transösophagealen Doppler.⁸

Die Überwachung des Kreislaufs mit erweitertem hämodynamischen Monitoring ermöglicht die Therapie von okkulten, intravaskulären Hypovolämien, die durch das Standardmonitoring wie der Herzfrequenz, dem arteriellen Blutdruck oder klinischer Parameter nicht zu detektieren sind.^{6, 7}

Eine Meta-Analyse aus 31 Studien und mehr als 5000 Studienteilnehmern zu hämodynamischen Monitoring konnte trotz einer hohen Heterogenität der verwendeten Monitoring-Systeme und den aus den Messwerten abgeleiteten Interventionen eine Tendenz zur Reduktion der postoperativen Mortalität, eine deutliche Reduktion der Krankenhausverweildauer und der postoperativen Morbidität nachweisen,^{9, 10} insbesondere der renalen und pulmonalen Komplikationen und der Wundinfektionen.^{11, 12}

Diese Daten belegen zum einen den klinischen Wert der Monitoring-Systeme zur Erfassung der erweiterten Hämodynamik. Auf der anderen Seite legen die Heterogenität der verwendeten Verfahren und der Therapieinterventionen die Notwendigkeit einer Standardisierung dar.

I. Ösophagealer Doppler

Der ösophageale Doppler stellt eine minimal-invasive Möglichkeit dar, Patienten perioperativ hämodynamisch erweitert zu überwachen. Vergleichbar zu einer Magensonde wird er in Narkose über den Mund im Bereich des distalen Abschnittes des Ösophagus platziert, wo er über einen Doppler-Schallkopf den Fluss der Erythrozyten in der Aorta

descendens bestimmt. Über Messung der Fläche unter der Kurve der systolischen Flussgeschwindigkeiten (= das Geschwindigkeits-Zeit-Integral) wird die sogenannte Schlagdistanz (=stroke distance [SD]) für jeden Herzschlag bestimmt. Einen Konversionsfaktor basierend auf dem Alter, dem Geschlecht des Patienten, dem Gewicht und der Körpergröße ermöglicht die Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens (=stroke volume [SV]) aus der Schlagdistanz. Daraus abgeleitet kann mit der Herzfrequenz das Herzminutenvolumen und bei Eingabe von dem mittleren arteriellen und zentralvenösen Blutdruck der periphere vaskuläre Widerstand errechnet werden. Die auf eine Herzfrequenz von 60/min korrigierte, systolische Flusszeit (=Flow time corrected [FTc]) wird als Maß für die ventrikuläre Nachlast angesehen und die maximale Flussgeschwindigkeit (=Peak velocity [PV]) ist ein Hinweis auf die ventrikuläre Kontraktilität (siehe Abbildung 1). Durch die Darstellung einer einhüllenden Kurve und das Setzen der Marker für den Beginn und das Ende des systolischen Flusses bietet das Monitoring-System Qualitätsindikatoren der Messung zur Steigerung der Validität der erfassten Werte.

Die Validität des ösophagealen Dopplers wird durch eine Vielzahl an Studien aus der Anästhesiologie und der Intensivmedizin demonstriert, die eine klinisch Genauigkeit und Exaktheit der Messung im Vergleich zum pulmonal-arteriellen Katheter zeigten.¹³

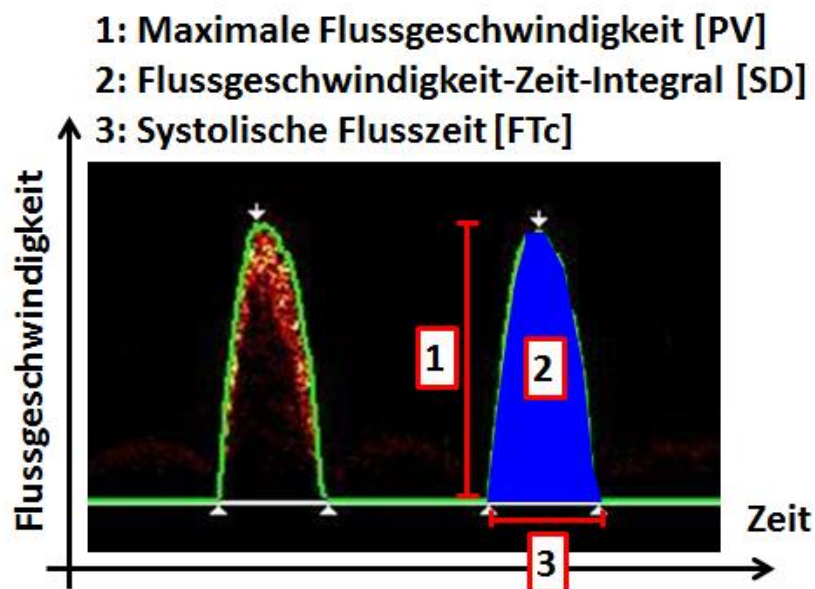


Abbildung 1: Anzeige des ösophagealen Dopplers und Markierung der drei gemessenen Parameter, der maximalen Flussgeschwindigkeit (=Peak velocity [PV]), des Integrales der Flussgeschwindigkeit über die Zeit (=Stroke Distance [SD]) und der systolischen Flusszeit, die auf eine Herzfrequenz von 60/min korrigiert wird (=Flow time corrected [FTc]).

Interventionsstudien, die ein hämodynamisches Management auf der Basis des ösophagealen Dopplers mit einem Standardmanagement intraoperativ verglichen, sind in Tabelle 1 aufgelistet. Frühere Studien vor 2007 zeigten uniform eine Reduktion der Krankenhausverweildauer und der postoperativen Komplikationen.

Bei den neueren Studien führten Modifikationen der Studiendurchführung zu kontroversen Ergebnissen. Von den vier Studien mit einem neutralen Studienergebnis¹⁴⁻¹⁷ haben drei Untersuchungen^{14, 15, 17} Patienten eingeschlossen, die laparoskopisch versorgt worden sind. Aber der in den früheren Studien verwendete hämodynamische Algorithmus ist nicht an Patienten validiert worden, die sich einer laparoskopischen Operation unterziehen und gerade der klinische Wert der verwendeten FTc ist zur Steuerung der Vorlastoptimierung an sich und bei einem Kapnoperitoneum im Speziellen zu hinterfragen.¹⁸

Die Studie von Brandstrup et al.¹⁴ ist in diesen Kontext nicht als Vergleich zwischen einem ösophagealem Doppler-Monitor (=ODM) -Management und einer Standardtherapie anzusehen, sondern die Null-Balance-Gruppe ist als eine Interventionsgruppe aufzufassen, da die Patienten vielfach gewogen worden sind und sich daran die Flüssigkeitsapplikationen ausrichtete.

Die Studie von Challand und Mitarbeitern zeigte zudem, dass durch Verwendung einer zu hohen basalen Infusionsrate der Wert der Algorithmus-gesteuerten Flüssigkeitsgaben sich verliert.¹⁵ In dieser Studie wurde die zehnfache Menge an Basalinfusion im Vergleich zu einer Ziel-gerichteten Flüssigkeitsgabe appliziert. In den Studien von Noblett et al.¹⁹ bzw. Wakeling et al.²⁰ war das Verhältnis in etwa 1:2 von Algorithmus-gesteuerten intravenösen Volumina im Verhältnis zur Basisinfusion. Dass das Ergebnis einer Applikation einer zu hohen Menge an kristalloider Basisinfusion in Verbindung mit einer Ziel-gerichteten Flüssigkeitsapplikation nachteilig für die Patienten ist, wird durch die Studie von Lobo und Mitarbeitern auch für die Puls-Power-Analyse-Verfahren bestätigt²¹ und sollte nicht als nachteilig oder negativ in Bezug auf das hämodynamische Monitoring ausgelegt werden, sondern unterstreicht nur den Wert eines restriktiven Flüssigkeitsmanagements.²²

In einer weitergehenden Studie wurde der ösophageale Doppler nicht im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie getestet, sondern in drei Krankenhäuser wurde flächendeckend versucht, den ösophagealen Doppler in der klinischen Versorgung zu implementieren.²³ Die Studie konnte zeigen, dass die klinische Implementierung mit einer Reduktion der Krankenhausverweildauer und der Verweildauer auf der Intensivstation einherging.

Tabelle 1: Übersicht der randomisierten Studien zum ösophagealen Doppler-Monitoring (ODM).

Studie	n-Zahl ASA-Status	Chirurgische Disziplin	Reduktion der Krankenhaus- Verweildauer	Reduktion der postoperativen Komplikationen
Mythen 1995 ²⁴	60 ASA III	Kardiochirurgie	Positiv ODM (und Reduktion ITS- Behandlung)	Positiv ODM
Sinclair 1997 ²⁵	40 ASA II/III	Hüft-Frakturen Traumatologie	Positiv ODM	Nicht angegeben
Venn 2002 ²⁶	90 ASA III/IV	Hüft-Frakturen Traumatologie	Positiv ODM (i. S. der Reduktion der Zeit bis zur medizinischen Fitness)	Nicht angegeben
Gan 2002 ²⁷	100 ASA I/II/III	Urologie/ Gynäkologie	Positiv ODM	Positiv ODM
Wakeling 2005 ²⁰	134 ASA I-III	Abdominal-Chirurgie	Positiv ODM	Positiv ODM
Noblett 2006 ¹⁹	108 -	Abdominal-Chirurgie	Positiv ODM	Positiv ODM
Pillai 2011 ²⁸	66 ASA I-III	Urologie	Neutral	Positiv ODM
Challand 2012 ¹⁵	179 ASA I-III	Abdominal-Chirurgie	Neutral	Neutral
Brandstrup 2012 ¹⁴	150 ASA I-III	Abdominal-Chirurgie	Neutral	Neutral
Zakhaleva 2013 ²⁹	74 ASA II/III	Abdominal-Chirurgie	Neutral	Positiv ODM
Srinivasa 2013 ¹⁷	74 ASA I-III	Abdominal-Chirurgie	Neutral	Neutral
McKenny 2013 ¹⁶	101 ASA I-III	Gynäkologie	Neutral	Neutral

Abkürzungen: ASA-Status: Klassifikation nach Empfehlung der American Society of Anesthesiology.

II. Dynamische Vorlastparameter

Aus den Analysen der arteriellen Druckkurve lassen sich auch dynamischen Vorlastparameter wie die Variabilität des Schlagvolumens (=Stroke Volume Variability [SVV]) und die Variabilität des Puls-Drucks (=Puls Pressure Variability [PPV]; der Pul-Druck entspricht der Differenz aus dem systolischen und diastolischen arteriellem Druck) ableiten.⁸ Das Schlagvolumen des Herzens und der Puls-Druck schwanken in Wechselwirkung zur Respiration und einer damit einhergehender Variabilität pulmonaler, neuronaler Afferenzen und Efferenzen.³⁰ Durch die PPV und die SVV wird das klinische Zeichen des „arteriellen Swings“ objektiviert gemessen. Eine höhere Variabilität der dynamischen Vorlastparameter ist mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einem Anstieg des Schlagvolumens des Herzens nach Vorlasterhöhung durch eine intravenöse Gabe von Infusionslösungen assoziiert als eine niedrige Variabilität. Daher ermöglicht eine hohe Variabilität eine Prädiktion einer positiven Antwort auf eine intravenöse Flüssigkeitsgabe.⁸

Für die SVV abgeleitet aus Puls-Kontur-Verfahren konnten die Studien von Ramsingh et al.³¹ und Benes et al.³² eine Reduktion der Krankenhausverweildauer im Vergleich mit einer Standard-Therapie-Gruppe zeigen. Bei Benes et al. fand sich auch eine Reduktion der postoperativen Komplikationen.³² Bei Ramsingh et al. wurden keine Komplikationsraten angegeben, aber die postoperative Erholung der gastrointestinalen Funktion war unter Zielgerichteter Therapie auf der Basis der SVV beschleunigt.³¹ Scheeren et al. fanden in einer multizentrischen Interventionsstudie zur SVV-Optimierung neben einer Reduktion von postoperativen Wundinfektionen nur tendenzielle Reduktionen in den Komplikationsraten, dem SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score)- oder dem TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)- Score.³³ Mit nur 52 analysierten Patienten muss die Studie allerdings als mit nicht ausreichender Power angesehen werden.

