

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

DISSERTATION

**Erfassung der Veränderungen des Schlagvolumens im Rahmen
einer intraoperativen, zielgerichteten Hämodynamiktherapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Oliver Hunsicker

aus Saarbrücken

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt	3
2. Abstract	4
3. Eidesstattliche Versicherung	5
4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge SM)	6
5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	7
6. Lebenslauf	17
7. Komplette Publikationsliste	18
8. Danksagung.....	20

1. Abstrakt

Hintergrund: Für ein intraoperatives zielgerichtetes Management der Hämodynamik mittels des ösophagealen Doppler-Monitors (ODM, CardioQ-ODMTM) konnte eine Reduktion der postoperativen Komplikationen gezeigt werden. Das zielgerichtete Management zielt auf eine Optimierung des kardiovaskulären Flusses ab und basiert auf der Messung des Schlagvolumens. Neben dem ODM stehen jedoch noch zahlreiche andere Monitoringverfahren zur Erfassung des Schlagvolumens zur Verfügung, welche zu einem Großteil auf der Analyse der arteriellen Blutdruckkurve beruhen. Das Ziel der Studie war den ODM mit einem Hämodynamikmonitor, basierend auf einer kalibrierten Pulskonturanalyse (PCA, PiCCO2TM), hinsichtlich der Übereinstimmung der Schlagvolumenänderung nach einer Volumengabe innerhalb eines zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus bei nicht-kardiochirurgischen Patienten zu untersuchen.

Methoden: Die Daten wurden prospektiv bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom zur Tumorreduktionsoperation erhoben. Während der Operation wurden Volumenboli gemäß des zielgerichteten hämodynamischen Algorithmus verabreicht. Die Monitore wurden hinsichtlich ihrer intrinsischen Präzision und der Übereinstimmung von Schlagvolumenänderungen (Trending) evaluiert. Klinische Charakteristika, die mit dem Trending assoziiert sind, wurden mittels einer erweiterten Regressionsanalyse untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 762 Volumenboli bei 41 Patientinnen verabreicht, sodass 1524 Messpaare in die Analyse gingen. Die Präzision des ODM und der PCA war nicht unterschiedlich (5.7% vs. 6.0%, $P=0.80$). Die Polaranalyse zeigte eine schlechte Übereinstimmung des Trendings mit einer Winkelabweichung von -7.1° , Grenzen der Winkelabweichung von -58.1° bis 43.8° und einer Winkelkonkordanzrate von 67.8%. Die Noradrenalindosis [skaliert $0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$] (adjustierte Odds Ratio (OR) 0.606 [95%-CI: 0.404-0.910]; $P=0.016$) und die Änderung des arteriellen Mitteldrucks unter Volumengabe [skaliert 10%] (OR 0.733 [95%-CI: 0.635-0.845]; $P<0.001$) waren zum Trending zwischen ODM und PCA assoziiert, während es keinen Zusammenhang zur Art der verabreichten intravenösen Infusionslösung gab.

Schlussfolgerung: Trotz einer vergleichbaren intrinsischen Präzision sind ODM und PCA hinsichtlich der Messung von Schlagvolumenänderungen nach Volumengabe innerhalb eines zielgerichteten Algorithmus nicht austauschbar. Das Maß der Austauschbarkeit nahm mit einer höheren Noradrenalindosis und größeren Änderung des arteriellen Mitteldrucks unter Volumengabe ab.

2. Abstract

Background: The use of a goal-directed haemodynamic management guided by the oesophageal Doppler monitor (ODM, CardioQ-ODM™) has been shown to reduce postoperative complications. The goal-directed management aims at increasing circulatory flow and is based on measurements of stroke volume. However, except for the ODM, further haemodynamic monitors are available to measure stroke volume while most of them rely on arterial pressure waveform assessment. In this regard, we aimed to compare the oesophageal Doppler monitor (ODM, CardioQ-ODM™) with a calibrated pulse-contour analysis (PCA, PiCCO₂™) regarding stroke volume changes after volume administration within a goal-directed haemodynamic algorithm during non-cardiac surgery.

Methods: The data were prospectively obtained in patients undergoing multivisceral cytoreductive surgery due to ovarian cancer. During surgery, fluid challenges were performed according to the goal-directed haemodynamic algorithm guided by the ODM. The ODM and PCA were compared with respect to precision and trending. Extended regression analysis was used to investigate clinical characteristics being associated with trending.