Eine Zielgerichtete Studie gesteuert nach PPV wurde von Lopes et al. publiziert, die eine Reduktion der postoperativen maschinellen Beatmung, der Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus zeigte.³⁴ Bei 33 analysierten Patienten und hochsignifikanten Unterschieden zwischen der Interventions- und der Standardtherapiegruppe wirft die Studie aber die Frage nach der Qualität der Versorgung der Patienten der Standardtherapiegruppe auf und die Studie sollte daher kritisch betrachtet werden.

III. Puls-Kontur-Verfahren

Ein Messverfahren, das in der Lage ist, aus dem Signal der arteriellen Blutdruckkurve Flussparameter des Kreislaufs abzuleiten, ist die Pulskonturanalyse mit dem PiCCO™;-System (=Puls Contour Cardiac Cutput; PULSION Medical Systems GmbH, München). Zur Durchführung des Verfahrens wird ein zentral-venöser Katheter und ein Katheter mit einem Thermistor an der Spitze in einer zentralen Arterie gelegt. Die Fläche unter der arteriellen Kurve als Korrelat zum Schlagvolumen des Herzens wird durch eine transpulmonale Thermodilution kalibriert. Nach zentral-venöser Injektion eines Bolus einer kalten Lösung mit einem definierten Volumen wird der arterielle Temperaturverlauf durch den Thermistor erfasst und über die Stewart-Hamilton-Gleichung aus dem Temperaturverlauf das Herzminutenvolumen bestimmt. Das Verfahren ermöglicht dann über die Änderung der Pulskontur der arteriellen Kurve eine kontinuierliche Messung des Flusses im Kreislauf.⁸

Für den Einsatz des kalibrierten PiCCO™-Systems bei abdominal-chirurgischen Eingriffen konnten Szakmany et al. keinen Benefit für die Patienten im Vergleich zu einer ZVD-gesteuerten Gruppe nachweisen.³⁵ Für den unkalibrierten ProAQT™-Monitor des PiCCO™-Systems konnte in einer multizentrischen Studie die Rate an postoperativen Komplikationen gesenkt werden, ohne dass sich jedoch ein Nachweis einer Reduktion der Krankenhaus- oder Intensivstationsverweildauer fand.³⁶

IV. Puls-Power-Verfahren

Das Puls-Power-Verfahren stellt eine alternative Methode zur Erfassung des Schlagvolumens des Herzens aus dem arteriellem Drucksignal dar. Dabei wird nicht nur der systolische Anteil der arteriellen Druckkurve verwendet, sondern der gesamte Verlauf. Dadurch ist das Verfahren in der Lage nicht nur die Druckwelle zu analysieren, die aus dem Herz ausgeworfen wird, sondern erfasst zusätzlich eine Reflektionswelle, die durch den peripheren Widerstand bestimmt wird. Aus der Differenz der Auswurf- und der Reflexionswelle ergibt sich eine Power-Welle, die das LiDCO™-System (=lithium dilutions cardiac output; LiDCO Ltd., Cambridge, Großbritannien) bestimmt. Eine Kalibrierung der Power-Welle erfolgt beim LiDCO™plus-System über einen arteriellen Lithiumsensor und einer Lithium-Dilutionskalibrierung in Analogie zur Thermodilutionstechnik. Beim LiDCO™rapid wird das System über einen Algorithmus kalibriert, der patientenspezifische Parameter beinhaltet.⁸

Studien zur Untersuchung der Meßgenauigkeit und Präzision der Puls-Power-Methode gegenüber der kontinuierlichen Bestimmung des Herzminutenvolumens mittels pulmonal-arteriellem Katheter zeigen eine gute Übereinstimmung der Methoden in der Kardiochirurgie intraoperativ und in der Intensivmedizin.³⁷⁻³⁹

Intraoperative Interventionsstudien zum LiDCO™plus konnten nicht einheitlich einen Benefit einer Ziel-gerichteten hämodynamischen Therapie in Bezug auf Krankenhausverweildauer und Komplikationen zeigen.⁴⁰⁻⁴²

Eine postoperative Interventionsstudie zum Vergleich eines Behandlungsalgorithmus auf der Basis der Messungen des LiDCO™plus im Vergleich mit einer Therapie ausgerichtet an den Standardparametern der Hämodynamik konnte den Anteil der Patienten mit Komplikationen und die Anzahl der Komplikationen pro Patienten ebenso senken wie die Krankenhausverweildauer verkürzt wurde.⁴³ Eine weitere Studie zeigte, dass in Verbindung mit einer Ziel-gerichteten Gabe an kolloidalen Lösungen auf der Basis eines Algorithmus mit dem LiDCO™plus-Monitor eine restriktive im Vergleich zu einer liberalen Basisinfusion postoperative Komplikationen reduzieren konnte.²¹ Diese Studie wies nach, dass eine restriktive intraoperative Flüssigkeitstherapie Komplikationen reduzieren kann, wenn sie mit einer Ziel-gerichteten Volumentherapie auf der Basis des LiDCO™plus-Monitors durchgeführt wird.

Für den LiDCO™rapid hingegen ist kürzlich eine multizentrische Studie für abdominal-chirurgische Eingriffe publiziert worden, deren primärer, kombinierter Endpunkt aus postoperativen Komplikationen und Mortalität nicht unterschiedlich war zwischen einer LiDCO™rapid-basierten Ziel-gerichteten Therapiegruppe und einer Standardtherapie. In Bezug auf Mortalität, Krankenhausverweildauer und intensivstationsstationsfreien Tagen im 30-Tage-Intervall nach der chirurgischen Intervention fanden sich ebenso keine Unterschiede zwischen den Therapie-Gruppen.⁴⁴

c) Intravenöse Infusionslösungen

I. Unbalancierte und balancierte Infusionslösungen

Die Verwendung unbalancierter, Chlorid-reicher Infusionslösungen (sogenannter physiologischer Kochsalzlösung bzw. 0,9% NaCl-Lösung) führt durch die damit verbundene hohe Last an Natrium und Chlorid im Rahmen der intravenösen Flüssigkeitstherapie zu ausgeprägten pathophysiologischen Konsequenzen.⁴⁵⁻⁴⁷ Im Vergleich zu einer balancierten, kristalloiden Infusionslösung treten dabei nicht nur interstitiell eher Ödeme auf,⁴⁵ sondern

die Ausscheidung der Salzladung selber als pathophysiologischer Faktor ist ineffizient. Das resultiert zum einen direkt aus einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems^{48, 49} und zum anderen indirekt aus einer hyperchlorämischen Azidose, die über ein renales Ödem und einer Reduktion des renalen Blutflusses zu einer Reduktion der kortikalen Perfusion führte.⁴⁵

Diese an gesunden Probanden gefundenen pathophysiologischen Konsequenzen finden sich auch in randomisierten, kontrollierten Studien (randomized, controlled trial = RCT) zum Vergleich unbalancierter, Chlorid-reicher und balancierter, kristalloiden Infusionslösungen wieder. Bei Patienten, die sich einer Nieren-Transplantation unterzogen, war die Infusionstherapie mit einer 0,9%-igen Kochsalzlösung im Vergleich zu einer balancierten Infusionslösung in 19% der Patienten mit einer behandlungswürdigen Hyperkaliämie und in 31% der Patienten mit einer behandlungswürdigen metabolischen Azidose assoziiert, wohingegen in der Gruppe der balancierten Infusionslösungen, diese Therapienotwendigkeiten nicht auftraten.⁵⁰ Bei einer anderen prospektiven, doppelblinden RCT führte derselbe Vergleich der Infusionslösungen bei Patienten, die sich aufgrund eines Aortenaneurysmas einem Ersatz unterzogen, zu einer höheren Rate an Transfusion von Blutprodukten und zu einer häufigeren Notwendigkeit zur Therapie einer metabolischen Azidose in der Gruppe der unbalancierten Infusionstherapie.⁵¹

Die pathophysiologischen Konsequenzen und die Ergebnisse der RCTs finden sich in Observationsstudien mit größeren Patientenzahlen wieder. Bei der Auswertung ausgedehnterer abdominal-chirurgischer Eingriffe fand sich bei Patienten, die eine Infusionstherapie mit unbalancierten Infusionslösungen erhielten, eine höhere postoperative Komplikationsrate und Intrahospital-Mortalität. Zudem erhielten die Patienten im Vergleich zu einem Patientenkollektiv, das balancierte Infusionslösungen erhielt, häufiger Bluttransfusionen und hatten ein 4,8-fach höheres Risiko eine Dialyse als Nierenersatztherapie zu benötigen.⁵² Eine weitere Observationsstudie vergleicht die Effekte von Infusionslösungen (kristalloide Lösungen, Gelatine- und Albumin-Präparate) mit einem hohen Chlorid-Gehalt mit denselben Infusionslösungen mit einer Chlorid-restriktiven Zusammensetzung.⁵³ Dabei wurde die Studie offen mit einem sequentiellen Design durchgeführt. Die Chlorid-reichen Infusionslösungen waren in dieser Studie mit einer höheren Inzidenz an akuten Nierendysfunktionen und einer renalen Ersatztherapie assoziiert. Es fand sich aber keine Reduktion der Krankenhaus- oder Intensivstationsverweildauer. In einer dritten Observationsstudie wurden perioperativ Patienten nachverfolgt, die präoperativ keinen Hinweis auf eine Nieren-Funktionseinschränkung und normale Chlorid-Plasma-Spiegel aufwiesen. Bei den

Patienten, die dann aber eine akute postoperative Hyperchlorämie erlitten, fand sich eine höhere 30-Tages-Mortalität, eine verlängerte Krankenhausverweildauer und ein höherer Anteil an Patienten wies eine postoperative renale Dysfunktion auf.⁵⁴

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass auch wenn große, multizentrische RCTs zum Vergleich unbalancierter, Chlorid-reicher (0,9%-iger NaCl-Lösung) gegen balancierte, Chlorid-restriktive Infusionslösungen fehlen, sollten die dargelegten pathophysiologischen Konsequenzen in Verbindung mit der aktuellen Datenlage der Studien die Verwendung balancierter Infusionslösungen in der klinischen Praxis nahelegen.⁵⁵

II. Kristalloide und kolloidale Infusionslösungen

In der perioperativen Medizin werden vornehmlich zwei Arten an Infusionslösungen verwendet, die kristalloiden und kolloidalen Infusionen. Die kristalloiden Lösungen auf Basis einer Salz-Wasser-Präparation stellen den weltweiten Standard der perioperativen Infusionstherapie dar. Kolloide auf einer Salz-Wasser-Basis beinhalten eine zusätzliche Komponente wie z. B. Hydroxy-Ethyl-Stärke (HES), Gelatine oder Albumin, die die intravasale Wirkung der Infusionslösung erhöhen soll, da diese Komponenten intravasal verbleiben und das applizierte Wasser intravasal binden.⁵⁶

Die Gabe von kolloidalen im Vergleich zu kristalloiden Infusionslösungen verbessern den zirkulatorischen Fluss besser,⁵⁷ erzielen eine bessere Expansion des Blutvolumens,⁴⁹ durch die Gabe geringerer Mengen in Verbindung mit einer höheren intravasalen Verweildauer sind kolloidale Infusionslösungen mit einer geringeren Entwicklung eines interstitiellen Ödems assoziiert⁴⁹ und gingen mit einer Reduktion von PONV im Vergleich zu kristalloiden Lösungen einher.⁵⁸ Als Ausdruck dieser pharmakologischen Effekte konnten Ziel-gerichtete hämodynamische Studien auf der Basis des ösophagealen Dopplers durch die Gabe kolloidaler Infusionslösungen in der perioperativen Medizin die Krankenhausverweildauer und die postoperativen Komplikationen reduzieren.^{19, 20, 22, 27} Im Gegensatz dazu findet sich keine perioperative Studie, in der durch die Ziel-gerichtete Gabe von kristalloiden Infusionslösungen der zirkulatorische Fluss verbessert worden wäre oder gar es zu einer Beeinflussung des postoperativen Verlaufes gekommen wäre.

Daher sollten kolloidale Infusionen auf der einen Seite als Therapie der Wahl innerhalb Ziel-gerichteter hämodynamischer Algorithmen gelten. Auf der anderen Seite stellen aber kristalloide Präparate den Standard der perioperativen Flüssigkeitstherapie dar.⁵⁶ Die Art der zu verwendeten kolloidalen Infusionslösungen sind unklar und speziell für

HES-Präparate ist gezeigt worden, dass sie bei Patienten mit einer Sepsis oder einer renalen Dysfunktion häufiger mit einer renalen Verschlechterung vergesellschaftet sind als kristalloide Infusionen.⁵⁹⁻⁶¹ Eine Analyse perioperativer Studien konnte das erhöhte Risiko für eine renale Dysfunktion durch HES-Produkte nicht bestätigen, aber es fand sich auch kein nachweisbarer Benefit im Vergleich zu kristalloiden Präparaten.⁶²

Eine kürzlich publizierte doppelblinde RCT zu einer balancierten, kristalloiden im Vergleich zu einer balancierten, kolloidalen Infusionslösung konnte keine Unterschiede zwischen den Infusionslösungen in Bezug auf die postoperative Erholung der gastrointestinalen Funktion oder der Komplikation oder der Krankenhausverweildauer finden. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte innerhalb eines Ziel-gerichteten hämodynamischen Algorithmus auf der Basis der SVV gemessen mit dem LiDCO™rapid-Monitor.⁶³

d) Fragestellung

Bei der Vielzahl der publizierten Studien zu einer perioperativen hämodynamischen Therapie mit einer hohen Varianz der verwendeten hämodynamischen Monitore, der darauf basierenden Behandlungsalgorithmen und den verwendeten Infusionslösungen ergibt sich, dass eine Vergleichbarkeit der Faktoren der perioperativen Optimierung des Kreislauf erst durch eine Standardisierung der einzelnen Komponenten möglich wird.

In dieser Arbeit soll ein Outcome-basierter, Ziel-gerichtete hämodynamische Behandlungsalgorithmus entwickelt werden, der klinisch validiert und international konsentiert ist und die Grundlage einer perioperativen Optimierung der Flüssigkeits- und Katecholamin-Therapie darstellt.

Ein hämodynamischer Vergleich von den innerhalb dieses Ziel-gerichteten Behandlungsalgorithmus verwendeten Infusionslösungen und den hämodynamischen Monitoren soll daraus resultierend mit einem hohen Maß an Standardisierung ermöglicht werden.

Bei leberchirurgischen Eingriffen ist das hämodynamische Ziel einer Vorlastoptimierung durch eine Ziel-gerichtete Flüssigkeitstherapie bis zur Versiegelung der Leberresektionsfläche aufgrund der hohen Blutungsgefahr nicht möglich. Daraus ergibt sich die Frage, wie ein Ziel-gerichteter hämodynamischer Algorithmus angepasst werden kann, um den speziellen Zielen leberchirurgischer Eingriffe gerecht zu werden.

2. Eigene Arbeiten

a) Die Entwicklung eines intraoperativen hämodynamischen Behandlungsalgorithmus für eine Ziel-gerichtete Therapie

*Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C; Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society; Enhanced Recovery After Surgery Society. **Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery.***

J Int Med Res. 2012;40(4):1227-41. PubMed PMID: 22971475.

Es findet sich in der aktuellen Literatur eine Vielzahl an hämodynamischen Monitoren zur erweiterten Überwachung des Kreislaufs und eine zusätzliche hohe Variabilität an daraus folgenden Behandlungsalgorithmen. Zur Standardisierung der hämodynamischen Therapie war es notwendig eine systematische Literatursuche durchzuführen, die zum einen die klinische Testung und Realisierbarkeit der verschiedenen hämodynamischen Monitore untersucht und zum anderen daraus resultierende hämodynamische Zielkriterien zur Therapieoptimierung ableitet.

Es fand sich bei der systematischen Literatursuche zu perioperativen Interventionsstudien der ösophagealen Doppler, Puls-Kontur-Verfahren wie das PiCCO™-, das LiDCO™- und das Vigileo/Flotrac™-System und den zentral-venösen Katheter als hämodynamische Monitoring-Verfahren. Aus der Analyse der Interventionsstudien wurden drei Zielparameter für ein hämodynamisches Management abgeleitet: a) Schlagvolumen-Optimierung nach dem Frank-Starling-Prinzip durch intravenöse Flüssigkeitstherapie, b) Aufrechterhaltung eines arteriellen Blutdruckziels mittels einer Vasopressor-Therapie und c) Aufrechterhaltung eines Herzindex über 2,5 l/min/m² mittels einer Therapie mit positiv-inotropen Medikamenten. Basierend auf diesen drei Zielparametern wurde ein Behandlungsalgorithmus entwickelt, der in der Folge auf internationalen Meetings an die internationalen Standards angepasst und dann mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens konsentiert wurde. Involviert in den Konsens-Prozess waren anästhesiologische Kollegen aus Deutschland, England, Spanien, den Niederlanden, Irland, Italien und Schottland, die in der Enhanced Recovery After Surgery (= ERAS; beschleunigte Erholung nach Chirurgie)- Fachgesellschaft aktiv waren.

Es fanden sich auch Studien zu einer hämodynamischen Optimierung auf der Basis einer korrigierten systolischen Flusszeit (flow time corrected = FTc), dem zentral-venösen

Druck (ZVD) oder der zentral-venösen Sauerstoff-Sättigung ($S_{cv}O_2$). Da aber die FTc nicht zur Optimierung der kardialen Vorlast durch intravenöse Flüssigkeitstherapie geeignet ist und sich für den ZVD und die $S_{cv}O_2$ keine positiven Interventionsstudien fanden, wurden die Parameter nicht in den Behandlungsalgorithmus integriert.

Die Implementierung des Algorithmus zur Optimierung der intraoperativen Hämodynamik-Therapie erfolgte bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen in die klinische Routine. In den drei Universitätsklinika Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland, dem Universitätsklinikum Maastricht in den Niederlanden und dem Krankenhaus „Lozano Blesa“ in Zaragoza, Spanien wurde die klinische Durchführbarkeit getestet und der entwickelte Behandlungsalgorithmus fand sich als klinisch gut umsetzbar.

Am Campus Virchow-Klinikum der Charité wurden 15 (11,5%) von den etwa 130 anästhesiologischen Mitarbeitern im Gebrauch des hämodynamischen Algorithmus geschult und der entwickelte Algorithmus wurde bei Patienten mit einem American Society of Anesthesiologists (ASA)- Status größer als 2 und erweiterten abdominal-chirurgischen, gynäkologischen und traumatologischen Eingriffen angewendet. Im Vergleich zu einer konventionellen hämodynamischen Therapie auf der Basis des perioperativen Standardmonitorings wiesen Patienten, die mit dem entwickelten hämodynamischen Algorithmus optimiert wurden, eine reduzierte Krankenhausverweildauer und weniger häufig die Notwendigkeit einer postoperativen Nachbeatmung auf und es fand sich eine geringere Inzidenz an Patienten, die die obere Krankenhausverweildauer überschritten und eine Reduktion der Krankenhauskosten.

Platzhalter:

*Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T, Cox B, Garces TR, Spies C; Anaesthesia Working Group of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society; Enhanced Recovery After Surgery Society. **Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goaldirected haemodynamic management in noncardiac surgery.***

J Int Med Res. 2012;40(4):1227-41. PubMed PMID: 22971475.

<http://imr.sagepub.com/content/40/4/1227.full.pdf+html>

<http://dx.doi.org/10.1177/147323001204000402>

b) Einfluss einer Ziel-gerichteten Therapie mit einer unbalancierten, kristalloiden und balancierten kristalloiden, kolloidalen Infusionslösung

Krebbel H, Feldheiser A, Müller O, Boemke W, Sander M, Perka C, Wernecke KD, Spies C. Influence of goal-directed therapy with balanced crystalloid-colloid or unbalanced crystalloid solution on base excess.

J Int Med Res. 2014 Apr;42(2):468-86. doi: 10.1177/0300060513509548. Epub 2014 Feb 10. PubMed PMID: 24514432.

Intraoperative Flüssigkeits- und Volumentherapie ist ein Eckpfeiler der perioperativen Versorgung und für die Ziel-gerichtete Therapie wurde eine Reduktion der Krankenhausverweildauer und der postoperativen Komplikationen gezeigt. Behandlungsalgorithmen zur Optimierung der intraoperativen Hämodynamik beinhalten die Applikation von intravenösen Infusionen, Vasopressoren und positiv-inotropen Substanzen. Kontrovers ist die Frage, wie die Infusionslösungen beschaffen sein sollten, die innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus verwendet werden. Sogenannte unbalancierte Lösungen mit einer hohen Natrium- und Chlorid-Konzentration im Vergleich zum Plasma des Menschen wie auch im Vergleich zu balancierten, Plasma-ähnlichen Infusionslösungen führen zu einer hyperchlorämischen Azidose und beeinträchtigt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und die Nierenfunktion. Für elektive traumatologische Eingriffe werden kristalloide Lösungen zur Flüssigkeitstherapie empfohlen. Im Gegensatz dazu erfolgte aber in Ziel-gerichteten Hämodynamik-Studien in der Traumatologie die Volumentherapie ausschließlich mit kolloidalen Lösungen.

In dieser Studie verglichen wir den Einfluss einer unbalancierten kristalloiden Lösung und einer Kombination einer balancierten kristalloiden und einer balancierten kolloidalen Lösung im Verhältnis 1:1 auf den standardisierten Basenüberschuss (SBE) innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus. Bisherige Studien waren nicht in der Lage den Effekt einer okkulten Hypo- oder Hypervolämie von dem direkten Einfluss der unbalancierten Lösung auf den Säure-Basen-Haushalt zu trennen.