Results: A total of 1524 paired measurements were analysed according to 762 fluid challenges performed in 41 patients. Precision of ODM and PCA was similar (5.7% vs. 6.0%, $P=0.80$). Polar Plot analysis showed a poor trending between ODM and PCA with an angular bias of -7.1° , radial limits of agreement of -58.1° to 43.8° and an angular concordance rate of 67.8%. Regression analysis revealed that dose of norepinephrine [scaled $0.1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$] (adjusted Odds ratio (OR) 0.606 [95%-CI: 0.404-0.910]; $P=0.016$) and changes in mean arterial pressure to a fluid challenge [scaled 10%] (adjusted OR 0.733 [95%-CI: 0.635-0.845]; $P<0.001$) were related with trending between both monitors, whereas there was no association found with respect to type of intravenous solution.

Conclusions: In spite of a similar precision, ODM and PCA were not interchangeable with respect to measure stroke volume changes within a goal-directed haemodynamic algorithm. Increasing norepinephrine levels and greater changes of mean arterial pressure to a fluid challenge were associated with a decrease of interchangeability between ODM and PCA.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Oliver Hunsicker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Erfassung der Veränderungen des Schlagvolumens im Rahmen einer intraoperativen, zielgerichteten Hämodynamiktherapie**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Feldheiser A,* **Hunsicker O**,* Krebbel H, et al. 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**: 822-31

* **Geteilte Erstautorenschaft**

Beitrag im Einzelnen:

Hunsicker O: Datenerhebung; Konzept zur Analyse und Auswertung der Daten; Statistische Analyse mit Erarbeitung der statistischen Methoden und deren Programmierung in R (R-Project for Statistical Computing); Interpretation der Daten; Erstellung des Manuskript; Kritische Durchsicht und Revision des Manuskript.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Stand: 23.06.2015

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

23.06.15 14:07

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]



2014 JCR Science Edition

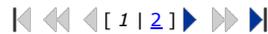
Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories ANESTHESIOLOGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 30)



Page 1 of 2

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	ANESTHESIOLOGY	0003-3022	23780	5.879	5.794	1.447	235	9.7	0.03807	1.885
<input type="checkbox"/>	2	PAIN	0304-3959	31705	5.213	6.241	1.239	284	9.6	0.05075	2.162
<input type="checkbox"/>	3	BRIT J ANAESTH	0007-0912	14259	4.853	4.691	1.288	229	7.8	0.02513	1.357
<input type="checkbox"/>	4	PAIN PHYSICIAN	1533-3159	2590	3.542	3.454	0.770	100	4.3	0.00690	0.915
<input type="checkbox"/>	5	ANESTH ANALG	0003-2999	21632	3.472	3.454	1.244	279	8.9	0.03087	1.012
<input type="checkbox"/>	6	ANAESTHESIA	0003-2409	6644	3.382	2.881	1.993	140	8.5	0.00919	0.753
<input type="checkbox"/>	7	REGION ANESTH PAIN M	1098-7339	2984	3.089	3.061	0.450	80	6.9	0.00590	0.868
<input type="checkbox"/>	8	J NEUROSURG ANESTH	0898-4921	1186	2.990	2.320	0.512	43	6.6	0.00198	0.538
<input type="checkbox"/>	9	EUR J ANAESTH	0265-0215	2849	2.942	2.423	0.944	72	6.1	0.00601	0.689
<input type="checkbox"/>	10	EUR J PAIN	1090-3801	5015	2.928	3.508	0.720	150	5.7	0.01441	1.235
<input type="checkbox"/>	11	CAN J ANESTH	0832-610X	4222	2.527	2.521	0.536	110	>10.0	0.00624	0.795
<input type="checkbox"/>	11	CLIN J PAIN	0749-8047	4984	2.527	2.965	0.554	130	7.7	0.00986	1.025
<input type="checkbox"/>	13	PAIN PRACT	1530-7085	1276	2.361	2.485	0.641	103	4.3	0.00373	0.723
<input type="checkbox"/>	14	ACTA ANAESTH SCAND	0001-5172	5761	2.322	2.399	0.470	149	8.8	0.01055	0.799
<input type="checkbox"/>	15	MINERVA ANESTESIOLOGIA	0375-9393	1821	2.134	1.847	0.722	108	4.0	0.00511	0.506
<input type="checkbox"/>	16	J CLIN MONIT COMPUT	1387-1307	821	1.985	1.347	0.389	72	5.8	0.00165	0.360
<input type="checkbox"/>	17	CURR OPIN ANESTHESIOLOGY	0952-7907	1856	1.979	2.181	0.284	95	5.1	0.00584	0.707
<input type="checkbox"/>	18	PEDIATR ANESTH	1155-5645	3616	1.850	2.121	0.602	171	6.2	0.00673	0.545
			0959-								