Es handelt sich um eine doppelt-blinde, randomisierte, zwei-armige Pilot-Studie der Phase IV nach dem Arzneimittelgesetz. Es wurden 41 Patienten, die sich einer

Hüftgelenksoperation unterzogen, auf die Studiengruppen randomisiert. Die Studienmedikation wurde nach dem Verlauf des Schlagvolumens mit dem ösophagealen Doppler innerhalb eines standardisierten Hämodynamik-Algorithmus appliziert.

Die demographischen Daten und Patientencharakteristika zeigten keinen Unterschied zwischen den Studiengruppen. Der SBE war in der Gruppe der unbalancierten, kristalloiden Infusionslösung mit $-2,0$ mmol/l (Median; 25%-75% Quartile: $[-3,1; -1,1]$) signifikant niedriger als in der Gruppe der balancierten kristalloid-kolloidalen Infusionslösung mit $-0,4$ mmol/l $[-1,2; 0,7]$. Die Chlorid-Konzentration im Plasma war mit 110 $[109-111]$ höher nach der Gabe unbalancierter Infusionslösungen als in der balancierten Gruppe mit 109 ($106-111$). Analyse nach der Steward-Fencel-Methode zeigte, dass die Veränderungen des SBE das Ergebnis der höheren Chlorid- und Albumin-Konzentration war, ohne dass freies Wasser oder der Serum-Laktat-Spiegel einen Einfluss zeigte.

Die Applikation der Studienmedikation erfolgte innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus. Es fanden sich keine Unterschiede in der Menge der applizierten Studienmedikation, dem intraoperativen Zeitverlauf des Schlagvolumens, des Herzminutenvolumens oder des arteriellen Blutdrucks oder in der Häufigkeit oder Menge der Gabe von Noradrenalin als Vasopressor zwischen den Studiengruppen.

Diese Studie zeigte bei Patienten, die sich einer Hüft-Operation von kurzer Dauer (1-1,5 h) innerhalb eines klinischen Pfades unterziehen, dass die Verwendung einer unbalancierten, kristalloiden Infusionslösung im Vergleich zu einer balancierten, kristalloiden-kolloidalen Infusionslösung innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus zu einem Abfall des SBE führt, ohne dass sich Unterschiede in der hämodynamischen Stabilität oder dem intraoperativen Flüssigkeitsbedarfs zeigen.

Platzhalter:

Krebbel H, Feldheiser A, Müller O, Boemke W, Sander M, Perka C, Wernecke KD, Spies C.
Influence of goal-directed therapy with balanced crystalloid-colloid or unbalanced crystalloid solution on base excess.

J Int Med Res. 2014 Apr;42(2):468-86. Epub 2014 Feb 10. PubMed PMID: 24514432.

<http://imr.sagepub.com/content/42/2/468.full.pdf+html>

<http://dx.doi.org/10.1177/0300060513509548>

c) Einfluss einer Ziel-gerichteten Therapie mit einer balancierten, kristalloiden und balancierten, kolloidalen Infusionslösung

*Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, Spies C. **Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm.***

Br J Anaesth. 2013 Feb;110(2):231-40. doi: 10.1093/bja/aes377. Epub 2012 Oct 30. PubMed PMID: 23112214.

Die Frage, welche Infusionslösungen innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus verwendet werden sollten, wurde in einer weiteren Arzneimittelstudie nachgegangen.

Diese Studie verglich den Einfluss einer balancierten, kristalloiden und einer balancierten, kolloidalen Infusionslösung auf den intraoperativen Flüssigkeitsbedarf und die hämodynamische Stabilität innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus. Da beide Infusionslösungen eine balancierte Zusammensetzung aufwiesen, konnte der Einfluss des Säure-Basen-Haushaltes auf die Zielgrößen dieser Studie ausgeschlossen werden.

Es handelt sich um eine doppel-blind, randomisierte, zwei-armige Pilot-Studie der Phase IV nach dem Arzneimittelgesetz. Es wurden 50 Patientinnen, die sich einer Tumorreduktionsoperation aufgrund eines primären Ovarialkarzinoms unterzogen, auf die Studiengruppen randomisiert. Die Studienmedikation wurde nach dem Verlauf des Schlagvolumens gemessen mit dem ösophagealen Doppler innerhalb eines standardisierten Hämodynamik-Algorithmus bis zu einem Dosis-Limit von 50 ml/kg intravenös appliziert.

Der Vergleich der demographischen Parameter und der Patientencharakteristika zeigte keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Der perioperative POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity)-Score war 46,5 (Median; 25%-75% Quartile: [44,3; 50,8]) in der balancierten, kristalloiden und 47 [42,3; 52,5] ($p=0,971$) in der balancierten, kolloidalen Gruppe mit einer vorhergesagten postoperativen Morbidität von 92,6 [88,9; 96,1] vs. 93,0 [84,7; 97,3] ($p=0,850$) und Mortalität von 16,4 [11,8; 28,2] vs. 17,2 [9,0; 32,1] ($p=0,980$) für die Studiengruppen.

Die Applikation der balancierten, kolloidalen Infusionslösung hielt das Schlagvolumen ($p=0,013$ für den Vergleich des Zeitverlaufs zwischen den Gruppen) und der korrigierten, systolischen Flusszeit ($p=0,010$ für den Zeitverlauf) besser aufrecht bei einer geringeren Menge an applizierter Studienmedikation (100 [100; 100] vs. 100 [56,0; 100] % der Maximaldosis pro kg; $p=0,049$). Es fand sich kein Unterschied zwischen den Studiengruppen in Bezug auf den Zeitverlauf der Herzfrequenz, des mittleren, arteriellen Blutdrucks, der Noradrenalin-Applikation oder des zentral-venösen Drucks.

Es erreichten weniger Patientinnen das Dosislimit (92% vs. 62%, $p=0,036$) und das Dosis-Limit wurde später erreicht (2:26 [1:39; 2:45] vs. 3:33 [2:25; 4:26] h, $p=0,006$) und benötigten weniger Transfusionen von Frisch-Plasma-Präparaten nach Erreichen des Dosis-Limits (6,0 [4; 13] vs 3,5 [0; 6] Einheiten, $p=0,035$) im Vergleich zur Gruppe der balancierten, kristalloiden Infusionslösung.

Die intra- und postoperative Diurese war ebenso nicht unterschiedlich zwischen den Studiengruppen wie die Nierenmarker Kreatinin und NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) im Plasma im perioperativen Zeitverlauf.

In den postoperativen Charakteristika der Studienpopulation wie Verweildauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus, der Verlauf des SOFA- Score oder die postoperativen Komplikationen fanden sich keine Unterschiede.

Diese Studie zeigte, dass innerhalb eines Ziel-gerichteten hämodynamischen Algorithmus gesteuert nach dem ösophagealem Doppler zur Optimierung des Schlagvolumens eine balancierte, kolloidale Infusionslösung mit einer besseren hämodynamischen Stabilität, weniger Transfusion von Frisch-Plasma-Präparaten und ohne Anzeichen einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion assoziiert ist. Die Unterschiede in der hämodynamischen Stabilität spiegelten sich in den Flussparametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings, also im Schlagvolumen, dem Herzindex und der korrigierten, systolischen Flusszeit wieder. Im Gegensatz dazu waren Standardparameter der Hämodynamik wie mittlerer, arterieller und zentral-venöser Druck, die Herzfrequenz und der Noradrenalin-Bedarf nicht in der Lage die Unterschiede in der hämodynamischen Wirkung der Infusionslösungen darzustellen.

Platzhalter:

*Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke KD, Spies C. **Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm.***

Br J Anaesth. 2013 Feb;110(2):231-40. Epub 2012 Oct 30. PubMed PMID: 23112214.

<http://bj.oxfordjournals.org/content/110/2/231.full.pdf+html>

<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes377>

d) Vergleichbarkeit von hämodynamischen Monitoren zur Durchführung einer Ziel-gerichteten hämodynamischen Therapie

*Feldheiser A, Hunsicker O, Krebbel H, Weimann K, Kaufner L, Wernecke KD, Spies C. **Oesophageal Doppler and calibrated pulse contour analysis are not interchangeable within a goal-directed haemodynamic algorithm in major gynaecological surgery.** Br J Anaesth. 2014 Nov;113(5):822-31. doi: 10.1093/bja/aeu241. Epub 2014 Aug 8. PubMed PMID: 25107544.*

Die Entwicklung eines Ziel-gerichteten hämodynamischen Algorithmus zur Steuerung der intraoperativen Applikation von Infusionslösungen, Vasopressoren und positiv-inotropen Substanzen zeigte, dass sich für verschiedene Monitore zur Erfassung der erweiterten Hämodynamik die Studienlage sehr unterscheidet. Für den ösophagealen Doppler-Monitor (ODM) finden sich mehrere randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien mit einem positiven Einfluss auf das postoperative Outcome, wohingegen sich für den Puls-Kontur-Analyse (PCA) des PiCCO™-Systems sich nur zwei Studien finden und keine konnte eine Reduktion der Krankenhausverweildauer zeigen. Auf der anderen Seite messen aber alle Verfahren dieselben Parameter wie das Schlag- oder das Herzminutenvolumen. Daher stellt sich die Frage, ob Studienergebnisse, die auf der Basis einer Schlagvolumen-Optimierung nach dem Frank-Starling-Prinzip mit dem ösophagealen Doppler einen positiven Effekt auf die Krankenhausverweildauer und die postoperative Morbidität zeigen konnten, auf andere hämodynamische Monitore übertragbar sind, die ebenfalls das Schlagvolumen bestimmen.

Bei Patientinnen, die sich einem zytoreduktiven Eingriff aufgrund eines metastasierten Ovarialkarzinoms unterzogen, wurden prospektiv die hämodynamischen Daten mittels des ODMs und der PCA simultan erfasst. Die Steuerung der hämodynamischen Therapie erfolgte nach den Werten des ODMs. Es wurden sogenannte "Volume Trials" (deutsch=Volumen-Testungen) analysiert, die sich durch eine initiale hämodynamische Messung, einer nachfolgenden intravenösen Applikation einer Infusionslösung oder von Frisch-Plasma-Präparaten und einer nachfolgenden erneuten hämodynamischen Messung charakterisierte.

Die Monitore wurden in Bezug auf die Präzision der Messungen und das "Trending" (= entspricht der Fähigkeit hämodynamische Veränderungen während eines Volume Trials

wieder zu spiegeln) untersucht. Die Polar-Plot-Methode stellt eine transparente Möglichkeit dar, das Trending zwischen zwei Monitoren vergleichen zu können. Die Methode konvertiert die Charakteristika in den Trending-Werten zwischen den Monitoren in einen Vektor mit Länge und Winkelausschlag, die durch Darstellung im Polar-Plot einen transparenten klinischen Eindruck der Vergleichbarkeit ermöglicht. Mittels Regressionsanalysen wurden klinische Parameter zum Trending assoziiert.

Bei 41 Patientinnen wurden 762 Volume Trials durchgeführt mit einer Anzahl von 1524 Paaren von hämodynamischen Messungen. Die Präzision des ODM und der PCA waren 5,7% und 6,0% ($p=0,80$ zwischen ODM und PCA). Die Polar-Plot-Methode zeigte für den Vergleich zwischen ODM und PCA eine schlechte Übereinstimmung des Trendings mit einer systematischen Messabweichung mit einem Winkel von $27,2^\circ$, radialen Grenzwerten der Übereinstimmung von $258,2^\circ$ zu $43,9^\circ$ und eine Konkordanz-Rate von 67,8%.

Die Dosis von intravenösen Noradrenalin (skaliert auf $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) [adjustiertes Odds Ratio (aOR) 0,606 (95% Konfidenz Intervall, CI: 0,404–0,910); $p=0,016$] und die Veränderung des mittleren, arteriellen Blutdrucks während eines Volume Trials (skaliert auf 10% Veränderung) [aOR (CI): 0,733 (0,635–0,845); $p<0,001$] waren zum Trending zwischen ODM und PCA assoziiert, wohingegen sich keine Assoziation zur Art der intravenösen Infusionslösung (kristalloide oder kolloidale Infusionslösung, Frisch-Plasma-Präparate) fand.

Diese Daten zeigten, dass trotz vergleichbarer Präzision ODM und PCA nicht austauschbar sind zur Messung der Veränderungen der Schlagvolumina innerhalb eines Ziel-gerichteten hämodynamischen Algorithmus. Eine schlechtere Austauschbarkeit der Messungen zwischen den Monitoren war assoziiert mit ansteigenden Dosen an intravenösen Noradrenalin und größeren Veränderungen des mittleren, arteriellen Blutdrucks während eines Volume Trials.

Platzhalter:

Feldheiser A, Hunsicker O, Krebbel H, Weimann K, Kaufner L, Wernecke KD, Spies C.
Oesophageal Doppler and calibrated pulse contour analysis are not interchangeable within a goal-directed haemodynamic algorithm in major gynaecological surgery.

Br J Anaesth. 2014 Nov;113(5):822-31. Epub 2014 Aug 8. PubMed PMID: 25107544.

<http://bj.oxfordjournals.org/content/113/5/822.full.pdf+html>

<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu241>

e) Adaption des Ziel-gerichteten hämodynamischen Behandlungsalgorithmus für eine restriktive Volumentherapie bei Leberchirurgie

Feldheiser A, Pavlova V, Weimann K, Hunsicker O, Stockmann M, Koch M, Giebels A, Wernecke KD, Spies CD. Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial. PLoS One. 2015 Jul 17;10(7):e0132715. doi: 10.1371/journal.pone.0132715. eCollection 2015. PubMed PMID: 26186702.

Ausgedehntere Leberteilresektionen stellen trotz der guten Regenerationsfähigkeit der Leber Hochrisiko-Eingriffe für intra- und postoperative Komplikationen dar und weisen nach wie vor eine relevante perioperative Mortalität auf.

Aufgrund eines Rückflusses von Blut aus dem rechten Ventrikel über die Lebervenen an die Resektionsfläche kann es schnell zu hohen Blutverlusten kommen. Die Höhe des intraoperativen Blutverlustes bzw. die Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten gehen mit der postoperativen Morbidität bei Patienten nach Leberteilresektionen einher. Das Anstreben eines niedrigen zentral-venösen Drucks (ZVD < 5 mmHg) zur Leberinzision ist eine Möglichkeit, um venöse Blutungen zu reduzieren. Dieses Ziel wird durch eine restriktive intraoperative Volumen- und Flüssigkeitsmanagement erzielt. Klinisch ist ein restriktives Flüssigkeitsmanagement durch das Auftreten von okkulten Hypovolämien problematisch.

Bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen ist gezeigt worden, dass eine Vorlastoptimierung im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer reduziert. Dieses Vorgehen strebt eine intravaskuläre Normovolämie an und optimiert den kardiovaskulären Fluss durch die intravenöse Gabe von Infusionslösungen. Bei leberchirurgischen Eingriffen ist aber eine Normovolämie bzw. eine Vorlastoptimierung im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus nicht möglich, da es zu starken Blutungen im Rahmen der Leberinzision führen würde.

Es wurde ein hämodynamischer Algorithmus entwickelt, der initial eine Optimierung des SVI durch eine intravenöse Flüssigkeitsgabe anstrebt und eine erneute Indikation zur Flüssigkeitsgabe erst stellt, wenn der aktuelle SVI im Verhältnis zum optimierten SVI um mehr als 25% abgefallen ist oder es einen Wert unter 40 ml/kg/m² unterschreitet. Nach der Versiegelung der Leberresektionsfläche wurde eine Vorlastoptimierung zum Anstreben der Normovolämie durch Flüssigkeitsgaben angestrebt. Parallel wird der arterielle

Perfusionsdruck mittels Noradrenalin-Applikation aufrechterhalten und bei persistierenden hohen ZVD-Werten nach klinischer Einschätzung die Indikation zur Therapie mit positiv-intropen Medikamenten oder Vasodilatoren im Behandlungsalgorithmus festgelegt.

In dieser randomisierten, verblindeten Pilot-Studie wurde die Verwendung des hämodynamischen Algorithmus gesteuert mit dem ODM verglichen mit der Steuerung nach der PCA (LiDCO™rapid-Monitor). Die Patienten wurden mit beiden Monitoren parallel hämodynamisch erfasst, aber jeweils ein Monitor war in der Behandlungsgruppe des anderen Monitors für die behandelnden Ärzte verblindet. Der primäre Endpunkt der Studie war der SVI in der hämodynamischen Messung vor dem Start der Leberinzision. Sekundäre Endpunkte waren die hämodynamische Stabilität und das postoperative Schmerzniveau.

Aufgrund einer unbalancierten Verteilung der Ausdehnung der leberchirurgischen Eingriffe zwischen den Behandlungsgruppen mit einer hohen Rate an reduzierten Prozeduren in der konventionellen Vergleichsgruppe wurde diese Gruppe nur deskriptiv analysiert.

Der hämodynamische Algorithmus war klinisch praktikabel und gut steuerbar mit dem ODM und der PCA. Die SVI vor dem Start der Leberinzision waren [Median (Quartile)] 49 (37; 53) ml/m² und 48 (41; 56) ml/m² in der ODM- und in der PCA-Gruppe (p=0,397). Die hämodynamische Stabilität der Patienten der ODM-Gruppe fand sich in den Werten beider Monitore über den Operationsverlauf hinweg. Die Patienten der PCA-Gruppe hingegen zeigten einen Anstieg der Puls-Druck-Variabilität als Zeichen einer zentralen Flüssigkeitsreagibilität (p=0,002 für den Zeitverlauf), der nicht mit einem Abfall des SVI im PCA-Monitoring (p=0,556 für den Zeitverlauf) aber mit einem Abfall des SVI des ODM (p<0,001 für den Zeitverlauf) in denselben Patienten vergesellschaftet war. Die Patienten der PCA-Gruppe wiesen höhere postoperative Schmerzniveaus auf (p=0,036 für den Zeitverlauf).

In Bezug auf die Vergleichbarkeit der hämodynamischen Meßmethoden fand sich eine schlechte Übereinstimmung der Messwerte zum einen und des Vermögens hämodynamische Veränderungen wieder zu spiegeln zum anderen zwischen dem ODM und der PCA.

Zusammenfassend zeigte der entwickelte Ziel-gerichtete, restriktive, hämodynamische Behandlungsalgorithmus zur Steuerung der Flüssigkeitsgaben und der Katecholamin-Therapie bei leberchirurgischen Eingriffen eine gute klinische Durchführbarkeit und fand eine hohe klinische Akzeptanz.

Die Unterschiede in den hämodynamischen Verläufen der Patienten der Studiengruppen könnten ein Hinweis sein, dass die hämodynamische Optimierung auf der

Basis des SVI gemessen mit dem ODM nicht vergleichbar mit einer hämodynamischen Optimierung auf der Basis des PCA-Monitorings ist. Durch die schlechte klinische Übereinstimmung der Monitoringwerte zwischen ODM und PCA wird diese Vermutung zusätzlich unterstützt.

Platzhalter:

*Feldheiser A, Pavlova V, Weimann K, Hunsicker O, Stockmann M, Koch M, Giebels A, Wernecke KD, Spies CD. **Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial.***

PLoS One. 2015 Jul 17;10(7):e0132715. eCollection 2015. PubMed PMID: 26186702.

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132715>

[http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132715.](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132715)

3. Diskussion

a) Bedeutung der Ziel-gerichteten hämodynamischen Therapie in der perioperativen Medizin

Innerhalb der internationalen ERAS® (Enhanced Recovery After Surgery = Beschleunigte postoperative Erholung)- Gesellschaft entwickelte sich 2008 eine Gruppe an anästhesiologischen Kollegen aus sieben europäischen Ländern mit dem Ziel einen international konsentierten und klinisch umsetzbaren hämodynamischen Algorithmus zu entwickeln.

Eine systematische Literatursuche zur Identifikation von hämodynamischen Zielen mit einer direkten Assoziation zum postoperativen Outcome der Patienten identifizierte drei hämodynamische Ziele: 1) Optimierung des Schlagvolumens nach dem Frank-Starling-Prinzip durch intravenöse Flüssigkeitsgaben; 2) Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks durch Vasopressoren und 3) Vermeidung eines kardialen Low-Output-Status unter $2,5 \text{ ml/min/m}^2$ durch positiv inotrope Medikamente. Aus diesen hämodynamischen Zielen wurde ein klinischer Handlungsalgorithmus erstellt und in die klinische Routineversorgung bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen implementiert.

Zur Steuerung der intraoperativen Flüssigkeitstherapie zeigten RCTs zur Ziel-gerichteten Flüssigkeitstherapie basierend auf einer Schlagvolumen-Optimierung mittels des ösophagealen Dopplers im Jahr 2011 fast einheitlich eine Reduktion der Morbidität und der Krankenhausverweildauer. Für andere Parameter wie die Steuerung nach dem Schlagvolumen der Puls-Kontur-Methoden oder nach der Variabilität des Schlagvolumens oder des Pulsdruckes waren die Studien nur zu einem Teil mit einem positiven Outcome der Interventionspatienten assoziiert.

Seither sind diverse RCTs zu den verschiedenen Monitoring-Systemen publiziert worden. So sind sechs RCTs zum ösophagealen Doppler erschienen, von denen keine eine Reduktion der Krankenhausverweildauer^{14-17, 28, 29} und nur zwei eine Reduktion der postoperativen Komplikationen zeigen konnte.^{28, 29} Von den vier Studien ohne Hinweis auf einen Benefit der Studienpatienten vom ODM haben aber drei Patienten eingeschlossen, die eine laparoskopische Versorgung erhielten.^{14, 15, 17} Alle bisherig publizierten hämodynamischen Algorithmen gesteuert mittels ODM sind nicht für Flüssigkeitsapplikation bei laparoskopischen Eingriffen validiert. Zudem verwenden die Algorithmen dieser drei

Studien die systolische, korrigierte Flusszeit (flow time corrected = FTc), die nicht zur Steuerung der Flüssigkeitsapplikation geeignet ist und bei laparoskopischen Eingriffen bisher nicht validiert wurde.¹⁸

Diesen vier neutralen Studien seit 2011 steht aber das Qualitätsmanagement (QM)-Projekt von Kuper et al. entgegen, bei dem die klinische Implementierung in drei britischen Zentren zu einer substantiellen Reduktion der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer führte.²³ Diese Daten führten dann auch zu einer gemeinsamen Empfehlung verschiedener staatlicher britischer Institutionen (Enhanced Recovery Partnership (ERP) zusammen mit der National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance (MTG3), dem National Health Service (NHS) Operating Framework 2012-13 und dem Department of Health Innovation, Health and Wealth Review 2011), dass der Gebrauch von Technologien für das intraoperative Flüssigkeitsmanagement unterstützt werden soll, um eine weitverbreitete Verwendung dieser Technologien innerhalb der NHS zu erzielen.⁶⁴ Die Daten der klinischen Implementierung des hämodynamischen Algorithmus an unserem Zentrum decken sich mit den Ergebnissen des britischen QM-Projekts und unterstreichen die klinische Umsetzbarkeit der Implementierung des ösophagealen Dopplers in der alltäglichen klinischen Praxis.