5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

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

6. Lebenslauf

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

7. Komplette Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge:

1. Feldheiser A, **Hunsicker O**, Weimann A, et al. Diagnostic value of intraoperative diuresis and plasma NGAL for AKI after major non-cardiac surgery in patients treated within an intraoperative goal-directed haemodynamic algorithm. Submitted to *BMC Anesthesiology*
2. **Hunsicker O**, Toubekis E, Adolphs N, et al. Assessment of hemodynamics with esophageal Doppler in a 3-yr-old child with crouzon syndrome undergoing major craniofacial surgery. Submitted to *Pediatric Anesthesia*
3. 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. Accepted by *Rev Esp Anesthesiol Reanim*.
4. Feldheiser A, Pavlova V, Weimann K, **Hunsicker O**, et al. Haemodynamic Optimization by Oesophageal Doppler and Pulse Power Wave Analysis in Liver Surgery: A Randomised Controlled Trial. Accepted by *PLOS ONE* - 3.23 Impact Factor
5. **Hunsicker O**, Scott MJ, Miller TE, et al. Gastrointestinal morbidity as primary outcome measure in studies comparing crystalloid and colloid within a goal-directed therapy. *Br J Anaesth* 2015; 114: 160-2 - 4.85 Impact Factor
6. Feldheiser A, **Hunsicker O**, Krebbel H, et al. Oesophageal Doppler and calibrated pulse contour analysis are not interchangeable within a goal-directed haemodynamic algorithm in major gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 822-31 - 4.35 Impact Factor
7. **Hunsicker O**, Feldheiser A, Wernecke KD, et al. Assessment of agreement and trending between haemodynamic monitors is still challenging. *Intensive Care Med* 2014; 40: 767 - 5.54 Impact Factor
8. **Hunsicker O**, Francis RC. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: how to guide fluid therapy? *Crit Care* 2012; 16: 464; author reply - 4.71 Impact Factor

Posterpräsentationen:

1. **Hunsicker O**, Feldheiser A, Heinig S, et al. Assessment of perioperative endothelial leakage with venous occlusion plethysmography in extensive high-risk non-cardiac surgery. ESA – Euroanaesthesia 2015 Berlin.
2. **Hunsicker O**, Toubekis E, Adolphs N, et al. Assessment of haemodynamics with oesophageal Doppler in a 3-yr-old child with crouzon syndrome undergoing major craniofacial surgery. ESA – Euroanaesthesia 2015 Berlin.
3. **Hunsicker O**, Feldheiser A, Pavlova V, et al. Konfirmation der Volumenantwort auf die

intravenöse Gabe von Infusionslösungen innerhalb eines intraoperativen, zielgerichteten Volumenalgorithmus. HAI – Hauptstadtanaesthesie Kongress 2012 Berlin.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich ganz herzlich Frau Prof. Dr. Claudia Spies danken, die das Thema formulierte, die formalen und inhaltlichen Kriterien mit mir und Herrn Dr. Feldheiser erarbeitete, im Rahmen der „Enhanced Recovery After Surgery“ Gruppe den zielgerichteten Algorithmus international konsentiert, die durch zahlreiche Diskussionen und Beiträge diese Arbeit verbesserte, mir die Rahmenbedingungen für diese wissenschaftliche Arbeit ermöglichte und die finale Arbeit korrigierte.

Herrn Dr. Aarne Feldheiser verdanke ich eine spannende und vor allem lehrreiche Zeit. Seine ständige Inspiration und unermüdliche Tatkraft waren unverzichtbar auf diesem Weg. Durch seine hervorragende Betreuung wurde diese Arbeit erst möglich, insbesondere hat er mich aufgrund seiner bisherigen klinischen Kompetenz bei der Datenerhebung und Interpretation der Ergebnisse angeleitet und unterstützt, sowie meine verschiedenen Versionen der Arbeit korrigiert.

Dem BalaCriCo Team möchte ich für die tolle Zusammenarbeit danken.

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

Meinen Eltern Gabriele und Werner schließlich danke ich für die unermüdliche Unterstützung und Förderung auf meinem Weg.

Mein besonderer Dank gilt Annegret, die mir auf besondere Weise Kraft zu geben vermag. Ohne sie wäre ich nicht der, der ich heute bin.