Die Studienlage zu alternativen Monitoring-Systemen hat sich durch zwischenzeitliche Publikationen ebenso verbreitert. So sind für die Verwendung der dynamischen Vorlastparameter zwei neue Studien publiziert worden, die eine mit einem positiven Effekt einer SVV-gesteuerten Flüssigkeitsgabe³¹ und eine zweite Studie, die nur eine tendenzielle Reduktion in den Komplikationsraten zeigte, aber bei nur 52 analysierten Patienten als nicht ausreichend gepowert angesehen werden sollte.³³

Für das LiDCO™plus-System sind für die intraoperative Verwendung seit 2011 zwei Studien publiziert worden, die keinen einheitlichen Benefit zeigen konnten^{40, 41} und für das LiDCO™rapid-System ist eine multizentrische Studie bei abdominal-chirurgischen Patienten damit konform ohne Benefit für die Interventionsgruppe publiziert worden.⁴⁴ Für das unkalibrierten Puls-Kontur-Verfahren ProAQT™-Monitoring konnte zwar multizentrisch eine Reduktion der postoperativen Komplikationen gezeigt werden, aber es fand sich keine Reduktion der Krankenhausverweildauer und es stellt bisher die einzige positive intraoperative Studie für dieses Monitoringsystem dar.³⁶

Daher ist die 2012 von uns publizierte Wahl der Schlagvolumen-Optimierung nach dem Frank-Starling-Prinzip mittels des ösophagealen Dopplers nach wie vor als angemessen zu beurteilen und geht einher mit den Empfehlungen der britischen Institutionen zur Reduktion der postoperativen Komplikationen und der

Krankenhausverweildauer.⁶⁴

Die Aussagen zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks mittels Vasopressoren und die perioperative Indikation positiv inotroper Substanzen zur Vermeidung eines Low-Output-Status sind seither nicht mit zusätzlichen Studien belegt worden.

Die zentrale Frage in Bezug auf das hämodynamische Monitoring ist die Indikationsstellung der Technologien bei den Patienten in Abhängigkeit der Komorbiditäten und der Schwere des operativen Eingriffs. Die Frage ergibt sich aus dem Aspekt, dass zum einen Studien einen substantiellen Effekt zeigten,²² andere hingegen keinen Benefit der Technologien aufwiesen.⁶⁵ Unsere retrospektiven Daten zeigen analog zu den früheren Studien zum ösophagealen Doppler bei ausgedehnten operativen Prozeduren mit einem hohen Risiko für postoperative Komplikationen einen positiven Effekt für die Patienten.²² Die neueren Studien hingegen wurden bei Patienten durchgeführt mit minimal-invasiven Vorgehen bzw. innerhalb eines klinischen, perioperativen Pfades mit Aspekten des ERAS-Konzeptes.^{14, 15, 17} Daraus ableitend sollte die Indikation für hämodynamisches Monitoring nicht bei jedem chirurgischen Patienten eingesetzt werden, sondern vielmehr ist die Indikation bei ausgedehnteren Eingriffen (Chirurgie mit einer 30-Tages-Mortalität > 1%, bei erwartetem Blutverlust > 500 ml, bei komplexeren abdominal-chirurgischen Eingriffen) und bei vorliegenden Komorbiditäten bzw. Patienten-Charakteristika bei Eingriffen mit mittlerem Risiko (Alter über 80 Jahre, vorliegende Diagnosen einer chronischen Herzinsuffizienz, stattgehabter Myokardinfarkt oder zerebral, ischämische Episoden oder Insulte oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) zu stellen.⁶⁴

b) Adaptationen der Behandlungsalgorithmen an die hämodynamischen Monitore und die Art der Chirurgie

Es findet sich in der Literatur eine breite Basis an Daten, dass eine Schlagvolumen-Optimierung anhand erweiterten hämodynamischen Monitorings eine Reduktion der postoperativen Komplikationen und der Krankenhausverweildauer bewirken kann.²² Die Studien sind fast ausnahmslos anhand des ösophagealen Doppler-Monitorings (ODM) durchgeführt worden. Diese Technologie misst mittels Ultraschall direkt die Geschwindigkeit der Erythrozyten in der Aorta descendes und bestimmt daraus das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (velocity-time-integral = stroke distance (deutsch: Schlagdistanz = SD)). Dieses ermöglicht die Berechnung des Schlagvolumens anhand eines Konversionsfaktors

basierend auf dem Alter, der Größe und dem Geschlecht der Patienten.¹³ Zwar ist bei dieser Methode die Annahme zur Konversion der Schlagdistanz zum Schlagvolumen mit einer Ungenauigkeit behaftet, aber diese Ungenauigkeit ist konstant für jeden Patienten und daher beruht die Therapie der Optimierung auf einer Messung der Änderung der Schlagdistanz vor und nach einer Flüssigkeitsgabe. Aufgrund dessen ist die Ungenauigkeit der Konversion der Schlagdistanz zum Schlagvolumen für die intraoperative Therapie nicht wesentlich und die Methode ist als eine direkte Messung der Hämodynamik anzusehen.^{6, 13}

Im Gegensatz dazu basieren andere Methoden der Schlagvolumenmessung auf indirekte Bestimmungen (z. B. Puls-Kontur-Analysen = PCA) oder sind mit einem hohen Aufwand verbunden und als diskontinuierlich anzusehen (z. B. der pulmonal-arterieller Katheter).⁸

Die PCA leiten aus Kurven-Charakteristika des arteriellen Blutdrucksignals einen Parameter ab, der dann zum Schlagvolumen kalibriert werden muss. Dazu ist bei den kalibrierten Verfahren die Durchführung eines Bolus einer Lithium- oder eines kalten Infusionslösung zur Bestimmung des Herzminutenvolumens über die Stewart-Hamilton-Gleichung notwendig. Bei den unkalibrierten Verfahren erfolgt die Konversion zur Bestimmung des Schlagvolumens über biometrische Daten.⁸

PCA sind in Bezug auf seine Messgenauigkeit und Präzision gut validiert³⁷⁻³⁹ und bieten den Vorteil, dass der Aufwand für die behandelnden Ärzte geringer ist, da Therapieentscheidungen im Gegensatz zum ODM keine aktive Optimierung des Signals erfordern. Der Nachteil ist aber, dass es sich um eine indirekte Bestimmung des Schlagvolumens aus dem arteriellen Blutdrucksignal handelt, bei dem der periphere vaskuläre Widerstand den Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem Fluss im Kreislauf determiniert.

Da für die Schlagvolumen-Optimierung positive Therapieeffekte gezeigt worden sind, ist die Frage, ob eine Schlagvolumen-Optimierung auf der Basis der PCA in gleicher Weise durchgeführt werden kann wie anhand des ODM.

Die Vergleichbarkeit der Schlagvolumenbestimmung zwischen dem ODM und den PCA muss daran gemessen werden, dass für eine Therapiesteuerung innerhalb eines zielgerichteten Algorithmus die Darstellung der hämodynamischen Veränderungen in gleicher Art und Weise dargestellt werden. Die Änderung des Schlagvolumens indiziert bei einem Abfall die Re-Indikation zur Flüssigkeitsgabe und bei Anstieg nach Gabe verifiziert es die Therapiemaßnahme.

Insofern ist es als sehr kritisch anzusehen, dass die Veränderungen des Schlagvolumens gemessen mit dem ODM sich nicht austauschbar zu den Veränderungen

in den Puls-Kontur-Verfahren zeigten. Das gilt in unseren Studien sowohl für das PiCCO™-System als auch das LiDCO™-System. Die Konsequenz aus diesen Daten darf aber nicht sein zu sagen, dass das PiCCO™- oder das LiDCO™-System uns klinisch nicht richtige Informationen bietet, sondern, dass die auf der Basis des ösophagealen Dopplers entwickelten Therapie-Algorithmen nicht auf das PCA übertragbar sind bzw. für diese Technologien Monitor-spezifische Algorithmen gefunden werden müssen.

Unterstützt werden unsere Daten durch die Arbeit von Nordström et al., die analog zu unseren Daten eine geringe Übereinstimmung der Verläufe der Messwerte zwischen dem ODM und einem LiDCO™-System fanden.⁶⁶ Eine multizentrische Studie mit einem Algorithmus zur Optimierung des Schlagvolumens mittels kolloidalen Boli auf der Basis des LiDCO™rapid-System konnte auch keinen klinischen Benefit der Interventionsgruppe zeigen.⁴⁴ Die Deutung dieser Studie wäre somit, dass der Algorithmus zur Optimierung des Schlagvolumens mittels kolloidalen Lösungen nicht auf das LiDCO™-System übertragbar ist und dass PCA mit einem alternativen Algorithmus die Hämodynamik optimieren sollte.

Dass die Austauschbarkeit des ODM-basierten Algorithmus auf andere Monitoring-Systeme nicht gegeben zu sein scheint, ist eine Limitierung des entwickelten hämodynamischen Algorithmus. Die Anwendung bei allen Arten von chirurgischen Eingriffen ist aber ebenso limitiert, da es für spezifische Eingriffe spezielle hämodynamische Erfordernisse gibt. So wäre eine Schlagvolumen-Optimierung bei leberchirurgischen Eingriffen mit einem sehr hohen Risiko für einen venösen Rückstau über die Lebervenen an die chirurgische Resektionsfläche verbunden.⁶⁷⁻⁶⁹

Um dieser Limitierung gerecht zu werden, haben wir den entwickelten hämodynamischen Algorithmus angepasst, so dass der Fluss im Kreislauf trotz einer restriktiven Flüssigkeitsgabe zur Vermeidung des venösen Rückstaus aufrechterhalten wird. Dieser Algorithmus ist der erste seiner Art in der Literatur und die Anwendung zeigte sich als klinisch gut umsetzbar und es fand sich kein gesteigerter Blutverlust aufgrund des venösen Rückstroms und der zentral-venöse Druck konnte gesenkt werden, ohne dass es zu einem ausgeprägten Abfall des Herzminutenvolumens kam.

In den zuletzt publizierten Studien zum ösophagealen Doppler wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer laparoskopischen Chirurgie unterzogen.^{14, 15, 17} Wenn man sich nur auf diese Studien bezieht und eine Meta-Analyse durchführt, zeigt sich kein Benefit durch die Verwendung des ODM im Vergleich zu standardmäßig behandelten Patienten.⁶⁵ Die Konsequenz aus diesen Daten sollte aber nicht sein, dass hämodynamisches Monitoring ohne zusätzlichen Wert in dieser Patientenpopulation sei, sondern vielmehr sollte es darlegen, dass für diese chirurgische Intervention der Algorithmus angepasst

werden sollte. Diese Anpassung sollte die speziellen hämodynamischen Erfordernisse des Kapnoperitoneums, der zum Teil extremen Lagerung der Patienten und der geringeren Blut- und Flüssigkeitsverluste gerecht werden, so dass in Analogie zu unserer Studie bei leberchirurgischen Eingriffen ein adaptierter Algorithmus klinisch verwendet werden kann.

Diese Daten belegen, dass die Verwendung des hämodynamischen Algorithmus an den verwendeten hämodynamischen Monitor angepasst werden muss und dass für spezielle hämodynamische Erfordernisse der chirurgischen Eingriffe durch die Modifikation des verwendeten Algorithmus zu einer sichereren Adaption der Therapieentscheidungen führen kann.

c) Effekte der intravenösen Infusionslösungen innerhalb eines zielgerichteten Behandlungsalgorithmus

Die perioperative Verwendung unbalancierter Infusionslösungen trägt das Risiko mit sich, dass durch die hohe Last an Natrium und Chlorid nicht nur direkt interstitielle Ödeme durch die perioperative Flüssigkeitstherapie eher entstehen,⁴⁵ sondern auch über die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems^{48, 49} in Verbindung mit der hyperchlorämische Azidose die renale Ausscheidung der Salzladung vermindert ist.^{45, 47, 49} Die negativen pathophysiologischen Konsequenzen der unbalancierten Infusionslösungen fanden sich bei gesunden Probanden.

Die negativen klinischen Konsequenzen wurden in kleinen verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt. Die Applikation unbalancierter Infusionslösungen war mit einem häufigeren, behandlungsbedürftigen Auftreten einer metabolischen Azidose und einer Hyperkaliämie sowie einem höheren Transfusionsbedarf assoziiert.^{50, 51}

In unserer Studie (Hipster-Studie) fanden wir bei dem Vergleich einer unbalancierten, kristalloiden Infusionslösung mit einer balancierten, kristalloiden-kolloidalen Infusionslösung, dass es in der Gruppe der unbalancierten, kristalloiden Infusionslösung zu einem Abfall des standardisierten Basenüberschusses und zu einem Anstieg der Chlorid-Konzentration kam. Weitergehende Analysen des Säure-Basen-Haushaltes zeigten, dass die höheren Chlorid- und Albumin-Konzentrationen für das Ergebnis wesentlich waren.

Auf der anderen Seite führte die Gabe der kristalloiden-kolloidalen im Vergleich zur kristalloiden Infusionslösung zu keinen hämodynamischen Unterschieden in Bezug auf die Menge der Infusionslösungen, den Schlagvolumen-Verlauf, des arteriellen Blutdrucks oder

in der Häufigkeit oder der Menge der Noradrenalin-Gaben.

Im Vergleich zu den bisherigen verblindeten, randomisierten, kontrollierten Studien zu unbalancierten Infusionslösungen konnten wir mit unserer Studie innerhalb eines Zielgerichteten Hämodynamik-Algorithmus die Ergebnisse der vorherigen Studien reproduzieren. Zusätzlich konnten wir aber auch aufgrund der hämodynamischen Stabilität, keinem Unterschied im Flüssigkeitsbedarf oder konsekutiver Anstiege des Laktatspiegels zum ersten Mal zeigen, dass die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes durch unbalancierte Infusionslösungen unabhängig von okkulten Hypo- oder Hypervolämien sind.

In einer weiteren Studie fanden wir aber bei dem Vergleich einer balancierten, kristalloiden mit einer balancierten, kolloidalen Infusionslösung innerhalb eines Zielgerichteten Hämodynamik-Algorithmus, dass die balancierte, kolloidale Infusionslösung mit einer besseren hämodynamischen Stabilität und weniger Transfusion von Frisch-Plasma-Präparaten assoziiert war.

Der Unterschied zwischen den beiden Studien war, dass wir in der einen Studie eine kristalloide mit einer kristalloiden-kolloidalen Infusionslösung bei einem chirurgischen Eingriff mit mittlerem Risiko und in der zweiten eine kristalloide mit einer kolloidalen Infusionslösung bei Hochrisiko-Chirurgie verglichen. Dementsprechend legt der Vergleich der Studien nahe, dass die Effekte der kristalloiden und kolloidalen Infusionslösung innerhalb eines Zielgerichteten Algorithmus von der Schwere des operativen Eingriffs abhängen. Ein Hinweis darauf ist, dass sich die Menge an applizierter Studienlösung innerhalb der ersten eineinhalb Stunden zwischen den Studiengruppen bei Hochrisiko-Chirurgie nicht unterschieden. Erst im Verlauf der Operation nach eineinhalb Stunden fand sich in der kristalloiden Gruppe ein steilerer Anstieg des Flüssigkeitsbedarfs und somit ein Unterschied der applizierten Mengen an kristalloider Studienlösung. Dieser Umstand könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Verwendung kristalloider und kolloidaler Infusionslösungen kontextsensitiv zu betrachten ist.

Parallel zur Hipster-Studie von uns fanden Senagore et al. keinen Unterschied zwischen einer kristalloiden und kolloidalen Infusionslösung gesteuert nach dem ODM bei einem Eingriff mit mittlerem Risiko.⁷⁰

Yates et al. verglichen eine balancierte kristalloide und eine balancierte kolloidale Infusionslösung innerhalb eines Zielgerichteten Hämodynamik Algorithmus bei Patienten, die sich einem kolorektalem Eingriff unterzogen.⁶³ Sie fanden zwar Unterschiede in den applizierten Flüssigkeitsmengen zwischen den Studiengruppen, aber keinen Unterschied in Bezug auf die postoperative Erholung der gastro-intestinalen Funktion, postoperative Komplikationsraten oder Krankenhausverweildauer. Im Gegensatz zu unseren beiden

Studien wurde in dieser Studie ein nicht validierter Algorithmus auf der Basis des LiDCO™rapid-Systems zur Steuerung der Studienlösungen verwendet. Es finden sich keine Studien, die darlegen, dass die hämodynamische Steuerung mittels des LiDCO™rapid-Systems in der Lage ist, das klinische Outcome nach abdominal-chirurgischen Eingriffen im Vergleich zu einem Standardmanagement der Hämodynamik zu verbessern. Unsere eigenen Studien zeigen (BalaFlow und LeberHämo), dass die hämodynamische Messungen mit dem ODM im Vergleich zu PCA nicht austauschbar sind. Des Weiteren zeigt sich in unserer Studie, dass Standardparameter der Hämodynamik nicht in der Lage waren, zwischen den hämodynamischen Effekten der kristalloiden und kolloidalen Infusionslösung zu unterscheiden.

Daher ist der Vergleich der kristalloiden und kolloidalen Infusionslösungen bei Yates et al. als problematisch anzusehen,⁶³ weil das Studienergebnis aufgrund der nicht-validierten hämodynamischen Steuerung nicht mit dem Ergebnis unserer Studie verglichen werden kann.

Da sich in intensivmedizinischen Studien bei Patienten mit einer Sepsis und einer renalen Dysfunktion häufiger nach der Gabe kolloidaler Infusionslösungen eine renale Beeinträchtigung fand als bei kristalloiden Lösungen⁵⁹⁻⁶¹ und sich in der perioperativen Medizin mit unserer Studie nur eine Studie findet, die positive hämodynamische Effekte fanden, wurde im Rahmen eines Verfahrens des Pharmako-Vigilanzausschuß für Risikobewertung (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Verwendung von Hydroxy-Ethyl-Stärke-haltigen Medikamenten auf die Therapie der Hypovolämie aufgrund einer akuten Blutung limitiert, in denen kristalloide Lösungen nicht zur hämodynamischen Stabilisierung ausreichen. Dabei sollten Hydroxy-Ethyl-Stärke-haltige Medikamente nicht länger als 24 Stunden appliziert werden und die Nierenfunktion sollte über mindestens 90 Tage überwacht werden (www.ema.europa.eu).

d) Perspektiven

Die Optimierung der hämodynamischen Therapie konnte im perioperativen Kontext positive Effekte auf das Outcome der Patienten in den letzten Jahren zeigen. Dennoch sind die postoperativen Komplikationsraten hoch und jede postoperative Komplikationen beeinträchtigt die Langzeitprognose der Patienten.⁵

Die bisherige Therapie basiert auf einer Optimierung des arteriellen und kardialen Anteils des Kreislaufs. Bisher nicht erfasst sind die Konsequenzen der Ziel-gerichteten,

hämodynamischen Therapie auf den venösen und mikrovaskulären Schenkel des Kreislaufs. Um für diese Anteile des Kreislaufs zur weiteren Senkung der postoperativen Komplikationen Therapieoptionen zu finden, müssen in einem ersten Schritt der venöse Rückstrom und die pathophysiologischen Einflussfaktoren der Mikroperfusion innerhalb eines Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus zur Optimierung der Makrohämodynamik charakterisiert werden.

Wir konnten zeigen, dass trotz einer optimierten makrohämodynamischen Therapie es zu perioperativen Veränderungen der mikrovaskulären Reagibilität kommt und dass das Ausmaß der Veränderung zur Krankenhausverweildauer assoziiert ist.⁷¹ Der nächste Schritt wäre nun aber auf mikrovaskulärer Ebene zu untersuchen, inwiefern die Ergebnisse metabolische oder endotheliale Veränderungen darstellen und wie es mit der Dichtigkeit der Gefäße, dem sogenannten Capillary leakage, aussieht.

Im venösen Anteil des Kreislaufs (inklusive Venen, Venolen und venöse Sinus) befindet sich 64 % des Blutvolumens, wohingegen sich in den Arterien nur 13 % und in den Arteriolen und Kapillaren nur 7 % des Blutvolumens befindet.⁷² Mit der Ziel-gerichteten Hämodynamik-Therapie erfassen wir kardiale und arterielle Parameter, aber inwiefern wir den venösen Anteil des Kreislaufs durch unsere Therapien beeinflussen, ist bisher unklar. Da der hohe intraoperative Flüssigkeitsbedarf in unserer Studie oft die Menge des Blutverlustes bei Weitem übersteigt, liegt die Vermutung nahe, dass sich das Blut in den venösen Kapazitätsgefäßen sammelt und sich der venöse Rückstrom im Rahmen des operativ-induzierten, inflammatorischen Traumas reduziert.

4. Zusammenfassung

Die hämodynamische Optimierung durch die Ziel-gerichtete Applikation von intravenösen Infusionslösungen stellt einen Eckpfeiler der Aufrechterhaltung der intraoperativen Homöostase zur Reduktion der postoperativen Komplikationen dar.

Es war das Ziel dieser Arbeit aus der Vielzahl an Studien in der Literatur einen Outcome-basierten, klinisch anwendbaren, international konsentierten hämodynamischen Algorithmus zu entwickeln. Aufgrund einer systematischen Literatursuche wurden folgende hämodynamische Ziele definiert: 1) Optimierung des Schlagvolumens nach dem Frank-Starling-Prinzip durch intravenöse Flüssigkeitsgaben, 2) Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks durch Vasopressoren und 3) Vermeidung eines kardialen Low-Output-Status unter $2,5 \text{ ml/min/m}^2$ durch positiv inotrope Medikamente.

Der entwickelte Algorithmus stellte die standardisierte Basis dar, innerhalb dessen es nun möglich war, die innerhalb des Algorithmus zu verwendeten Infusionslösungen und die hämodynamischen Monitoring-Systeme miteinander in klinischen Situationen zu vergleichen.

Der Vergleich einer unbalancierten, kristalloiden mit einer balancierten kristalloiden-kolloidalen Infusionslösung bei einem operativen Eingriff mit einem mittleren Risiko innerhalb des Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus zeigte, dass unbalancierte im Gegensatz zu den balancierten Infusionslösungen zu einem Abfall des standardisierten Basenüberschusses und zu einem Anstieg der Chlorid-Plasma-Spiegel führte. Da sich weder in Bezug auf die applizierten Flüssigkeitsmengen noch in Bezug auf die hämodynamische Stabilität Unterschiede zwischen den Gruppen fanden, ist die Veränderung nicht auf etwaige Unterschiede in der Gewebepfusionen, sondern als direkter Effekt der unbalancierten Infusionslösungen auf den Säure-Basen-Haushalt anzusehen.

Der Vergleich einer balancierten, kristalloiden und einer balancierten, kolloidalen Infusionslösung bei Hochrisiko-Chirurgie innerhalb des Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus zeigte, dass die kolloidale Infusionslösung mit einer besseren hämodynamischen Stabilität und einer geringen Menge an transfundierten Frisch-Plasma-Präparaten einherging.

Da sich die Unterschiede in Bezug auf den primären Endpunkt der Menge an infundierten Studienlösung erst im Verlauf der Hochrisiko-Operation zeigten, stellen die

Studien im Vergleich dar, dass die Unterschiede zwischen der kristalloiden und der kolloidalen Infusionslösung als kontextsensitiv anzusehen sind.

Die zur Optimierung des Schlagvolumens zu verwendeten hämodynamischen Monitoring-Systeme wurden innerhalb des Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus daraufhin verglichen, wie klinisch valide sie hämodynamische Veränderungen als Grundlage der Therapieoptimierung innerhalb eines Algorithmus widerspiegeln. Dabei zeigte sich, dass die Monitore nicht austauschbar sind und die für den ösophagealen Doppler validierten Algorithmen für die Verwendung anderer Monitoring-System modifiziert werden sollten.

Eine Adaptation des Ziel-gerichteten Hämodynamik-Algorithmus an die unterschiedlichen Bedürfnisse der operativen Eingriffe untersuchten wir in einer Studie bei leberchirurgischen Interventionen. Eine Optimierung des Schlagvolumens nach dem Frank-Starling-Prinzip würde bei Leberchirurgie durch den venösen Rückstrom aus dem rechten Vorhof zu massiven Blutungen führen. Durch die Adaptation des Algorithmus erzielten wir, dass Flüssigkeitsgaben restriktiv appliziert wurden und bei einem aufrechterhaltenen kardiozirkulatorischen Fluss massive Blutungen an der Resektionsfläche der Leber nicht auftraten.

Trotz positiver Effekte der Ziel-gerichteten hämodynamischen Therapien erleiden die Patienten nach wie vor entsprechend dem operativen Risiko hohe postoperative Komplikationsraten. Aufgrund der Untersuchung der mikrovaskulären Reagibilität fanden sich pathologische Veränderung auf Gewebeebene, die zum postoperativen Organversagen und der Krankenhausverweildauer assoziiert waren.

Zukünftige Studien sollten darauf ausgerichtet sein, die Veränderungen der mikrovaskulären Reagibilität sowie den bisher nicht untersuchten venösen Schenkel des Kreislaufs näher zu untersuchen, um Therapieoptionen in diesen Anteil des Kreislaufs für eine weitere Senkung der postoperativen Komplikationen zu ermöglichen.

Literaturangaben

- 1 Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; **372**: 139-44
- 2 Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; **380**: 1059-65
- 3 Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive care medicine* 2012; **38**: 1647-53
- 4 Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *The New England journal of medicine* 2009; **361**: 1368-75
- 5 Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Annals of surgery* 2005; **242**: 326-41; discussion 41-3
- 6 Toubekis E, Feldheiser A, Erb J, et al. [Monitoring of perioperative fluid management in children]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2007; **42**: 644-54
- 7 Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive care medicine* 1997; **23**: 276-81
- 8 Wittkowski U, Spies C, Sander M, Erb J, Feldheiser A, von Heymann C. [Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]. *Anaesthetist* 2009; **58**: 764-78, 80-6
- 9 Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *British journal of anaesthesia* 2013; **111**: 535-48
- 10 Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; **112**: 1392-402
- 11 Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Critical care medicine* 2009; **37**: 2079-90
- 12 Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of anaesthesia* 2009; **103**: 637-46
- 13 Turner MA. Doppler-based hemodynamic monitoring: a minimally invasive alternative. *AACN Clin Issues* 2003; **14**: 220-31
- 14 Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *British journal of anaesthesia* 2012; **109**: 191-9
- 15 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. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 53-62

- 16 McKenny M, Conroy P, Wong A, et al. A randomised prospective trial of intra-operative oesophageal Doppler-guided fluid administration in major gynaecological surgery. *Anaesthesia* 2013; **68**: 1224-31
- 17 Srinivasa S, Taylor MH, Singh PP, Yu TC, Soop M, Hill AG. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *The British journal of surgery* 2013; **100**: 66-74
- 18 Singer M. The FTc is not an accurate marker of left ventricular preload. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 1089; author reply 91
- 19 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. *Br J Surg* 2006; **93**: 1069-76
- 20 Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 634-42
- 21 Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care* 2011; **15**: R226
- 22 Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009; **96**: 331-41
- 23 Kuper M, Gold SJ, Callow C, et al. Intraoperative fluid management guided by oesophageal Doppler monitoring. *BMJ* 2011; **342**: d3016
- 24 Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; **130**: 423-9
- 25 Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997; **315**: 909-12
- 26 Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002; **88**: 65-71
- 27 Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; **97**: 820-6
- 28 Pillai P, McEleavy I, Gaughan M, et al. A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the effect of Doppler optimized intraoperative fluid management on outcome following radical cystectomy. *The Journal of urology* 2011; **186**: 2201-6
- 29 Zakhaleva J, Tam J, Denoya PI, Bishawi M, Bergamaschi R. The impact of intravenous fluid administration on complication rates in bowel surgery within an enhanced recovery protocol: a randomized controlled trial. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2013; **15**: 892-9
- 30 Zwiener U, Hoyer D, Wicher C, Hardraht H. [Autonomic functions in healthy probands. Autonomic control of the cardiovascular system and lung function and their coordination]. *Internist (Berl)* 2002; **43**: 1041-6, 9-50, 53-4
- 31 Ramsingh DS, Sanghvi C, Gamboa J, Cannesson M, Applegate RL, 2nd. Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to

- moderate risk patients: a randomized controlled trial. *Journal of clinical monitoring and computing* 2013; **27**: 249-57
- 32 Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Critical care* 2010; **14**: R118
 - 33 Scheeren TW, Wiesenack C, Gerlach H, Marx G. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *Journal of clinical monitoring and computing* 2013; **27**: 225-33
 - 34 Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; **11**: R100
 - 35 Szakmany T, Toth I, Kovacs Z, et al. Effects of volumetric vs. pressure-guided fluid therapy on postoperative inflammatory response: a prospective, randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2005; **31**: 656-63
 - 36 Salzwedel C, Puig J, Carstens A, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Critical care* 2013; **17**: R191
 - 37 Costa MG, Della Rocca G, Chiarandini P, et al. Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive care medicine* 2008; **34**: 257-63
 - 38 Missant C, Rex S, Wouters PF. Accuracy of cardiac output measurements with pulse contour analysis (PulseCO) and Doppler echocardiography during off-pump coronary artery bypass grafting. *European journal of anaesthesiology* 2008; **25**: 243-8
 - 39 Pittman J, Bar-Yosef S, SumPing J, Sherwood M, Mark J. Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Critical care medicine* 2005; **33**: 2015-21
 - 40 Bartha E, Arfwedson C, Imnell A, Fernlund ME, Andersson LE, Kalman S. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *British journal of anaesthesia* 2013; **110**: 545-53
 - 41 Bisgaard J, Gilsaa T, Ronholm E, Toft P. Haemodynamic optimisation in lower limb arterial surgery: room for improvement? *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2013; **57**: 189-98
 - 42 Harten J, Crozier JE, McCreath B, et al. Effect of intraoperative fluid optimisation on renal function in patients undergoing emergency abdominal surgery: a randomised controlled pilot study (ISRCTN 11799696). *Int J Surg* 2008; **6**: 197-204
 - 43 Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005; **9**: R687-93
 - 44 Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014; **311**: 2181-90
 - 45 Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148

- on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of surgery* 2012; **256**: 18-24
- 46 Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clinical science* 2001; **101**: 173-9
- 47 Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clinical science* 2003; **104**: 17-24
- 48 Drummer C, Gerzer R, Heer M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *The American journal of physiology* 1992; **262**: F744-54
- 49 Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2010; **38**: 464-70
- 50 O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1518-24, table of contents
- 51 Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001; **93**: 817-22
- 52 Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Annals of surgery* 2012; **255**: 821-9
- 53 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012; **308**: 1566-72
- 54 McCluskey SA, Karkouti K, Wijesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesthesia and analgesia* 2013; **117**: 412-21
- 55 Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney international* 2014
- 56 Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *The New England journal of medicine* 2013; **369**: 1243-51
- 57 Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 1030-8
- 58 Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesthesia and analgesia* 2003; **96**: 611-7, table of contents
- 59 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch

- resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2008; **358**: 125-39
- 60 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2012; **367**: 124-34
- 61 Myburgh JA, Finfer S, Billot L. Hydroxyethyl starch or saline in intensive care. *The New England journal of medicine* 2013; **368**: 775
- 62 Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 2014; **112**: 25-34
- 63 Yates DR, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJ. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *British journal of anaesthesia* 2014; **112**: 281-9
- 64 Mythen MG, Swart M, Acheson N, et al. Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership. *Perioper Med (Lond)* 2012; **1**: 2
- 65 Srinivasa S, Lemanu DP, Singh PP, Taylor MH, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of oesophageal Doppler-guided fluid management in colorectal surgery. *The British journal of surgery* 2013; **100**: 1701-8
- 66 Nordstrom J, Hallsjo-Sander C, Shore R, Bjerne 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**: 374-80
- 67 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**: 162-7
- 68 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**: 1058-60
- 69 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**: 1036-41
- 70 Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, Kim D, Dujovny N, Hoedema R. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum* 2009; **52**: 1935-40
- 71 Feldheiser A, Hunsicker O, Kaufner L, et al. Dynamic muscle O2 saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2015; **accepted for publication**
- 72 Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008; **108**: 735-48

Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia Spies, die mir die Bearbeitung dieses spannenden Themas ermöglichte, mich stets bei der Umsetzung von Ideen unterstützt und mir immerzu ausgezeichnete Rahmenbedingungen für wissenschaftliches Arbeiten bietet. Vor allem aber auch unsagbaren Dank für die Vision in der Forschung und den Aspekt, dass unsere Patienten im Mittelpunkt dieses Habilitationsvorhabens gestanden haben.

Zu klinischer Forschung benötigt es ein großes Team, daher lieben Dank den Studienteams der BalaCriCo-, LeberHämo-, Hipster- und Phydelio-Studie, sowie den gynäkologischen Kooperationspartnern und dem Team der experimentellen Herzinsuffizienz für die tolle Zusammenarbeit.

Ich möchte aber auch den zahlreichen klinisch-tätigen Kollegen, ärztlicher- und pflegerischerseits für die Unterstützung und die exzellente klinische Zusammenarbeit danken, durch die diese Arbeit erst möglich wurde.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Wernecke für die enge Zusammenarbeit, Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Analysen.

Vor allem aber möchte ich meinen mir lieben Menschen („Mis seres queridos“) an meiner Seite danken, dass sie mich unterstützt und motiviert und auch vielfach korrigiert haben und gerade in den nicht leichten Zeiten da waren und da sein werden.

Meiner ganzen Familie eine Dicke Umarmung als Dankeschön und ich hoffe, unsere Eltern wären stolz auf uns.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den

Unterschrift

.....

.....